

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101
研究種目：奨励研究
研究期間：2020～2020
課題番号：20H01070
研究課題名 医療ビッグデータ解析と基礎研究を融合した抗がん剤誘発腎障害の予防薬開発

研究代表者

神田 将哉 (KANDA, Masaya)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：本研究はシスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬候補の探索を目的に行った。遺伝子発現データベースであるGEOおよびLINCSを用いたビッグデータ解析により、シスプラチン誘発腎障害の予防薬候補として既存承認薬2種類が抽出された。シスプラチン誘発腎障害モデルマウスを用いた解析から、ビッグデータ解析により抽出された既存承認薬のうち1種類はシスプラチン誘発腎障害に対して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

シスプラチン誘発腎障害はシスプラチンの減量や中止に繋がる場合も多く、有効ながん治療の遂行を妨げるため臨床上大きな問題となっている。がん薬物療法時の腎障害診療ガイドラインの中でも、腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、シスプラチン誘発腎障害の新しい予防法の確立が求められている。本研究の結果、ビッグデータ解析により抽出された既存承認薬がシスプラチン誘発腎障害に対して有効である可能性が示唆された。薬物動態・製剤情報が熟知されており、安全性が高い既存承認薬の有効性を証明した本研究成果は、迅速に臨床応用できる可能性が高い点で、非常に有意義である。

研究分野：医療薬学

キーワード：シスプラチン 腎障害 医療ビッグデータ

1. 研究の目的

がん薬物療法の進歩に伴い、がん患者の予後が改善し、がん化学療法を受ける患者数が増加している。一方で、がん化学療法では、有害事象として腎障害、悪心・嘔吐などが起こり、患者の Quality of life (QOL) を著しく低下させる。特に白金系抗がん剤であるシスプラチンによる腎障害は、シスプラチンの減量や中止に繋がる場合も多く、有効ながん治療の遂行を妨げ、臨床上大きな問題となっている。生理食塩水などによる補液投与(3L/日以上)や利尿剤の使用など、シスプラチンの腎毒性を軽減するための予防策として様々な提案があるが、その効果は不確実でエビデンスも不十分である。がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン(日本腎臓学会作成)の中でも、腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、がん化学療法誘発腎障害の新しい予防法の確立が求められている。

本研究の目的は、シスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の開発につながる基礎的知見を集積することである。

2. 研究成果

(1) 遺伝子発現データベースおよび大規模副作用データベースを用いた予防薬抽出

シスプラチン誘発腎障害の機序に関する総説論文を調査し、シスプラチン誘発腎障害の抑制または促進に関与する遺伝子を抽出した。遺伝子発現データベースである GEO および LINCS を用いたインシリコ解析により、シスプラチン誘発腎障害への関与が報告されている分子の発現変動を抑制する既存承認薬を網羅的に探索した。LINCS 解析の結果、既存承認薬 7 薬剤が抽出された。

米国有害事象自発報告データベース(FAERS: FDA-Adverse Event Reporting System)には、FDA が収集している有害事象自発報告が収集されている。FAERS に含まれる 7,738,415 件(2007 年 1 月 ~ 2017 年 3 月)の有害事象報告を用いて、LINCS 解析により抽出された医薬品のシスプラチン誘発腎障害に対する影響を評価した。その結果、シスプラチン誘発腎障害の予防薬候補として既存承認薬 2 種類が抽出された。

(2) シスプラチン誘発腎障害モデルマウスを用いた in vivo 薬効評価

C57BL/6 (オス、9 週齢) に 20 mg/kg のシスプラチンを腹腔内投与して作製したシスプラチン誘発腎障害モデルマウスを用いて、医療ビッグデータ解析によって抽出された予防薬候補の投与による、尿素窒素(BUN)、クレアチニンクリアランス、腎臓における炎症の程度、組織化学的な変化を評価した。

その結果、予防薬候補 2 種類はシスプラチン投与による BUN の上昇、クレアチニンクリアランスの減少、炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6、TNF- α の mRNA 発現量、また尿細管障害度スコアの上昇を有意に抑制した。

本研究結果から遺伝子発現データベースおよび有害事象自発報告データベースによって抽出された予防薬候補 2 種類がシスプラチン誘発腎障害の予防薬候補になり得ることが示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相澤 風花, 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 八木 健太, 濱野 裕章, 岡田 直人, 座間味 義人, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチンと5-HT3受容体拮抗薬併用が腎機能障害に与える影響
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 石澤 有紀, 座間味 義人, 中馬 真幸, 濱野 裕章, 岡田 直人, 池田 康将, 桐野 靖, 中村 敏己, 石澤 啓介
2. 発表標題 5-HT3受容体拮抗薬併用によるシスプラチン誘発腎機能障害に与える影響
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 座間味 義人, 石澤 由紀, 八木 健太, 濱野 裕章, 岡田 直人, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチン誘発急性腎障害に対する各種5-HT3受容体拮抗薬併用の影響
3. 学会等名 第94回薬理学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名