

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1539 号	氏名	神田 将哉
審査委員	主査 金山 博臣 副査 滝沢 宏光 副査 岩佐 武		

題目 Discovery of preventive drugs for cisplatin-induced acute kidney injury using big data analysis

(ビッグデータ解析を用いたシスプラチン誘発急性腎障害に対する予防薬の探索)

著者 Masaya Kanda, Mitsuhiro Goda, Akiko Maegawa, Toshihiko Yoshioka, Ami Yoshida, Koji Miyata, Fuka Aizawa, Takahiro Niimura, Hirofumi Hamano, Naoto Okada, Takumi Sakurada, Masayuki Chuma, Kenta Yagi, Yuki Izawa-Ishizawa, Hiroaki Yanagawa, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa
 令和4年7月発行 Clinical and Translational Science 第15巻第7号1664ページから1675ページに発表済
 (主任教授 石澤 啓介)

要旨 シスプラチンは、多くのレジメンにキードラッグとして組み込まれている抗がん剤であるが、腎障害や悪心・嘔吐など様々な副作用があることが知られている。中でも腎障害は、シスプラチンの用量制限毒性の一つであり、治療強度の維持のため、シスプラチン投与時は腎機能を悪化させないことが非常に重要であり、新しい予防法の確立が求められている。

申請者らは、臨床応用の可能性が高いシスプラチン誘発腎障害予防薬候補を探索する目的で、創薬支援 AI、遺伝子発現データベースである Library of Integrated Network-based Cellular Signature

(LINCS) 及び有害事象自発報告データベースである Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) を用いて解析を行った。さらに予防薬候補の有効性の検証及び作用機序解明のため基礎実験を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 創薬支援 AI である Cascade Eye を用いて、シスプラチン誘発腎障害の促進に関する遺伝子 7 個と抑制に関連する遺伝子 13 個を同定した。
- 2) 同定した遺伝子に着目し、LINCS を用いてシスプラチン誘発腎障害による遺伝子発現パターンと相対的な発現パターンを有する薬剤を探索した結果、10 個の既存承認薬を予防薬候補として抽出した。
- 3) FAERS による解析を行なった結果、フェノフィブラートがシスプラチン誘発腎障害を抑制する可能性の高い既存承認薬として同定された。
- 4) シスプラチン誘発腎障害モデルマウスにおいて、フェノフィブラートはシスプラチンによるクレアチニンクリアランスの低下及び近位尿細管障害を有意に改善した。
- 5) ヒト近位尿細管細胞において、フェノフィブラートはシスプラチンによる細胞障害を抑制し、その作用は peroxisome proliferator-activated receptor α 阻害薬でキャンセルされた。

以上の結果から、フェノフィブラートはシスプラチン誘発腎障害の予防薬となる可能性が示唆された。本研究成果は、抗がん剤の副作用に対する新たな治療法につながり得る知見であり、その臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。