

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 有田 将史
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1024 号
学位授与の日付 令和3年9月21日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Combination therapy of cisplatin with cilastatin enables an increased dose of cisplatin, enhancing its antitumor effect by suppression of nephrotoxicity (シスプラチンとシラスタチンの併用治療は腎機能障害を抑制することでシスプラチン投与量を増やせ、抗腫瘍効果を増強させる)

論文審査委員 主査 教授 土田 正則
副査 教授 西條 康夫
副査 准教授 高橋 邦行

博士論文の要旨

背景と目的：シスプラチンは様々な癌腫で標準化学療法として使用される細胞傷害性抗癌剤の一つである。シスプラチンは用量依存性に腎機能障害を起こすことが知られており、腎障害がシスプラチンの用量制限毒性となっている。実際に実臨床においても、シスプラチンによる腎障害は問題である。我々は以前に、バンコマイシン、コリスチン、シスプラチンはメガリンを介して近位尿細管細胞に再吸収され尿細管障害を引き起こすこと、イミペネムとの併用として臨床で使用されているシラスタチンが、シスプラチンのメガリンへの結合を阻害することを発見し報告した。メガリンは LDL 受容体ファミリーに属するスカベンジャー受容体で、腎近位尿細管上皮細胞の管腔側に高発現し、糸球体を濾過する様々なリガンド蛋白をエンドサイトーシスによって再吸収し代謝する。申請者は、シラスタチンがシスプラチン誘発腎毒性を軽減することでシスプラチン投与量を増加可能となり、シスプラチンの抗腫瘍効果を増強できるか検討した。

方法：BALB/c マウスをシスプラチン 3 mg 投与群、シスプラチン 6 mg 投与群、シスプラチン 6 mg+シラスタチン投与群に分け投与を行った (シスプラチン腎症モデルマウス)。その後、腎臓を摘出し Kidney injury molecule-1 (KIM-1) 染色と尿中 BUN で腎障害の程度を比較検討した。

次に癌細胞にメガリンが発現していた場合、シラスタチンを使用することによりシスプラチンの癌細胞への傷害に影響を与える可能性があると考え、当科に保存されているヒト肺癌細胞株とマウス大腸癌細胞株におけるメガリン発現の有無をウエスタンブロット法で評価した。

また、他臓器癌におけるメガリン発現について Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) データベースを用いて検討した。

BALB/c マウスにマウス大腸癌細胞 (CT-26)、C.B-17/Icr-scid マウスにヒト肺癌細胞 (A549) を接種し皮下腫瘍モデルマウスを作成した。シスプラチン 4 mg+シラスタチン投与群とシスプラチン 4 mg 投与群に分け、day 2, 5, 8 でそれぞれ投与を行い、腫瘍径を測定しシラスタチンの抗腫瘍効果に対する影響を検討した。さらに同モデルマウスを用いて、シスプラチン 3 mg 投与群とシスプラチン 6 mg+シラスタチ

ン投与群で抗腫瘍効果の比較検討を行った。

次に Quartz crystal microbalance (QCM) analysis を用いて各種殺細胞性抗癌剤とメガリンの結合とシラスタチンによる結合阻害が起きるかを比較検討した。

結果：シスプラチン腎症モデルマウスを用いた腎障害の比較では、シスプラチン 6 mg/kg 単独群と比較してシラスタチンを併用することで腎組織の KIM-1 の発現と尿中 BUN が減少した。このことからシラスタチン併用によりシスプラチンの腎障害が抑制されると考えられた。当科に保存されているヒト肺癌細胞株とマウス大腸癌細胞株でウェスタンブロット法を施行したが、検証した細胞株でメガリンを発現した細胞株はなかった。また、CCLE データベースからは他臓器癌のメガリン発現は肺癌と同程度であった。CT-26、A549 皮下腫瘍モデルマウスにおいて、シラスタチン併用がシスプラチン単剤と同程度の腫瘍径の縮小を認め、シラスタチンはシスプラチンの抗腫瘍効果に影響を与えなかった。さらにシスプラチン 6 mg/kg+シラスタチン併用群ではシスプラチン 3 mg/kg 単剤群や無治療群よりも有意な腫瘍径の縮小を認め、シスプラチン増量により抗腫瘍効果が増強できた。QCM 法を用いたためメガリンと各種抗癌剤の結合の評価では、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ペメトレキセドはメガリンとの結合を認め、この結合はシラスタチンで拮抗された。以上からシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ペメトレキセドはメガリンと結合し、シラスタチンでメガリンとの結合が阻害されることがわかった。

考察：シスプラチンによる腎障害にはメガリンが関与しており、シラスタチンを併用することでシスプラチンとメガリンの結合が阻害され腎障害が軽減された。これによりシスプラチン投与量を増やすことが可能となり、抗腫瘍効果を増強できることを本研究で報告した。今後はシラスタチンを用いたシスプラチンの抗腫瘍効果の増強について実臨床で評価を行っていく。また、メガリンと結合する他の薬剤においても腎障害を軽減できる可能性を示した。

審査結果の要旨

シスプラチンは様々な癌腫で標準化学療法として使用される細胞傷害性抗癌剤の一つであり、腎障害がシスプラチンの用量制限毒性となっている。以前にシスプラチンはメガリンを介して近位尿細管細胞に再吸収され尿細管障害を引き起こすこと、シラスタチンがシスプラチンのメガリンへの結合を阻害することが報告された。本研究ではシラスタチンがシスプラチン誘発腎毒性を軽減することでシスプラチン投与量を増加可能となり、シスプラチンの抗腫瘍効果を増強できるかが検討された。

シスプラチン腎症モデルマウスを用いた腎障害の比較ではシラスタチンを併用することでシスプラチンの腎障害が抑制された。また、シラスタチンはシスプラチンの抗腫瘍効果に影響を与えることはなく、シスプラチン 6 mg/kg+シラスタチン併用群がシスプラチン 3 mg/kg 単剤群や無治療群よりも有意な腫瘍径の縮小を認め、シスプラチン増量により抗腫瘍効果が増強できたと考えられた。QCM 法を用いたメガリンと各種抗癌剤の結合の評価では、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ペメトレキセドはメガリンとの結合を認め、この結合はシラスタチンで拮抗された。

本研究ではシラスタチンを併用することでシスプラチンとメガリンの結合が阻害され腎障害が軽減され、シスプラチン投与量を増やすことが可能となり、抗腫瘍効果を増強できることが報告された。現在本研究を基礎とした臨床試験も行われていること、今後の治療戦略への寄与が期待されることから本論文は有意義な研究であり博士論文としての価値に値する。