

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16184

研究課題名(和文) DPP4阻害薬によるシスプラチンの抗癌作用への影響と腎障害軽減機序の解明

研究課題名(英文) Effect of DPP4 inhibitor on cisplatin cytotoxicity to the cancer and kidney

研究代表者

岩倉 考政 (Takamasa, Iwakura)

浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：20771091

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)：DPP-4阻害薬の腎保護効果は腎内へのシスプラチン取り込み低下によるものではないことが確認された。低Mg血症を誘導したラットではシスプラチンの腎障害が増悪するが、併せてDPP-4阻害薬の腎保護効果が消失することが新たに明らかになった。低Mg血症を誘導したラットではDPP-4阻害薬投与後の血中活性化GLP-1濃度は正常Mg血症ラットと同等であり、腎内GLP-1受容体の発現は正常時及びシスプラチン投与後に尿細管で認めなかった。GLP-1下流因子としてインスリンおよびインスリン様成長因子(IGF-1)の検討を行ったところ、低Mg血症ではインスリン/IGF-1抵抗性が誘導されることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回明らかとなった低Mg血症ではDPP-4阻害薬の腎保護効果が消失するという現象は、低Mg血症を補正する意義として従来知られている「シスプラチンの腎毒性を軽減する」ということに「DPP-4阻害薬の腎保護効果を発揮させる」ということを加え得る。最近先進国では糖尿病患者が増加しており、低血糖リスクの低いDPP-4阻害薬は多くの患者に投与されているが、癌患者(特にシスプラチンを投与する患者)では低Mg血症の割合が多いことから、MgとDPP-4阻害薬を併用することでシスプラチンの腎障害を軽減できる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：The renoprotective effect of DPP-4 inhibitors has been confirmed to be independent of the decrease in cisplatin uptake into the kidneys. In addition to the increase in cisplatin uptake into the kidney in hypomagnesemia, it was newly revealed that the renal protective effect of DPP-4 inhibitors was lost under hypomagnesemia. In rats induced with hypomagnesemia, the level of active GLP-1 concentration was equivalent to that of rats with eumagnesemia. The expression of renal GLP-1 receptors was not observed in the renal tubules under normal conditions or after cisplatin administration, suggesting that the renoprotection of DPP-4 inhibitors was not a direct effect of GLP-1-GLP-1R interaction. Investigation of insulin and insulin-like growth factor (IGF-1) as downstream factors of GLP-1 revealed that hypomagnesemia suggested the induction of insulin/IGF-1 resistance

研究分野：急性腎障害

キーワード：急性腎障害 シスプラチン DPP-4阻害薬 低Mg血症

1. 研究開始当初の背景

シスプラチンは多くの癌に対するkey drugであり、最も使用されている抗癌剤だが、しばしば急性腎障害を発症する。シスプラチンの腎毒性を軽減するために補液やマグネシウム(Mg)、利尿薬の投与が実臨床で行われているものの、その予防効果は不十分であり、さらなる予防薬の発見が急務な課題である。

DPP4 阻害薬は動物(ラット、マウス)のシスプラチン腎症を軽減することを我々および他グループが報告しており、またヒトにおいてもシスプラチンの腎障害を軽減する可能性を我々は過去に報告した。

低Mg血症は癌患者においてしばしば見られ、特にシスプラチン投与患者ではその頻度が40-90%と高いことが知られている。Mg欠乏状態では尿細管血管側に発現するOrganic cation transporter 2(OCT2)というシスプラチンを尿細管細胞内に取り込むトランスポーター発現が増加することで、尿細管内へのシスプラチン濃度が上昇し、その結果腎障害が増悪する。よって、Mgの補充をすることでOCT2発現低下を介してシスプラチンの尿細管内への取り込みが減少し、腎障害が軽減する。一方、DPP4阻害薬の腎保護効果はDPP4の基質であるglucagon-like peptide-1 (GLP-1)の増加によることが示されているが、GLP-1の増加がどのように腎障害軽減に寄与しているかは不明であり、低Mg血症がDPP4阻害薬の腎保護効果に与える影響は明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的はDPP4阻害薬とMgの併用療法が単剤投与に比し、シスプラチンによる腎障害軽減効果を有する可能性を検証することである。さらに、その機序を明らかにすることでシスプラチンの抗癌作用に悪影響を与えずに腎障害を軽減できるかを調査することで、将来のDPP4阻害薬のシスプラチン腎症予防薬としての臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

癌患者では低Mg血症の頻度が高く、低Mg血症はシスプラチンの腎毒性を増強するので、まずは低Mg血症によりシスプラチン腎障害が増悪するモデルを確立した。低Mg含有飼料を1週間投与し(低Mgラット)、コントロールとして通常Mgを含む飼料を与えた群(正Mgラット)を準備した。低Mgラットにおいて、シスプラチン投与5日目(腎障害ピーク)の血中尿素窒素(BUN)及び血清クレアチニン、腎組織(細胞死マーカーとしてTUNEL; Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling)を評価した。治療薬としてDPP4阻害薬(Teneligliptin)または硫酸Mgにて介入を行った。正MgラットにMg補充をすることでMg自体による腎保護効果の可能性についても検討を行った。

DPP4阻害薬によるシスプラチンの腎内取り込みへの影響を評価するために、シスプラチン投与48時間(腎内シスプラチン濃度のピーク)の腎内シスプラチン濃度を測定した。

低Mgラットと正MgラットにDPP4阻害薬を投与し、24時間後のDPP4下流因子(血中活性化GLP-1、インスリン、インスリン様成長因子(IGF-1))の濃度を測定した。DPP4下流因子受容体の腎内発現部位および発現量、リン酸化状態を評価した。

4. 研究成果

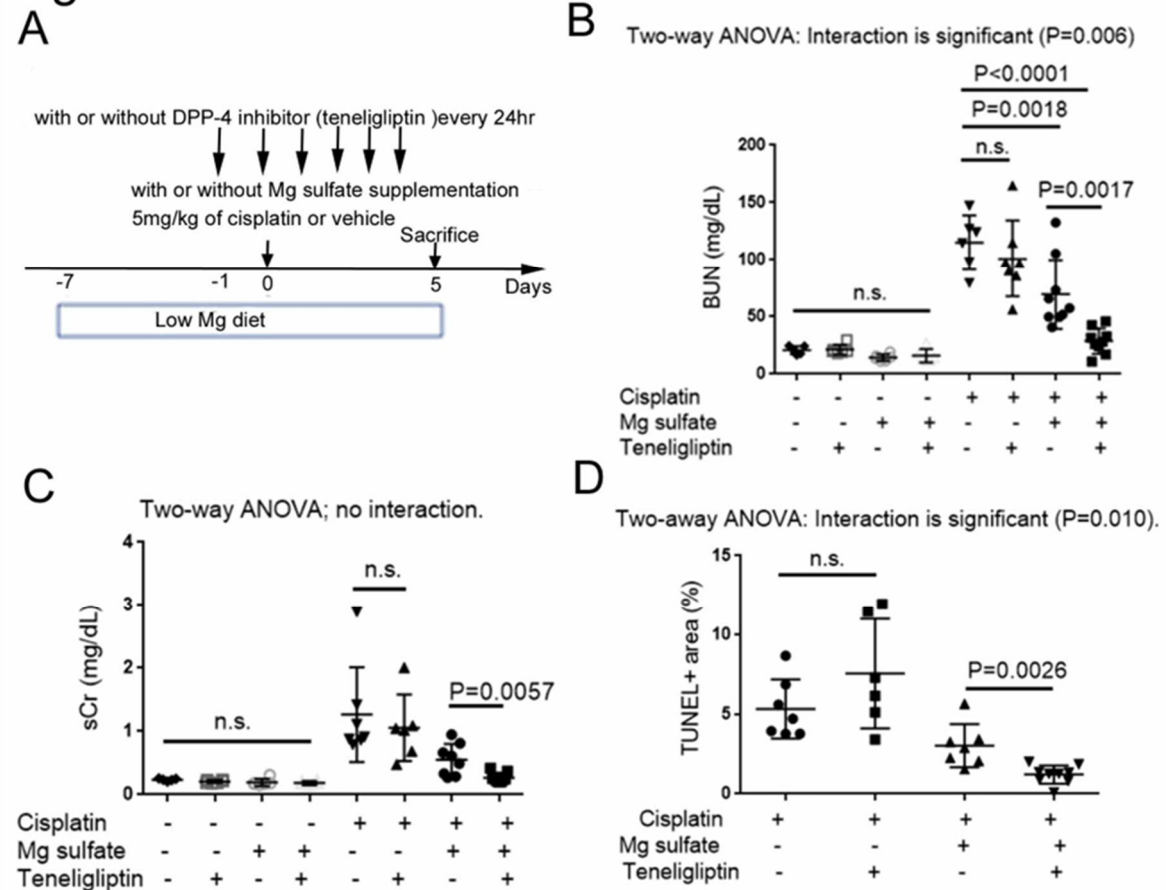
低Mgラットを用いてシスプラチンの腎障害が増悪し、Mg補充により腎障害が正Mgラットと同等になるモデルを確立した。低Mgラットではシスプラチン腎内濃度が正Mgラットに比して増加し、Mg補充によりその濃度は正Mgラットのものと同様にまで低下した。正MgラットにMgを補充した際にはシスプラチンによる腎障害は軽減せず、Mg補充の意義はMg欠乏の補正によるものであり、既報告にあるようにシスプラチンの尿細管取り込み抑制であることが確認された。正MgラットにDPP4阻害薬を投与しても腎内シスプラチン濃度は変化を認めず、DPP4阻害薬による腎保護効果はシスプラチンの腎内取り込み抑制を介したものではないことが明らかになった。また、低MgラットにMg及びDPP4阻害薬を投与することでMg単剤に比して併用によりさらに腎障害が軽減することを確認し、DPP4阻害薬とMg補充の腎保護効果は独立した機序であることが確認された。一方で、低MgラットへのDPP4阻害薬単剤投与では正Mgラットで認めた腎障害軽減効果が消失することが新たに明らかになった(Figure 1)。

GLP-1受容体は正常及びシスプラチン投与後に尿細管では発現を認めず、DPP4阻害薬投与後の血中GLP-1濃度上昇は正Mgと低Mgラットで同等であり、DPP4阻害薬投与により増加した血中GLP-1が直接尿細管の受容体に作用し、腎保護効果を発揮することは否定的であった。DPP4阻害薬投与により血中C-peptide濃度は上昇するが、低Mg

ラットでは有意にその濃度が上昇した。血糖値は両群で同等であったことから低 Mg 血症ではインスリン抵抗性が誘導されることが示唆された。腎内インスリン受容体は正 Mg ラットでは DPP4 阻害薬投与により増加するが、低 Mg ラットでは DPP4 阻害薬投与前に低値であり、また DPP4 阻害薬投与後に変化を認めず、低 Mg 血症による腎内のインスリン抵抗性誘導が示唆された。一方、血中 IGF-1 は DPP4 阻害薬投与により正 Mg ラットでは変化を認めなかったが、低 Mg ラットでは有意に上昇を認めた。腎内 IGF-1 受容体は DPP4 阻害薬投与により正 Mg ラットでは増加し、またリン酸化も促進された。しかし、低 Mg ラットではその変化が消失した。

以上の結果から、DPP4 阻害薬のシスプラチンに対する腎保護効果はインスリン/IGF-1 を介したものであることが示唆され、低 Mg 血症で DPP4 阻害薬の効果が消失するのは GLP-1 下流のインスリン/IGF-1 経路の腎内での作用不全によるものの可能性が考えられた。IGF-1 の下流には Erk (extracellular signal-regulated kinase) や PI3K/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B) 経路があり、これらの経路を介した腎保護効果の場合は癌の生存/増殖に有利に働いてしまう可能性が危惧される。そのため、DPP4 阻害薬がどのようにしてシスプラチンの腎障害を軽減するかについてさらなる調査が必要である。

Figure 1



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------