

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05757

研究課題名（和文）シスプラチンの効果を高め副作用を軽減する新規がん治療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of novel cancer treatment strategies to reduce the side effects of cisplatin

研究代表者

藤垣 英嗣 (Fujigaki, Hidetsugu)

藤田医科大学・医療科学研究科・准教授

研究者番号：00612631

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：シスプラチンは多くの固形癌の治療に用いられる標準的な化学療法薬である。しかし、その代謝副産物は腎細胞に毒性を示し、腎障害が副作用として問題になる。したがって、抗がん作用を損なうことなく、シスプラチンによる腎毒性を防ぐことが望まれる。我々は、ハイスループットのスクリーニングアッセイを用いて、新たに同定されたCCBL1阻害剤である2',4',6'-トリヒドロキシアセトフェノンが、シスプラチンの抗がん作用を損なうことなく腎障害を軽減できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これらの結果は、CCBL1阻害剤はシスプラチン誘発性腎障害の予防薬として使用できる可能性を示唆しており、シスプラチンをベースとしたがん治療を受けている患者のQOL向上を目指した新たな治療戦略を提供できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cisplatin is the standard chemotherapeutic agent used to treat many solid tumors. However, its metabolic byproducts are toxic to renal cells, and renal damage is a problematic side effect. Therefore, it is desirable to prevent cisplatin-induced renal toxicity without compromising its anticancer activity. Using a high-throughput screening assay, we show that a newly identified CCBL1 inhibitor, 2',4',6'-trihydroxyacetophenone, can reduce renal damage without compromising the anticancer activity of cisplatin.

研究分野：がん治療

キーワード：シスプラチン 副作用 腎障害

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人の2人に1人ががんに罹患し3人に1人ががんで死亡すると言われている。今後も人口の高齢化とともに、がんの罹患率と死亡者数は増加し、2050年には「がん多死社会」が到来すると予測されている (Health Science and Health Care, 2016, 16 (2):81-84)。一方、医療の進歩により早期発見や早期治療が可能となり、がん患者の生存率は年々向上している。すでに、患者のQOLを重視した外来によるがん薬物療法を用いた治療が拡がりを見せている。

しかし、多くの固形がんに対して使用されるシスプラチンは腎障害を引き起こすことから、投薬時には大量の輸液や大量の尿の排泄が必要であり、入院治療が必要な場合が多い。また、その強い腎毒性のために用量が制限され、腎障害が起きた場合は投与を中止あるいは減量しなければならない。シスプラチンを用いてがん治療を効果的に行うとともに、患者QOLの向上には、その抗がん作用を落とすことなく、腎障害を予防することが重要である。シスプラチンによる腎障害を予防するために、現在はシスプラチン投与前後の輸液療法などの対症療法がおこなわれている。

2. 研究の目的

シスプラチンによる急性腎障害は、シスプラチン本体ではなく、腎尿細管細胞に取り込まれたシステイン抱合体 (cysteine-S-conjugate) が Cysteine Conjugate beta-Lyase1 (CCBL1) により代謝を受け産生する反応性代謝物 = チオール化シスプラチンによって起こると考えられている (J Am Soc Nephrol, 2003, 14:1-10)。すなわち、尿管でチオール化シスプラチンを産生させる CCBL1 の阻害剤は、シスプラチンによる腎障害予防薬として利用できる可能性がある。

研究代表者は、CCBL1 の阻害剤ハイスループットスクリーニング法を構築し、AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」の支援を得て化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。既存薬や天然化合物の中から有力な CCBL1 阻害剤を同定した。

そこで、我々が同定した CCBL1 阻害剤がシスプラチンによる腎障害を軽減できることを明らかにすることを目的に本研究を行った。

3. 研究の方法

実験動物は8~10週齢のC57BL/6J系マウスを使用した。マウスの皮下にLLC細胞を移植し、シスプラチンの投与30分前にCCBL1阻害剤である2',4',6'-trihydroxyacetophenone (THA) を腹腔投与した。シスプラチン投与3日後に腫瘍組織、血清、腎臓を採取し、腫瘍体積、血清中クレアチニンおよび尿素窒素の測定、腎臓の組織学的評価を行った。本研究は、藤田医科大学動物実験委員会で承認された後、実施した。

4. 研究成果

(1)シスプラチンの抗がん作用に対するTHAの影響

マウスに同種腫瘍細胞であるLLC細胞を移植し、腫瘍が増殖後にTHAとシスプラチンを投与した(図1A)。THAとシスプラチン投与3日後に腫瘍組織を採取し、腫瘍体積を測定した。シスプラチンの投与により腫瘍は縮小し腫瘍体積も減少した(図1B,C)。THAの投与は腫瘍の縮小および腫瘍体積の減少に影響を与えなかった(図1B,C)ことから、THAの投与はシスプラチンの抗がん作用に影響を与えないことを明らかにした。

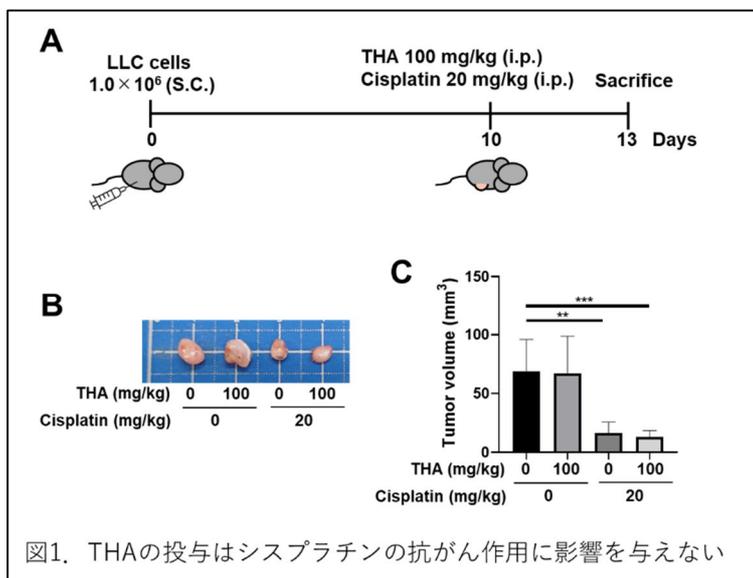


図1. THAの投与はシスプラチンの抗がん作用に影響を与えない

(2) シスプラチン誘発性腎障害に対する THA 投与の効果

腫瘍移植マウスに THA およびシスプラチンを投与し、シスプラチン投与による腎障害を THA が軽減できるかを調べた。腎障害の程度の評価は、血清中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (Cre) の測定により行った。シスプラチン単独の投与により血清中 BUN および Cre は上昇したが、THA を投与することにより BUN および Cre は低下した (図 2A, B)。すなわち、THA の投与はシスプラチン誘発性腎障害を軽減することを明らかにした。

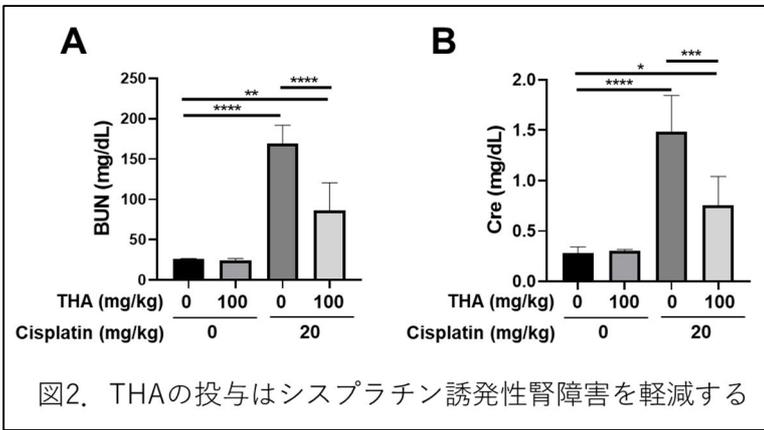


図2. THAの投与はシスプラチン誘発性腎障害を軽減する

また、シスプラチンによる腎臓細胞へのダメージへの THA 投与の効果は腎組織を用いて評価した。シスプラチン単独投与群およびシスプラチンと THA 併用投与群の細胞ダメージを病理組織学的にスコア化したところ、THA 併用投与群はシスプラチン単独投与群に比べスコアが減少した (図 3C, D, E)。また、アポトーシスマーカーである Cleaved Caspase-3 の腎組織中のタンパク発現量をウエスタンブロットにより評価した。THA 併用投与群はシスプラチン単独投与群に比べ Cleaved Caspase-3 の発現量が低下した (図 3F)。これらのことから、THA の投与は、シスプラチンによる尿細管細胞死を抑制し、腎障害を軽減できることを明らかにした。

以上のことから、THA はシスプラチンの抗がん作用に影響を与えずにシスプラチン誘発性腎障害から腎臓を保護することを明らかにした。

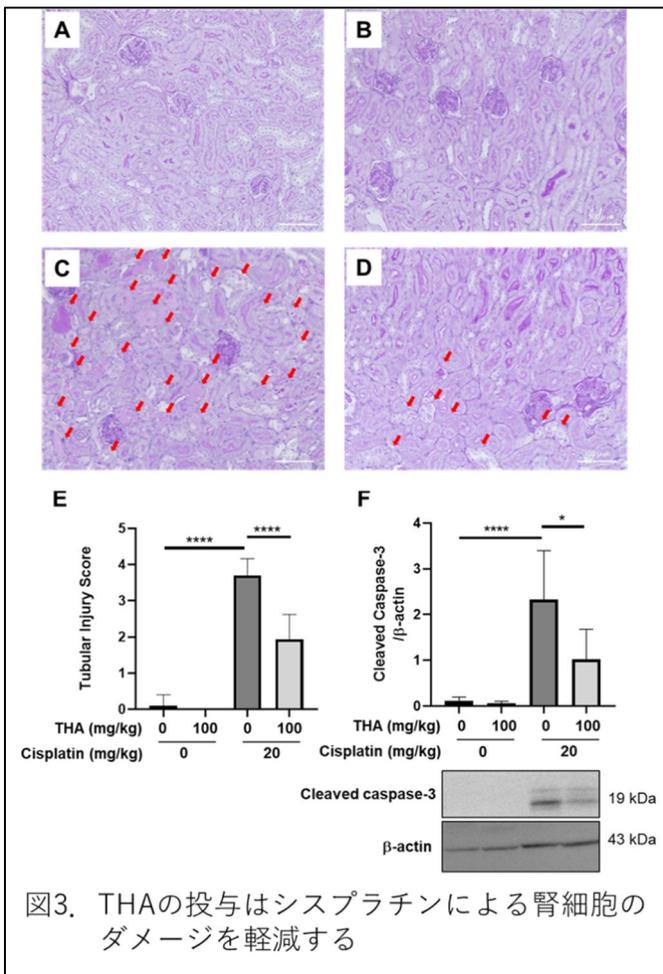


図3. THAの投与はシスプラチンによる腎細胞のダメージを軽減する

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 Sukeda Nao, Fujigaki Hidetsugu, Ando Tatsuya, Ando Honomi, Yamamoto Yasuko, Saito Kuniaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Identification of 2,4,6-Trihydroxyacetophenone as Promising Cysteine Conjugate Beta-Lyase Inhibitor for Preventing Cisplatin-Induced Nephrotoxicity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 873 ~ 881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1535-7163.MCT-22-0564	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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 助田菜緒, 藤垣英嗣, 安藤穂乃実, 山本康子, 齋藤邦明
2. 発表標題 Cysteine conjugate beta-lyase1 阻害剤によるCisplatin 誘発性腎障害保護効果
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤垣英嗣
2. 発表標題 3.キヌレニンアミノ基転移酵素阻害剤ハイスループットスクリーニングアッセイの構築について
3. 学会等名 第40回日本トリプトファン研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん治療の動注療法の併用剤	発明者 藤垣英嗣、齋藤邦明	権利者 学校法人 藤田学園 藤田医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-196302	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 腎障害の治療方法または予防方法において使用するための医薬組成物および当該医薬組成物を含む併用薬、並びに、CCBL1阻害剤	発明者 藤垣英嗣、齋藤邦明	権利者 学校法人 藤田学園 藤田医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7457429号	取得年 2024年	国内・外国の別 国内

〔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	山本 康子 (Yamamoto Yasuko) (00331869)	藤田医科大学・医療科学研究科・准教授 (33916)	

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