

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08474

研究課題名（和文）プラチナ系抗癌剤の副作用発現とバイオメタル変動との関連解析

研究課題名（英文）Association analysis between incidence of adverse events and time-concentration profiles of trace metals during platinum-based cancer chemotherapy

研究代表者

中村 任（Nakamura, Tsutomu）

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80379411

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：鉄などの生体内必須微量元素（バイオメタル）はプラチナ系抗癌剤を含む化学療法施行時に変動し、様々な生命現象と関連すると考えられる。臨床検体を用いた検討の結果、この変動は鉄代謝制御因子ヘプシジンの血清中濃度が低下したことによる鉄吸収の促進が原因とはならないことが示唆された。また、癌化学療法と同時に施行される支持療法の影響についてマウスを用いて検討したところ、バイオメタルの変動には少なくとも一部制吐剤のデキサメタゾンが影響することが示唆された。したがって、癌化学療法時の血中バイオメタル濃度データを解釈する際には、抗癌剤に加え、支持療法で使用される薬剤の影響も十分考慮する必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、プラチナ系抗癌剤によって引き起こされる骨髄抑制や神経障害などの用量制限毒性のメカニズム解明に向け、生体内に存在する必須微量元素（バイオメタル）の活用の可能性を探った。プラチナ系抗癌剤を用いた化学療法施行時に変動するバイオメタルは、支持療法で使用される薬剤によっても影響されることが明らかとなり、治療プロトコルに応じた副作用予防法を確立する上で有益な知見と考えられる。副作用の予防や軽減はQOLを著しく向上させ、従来中断を余儀なくされていた化学療法を持続的に実施できるようになり、最終的には癌治療率の向上や延命率の向上によって社会に対して貢献できるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：The administration of platinum-containing drugs can alter the concentration of trace metals including iron in the body fluids, which might associate various physiological reactions. Systemic iron (Fe) homeostasis is controlled by hepcidin, that acts as a negative regulator of Fe release. The serum concentration of hepcidin was elevated in the patients following the commencement of CDDP-based chemotherapy, although hepcidin might be released into the bloodstream as a secondary reaction to excessive systemic Fe. Meanwhile, dexamethasone, which is generally used as a prophylactic antiemetic therapy, can partly contribute to the changes in the serum concentrations of trace metals during anticancer chemotherapy.

研究分野：臨床薬学

キーワード：プラチナ 癌化学療法 バイオメタル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 生体内には鉄、銅、亜鉛といった必須微量元素(バイオメタル)が存在し、プラチナ系抗癌剤投与時にはバイオメタルと相互作用することが推察され、これまでに我々は、食道癌や肺癌患者の臨床検体を用いた検討を行い、鉄や亜鉛の血中濃度がシスプラチン(CDDP)投与直後から上昇することを報告してきた。

(2) ヘプシジンは、肝臓で産生され、生体内で鉄代謝制御の中心的役割を担っているペプチドホルモンであるが、プラチナ系抗癌剤投与時におけるヘプシジンの変動は不明である。

(3) CDDP を使用する化学療法では副作用を軽減するための支持療法として吐気・嘔吐に対する制吐剤が使用される。また、副作用を軽減する目的で補益療法(ハイドレーション)が行われる。したがって、癌化学療法時のバイオメタル変動を臨床評価する上で、CDDP の影響とハイドレーションや支持療法の影響を分離評価することは困難であり、実験動物や培養細胞を用いた検討が必要となる。

### 2. 研究の目的

(1) CDDP 化学療法施行患者における血清鉄の変動要因を解明する目的で、同患者の血清中ヘプシジン濃度の変動を解析した。

(2) マウスを用いてプラチナ系抗癌剤(CDDP、オキサリプラチン(L-OHP))投与時ならびに制吐剤デキサメタゾン(DEX)を単剤で投与した際のバイオメタル変動を解析した。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究は、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得た後、患者から文書による同意を取得して実施した。癌化学療法(CDDP(80 mg/m<sup>2</sup>)と5-FU(800 mg/m<sup>2</sup>)の併用投与あるいはCDDP(75 mg/m<sup>2</sup>)とペメトレキセド(500 mg/m<sup>2</sup>)の併用投与)を施行した食道癌患者4症例および肺癌患者2症例を対象とした。化学療法1サイクル目開始後から2サイクル目開始前までを対象期間とし、CDDP投与開始後1-3、4-6、8-11、25-32日の間に早朝採血されたサンプルについて血清中ヘプシジン濃度を酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)により定量した。

(2) C57BL/6 マウスに、CDDP(3 mg/kg)、L-OHP(4 mg/kg)またはDEX(10 mg/kg)を腹腔内投与し、1時間後に採血を行った。また、プラチナ系抗癌薬投与2日後とDEX投与1日後に採血を行った。対照群としては、生理食塩水または5%ブドウ糖溶液を投与したマウスを用いた。採血後、速やかに血清を分取し、湿式灰化を行い、誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を用いて元素分析を行った。

### 4. 研究成果

(1) 対象患者におけるCDDP化学療法開始前の血清中ヘプシジン濃度の中位値は21.7 ng/mL(四分位範囲 16.7~29.0)であった。CDDP化学療法施行患者における血清中ヘプシジンの濃度推移を図1に示した。対象患者における血清中ヘプシジン濃度は、CDDP化学療法開始3日後までに開始前の1.8~4.3倍に上昇し、3-6日後の値は同2.6~7.0倍であった。その後、減少傾向を認めたものの、25-32日後の値は1症例を除いて薬物投与開始前の1.1~3.5倍の値であった。これまでに生体内の貯蔵鉄量の指標となる血清中フェリチン濃度の検討も行ってきたが、CDDP化学療法開始後に認められる血清中フェリチン濃度の一過性の上昇は、血清鉄の上昇と比較して遅れて認められており、鉄濃度の増加に伴う2次的な反応と考えている。ヘプシジンは生体内の鉄代謝における負の調節因子であり、その発現低下は血清鉄の上昇を誘発する。本検討の結果では、ヘプシジンの血清中濃度の変動はフェリチンのそれと同様の傾向を示し、血清鉄の増加に伴って上昇していることから、CDDP投与開始後に認められた血清鉄の一過性上昇は、血清ヘプシジン低下による鉄吸収の促進が原因とはならないことが示唆された。

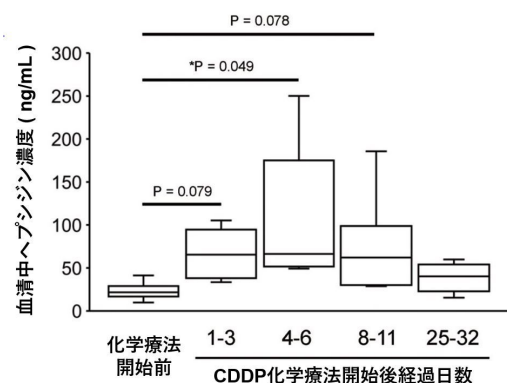


図1 CDDP化学療法施行患者における血清中ヘプシジンの濃度推移

(2) 設定投与量でのCDDPおよびL-OHPの単剤投与を行ったすべてのマウスにおいて、投与開始48時間以内に著しい体重減少は認めなかった。CDDP投与1時間後、血清中にプラチナが検出され、腹腔から血液中にCDDPが移行したものと推察された。また、その後、血清中プラチナ濃度は速やかに低下し、血液中からの消失が確認されたが、投与48時間後においても

血中へのプラチナの残存を確認した。一方で、血清中の鉄濃度に関しては、CDDP 投与後の経過時間に伴った有意な変化は認められず、また、対照群との間にも有意な差は認められなかった。したがって、臨床で認められた CDDP 化学療法開始後の血中鉄濃度の一過性上昇は正常マウスへの CDDP 腹腔内投与によって再現することは困難であると考えられた。L-OHP を投与したマウスにおけるプラチナおよびバイオメタルの血清中濃度に関しては、血清銅を除き、CDDP 投与群と概ね同様の変動を示した。

DEX 投与マウスにおいては、DEX 腹腔内投与 1 時間後の血清中 DEX 濃度の中間値は 4.49  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (四分位範囲 2.53~5.83) であったが、24 時間後には検出限界以下であった。DEX 投与 1 時間後の鉄、銅、亜鉛の血清中濃度は、対照群と比較して有意な差を認めなかった。一方、DEX 投与 24 時間後では、溶媒対照群と比較して有意に高く、それぞれ 1.56 倍、1.43 倍、1.14 倍の値を示した (図 2)。同マウスにおいて、肝臓中ならびに腎臓中のバイオメタル濃度を測定したところ、これらバイオメタルの肝臓中濃度は低下する傾向にあった。また、血清中では検出限界以下のマンガンについては、DEX 投与 24 時間後の肝臓中濃度は対照群と比較して有意に低値を示した。腎臓中のバイオメタル濃度についてはデキサメタゾン投与による有意な影響を認めなかった。

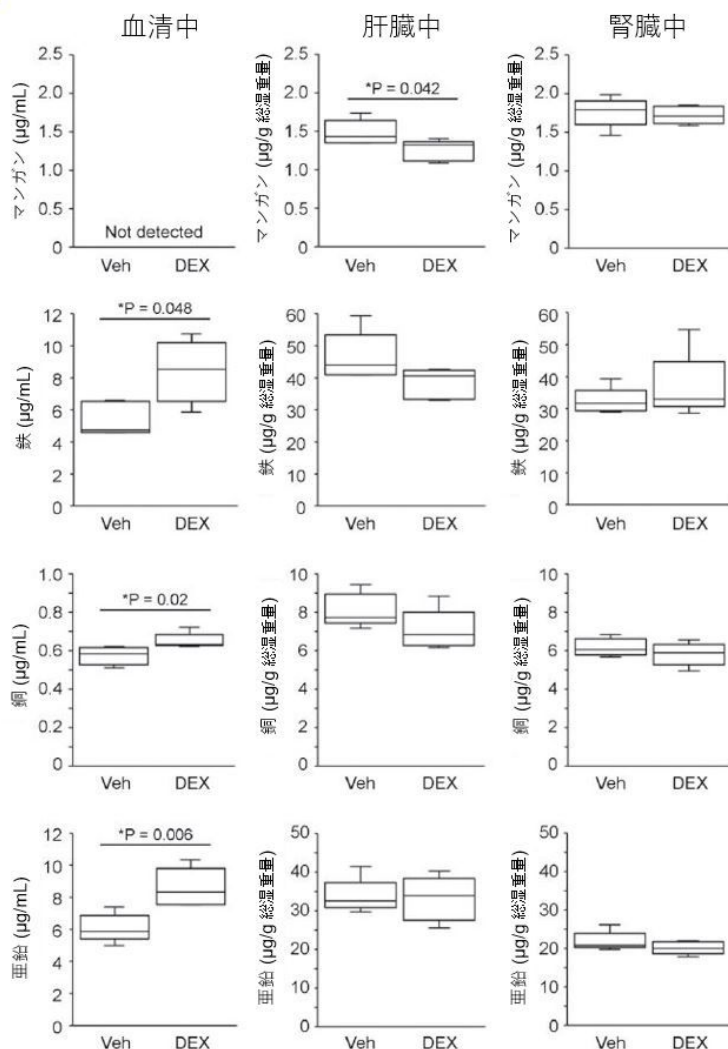


図 2 マウスにおけるデキサメタゾン (DEX) 腹腔内投与 24 時間後の血清中および肝臓中と腎臓中のバイオメタル濃度

Veh: 対照溶液投与群 DEX: DEX 投与群

これらの結果は、臨床で認められた CDDP 化学療法開始後の一過性の血清鉄上昇には少なくとも一部デキサメタゾン投与が影響し、鉄は肝臓に由来する可能性が考えられる。癌化学療法施行時には DEX が併用されることが多く、加えて DEX は金属結合タンパク質のメタロチオネインを速やかに誘導するとの報告もあり、臨床において血中バイオメタル濃度データを解釈する際には注意が必要であると考えられた。

ところで、L-OHP は結腸直腸癌に対して用いられる主要な抗癌剤の1つであるが、血液透析患者の L-OHP の薬物動態 (PK) や安全性に関するデータは限られている。本研究期間中に、血液透析を施行する大腸癌患者における L-OHP の PK および安全性について評価する機会が得られたので併せて報告する。

患者は、68 歳の転移性結腸癌治療中の日本人女性であり、慢性血液透析を施行することになった。癌化学療法は、2 週間ごとに mFOLFOX6 とペバシズマブを併用し、L-OHP の初期用量は標準的用量の 50% 相当量として 42.5 mg/m<sup>2</sup> に設定された。L-OHP 点滴投与終了 1.5 時間後から 4 時間の血液透析を開始した。血漿中の総プラチナ濃度ならびに遊離型のプラチナ濃度は、L-OHP 投与前から投与終了 48 時間以内に合わせて 11 点で測定した。その結果、遊離プラチナの PK は二峰性を示した。すなわち、遊離プラチナ濃度は、投与終了後ピークに到達した後、続く 30 分で速やかに減少した。その後、若干の上昇を認め、透析開始後に減少した。血液透析終了後 24 時間までは増加に転じ、定常状態となった。L-OHP の投与 (42.5 mg/m<sup>2</sup> (第 1 サイクルおよび第 2 サイクル) および 50 mg/m<sup>2</sup> (第 3 サイクル)) に対する遊離プラチナ濃度の最高値は、それぞれ 0.73、0.80、および 1.03 μg/mL であり、投与開始から透析終了までの時間-血中濃度曲線下面積 (AUC<sub>0-7.5</sub>) はそれぞれ 1.55、2.26、および 2.60 μg·h/mL であった。臨床的に意義のある遊離プラチナの蓄積は認められなかった。また、吐気、食欲不振、粘膜炎、末梢神経障害などのグレード 1~2 の有害事象は観察されたものの、グレード 3~4 の重篤な有害事象は観察されなかった。本検討により、血液透析患者における L-OHP の PK データに基づく設定投与量の評価が可能となり、適切な減量を行うことで正常な腎機能をもつ患者と同等の治療効果が得られることが期待される。今回の基準の L-OHP 投与量の減量によって、血液透析が実施される大腸癌患者では 2 週間ごとの mFOLFOX6 + ペバシツマブ療法が実践できると考えられた。

以上、本研究を通じて、プラチナ系抗癌剤の生体内挙動を把握する上でプラチナならびにバイオメタル解析の有用性が明らかとなったことは大きな成果であった。また、今後、異なる癌腫や化学療法プロトコールについても解析を進めることで同剤の副作用発現機序解明や予測に繋げていきたいと考えている。一方で、これまでのところ CDDP 投与によって体内の鉄が置換されていないことを直接証明するデータは得られていない。また、鉄を含めたバイオメタル、特に 2 価の金属イオンについては、共通して細胞内外や組織・血液間の移行に共通して関与する輸送機構が知られているが、これら輸送機構の詳細については検討を十分に行っておらず今後の検討課題と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshiaki Nagatani, Yoshinori Imamura, Tsutomu Nakamura, Kazuhiko Yamashita, Mamoru Okuno, Hiroyuki Yasui, Jun Hiraoka, Riho Niigata, Keiji Kono, Yasuko Hyogo, Hiroataka Suto, Kei Takenaka, Yohei Funakoshi, Masanori Toyoda, Naomi Kiyota, Hironobu Minami	4. 巻 2
2. 論文標題 Pharmacokinetics of Oxaliplatin in a Hemodialysis Patient with Metastatic Colon Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology Research	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.23937/2643-4563/1710017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhiko Yamashita, Takashi Ogihara, Maho Hayashi, Takayuki Nakagawa, Yuma Ishizaki, Manabu Kume, Ikuko Yano, Riho Niigata, Jun Hiraoka, Hiroyuki Yasui, Tsutomu Nakamura.	4. 巻 75
2. 論文標題 Association between dexamethasone treatment and alterations in serum concentrations of trace metals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1691/ph.2020.0341	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29件（うち招待講演 1件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 石崎裕馬、荻原孝史、林真穂、中川貴之、山下和彦、久米学、矢野育子、平岡純、安井裕之、中村任
2. 発表標題 マウス血清中バイオメタル濃度に及ぼすシスプラチン、オキサリプラチンおよびデキサメタゾンの影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷善明、今村善宣、中村任、山下和彦、奥野護、安井裕之、平岡純、新潟果歩、兵庫寧子、須藤洋崇、竹中圭、船越洋平、豊田昌徳、清田尚臣、南博信
2. 発表標題 Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialysis patient with metastatic colon cancer
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村任、新潟里歩、山下和彦、久米学、安井裕之
2. 発表標題 シスプラチン投与患者における血清ヘプシジン濃度の変動解析
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村任
2. 発表標題 プラチナ系抗癌剤投与時のバイオメタル解析
3. 学会等名 探索医療薬物研究会 第5回合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔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
研究 分担者	細畑 圭子  (Hosohata Keiko)  (10547962)	大阪薬科大学・薬学部・准教授（移行）   (34413)	
研究 協力者	山下 和彦  (Yamashita Kazuhiko)		
連携 研究者	安井 裕之  (Yasui Hiroyuki)  (20278443)	京都薬科大学・薬学部・教授   (34306)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	久米 学 (Kume Manabu)  (10720922)	神戸大学・医学部附属病院・薬剤師  (14501)	
連携研究者	矢野 育子 (Yano Ikuko)  (50273446)	神戸大学・医学部附属病院・教授  (14501)	
連携研究者	中川 貴之 (Nakagawa Takayuki)  (30303845)	京都大学・医学研究科・准教授  (14301)	