

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1587 号	氏名	吉岡 俊彦
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 岩佐 武 副査 北村 嘉章		

題目 Valproic acid treatment attenuates cisplatin-induced kidney injury by suppressing proximal tubular cell damage

(バルプロ酸投与は近位尿細管障害を抑制することによりシスプラチン誘発腎障害を抑制する)

著者 Toshihiko Yoshioka, Mitsuhiro Goda, Masaya Kanda, Sayuri Itobayashi, Yugo Sugimoto, Yuki Izawa-Ishizawa, Kenta Yagi, Fuka Aizawa, Koji Miyata, Takahiro Niimura, Hirofumi Hamano, Takumi Sakurada, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa

2023年9月12日発行

Clinical and Translational Science に Online で先行発表済み

DOI: 10.1111/cts.13638

(主任教授 石澤 啓介)

要旨 シスプラチンは多くのがん化学療法レジメンでキードラッグとして使用されているが、腎障害、悪心・嘔吐など様々な副作用を起こすことが問題となっている。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、新しい予防法の開発が求められている。

申請者らは、シスプラチン誘発腎障害予防薬としてのバルプロ酸 (Sodium valproate : VPA) の有効性と作用機序を明らかにすることを目的とし、医療ビッグデータ解析、シスプラチン誘発

腎障害モデルマウスおよび細胞株を用いて検討を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 医薬品副作用自発報告データベースである **VigiBase** による解析を行った結果、シスプラチン使用患者のうち、**VPA** 服用患者は急性腎障害の報告オッズ比が 1 より小さいことが明らかとなった。
- 2) シスプラチン誘発腎障害モデルマウスにおいて、クレアチニンクリアランス、尿中アルブミン/尿中クレアチニン比及び組織学的評価は、シスプラチン投与により有意に悪化し、**VPA** を併用することで有意に改善した。
- 3) ヒト近位尿細管細胞において、シスプラチンによる細胞障害は **VPA** により有意に抑制された。
- 4) モデルマウスの腎臓及びヒト近位尿細管細胞において、近位尿細管細胞障害マーカー、炎症性サイトカイン及びアポトーシス誘導マーカーの **mRNA** 発現量は、シスプラチン投与により上昇し、**VPA** を併用することで有意に低下した。

以上の結果から、**VPA** は近位尿細管細胞障害の抑制を介して、シスプラチンによる腎障害を抑制す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。