

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17287

研究課題名（和文）プロサイモシン 由来ペプチドによるシスプラチン誘発性腎障害の新規予防法開発

研究課題名（英文）Development of a Novel Prevention Method for Cisplatin-Induced Kidney Injury Using Prothymosin Alpha-Derived Peptide

研究代表者

鳥越 健太 (Torigoe, Kenta)

長崎大学・病院（医学系）・講師

研究者番号：90867532

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：核内タンパク質であるプロサイモシン 由来ペプチド(P6Q)がシスプラチンによる急性腎障害を予防し得るか検討を行った。8週齢雄Wistarラットに対してシスプラチン投与30分前にP6Q(30mg/kg)を静脈内投与する事で腎障害の抑制が確認された。さらにP6Qを投与したラットの腎臓ではミトコンドリア経路による尿細管細胞のアポトーシスの減弱とAktのリン酸化の亢進が確認された。以上の結果よりP6QはAktリン酸化を介した抗アポトーシス作用によりシスプラチンによる急性腎障害を抑制する事が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりP6Qがシスプラチンによる急性腎障害を抑制する事が明らかとなった。シスプラチンは様々な種類の腫瘍に対するkey drugであるが、急性腎障害の副作用によりその使用が制限される事がある。今回はラットにおける検討を行ったが、今後ヒトにおいてもP6Qによってシスプラチンによる急性腎障害を抑制する事ができるようになれば、副作用によってシスプラチン継続が不可能になる頻度も減り、より効果的な治療が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We conducted an investigation to determine whether the prothymosin alpha-derived peptide (P6Q), a nuclear protein, can prevent acute kidney injury caused by cisplatin. Inhibition of renal damage was confirmed by administering P6Q (30 mg/kg) intravenously 30 minutes before cisplatin administration to 8-week-old male Wistar rats. Furthermore, in the kidneys of rats treated with P6Q, a reduction in tubular cell apoptosis via the mitochondrial pathway and enhanced phosphorylation of Akt were observed. These results clarify that P6Q suppresses acute kidney injury induced by cisplatin through its anti-apoptotic effect mediated by Akt phosphorylation.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：急性腎障害 抗がん剤 プロサイモシン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1). シスプラチン (Cis) はがん治療の key drug であるが、急性腎障害 (AKI) の副作用により使用が制限される場合がある。さらに AKI は短期的な腎障害のみならずその後腎線維化などによって長期的に腎機能障害が遷延する場合がある。そのため Cis による AKI に対する画期的な予防法の確立が望まれている。
- (2). プロサイモシン α (ProTa) は抗酸化作用、抗アポトーシス作用といった多様な細胞保護作用を有する核内蛋白である。近年、ProTa を元としたペプチド創薬が展開され、ProTa 由来ペプチド (P₆Q) による網膜虚血に対する保護効果が報告されている。網膜虚血とシスプラチンによる腎障害のメカニズムにはアポトーシス、虚血、酸化ストレス、炎症など共通するものが多く、P₆Q によるシスプラチン誘発腎障害の抑制効果が期待できることから、

2. 研究の目的

本研究では Cis 誘発 AKI モデルにおける P₆Q の腎障害抑制効果を検討した。

3. 研究の方法

8週齢雄 Wistar ラットに Cis 8mg/kg を腹腔内投与し AKI モデルを作製した。この AKI モデルに対して Cis 投与 30 分前に P₆Q 30 mg/kg を静脈内投与し P₆Q の腎保護効果を検討した。具体的にはラットを (1) Cis の Vehicle と P₆Q の Vehicle を投与する群 (CTL 群)、(2) Cis と P₆Q の Vehicle を投与する群 (Cis 群)、(3) Cis と P₆Q を投与する群 (Cis+P₆Q 群) に分けて以下の比較検討をした。Cis 投与後 5 日目に採血を行い、腎機能のマーカーとして血清クレアチニン (Cr) と尿素窒素 (BUN) を測定した。腎組織における形態学的変化を PAS 染色、アポトーシス細胞を Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling (TUNEL) 染色で評価した。アポトーシス関連蛋白として active caspase-3、caspase-9 を免疫組織化学で比較し、抗アポトーシス作用の機序として Akt リン酸化を免疫組織化学及びウエスタンブロットで比較した。さらに P₆Q による AKI の抑制効果が長期的な腎障害の遷延に影響するかを検討するために、Cis 投与 21 日目まで Cr を測定した。

4. 研究成果

- (1). Cis 投与 5 日目において Cis 群は CTL 群と比較し血清 Cr、BUN 共に上昇を認め、P₆Q の投与により、血清 Cr、BUN の上昇が抑制された (図 1)。

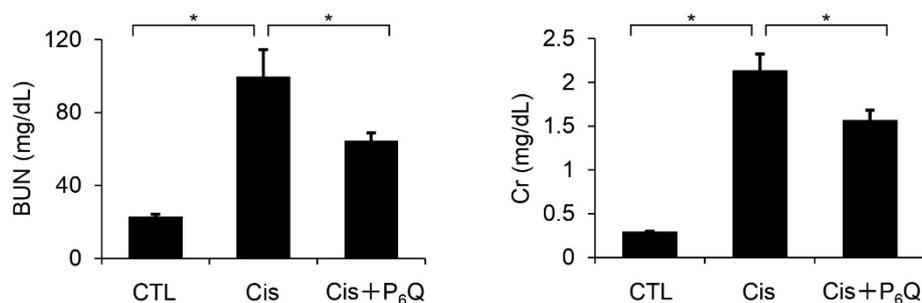


図 1. 腎機能 (Cis 投与 5 日目)

- (2). 腎組織では Cis 投与により腎皮髄境界を中心に尿細管細胞の腫大や空胞変性、脱落などの形態学的変化や TUNEL 陽性アポトーシス細胞の増加を認めた。一方、Cis + P₆Q 群はこれらの変化を抑制した (図 2)。

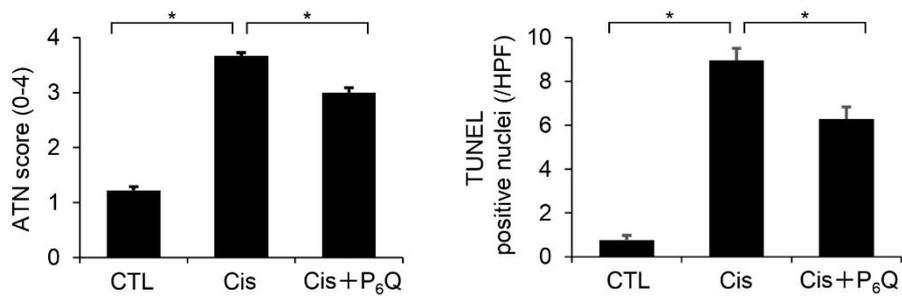
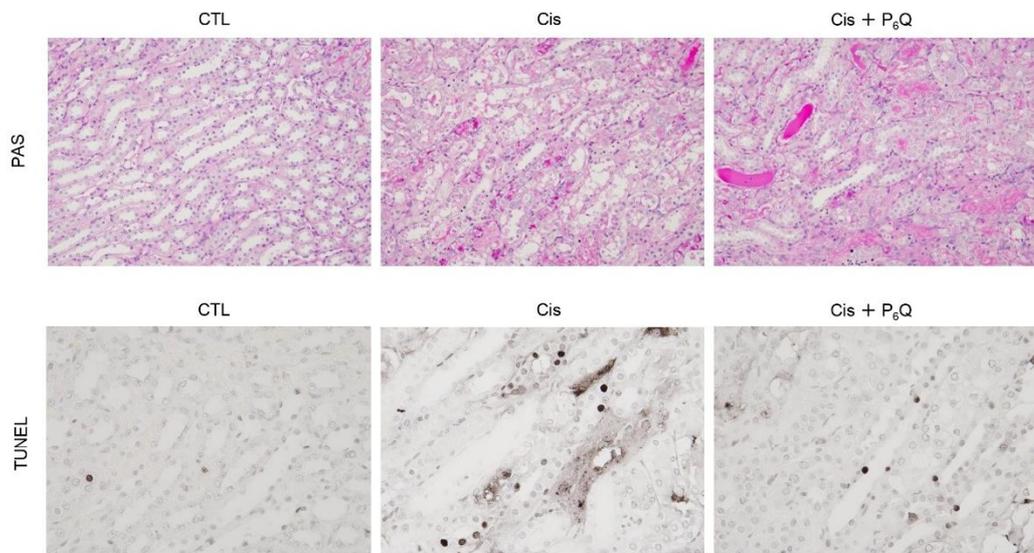


図 2. PAS 染色、TUNEL 染色 (Cis 投与 5 日目)

(3). さらに Cis + P₆Q 群は Cis 群と比較しアポトーシス関連タンパクである active caspase-3 及び caspase-9 の発現が抑制された (図 3)。

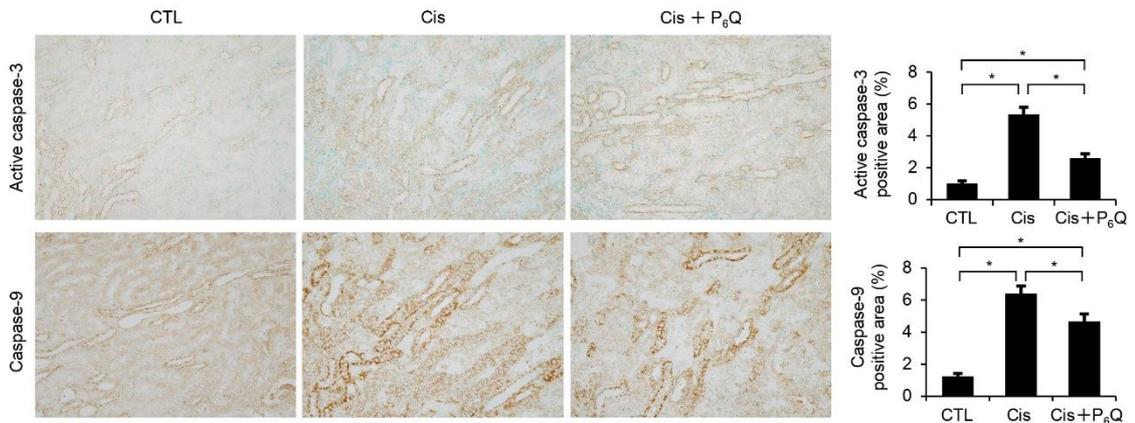


図 3. Active caspase-3、Caspase-9 (Cis 投与 5 日目)

(4). P₆Q による尿細管のアポトーシス抑制効果の機序として、ProTα の抗アポトーシス効果に関する機序として報告されている Akt リン酸化に着目して検討した。Cis 投与自体でも腎組織の Akt リン酸化は亢進していたが、P₆Q の投与により更なる亢進を認め、P₆Q による抗アポトーシス効果と腎障害の抑制効果は Akt リン酸化を介している事が示唆された (図 4)。

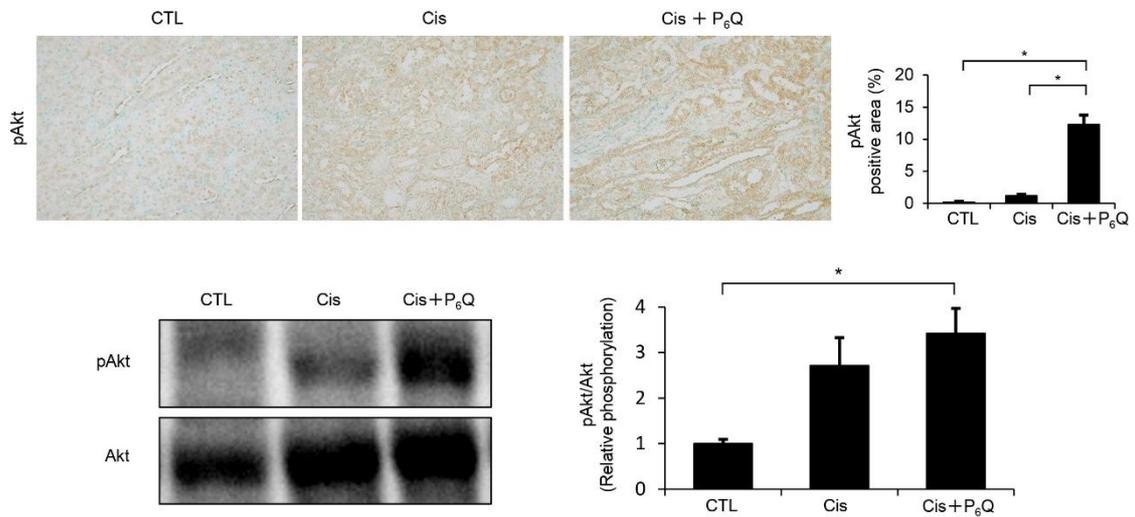


図 4. Akt リン酸化 (Cis 投与 5 日目)

- (5). さらに P₆Q による AKI の抑制効果が、AKI 後の慢性的な腎障害に対しても効果があるかを検討するために、Cis 投与 21 日目まで検討したが、Cis 投与後 14~21 日目に関しては P₆Q 投与にかかわらず腎障害は改善し、血清 Cr に差は認められなかった (図 5)。

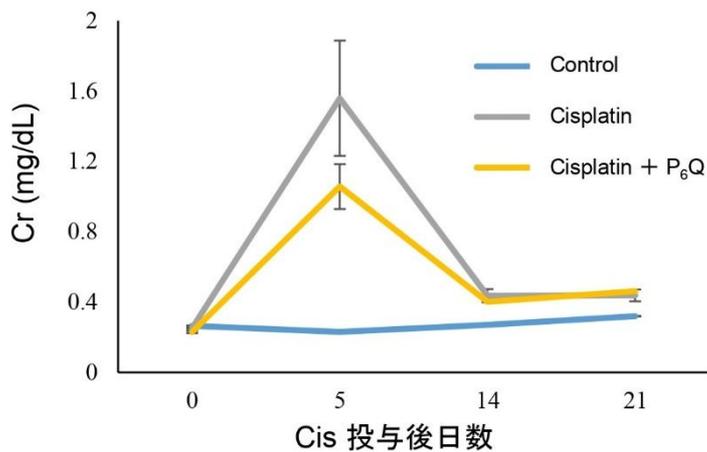


図 5. Cis 投与 21 日目までの腎機能

以上の結果より P₆Q は Akt リン酸化による抗アポトーシス効果を介して Cis による AKI を抑制していることが示唆された。しかしながら AKI 後の腎機能障害の遷延に関しては観察期間においては P₆Q 投与による差は認めなかった。P₆Q は Cis による AKI に対する新規予防法として期待できるが、長期的な有効性に関しては更なる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Torigoe Kenta, Obata Yoko, Torigoe Miki, Oka Satoru, Yamamoto Kazuo, Koji Takehiko, Ueda Hiroshi, Mukae Hiroshi, Nishino Tomoya	4. 巻 24
2. 論文標題 Hexapeptide derived from prothymosin alpha attenuates cisplatin-induced acute kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 411 ~ 419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-019-01843-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------