

令和元年6月27日現在

機関番号：37409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01447

研究課題名（和文）シスプラチン腎症に対する温熱プレコンディショニングの効果

研究課題名（英文）Effects of thermal preconditioning on cisplatin nephropathy

研究代表者

岩下 佳弘（Iwashita, Yoshihiro）

熊本保健科学大学・保健科学部・講師

研究者番号：70623510

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：多種の悪性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示すシスプラチン（CDDP）は、一方で、副作用として容量依存性に急性腎障害を誘発する。我々は、慢性腎臓病モデルマウスに対する温和な温熱刺激の反復が、尿細管を主とした腎保護効果を示すことを報告してきた。本研究では、CDDP投与前の温和な温熱刺激（Mild systemic thermal preconditioning, MSTP）がシスプラチン腎症を軽減できるか検討した。その結果、CDDP投与によるクレアチニン値の上昇や腎組織学的に認められた尿細管上皮の脱落、嚢胞性拡大などは軽減され、CDDP投与前のMSTPは腎障害軽減に有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在においてもシスプラチンは優れた抗がん剤として、様々ながん治療に用いられている。しかし、腎障害などの副作用のため使用量が制限されている。古来から病気の治療などに活用されてきた温熱をシスプラチンを投与前のプレコンディショニングとして活用することで、副作用を軽減できる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Cisplatin (CDDP) demonstrates potent anti-tumor effects against multiple malignancies; however, a side effect of CDDP treatment is dose-dependent acute kidney injury. Previously, in a mouse model of chronic kidney disease, we reported that repeated mild thermal stimulation confers renal protection, primarily on tubules. In this study, we examined whether mild thermal stimulation before administering CDDP could alleviate CDDP nephropathy. The increase in the creatinine level by CDDP administration and renal histological measurements, including tubular epithelial dropout and cystic enlargement, were ameliorated. This suggests that mild thermal stimulation before CDDP administration may be effective in the alleviation of CDDP nephropathy.

研究分野：腎臓リハビリテーション

キーワード：温熱プレコンディショニング シスプラチン腎症 尿細管傷害

1. 研究開始当初の背景

優れた抗腫瘍効果を示すシスプラチン (Cis-diamminedichloro-platinum, CDDP) は、肺癌、胃癌、食道癌、卵巣癌及び膀胱癌などの多種の悪性腫瘍に増殖抑制効果を持つが、一方では副作用として急性腎障害を誘発する。このシスプラチンの有する腎毒性作用は累積的で用量依存性のため、高用量使用の妨げとなっている。CDDP 誘発性腎障害では、主として近位尿細管の嚢胞状拡大及び尿細管上皮の変性や壊死がみられ、発症には酸化ストレス、アポトーシス及び炎症性サイトカインの関与がある (Kaushal GP. *Kidney Int.* 2001) (Faubel S. *Kidney Int.* 2004) (Wei Q. *Kidney Int.* 2007)。

古来より温熱は身体によいとされ肩こりや腰痛などの慢性疼痛の軽減、リラクゼーション効果などを目的に使われてきたが、疾病特異的な治療法としては認識されてこなかった。近年は、がん治療を目的とした全身温熱療法 (Woodhall B. *Ann Surg.* 1960) や心不全治療を目的とした和温療法 (Tei C. *J Cardiol Jpn Ed.* 2011) などその適用は広がりをみせている。我々は、5/6 腎摘除マウスを対象とした温和な全身温熱刺激の反復介入において p38 MAPK-Akt シグナルを介した HSP27 の活性を伴った尿細管を主とする腎保護効果を報告した (Yoshihiro I. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016)。

2. 研究の目的

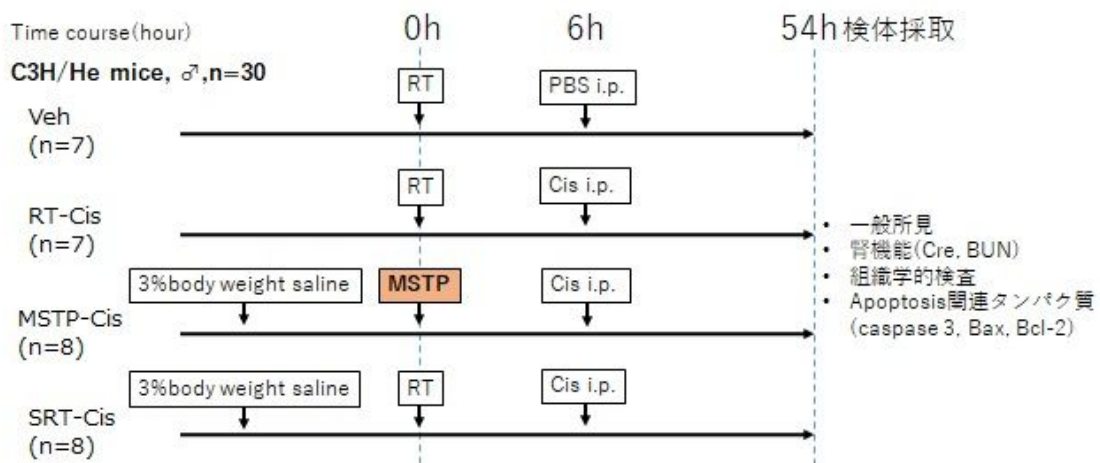
我々は、温熱刺激の急性尿細管障害に対する腎保護作用の可能性を見出したことより、シスプラチン投与前の温熱プレコンディショニング (Mild systemic thermal preconditioning, MSTP) が、シスプラチンによって誘発される腎障害を軽減することが可能か確認することを目的とする。

3. 研究の方法

C3H/He マウスを Vehicle 群、 MTS 前処置なしで CDDP を投与した群、 温熱による水分損失を予防するための補液後に MTS を行い CDDP を投与した群、 補液は行わず MTS を行わず CDDP を投与した群の 4 群に分けた。MTS は 39 °C で 15 分間加温した後 35 °C で 20 分保温した。CDDP (20 mg/kg) は MTS から 6 時間後に腹腔内投与し、投与 48 時間後に検体を採取した。

実験方法

- Room temperature (RT)
- MTS. 39°Cで15分加温後35°Cで20分保温
- Cis i.p., 20mg/kg



4. 研究成果

下図に示したように CDDP 投与によるクレアチニン値の上昇は、MTS により有意に低下した ($P < 0.05$)。食餌量、飲水量、体重に対して MTS の影響は認められなかった。腎組織学的には CDDP 投与群にみられた尿細管上皮の脱落、嚢胞性拡大などは軽減された。腎組織での OCT2、MATE1 mRNA 発現は MSTP-Cis 群では保持される傾向であった。CDDP 投与によって増加した TUNEL 陽性細胞数は明らかに減少 ($P < 0.001$) しており、Caspase3 の活性や Bax 発現 ($P < 0.001$) の減少を伴っていた。CDDP 投与前の MSTP は腎障害を軽減するために有効である可能性が示唆された。

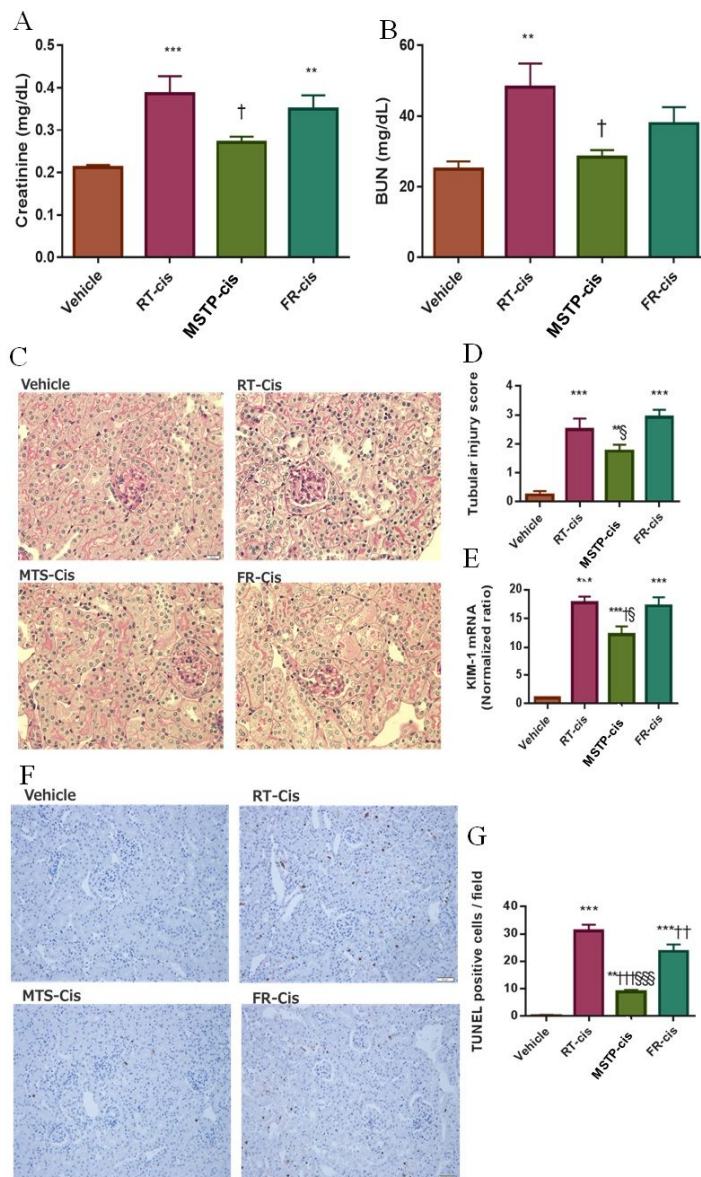


Fig. 1. Effects of MSTP on cisplatin-induced AKI

: $P < 0.01$ vs. Vehicle, *: $P < 0.001$ vs. Vehicle. †: $P < 0.05$ vs. RT-cis,

† †: $P < 0.01$ vs. RT-cis, † † †: $P < 0.001$ vs. RT-cis, § § §: $P < 0.001$ vs. FR-cis

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

1) **Yoshihiro Iwashita**, Yoshiyasu Yoza, Hiroki Kameyama, Masashi Mukoyama, Junich Iiyama, Kenichiro Kitamura. A possible reno-protective effect of systemic thermal stimulation in a mouse remnant kidney model. The Journal of The Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine 78(2): 118-129. 2015 (日本温泉気候物理医学会 平成28年度 優秀論文賞受賞)

2) **Yoshihiro Iwashita**, Takashige Kuwabara, Manabu Hayata, Yutaka Kakizoe, Yuichiro Izumi, Junichi Iiyama, Kenichiro Kitamura, Masashi Mukoyama. Mild systemic thermal therapy ameliorates renal dysfunction in a rodent model of chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 310(11): F1206-1215. 2016 (APS select certification 獲)

得および Editor 's picks of the AJP-renal physiology に選出)

3) 渡 孝輔, 岩下佳弘, 中村智明, 飯山準一. 急性腎障害に対する穏和な全身温熱刺激による腎保護効果: 腎虚血再灌流障害モデルマウスにおける検討. 物理療法科学 25: 34-41. 2018.

[学会発表](計 12 件)

- 1) 中村智明, 岩下佳弘, 渡孝輔, 林田千夏子, 飯山準一. シスプラチン誘発性腎症に対する温熱プレコンディショニングによるアポトーシス抑制効果. 第 51 日本理学療法学会大会, 平成 28 年 5 月
- 2) 渡孝輔, 岩下佳弘, 中村智明, 林田千夏子, 飯山準一. 温熱プレコンディショニングによる熱ショックタンパク質を介した腎虚血再灌流障害の改善. 第 51 日本理学療法学会大会, 平成 28 年 5 月
- 3) 中村智明, 岩下佳弘, 林田千夏子, 渡孝輔, 飯山準一. シスプラチン腎症に対する温熱前処置による炎症性サイトカインへの効果. 第 24 回日本物理療法学会学会大会, 平成 28 年 11 月
- 4) 岩下佳弘, 栗原孝成, 中村智明, 渡孝輔, 早田学, 柿添豊, 泉裕一郎, 飯山準一, 向山政志. 温熱前処置による シスプラチン誘発性腎障害の軽減. 第 7 回日本腎臓リハビリテーション学会, 平成 29 年 2 月
- 5) 岩下佳弘, 栗原孝成, 中村智明, 渡孝輔, 早田学, 柿添豊, 泉裕一郎, 飯山準一, 向山政志. シスプラチン投与前の全身温熱刺激が急性腎障害に与える影響. 第 82 回日本温泉気候物理医学会, 平成 29 年 6 月
- 6) 渡孝輔, 岩下佳弘, 中村智明, 飯山準一. 急性腎障害に対する穏和な全身温熱刺激による腎保護効果: 腎虚血再灌流障害モデルマウスにおける検討. 第 25 回日本物理療法学会学会, 平成 29 年 10 月
- 7) 岩下佳弘, 前田曙, 山川依瑞美, 中村智明, 渡孝輔, 山田しょう子, 飯山準一, 栗原孝成, 向山政志. 温熱プレコンディショニングした腎組織における網羅的遺伝子発現解析. 日本腎臓リハビリテーション学会第 8 回学会集, 平成 30 年 3 月
- 8) 岩下佳弘, 山川依瑞美, 渡孝輔, 中村智明, 山田しょう子, 前田曙, 飯山準一. 温和な温熱刺激による TRPV4 チャネルを介した small HSP mRNA 増加の可能性. 第 83 回日本温泉気候物理医学会, 平成 30 年 5 月
- 9) 岩下佳弘, 中村智明, 渡孝輔, 山田しょう子, 山川依瑞美, 前田曙, 飯山準一. 温熱前処置がシスプラチン誘発性腎障害を軽減する可能性. 九州理学療法士作業療法士合同学会, 平成 30 年 11 月
- 10) 前田曙, 岩下佳弘, 飯山準一, 栗原孝成, 向山政志. シスプラチン誘発性腎障害に対する穏和な全身温熱刺激の基礎的研究. 高血圧関連疾患モデル (SHR) 学会, 平成 30 年 12 月
- 11) 岩下佳弘, 栗原孝成, 前田曙, 山川依瑞美, 中村智明, 渡孝輔, 山田しょう子, 飯山準一, 向山政志. 全身温熱刺激が腎組織遺伝子発現に与える影響の網羅的解析. 高血圧関連疾患モデル (SHR) 学会, 平成 30 年 12 月
- 12) 渡孝輔, 松村光一, 松本庄平, 飯山準一, 岩下佳弘. 全身温熱刺激後の腎組織における平滑筋収縮タンパク質関連遺伝子の発現減少. 第 23 回日本基礎理学療法学会学会大会, 平成 30 年 12 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

研究代表者氏名: 岩下 佳弘 (YOSHIHIRO Iwashita)

熊本保健科学大学・保健科学部リハビリテーション学科・講師

研究者番号: 70623510

(2) 研究分担者

研究分担者氏名: 飯山 準一 (JUNICHI Iiyama)

熊本保健科学大学・保健科学部リハビリテーション学科・教授

研究者番号: 00398299

(2) 連携研究者

研究協力者氏名: 向山 政志 (MASASHI Mukoyama)

熊本大学大学院・生命科学研究部・腎臓内科学

研究者番号: 40270558

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。