演題　5

シスプラチン誘発急性腎障害に対する キマーゼの病態生理学的役割

1, 大阪医科薬科大学 大学院医学研究科 創薬医学教室

2, 日精バイリス 滋賀研究所

吉本 将成[1,2]、金 徳男[1]、左近上 博司[2]、髙井 真司[1]

背景と目的

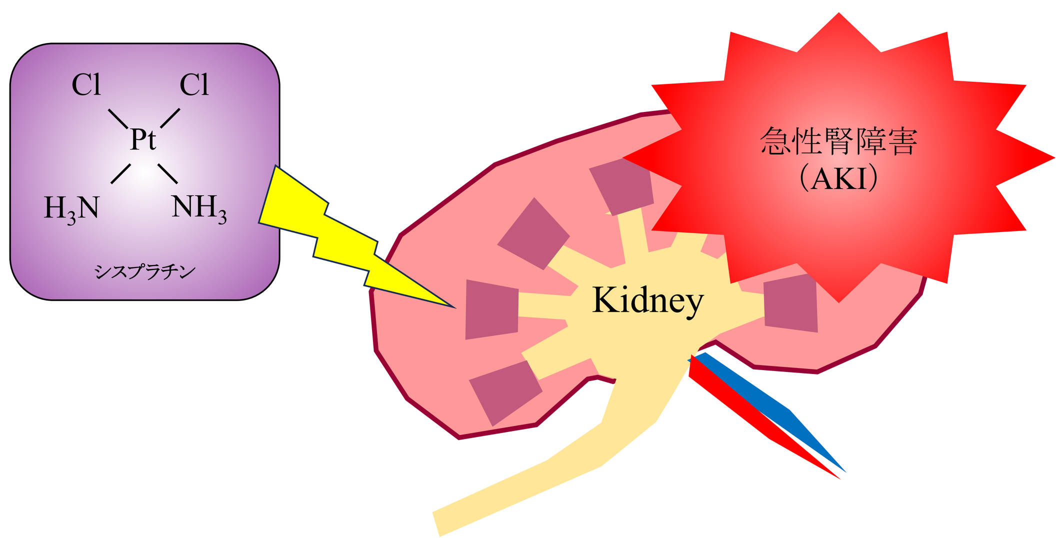
シスプラチンは固形腫瘍の化学療法で頻繁に利用される抗がん剤であるが、その作用はがん細胞特異的ではなく、腎臓、肝臓、心臓などの正常組織にも損傷を与え、がん治療継続を妨害する原因にもなっている。

シスプラチンの主な排泄経路は腎臓であるため、腎臓に蓄積しやすく、特に近位尿細管がその悪影響を受けやすい。

本邦の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022」においてもシスプラチンによる治療と並行して補液や利尿薬投与、マグネシウムの補充などによる対処が推奨されているが、一定数の患者は依然として急性腎障害（AKI）を発症してしまい、治療を継続することができない状況にある。実にシスプラチン治療患者の約 20% がAKI という重篤な副作用に見舞われるともいわれており、その対策法の開発が急がれる。

肥満細胞内に存在するセリンプロテアーゼであるキマーゼは、好中球の遊走等の炎症反応制御やアンジオテンシンIIの産生に見施する等、炎症の調節因子として働きうる側面を有しており、様々な炎症性因子が関与するシスプラチン腎障害においても病態機序に寄与していることが考えられる。

本研究では、シスプラチン投与によりマウスAKIモデルを作製し、腎臓組織におけるキマーゼの発現の特徴およびキマーゼ特異的な阻害薬（TY-51469）の効果を検討した。



実験方法

使用動物:6週齢雄性マウス、BALB/c（日本エスエルシー㈱）

急性腎障害モデル作製:シスプラチンを単回腹腔内投与（投与用量:20 mg/kg）

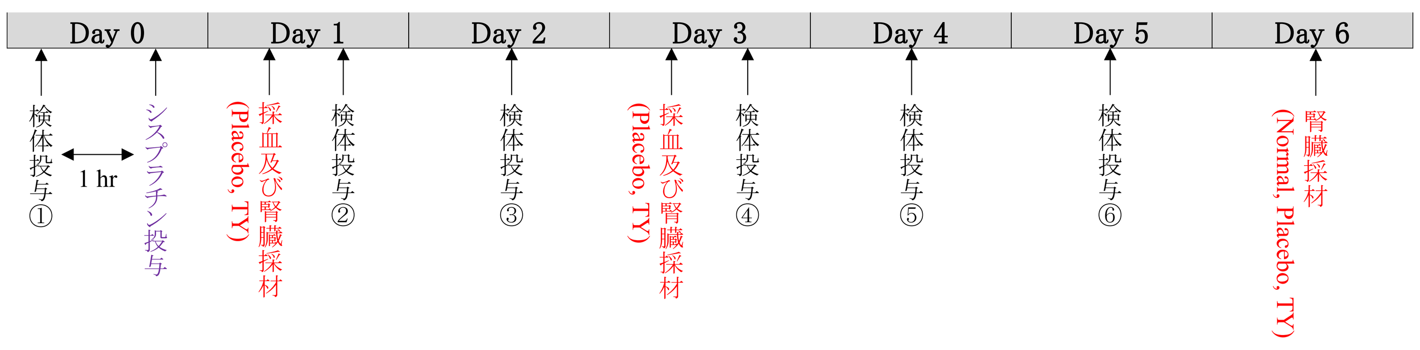
投薬等:キマーゼ特異的阻害剤であるTY-51469（投与用量:30 mg/kg）又は媒体（生理食塩水）をシスプラチン投与の1時間前に皮下投与し、その後採材日まで毎日投与した。実験開始後の1日、3日及び6日の時点でイソフルラン麻酔下で安楽死させ、採血あるいは腎臓採材を実施し、生化学的解析、組織学的解析、遺伝子発現解析に供した。

群構成

試験群	AKIモデル作製	投薬	採材	例数
Normal	-	-	Day 6	6
Placebo	シスプラチン投与（i.p、20 mg/kg）	生理食塩水	Day 1	6
			Day 3	6
			Day 6	20
TY-51469（Chymase inhibitor）		TY-51469（s.c、30 mg/kg）	Day 1	6
			Day 3	6
			Day 6	20

上記3群を設定し、それぞれ異なる採材時点で解剖し、解析した。
生存率の解析を実施するために、例数を20とした群を、別途設定した。

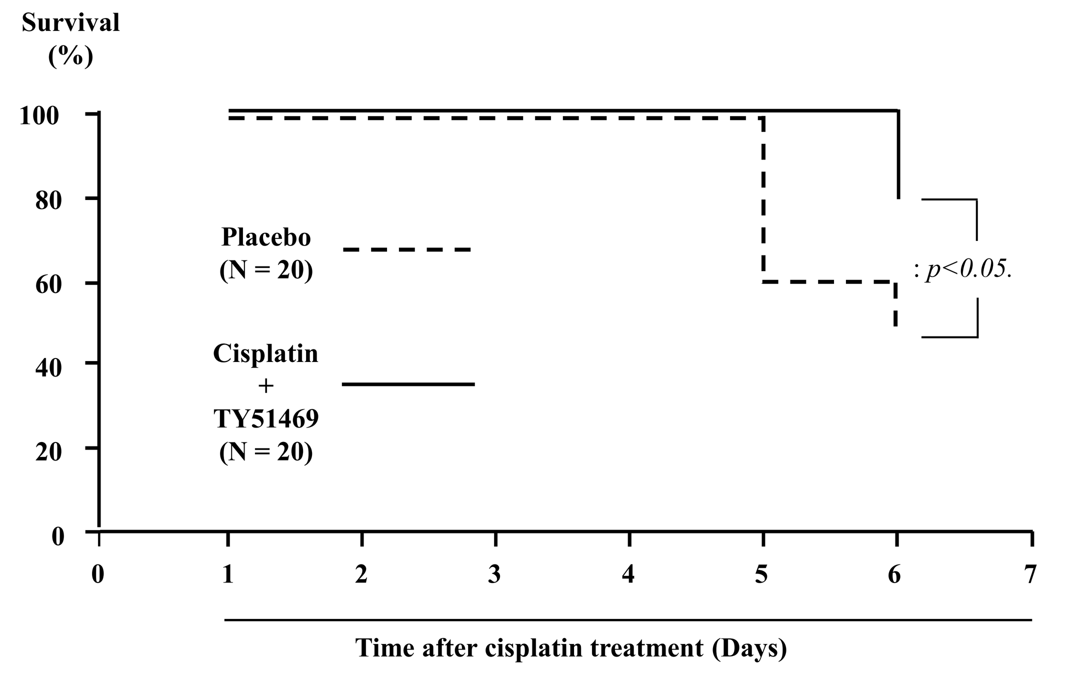
実験スケジュール



実験結果

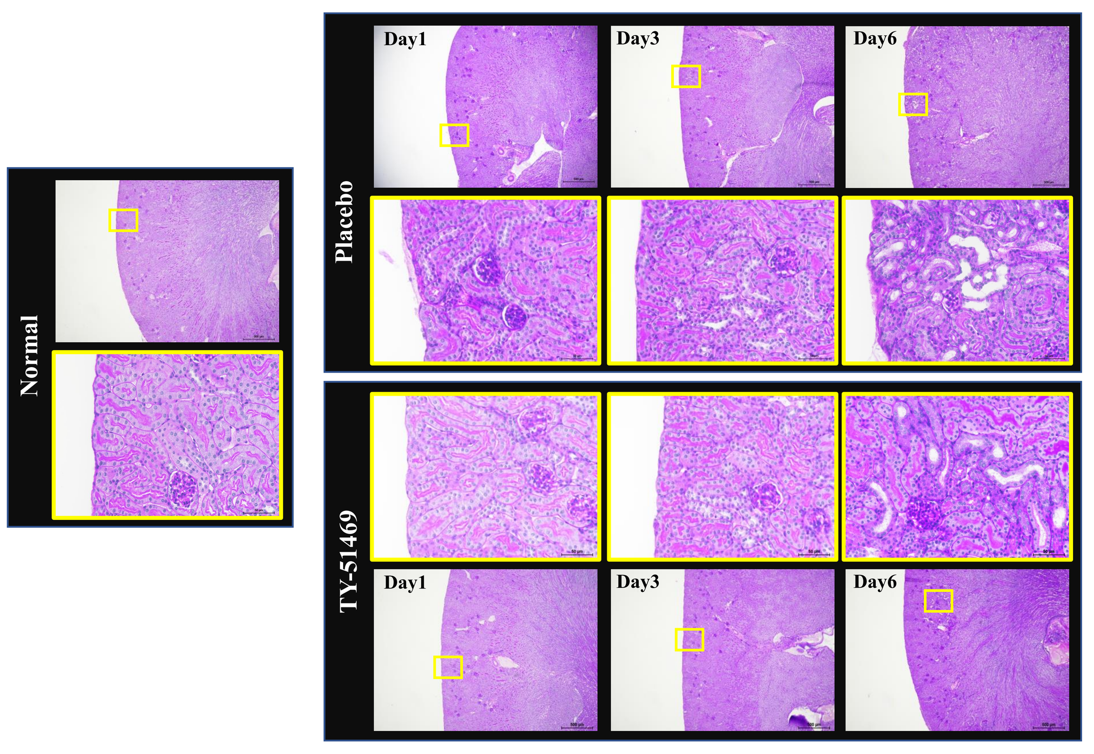
キマーゼ阻害薬はシスプラチンにより低下した生存率の改善をもたらした

エンドポイントのDay6の時点での個体の生存率は、
TY-51469はPlacebo群と比較して有意に改善した（log-rank test）

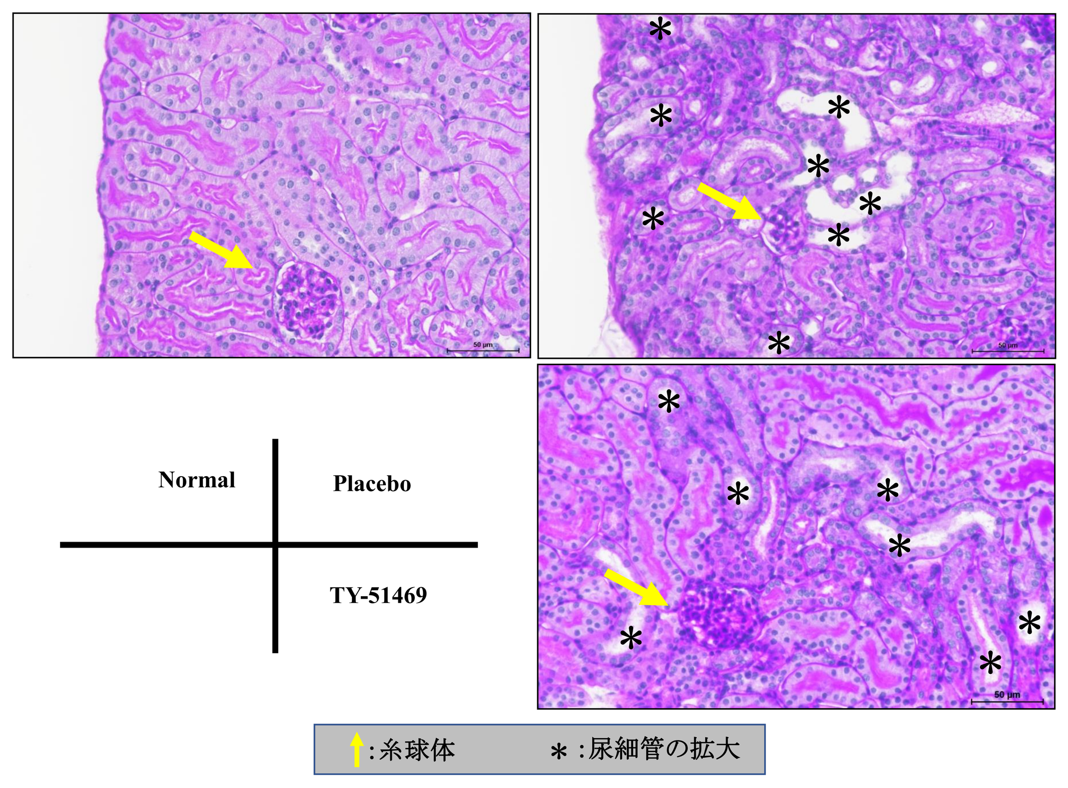


キマーゼ阻害薬はシスプラチンによる尿細管病変の改善傾向があった

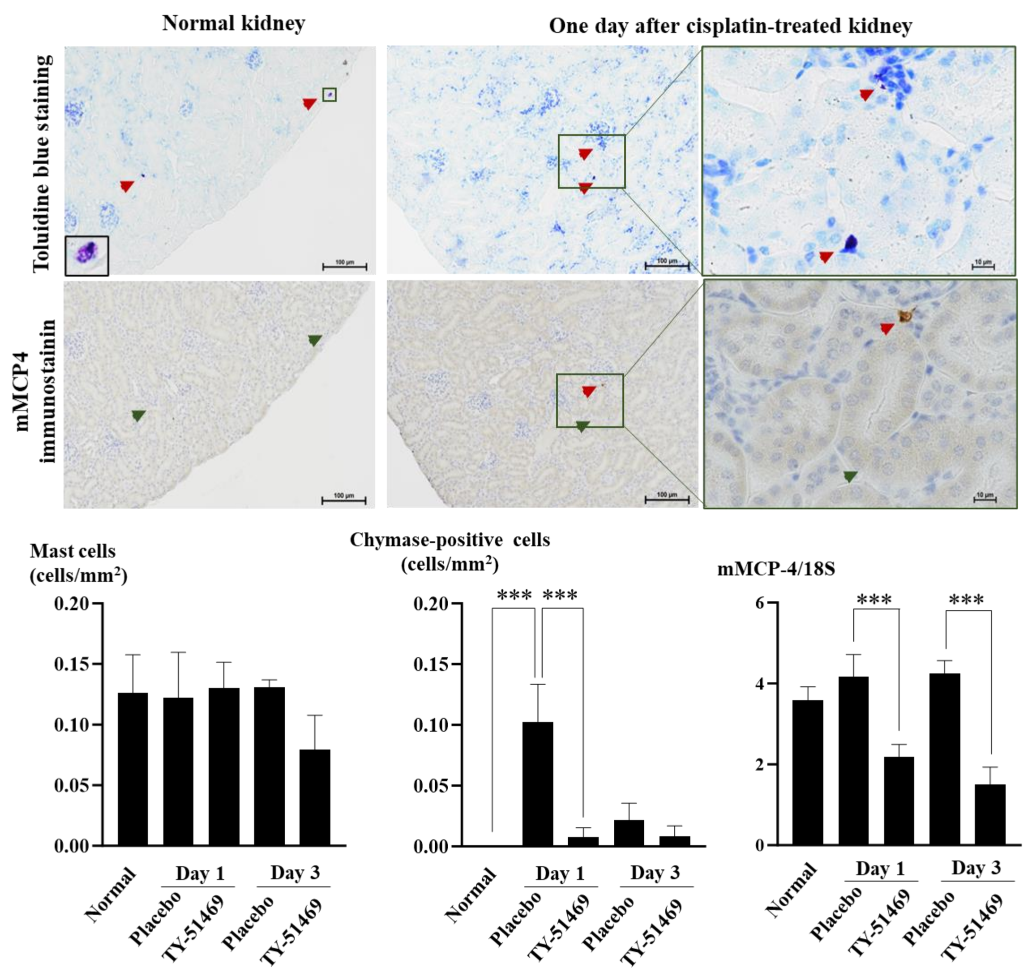
Normalの腎組織と比較してシスプラチン投与を実施したPlaceboとTY-51469の腎組織には組織壊死が原因とみられる、尿細管の拡大が経時的に観察された。
Placeboと比較して、TY-51469ではその程度は緩和される傾向があった。（腎組織、PAS染色画像）



【代表例の拡大像】



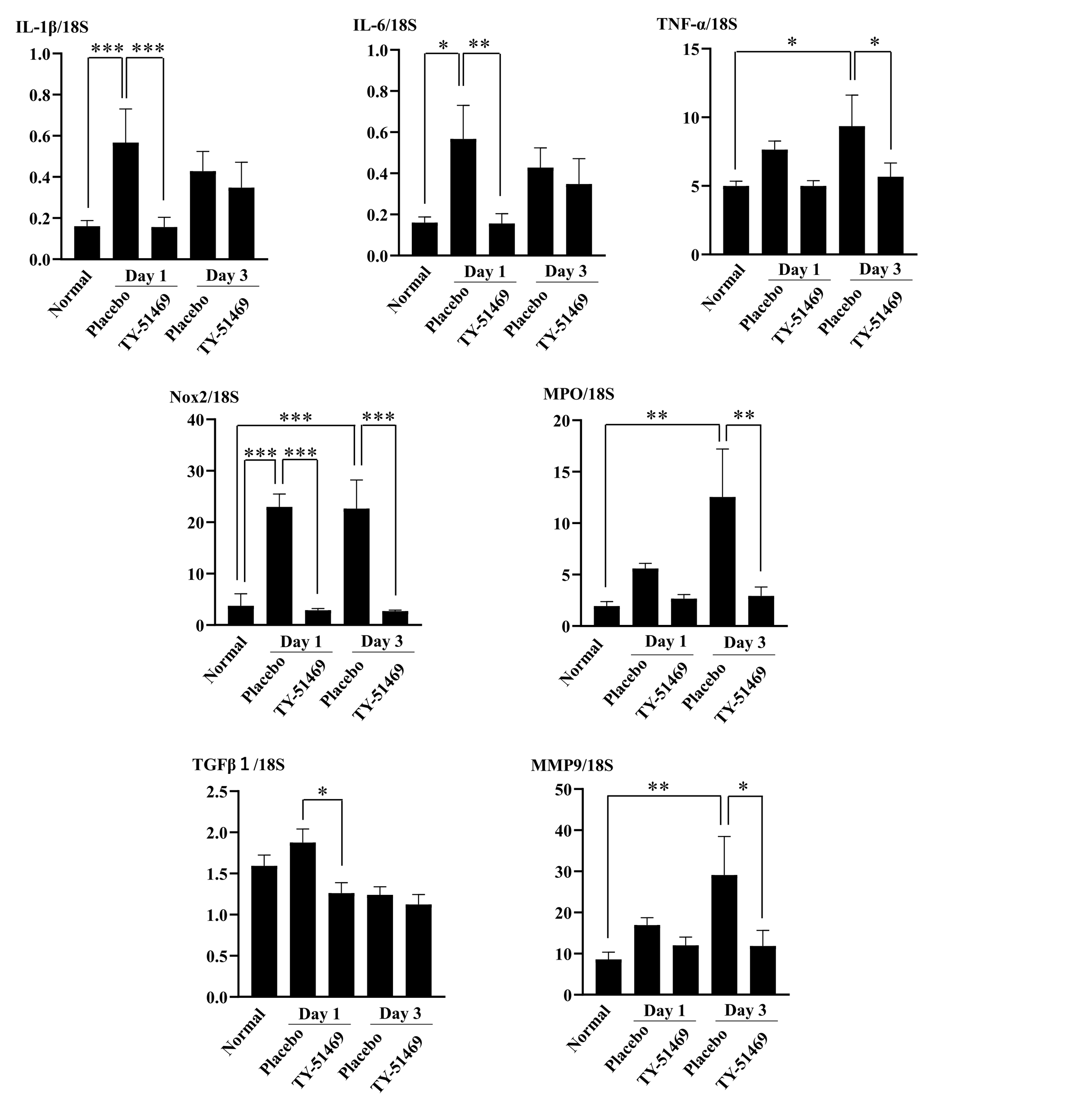
キマーゼ阻害薬は腎組織内のキマーゼ陽性細胞数の増加を抑制した



モデル作製1日後の腎組織内のキマーゼ陽性細胞数は増加した。
TY-51469の投与により、その増加が抑制された（Fisher's test）

モデル作製1日後及び3日後の腎組織内のキマーゼの遺伝子発現は、Placebo群で上昇傾向を示したが
TY-51469の投与により、その上昇が抑制された（Fisher's test）

キマーゼ阻害薬はAKIモデル腎組織内の 酸化ストレス、炎症及び線維化関連因子の遺伝子発現を抑制した



*P＜0.05, **P＜0.01, ***P＜0.001 by Fisher's test

シスプラチン投与により、Day1又はDay3、あるいはその両方において
炎症、酸化ストレス、線維化に関連する遺伝子の発現上昇またはその傾向がみられたが、
TY-51469の投与はそれらの発現上昇を抑制した

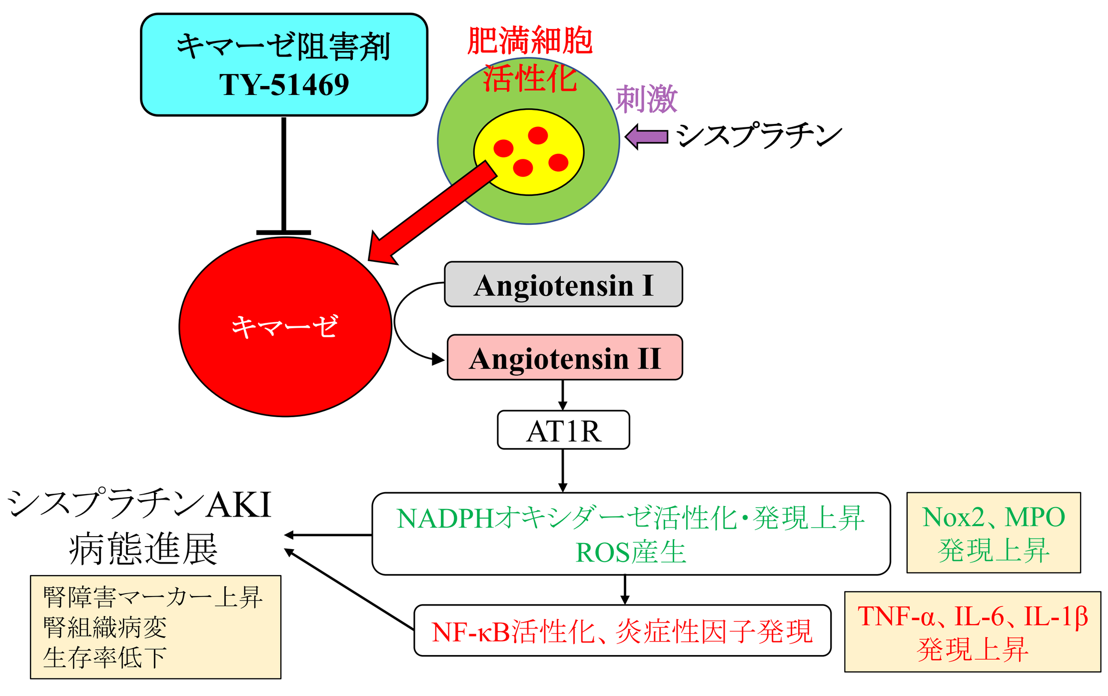
まとめ

シスプラチン投与により、下記①～④の事象がみられた。
①血中クレアチニン及びBUN濃度上昇
②個体の生存率低下
③経時的な尿細管拡大病変の発生
④マウス腎組織内のキマーゼ陽性細胞は投与後1日目時点で増加

キマーゼ特異的な阻害薬であるTY-51469の投与により、上記①～④の抑制、改善効果がみられた。

このことから、キマーゼ阻害薬がシスプラチン誘導性の急性腎障害に対し、腎臓の組織保護という形で抑制的に働きそうであるということがわかってきた。
その機序についてアプローチすべく調査した腎組織内の遺伝子発現解析の結果から、
シスプラチン投与により上昇する炎症、酸化ストレス、線維化関連因子の遺伝子発現の上昇を、
TY-51469は抑制した。

以上より、
キマーゼ阻害薬TY-51469は、例えば右の模式図のようなパスウェイを介して、
炎症、酸化ストレスの発現を抑制し、病態悪化を阻止した可能性があり、
キマーゼが、シスプラチンによる急性腎障害に対する治療ターゲットになりうることが示唆された。



COI開示:演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。