

## 様式 C-19

### 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究 B  
研究期間：2007-2008  
課題番号：19790579  
研究課題名（和文）  
シスプラチンに対する NFκB 阻害薬による癌と腎への dual effects の検討  
研究課題名（英文）  
Dual effects of NFκB inhibitors on viability of cancer and kidney induced by cisplatin  
研究代表者  
安田 日出夫 (YASUDA HIDEO)  
浜松医科大学・医学部・助教  
研究者番号：60432209

#### 研究成果の概要：

シスプラチンによるがん細胞に対する抗がん作用を高め、その副作用である腎障害の予防や軽減ができる薬はがん患者にとって大きく予後や QOL を改善させることができる。本研究の目的は NFκB の活性化阻害薬ががん細胞においてはシスプラチン感受性を亢進させ、正常尿細管細胞においては感受性を軽減させるか否かを検討することである。

シスプラチンはヒト腎尿細管細胞 (HK-2) に対して用量依存性に cell viability を低下させる。二つの NFκB 阻害薬(pyrrolidine dithiocarbamate, BAY11-7082)を用いてシスプラチンに対する HK-2 細胞の cell viability を検討したところ、NFκB 阻害薬はシスプラチンによる cell viability の低下を有意に抑制した。さらに、シスプラチンによって増加した細胞障害 (LDH 放出率) とアポトーシス (細胞周期の SubG1 期) は NFκB 阻害薬で有意に抑制した。このことから、NFκB 阻害薬は、正常尿細管細胞においてシスプラチン抵抗性をもたらすことが明らかとなった。一方で、がん細胞における cell viability の検討では、卵巣がんで NFκB 阻害薬がシスプラチン感受性を高めるという報告がされており、我々は胃がんと乳がんの細胞でシスプラチン感受性を NFκB 阻害薬が高めるかを検討した。NFκB 阻害薬は胃がんと乳がんにおけるシスプラチン感受性に影響を与えなかった。そのため、他のがん細胞でのシスプラチン感受性の評価を行っている。

これらのことから、NFκB 活性化は、正常腎尿細管細胞とがん細胞におけるシスプラチン感受性を変え得る治療ターゲットであることが示唆され、詳細のメカニズムは今後の検討課題である。

#### 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	360,000	2,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：シスプラチン、NFκB、腎障害、がん

### 1. 研究開始当初の背景

シスプラチン誘発急性腎不全は化学療法の足かせになっている。これまで急性腎不全の治療に有効と報告されてきた薬剤は抗がん作用を減弱させてしまう可能性があり臨床応用には至っていない。

シスプラチン誘発急性腎不全のメカニズムには、酸化ストレス、NF $\kappa$ B 経路を介したTNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインが腎障害に関与することがこれまで報告されている。

一方で、がん細胞においてNF $\kappa$ B活性化が亢進していると抗がん剤に抵抗性を示す場合がある。

これらのことから、NF $\kappa$ B活性化阻害薬は、抗がん剤による腎障害を軽減すると伴いがん細胞の抗がん剤への感受性を高める可能性を秘めている。

正常腎尿細管上皮細胞とがん細胞とでNF $\kappa$ Bの役割の違いを検討した報告はない。

### 2. 研究の目的

NF $\kappa$ B 阻害薬は正常腎尿細管細胞にシスプラチン抵抗性をもたらし、がん細胞ではシスプラチン感受性を高めるか否かを検討する。

### 3. 研究の方法

ヒト尿細管細胞とがん細胞に対して、1) コントロール、2) NF $\kappa$ B 阻害薬単独投与、3) シスプラチン単独投与、4) シスプラチン+NF $\kappa$ B 阻害薬 の4群に分けて cell viability(MTS assay, apoptosis)を評価する。

### 4. 研究成果

シスプラチンは、ヒト正常尿細管細胞(HK-2)の cell viability を低下し、LDH 放出率、アポトーシスを増加させた。NF $\kappa$ B 阻害薬はシスプラチンによるこれらの傷害を有意に軽減した。一方で乳がんと胃がんの細胞ではNF $\kappa$ B 阻害薬はシスプラチン感受性を高めなかった。現在、他のがん細胞で検討中である。

### 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 1 件)

Tsuji T, Kato A, Yasuda H, Miyaji T, Luo J, Sakao Y, Ito H, Fujigaki Y, Hishida A: The dimethylthiourea-induced attenuation of cisplatin nephrotoxicity is associated with the augmented induction of heat shock proteins. Toxicol Appl Pharmacol 234:202-8, 2009.

[学会発表] (計 1 件)

安田日出夫、羅景慧、辻孝之、孫媛、榎間昌哲、戸川証、鈴木洋行、加藤明彦、菱田明  
シスプラチン(CDDP)誘発急性腎不全に対するN-アセチルシステイン(NAC)の効果の検討  
第51回日本腎臓学会 2009

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 日出夫 (YASUDA HIDEO)  
浜松医科大学・医学部・助教  
研究者番号 60432209

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

辻 孝之 (TSUJI TAKAYUKI)  
浜松医科大学・医学部・リサーチアシスタント  
研究者番号 30464126  
坂尾 幸俊 (SAKAO YUKITOSHI)

浜松医科大学・医学部・リサーチアシスタント

研究者番号 60402335

加藤 明彦(KATO AKIHIKO)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 60324357

藤垣 嘉秀(FUJIGAKI YOSHIHIDE)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 20283351

菱田 明(HISHIDA AKIRA)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号 70111812