

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08100

研究課題名(和文)腎癌における分子標的治療薬の効果増幅・副作用軽減を指向した降圧薬併用療法の最適化

研究課題名(英文)Optimization of combination therapy with antihypertensive drug to ameliorate side effects of multilinase inhibitors in kidney cancer

研究代表者

門脇 大介(KADOWAKI, Daisuke)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：70433000

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)：腎細胞癌における第一選択薬は、分子標的薬であるスニチニブ(SU)である。このSUは副作用として高血圧、蛋白尿がみられるものの、SUによる高血圧が治療効果の増大に関連するという報告もあり、画一的な降圧は抗腫瘍効果を妨げることが危惧される。そこで今回、SUにアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を併用した際の抗腫瘍効果および高血圧や蛋白尿を担癌マウスにより評価した。その結果、腎細胞癌の治療薬であるSUにARBであるオルメサルタンを併用することによって降圧効果が確認され、抗腫瘍効果は増強されることが示唆された。そのため、SU服用時に認められる高血圧に対してはARBが推奨される。

研究成果の概要(英文)：The first-line drug in renal cell carcinoma is sunitinib (SU) which is a molecular target drug. Although SU shows hypertension and proteinuria as a side effect, there is also a report that hypertension by SU is related to therapeutic effect. So, it is concerned that treatment of hypertension may hinder antitumor effect. Therefore, we evaluated the antitumor effect, hypertension and proteinuria when using SU with angiotensin II receptor antagonist (ARB) in tumor bearing mice. As a result, it was suggested that hypertension was ameliorated by using ARB olmesartan, and anticancer effect was increased. Therefore, ARB is recommended for hypertension observed in SU therapy against renal cell carcinoma.

研究分野：医療薬学

キーワード：腎細胞癌 降圧薬 分子標的治療薬 副作用軽減 レニンアンジオテンシン

1. 研究開始当初の背景

腎癌は悪性腫瘍全体ではおよそ 2-3%とその割合は低いですが、泌尿器系腫瘍の中ではもっとも頻度の高い腫瘍であり、年間 54,000 人以上が罹患し 13,000 人以上が死亡しているといわれている。また、診断例のほぼ 40%が死亡していることより、明らかに死亡率の高い腫瘍である。腎癌においては、分子標的治療薬の中でも、低分子化合物の血管新生阻害薬である血管内皮成長因子受容体チロシンキナーゼ抑制薬 (VEGFR-TKI) が用いられており、成果を上げている。しかしながら、依然治療抵抗性を示す患者も多く存在すること、また、治療に伴う副作用も多く発現している。VEGFR-TKI での代表的な副作用は、手足症候群、高血圧、下痢、甲状腺機能低下であるが、高血圧、蛋白尿が海外に比較して本邦で高率に出現している。Miyake らの報告では、110 名の日本人の腎癌患者にスニチニブを使用した際に、Grade3 以上の高血圧が 12 名に発現している。また、国内臨床試験において、grade 3 以上の高血圧の発現率はソラフェニブで 12%、アキシチニブに至っては 58%と非常に高率である。これらは用量規定因子となるため、減量もしくは休薬・中止など VEGFR-TKI の使用を制限させている。さらに現行の各種診療ガイドラインにおいても、この問題に対する明確な対処法は示されておらず、降圧薬を使用するとの記載にとどまっております。適切な対処法の確立が必要である。

2. 研究の目的

降圧薬のうち、アンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬 (ARB) は降圧効果とともに VEGF 産生抑制による血管新生阻害作用や抗酸化作用を有しており、これらの副次的効果は VEGFR-TKI の服用軽減作用および抗腫瘍活性を増強する可能性が示唆される。そのため、ARB が有するこれらの副次効果を他の降圧薬と比較することで、VEGFR-TKI の副作用に対して降圧薬の選択を最適化することが可能となり、副作用軽減による患者 QOL の向上のみならず腎癌に対する治療効果の増幅という VEGFR-TKI 使用における新たな治療オプションを提案することを目的としている。(図 1)

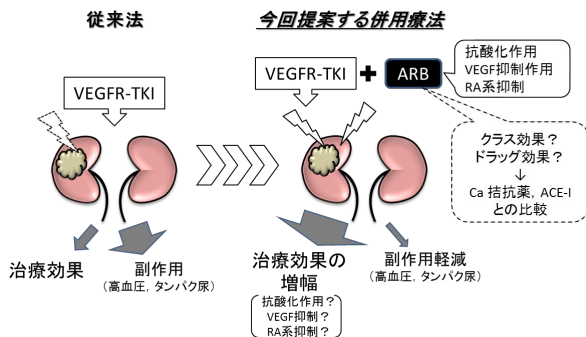


図1 分子標的治療薬の効果増幅・副作用軽減を指向した降圧薬併用戦略

3. 研究の方法

腎癌に対し VEGFR-TKI と ARB を併用した際の、抗腫瘍効果および副作用としての高血圧・タンパク尿の改善効果を *in vivo* および *in vitro* の両側面から包括的に評価した。まず、ARB の有効性の検証を *in vitro* において行った。ヒト腎癌細胞株 (ACHN, Caki-2) を用い、臨床使用頻度・副作用発現頻度がともに高いスニチニブと降圧薬のうち ARB (オルメサルタン), Ca 受容体拮抗薬 (アムロジピン), アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I, テモカプリル) を併用し抗腫瘍効果のスクリーニングを行った。次に ARB とスニチニブとともに担癌マウスに投与し、抗腫瘍効果および副作用の軽減効果を検証した。最後に、ARB の抗腫瘍効果の増強メカニズムについて検討した。

4. 研究成果

まず、*in vitro* における VEGFR-TKI と併用効果の高い降圧薬のスクリーニングを行った。ヒト腎癌細胞株 (ACHN, Caki-2) を用い、VEGFR-TKI であるスニチニブと各種降圧薬 (ACE 阻害薬, ARB, Ca チャネル拮抗薬) を共添加し、腎がん細胞の生存率に及ぼす影響を評価した。その結果、ARB のみがスニチニブの抗腫瘍効果を増強し、他の降圧薬は抗腫瘍効果に影響を及ぼさなかった。そこで、この ARB の抗腫瘍効果について、酸化ストレスおよび VEGF の産生について評価したところ、酸化ストレスはほとんど変動がなく、VEGF 濃度にも影響を与えなかった。このことから、予想していた機序とは異なるメカニズムが存在することが示唆された。次に、腎癌をマウスに移植した担癌モデル動物を用い、スニチニブ (SU) と ARB の併用投与を行った。具体的には、マウス腎癌細胞株である Renca を用い担癌マウスを作製し、control 群、担癌+Vehicle 群、担癌+SU 単独群、担癌+SU+ARB 併用群の 4 群に割り付けた。25 日間連日経口投与を行った後、生存率、腫瘍体積、血圧、蛋白尿などの評価を行った。その結果、生存率、腫瘍体積は、Vehicle 群と比較して SU 単独群と SU+ARB 併用群は有意に延長もしくは縮小した。また、ARB を併用することで腫瘍体積はさらに縮小する傾向が観察された (図 2)。血圧は、Vehicle 群と比較すると SU 単独群は有意に上昇、SU+ARB 併用群は有意に低下した。蛋白尿には、有意な差は認められなかった。以上、本検討により、ARB を併用することで、SU 単独と比べ同等以上の抗腫瘍効果が得られる傾向であった。さらに、SU の効果の指標としても用いられる高血圧の是正による抗腫瘍効果の減弱はないことが示唆された。

本研究により、SU に OLM を併用することで副作用である高血圧は改善し、SU 単独に比べ抗腫瘍効果の減弱は認めず、生存期間の延長傾向を示した。VEGF 阻害薬である SU に RAS

系阻害薬のうち、ARB である OLM を併用することは、少なくとも高血圧が重症化することはなかったため、腎細胞癌患者の治療において SU 治療に OLM を併用することは有益であることが示唆された。

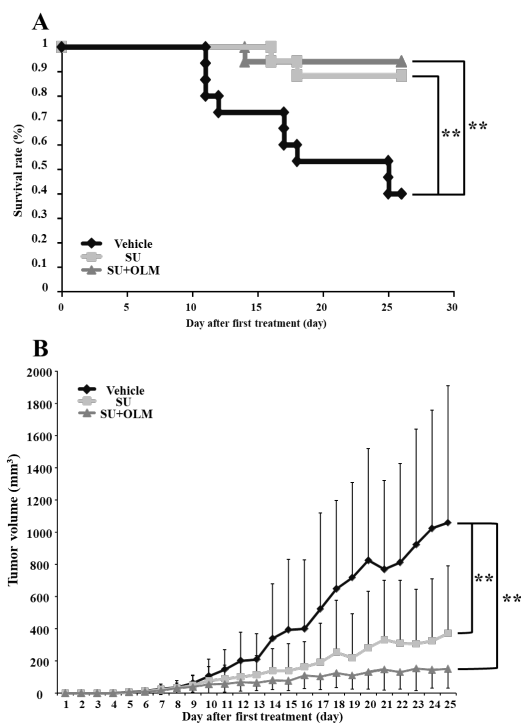


図2 担癌モデルの生存率および腫瘍体積

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

- Ethyl pyruvate attenuates acetaminophen-induced liver injury and prevents cellular injury induced by N-acetyl-p-benzoquinone imine. Nagatome M, Kondo Y, Kadowaki D, Saishyo Y, Irikura M, Irie T, Ishitsuka Y. *Heliyon*. 4(2):e00521. (2018) 査読有 doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00521.
- Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. Horie S, Oya M, Nangaku M, Yasuda Y, Komatsu Y, Yanagita M, Kitagawa Y, Kuwano H, Nishiyama H, Ishioka C, Takaishi H, Shimodaira H, Mogi A, Ando Y, Matsumoto K, Kadowaki D, Muto S. *Clin Exp Nephrol*. 22(1):210-244 (2018) 査読無 doi: 10.1007/s10157-017-1448-z.
- 下石和樹, 安楽 誠, 庵原大輔, 平山文俊, 門脇大介, 陣上祥子, 丸山 徹, 小田切優樹 透析患者が服用するサプリメント, 漢方製剤中の無機リン含有量に関する研究 *医療薬学*, 44(2), 55-60 (2018) 査読有

- A Comparison of the Phosphorus Content in Prescription Medications for Hemodialysis Patients in Japan. Shimoishi K, Anraku M, Uto A, Iohara D, Hirayama F, Kadowaki D, Zingami S, Maruyama T, Otagiri M. *Yakugaku Zasshi*. 137(7):903-908 (2017) 査読有 doi: 10.1248/yakushi.17-00006.
- 門脇大介, がん薬物療法と腎障害, 東京都病院薬剤師会雑誌, 66 (4):243-251 (2017) 査読無
- Interaction of arbekacin with dialysis membrane. Urata M, Narita Y, Kadowaki D, Tanoue K, Tashiro I, Fukunaga M, Shibata A, Yoshida Y, Soejima K, Hirata S. *Renal Replacement Therapy*. 2:35 (2016) 査読有 DOI 10.1186/s41100-016-0045-z
- The Effect of Yokukansan, a Traditional Herbal Preparation Used for the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, on the Drug-Metabolizing Enzyme Activities in Healthy Male Volunteers. Soraoka H, Oniki K, Matsuda K, Ono T, Taharazako K, Uchiyashiki Y, Kamihashi R, Kita A, Takashima A, Nakagawa K, Yasui-Furukori N, Kadowaki D, Miyata K, Saruwatari J. *Biol Pharm Bull*. 39(9):1468-74 (2016) 査読有 doi: 10.1248/bpb.b16-00248.
- Effect of a Ferric Citrate Formulation, a Phosphate Binder, on Oxidative Stress in Chronic Kidney Diseases-Mineral and Bone Disorder Patients Receiving Hemodialysis: A Pilot Study. Tanaka M, Miyamura S, Imafuku T, Tominaga Y, Maeda H, Anraku M, Yamasaki K, Kadowaki D, Ishima Y, Watanabe H, Okuda T, Itoh K, Matsushita K, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. *Biol Pharm Bull*. 39:1000-6 (2016) 査読有 doi: 10.1248/bpb.b15-01021.
- Combination therapy with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor telmisartan and serine protease inhibitor camostat mesilate provides further renoprotection in a rat chronic kidney disease model. Narita Y, Ueda M, Uchimura K, Kakizoe Y, Miyasato Y, Mizumoto T, Morinaga J, Hayata M, Nakagawa T, Adachi M, Miyoshi T, Sakai Y, Kadowaki D, Hirata S, Mukoyama M, Kitamura K. *J Pharmacol Sci*. 130:110-6 (2016) 査読有 doi: 10.1016/j.jphs.2016.01.003.
- 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸, 門脇大介, 患者腎機能の正確な評価の理論と実践, *日本腎臓病薬物療法学会誌*, 5, 3-18 (2016) 査読有 10.24595/jjnp.5.1\_3
- 平田純生, 門脇大介, 成田勇樹, 近藤悠希, 石塚洋一, NSAIDs とアセトアミノフェンの安全性 ~ 特に腎機能障害に着目して ~ , *日本医薬品安全性学会会誌*, 1,

13-29 (2016) 査読有

[https://jasds.jp/file/papers/2015/JASDS\\_201512\\_1\\_p13-30.pdf](https://jasds.jp/file/papers/2015/JASDS_201512_1_p13-30.pdf)

12. 平田純生, 門脇大介, 成田勇樹, 慢性腎臓病患者における薬物適正使用, 日本病院薬剤師会雑誌, 52, 991-995 (2016) 査読有
13. Olmesartan protects endothelial cells against oxidative stress-mediated cellular injury.  
Kadowaki D, Anraku M, Sakaya M, Hirata S, Maruyama T, Otagiri M.  
Clinical and Experimental Nephrology. 19(6):1007-14 (2015) 査読有 doi: 10.1007/s10157-015-1111-5.
14. Direct radical scavenging activity of benzobromarone provides beneficial antioxidant properties for hyperuricemia treatment.  
Kadowaki D, Sakaguchi S, Miyamoto Y, Taguchi K, Muraya N, Narita Y, Sato K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M, Hirata S.  
Biological and Pharmaceutical Bulletin. 38(3):487-92 (2015) 査読有 doi: 10.1248/bpb.b14-00514.
15. The Serine Protease Inhibitor Camostat Mesilate Attenuates the Progression of Chronic Kidney Disease through its Antioxidant Effects.  
Ueda M, Uchimura K, Narita Y, Miyasato Y, Mizumoto T, Morinaga J, Hayata M, Kakizoe Y, Adachi M, Miyoshi T, Shiraishi N, Kadowaki D, Sakai Y, Mukoyama M, Kitamura K.  
Nephron. 129(3):223-32. (2015) 査読有 doi: 10.1159/000375308.
16. Establishment of a model of acetaminophen-induced hepatotoxicity in different weekly-aged ICR mice.  
Taguchi K, Tokuno M, Yamasaki K, Kadowaki D, Seo H, Otagiri M.  
Lab Anim. pii: 0023677215573041. (2015) 査読有 doi: 10.1177/0023677215573041

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 門脇大介, 抗悪性腫瘍薬の薬剤性腎障害の克服を目指した薬剤師による薬物療法支援, 第 34 回日本薬学会九州支部大会(招待講演), 2017 年 11 月 26 日(熊本)
2. 高森紀衣, 門脇大介, 異島優, 木下遼, 成田勇樹, 丸山徹, 小田切優樹, 瀬尾量, 平田純生, 腎細胞癌に対するスニチニブとオルメサルタン併用時の抗腫瘍効果の検討, 第 34 回日本薬学会九州支部大会, 2017 年 11 月 25 日(熊本)
3. 門脇大介, 透析患者への抗がん剤使用, 第 11 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会 2017(招待講演), 2017 年 09

月 30 日(福岡)

4. 門脇大介, 医薬品の抗酸化作用解析を基盤とした包括的腎疾患治療への応用, 第 10 回トランスポーター研究会九州部会(招待講演), 2017 年 09 月 2 日(熊本)
5. 門脇大介, アセトアミノフェンの腎保護効果, 第 3 回日本医薬品安全性学会学術大会(招待講演), 2017 年 07 月 22 日(熊本)
6. 門脇大介, 抗悪性腫瘍薬による薬剤性腎障害の基礎知識, 医療薬学フォーラム 2017・第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム(招待講演), 2017 年 07 月 1 日(鹿児島)
7. 目井瑞会, 門脇大介, 福永雅樹, 成田勇樹, 丸山徹, 平田純生, 高リン血症腎不全モデルラットにおいてクエン酸第二鉄水和物中の鉄が酸化ストレスへ及ぼす影響の評価, 第 60 回日本腎臓学会学術総会, 2017 年 5 月 27 日(仙台)
8. 高森紀衣, 門脇大介, 異島優, 木下遼, 成田勇樹, 丸山徹, 小田切優樹, 平田純生, 腎細胞癌に対するスニチニブとオルメサルタン併用時の抗腫瘍効果の検討, 第 60 回日本腎臓学会学術総会, 2017 年 5 月 27 日(仙台)
9. 中村希, 門脇大介, 高森紀衣, 成田勇樹, 小田切優樹, 丸山徹, 平田純生, 腎細胞癌治療における降圧薬の併用による抗腫瘍効果の比較, 第 25 回日本医療薬学会年会, 2016 年 11 月 21 日(横浜)
10. 中村希, 門脇大介, 高森紀衣, 成田勇樹, 小田切優樹, 丸山徹, 平田純生, 腎細胞癌治療におけるチロシンキナーゼ阻害薬による高血圧に対する降圧薬の適正使用に向けての基礎的検討, 第 9 回日本腎臓薬物療法学会, 2016 年 10 月 23 日(仙台)
11. 門脇大介, 抗がん薬による薬剤性腎障害, 第 26 回日本医療薬学会年会(招待講演), 2016 年 09 月 17 日(京都)

〔図書〕(計 4 件)

1. 門脇大介(診療ガイドライン作成グループ), 2. がん薬物療法時の腎機能低下予防 (5) 特殊な合併症 CQ16 抗がん薬による TMA に対して血漿交換は推奨されるのか?, がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016, 42-43 日本腎臓学会ら編集, ライフサイエンス出版 (2016)
2. 門脇大介, 章 疾患と薬物治療 腎・尿路疾患 32 ネフローゼ症候群. 229-234, 章 疾患と薬物治療 腎・尿路疾患 33 糸球体腎炎. 235-241, visual core pharma 薬物治療学 改訂 5 版, 吉尾隆ら編集, 南山堂 (2016)
3. 門脇大介, 成田勇樹, 平田純生, 5 特殊

病態下における薬物動態 腎疾患時における薬物動態の考え方について教えてください,月刊薬事,Vol58, 723-726, じほう(2016)

4. 門脇 大介, 章 疾患と薬物治療 腎・尿路疾患 32 ネフローゼ症候群. 222-227, 章 疾患と薬物治療 腎・尿路疾患 33 系球体腎炎. 228-234, visual core pharma 薬物治療学 改訂4版, 吉尾隆ら編集, 南山堂 (2015)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

門脇 大介 (KADOWAKI Daisuke)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：70433000

### (2)研究分担者

平田 純生 (HIRATA Sumio)

熊本大学・薬学部・教授

研究者番号：10432999

成田 勇樹 (NARITA Yuki)

熊本大学・薬学部・助手

研究者番号：40614665