

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：16101
研究種目：奨励研究
研究期間：2022～2022
課題番号：22H04293
研究課題名 薬剤性腎障害予防を志向したドラッグリポジショニング研究

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） 460,000円

研究成果の概要：研究代表者はこれまでの検討によりシスプラチン誘発腎障害モデルマウスに糖尿病治療薬であるSGLT2阻害剤を併用することで、腎障害が抑制されることを明らかにしている。本研究は、SGLT2阻害剤併用による腎障害抑制の作用機序を明らかにすることで、シスプラチン投与患者に対する腎障害予防薬の開発につながる基礎的知見を集積することを目的に行なった。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、SGLT2阻害剤併用によって、シスプラチンの排泄量が増加し、近位尿細管細胞へのシスプラチン蓄積量が減少することで、腎障害が軽減す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、糖尿病薬の一つであるSGLT2阻害剤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。

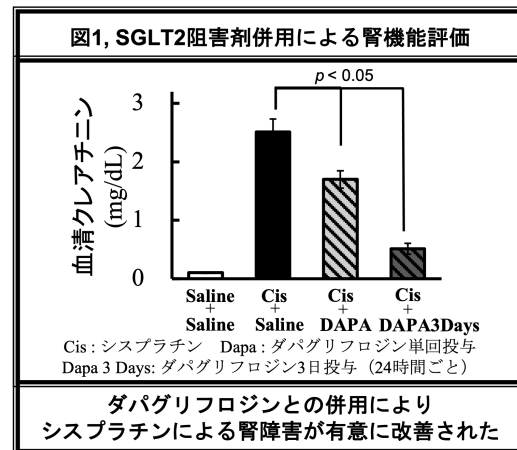
研究分野：医療薬学関連

キーワード：腎障害 抗がん剤 シスプラチン トランスポーター SGLT2阻害薬 薬剤性腎障害 副作用 MATE

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、臨床的大きな問題となっている。現在シスプラチン誘発腎障害の予防として、ハイドレーション法や利尿薬・マグネシウムの投与が一般的に行われているものの、これらの支持療法の有効性に関するエビデンスは乏しい。治療強度の維持のため、シスプラチン投与時は腎機能を悪化させないことが非常に重要であり、新しい予防法の確立が求められている。

研究代表者はこれまでの検討によりシスプラチン誘発腎障害モデルマウスに糖尿病治療薬であるSGLT2阻害剤を併用することで、腎障害が抑制されることを明らかにしている。本研究の目的は、SGLT2阻害剤併用による腎障害抑制の作用機序を明らかにすることで、シスプラチン投与患者に対する腎障害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

シスプラチン誘発腎障害は、腎臓近位尿細管細胞へのシスプラチンの蓄積が原因であり、シスプラチンの蓄積には MATE 輸送体が密接に関わっていることが知られている。そこで、シスプラチンを腹腔内投与することにより、シスプラチン誘発腎障害モデルマウスを作製し、SGLT2 阻害剤の併用によるシスプラチンの体内動態に対する影響を検討した。

実験方法

C57BL/6 (オス、9週齢) にシスプラチンを腹腔内投与し、シスプラチン投与 8 時間後に血清、腎臓及び肝臓を摘出した。濃硝酸中で 95℃, 1 時間加熱処理したものをサンプルとし、グラファイト ファーネス 原子吸光装置(analytikjena contra 700)を用いて、組織中の単位乾燥重量あたりのシスプラチン量を定量した。SGLT2 阻害薬及び MTAE 阻害剤として知られているオンダンセトロンは、シスプラチン投与 24 時間前及び 30 分前に投与した。

(1) 腎臓へのシスプラチン蓄積量に対する影響

SGLT2 阻害剤併用群では、シスプラチン単独投与群と比較して、腎臓中シスプラチン蓄積量が有意に減少した。一方で、MATE 阻害剤であるオンダンセトロン併用群では、シスプラチン単独群と比較して、腎臓中シスプラチン蓄積量が有意に増加した。

(2) 肝臓及び血清中シスプラチン量に対する影響

SGLT2 阻害剤併用群、オンダンセトロン併用群ともに、シスプラチン単独群と比較して、肝臓中及び血中シスプラチン量は変化が認められなかった。

本研究結果から、SGLT2 阻害剤併用群では、シスプラチン単独投与群と比較してシスプラチンの腎臓内蓄積量が減少することが明らかになった。SGLT2 阻害剤併用によって、シスプラチンの排泄量が増加し、近位尿細管細胞へのシスプラチン蓄積量が減少することで、腎障害が軽減する可能性が示唆される。

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 1件）

1. 著者名 Masaya Kanda, Mitsuhiro Goda, Akiko Maegawa, Toshihiko Yoshioka, Ami Yoshida, Koji Miyata, Fuka Aizawa, Takahiro Niimura, Hirofumi Hamano, Naoto Okada, Takumi Sakurada, Masayuki Chuma, Kenta Yagi, Yuki Izawa-Ishizawa, Hiroaki Yanagawa, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa	4. 巻 15
2. 論文標題 Discovery of preventive drugs for cisplatin-induced acute kidney injury using big data analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science.	6. 最初と最後の頁 1664-1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.13282	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉岡 俊彦, 合田 光寛, 糸林 小友理, 杉本 祐悟, 石田 朋奈, 神田 将哉, 小川 敦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 抗がん剤誘発急性腎障害に対するバルプロ酸ナトリウムの効果
3. 学会等名 142回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸林 小友理, 合田 光寛, 杉本 祐悟, 石田 朋奈, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 小川 敦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 バルプロ酸ナトリウムのシスプラチン誘発腎障害に対する予防効果
3. 学会等名 61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 小川 敦, 石田 俊介, 新村 貴博, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 医療ビッグデータ解析を基盤としたシスプラチン誘発腎障害予防薬の探索
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸林 小友理, 合田 光寛, 杉本 祐悟, 石田朋奈, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 小川 敦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 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バルプロ酸ナトリウムの予防効果
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡 俊彦, 合田 光寛, 糸林 小友理, 杉本 祐悟, 石田 朋奈, 神田 将哉, 小川 敦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 薬剤性腎障害予防を志向したドラッグリポジショニング研究
3. 学会等名 第31回 霧島神経薬理フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 糸林 小友理, 新村 貴博, 櫻田 巧, 小川 敦, 岡田 直人, 相澤風花, 八木健太, 濱野裕章, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 遺伝子発現および大規模医療情報データベースを活用したシスプラチン関連腎障害に対する予防薬の探索
3. 学会等名 第51回 日本心脈管作動物質学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸林 小友理, 合田 光寛, 吉田 愛美, 杉本 祐悟, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 濱野 裕章, 岡田 直人, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 抗がん剤誘発急性腎障害に対するバルプロ酸ナトリウムの影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022/第30回 クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2022年

<p>1. 発表者名 系林 小友理, 合田 光寛, 吉田 愛美, 杉本 祐悟, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 櫻田 巧, 相澤 風花, 濱野 裕章, 岡田 直人, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介</p>
<p>2. 発表標題 シスプラチン誘発腎障害に対するバルプロ酸ナトリウムの有効性の検証</p>
<p>3. 学会等名 日本薬学会第142年会</p>
<p>4. 発表年 2022年</p>

〔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
----	--------