

論 文 内 容 要 旨

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 年発行の *Clinical and Translational Science* に掲載予定

内容要旨

シスプラチンは、多くの悪性固形腫瘍に対する化学療法に用いられる白金製剤である。肺がん、子宮頸がん、頭頸部がんなど様々な固形がんに対して適応があり、多くのレジメンでキードラッグとして用いられている。一方で、腎障害、悪心・嘔吐、聴覚障害など様々な副作用を起こすことが臨床上問題となっている。その中でも、シスプラチン投与患者の約 30% に発症すると言われているシスプラチン誘発腎障害は、シスプラチンの投与量に影響を与える用量規制毒性である。現在、シスプラチン誘発腎障害の予防として、大量輸液による水分負荷や利尿薬等が用いられているが、腎障害を完全に防ぐことはできないことから、新しい予防法の確立が求められている。

申請者は、臨床応用可能性の高いシスプラチン誘発腎障害予防薬として、バルプロ酸ナトリウム (VPA) に着目した。VPA は抗てんかん薬として使用される医薬品であるが、腎保護作用や様々ながんに対する抗腫瘍効果を有することが報告されており、シスプラチン誘発腎障害予防薬として有用である可能性が考えられる。そこで、本研究では、シスプラチン誘発腎障害予防薬としての VPA の有効性と作用機序を明らかとすることを目的とした。

World Health Organization が管理する医薬品副作用報告データベースである VigiBase を用いた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を用いた動物実験および細胞株を用いて、シスプラチン誘発腎障害に対する VPA 投与の効果を評価した。VigiBase を用いた医療ビッグデータ解析の結果、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

様式(8)

より小さいことが明らかとなった。シスプラチン投与 72 時間後において、腎機能障害の指標であるマウス血清尿素窒素、クレアチニンクリアランス、糸球体障害の指標である尿中アルブミン/尿中クレアチニン比が有意に悪化した。また、腎臓の組織学的評価から腎臓全体の障害が確認された。さらに、遺伝子発現解析を行った結果、シスプラチン投与 72 時間後では、近位尿細管細胞マーカーである kidney injury molecule-1 (Kim-1)、Lipocalin-2 および炎症性サイトカインである interleukin (IL)-1 β 、IL-6 及び tumor necrosis factor- α の mRNA 発現量の上昇が確認された。一方で 24 時間後では、Kim-1 のみの有意な上昇が認められた。シスプラチンと VPA の併用群では、それらが有意に改善されることが明らかとなった。

シスプラチンの体内動態に対する VPA の影響を検討した結果、シスプラチンの腎臓及び血液中の蓄積量に VPA 処置による影響は見られなかった。次に、ヒト近位尿細管細胞である HK2 細胞およびヒト糸球体上皮細胞である PODO 細胞を用いて、シスプラチン誘発細胞障害に対する VPA の有効性を検討した。シスプラチン処置により、どちらの細胞も細胞生存率の有意な低下が見られた。一方で、VPA 併用は PODO 細胞の細胞生存率には影響を与えなかったが、HK2 細胞において、シスプラチンによる細胞生存率の低下が VPA 併用により抑制される結果が得られた。このことから、VPA はシスプラチンによる近位尿細管細胞障害を抑制することで、腎障害抑制効果を有する可能性が示唆された。

さらに、アポトーシスマーカーである Bax/Bcl-2 や FOXO3 の mRNA 発現量変化についても検討を行った。シスプラチン処置により各種アポトーシスマーカーの有意な増加が見られたが、VPA 併用によりそれらは有意に抑制された。これらのことから、VPA は近位尿細管細胞の障害を抑制することで、シスプラチンによるアポトーシス、炎症および腎臓全体の障害を抑制することが明らかとなった。

以上の結果から、VPA はシスプラチン誘発腎障害に対して、有効な予防薬になりうる可能性が示唆された。