

# 学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 臨床薬剤学分野	氏 名	ひらまつ しょういち 平松 駿一
-----	---	-----	---------------------

## 主論文の題名

Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal organic cation transporter 2 in rats

## 主論文の要旨

### 【背景】

Cisplatin は種々のがん種に対して使用される抗悪性腫瘍薬であるが、腎障害が用量規定因子となる。Cisplatin による腎障害は有機カチオントランスポータ 2 (OCT2) を介した Cisplatin の尿細管上皮細胞への取り込みと蓄積により引き起こされると報告されている。実際、臨床では腎障害軽減のため大量の輸液負荷が実施されているが、それでもなお約 40%の患者に腎障害が発現すると報告されており、Cisplatin による腎障害の有効な予防法の開発が切望されている。一方、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は消化性潰瘍の治療薬として広く適応される医薬品である。PPI は OCT2 の輸送活性を阻害することが知られており、PPI の併用により Cisplatin の腎障害を軽減できる可能性がある。我々はこれまでに Cisplatin 治療を施行された患者を対象とした後方視的調査を実施し、Cisplatin の腎障害に及ぼす PPI 併用の影響について検討してきた。その結果、Lansoprazole (LPZ) を中心とした PPI の併用は、Cisplatin による血液毒性を悪化させることなく腎障害を抑制することを示唆した。しかしながら、Cisplatin 腎障害に対する LPZ の抑制効果の詳細な機序は未だ明らかになっていなかった。本研究では OCT2 を過剰発現させたヒト腎由来の培養細胞およびラット腎スライス切片を用いて Cisplatin と LPZ の薬物間相互作用を評価した。さらに、ラットにおける Cisplatin 投与による腎機能低下及び薬物動態に与える LPZ 併用の影響について検討した。

### 【方法】

ヒト OCT2 安定発現 HEK-293 細胞 (HEK-hOCT2) およびラット腎スライス切片を用いて Cisplatin 単独または LPZ との同時曝露を行い、OCT2 を介した Cisplatin の細胞内取り込み及び腎蓄積に対する LPZ の影響を検討した。また、Wistar 系雄性ラット (9 週齢) に Cisplatin (7.5 mg/kg) を単回腹腔内投与または LPZ (1-2 mg/kg) を単回併用投与させ、72 時間後に採血・採尿、腎臓を摘出し、腎機能と腎組織中の Platinum (Pt) 蓄積量に及ぼす LPZ 併用の影響を評価した。さらに、*in vivo* 薬物動態実験では、ラットの大腿静脈に Cisplatin (1 mg/kg) 単独または LPZ (2 mg/kg) を併用投与し、投与 3 分間まで経時的採血を行った。なお、血漿中・腎組織中の Pt 濃度は原子吸光光度計にて測定した。

### 【結果・考察】

hOCT2を介したCisplatin (1  $\mu\text{M}$ ) の細胞内取り込みはLPZ (100  $\mu\text{M}$ ) 同時曝露によりCisplatin 単独投与時の11%まで低下し、hOCT2を介したCisplatinとLPZの薬物間相互作用を初めて示唆した。また、ラット腎スライス切片を用いた実験においても、LPZ (100  $\mu\text{M}$ ) 同時曝露によりCisplatin (50  $\mu\text{M}$ ) の取り込み量が41%まで低下したことから、ラット腎スライス切片においてもOCT2を介したCisplatinの輸送をLPZが阻害することが示唆された。Cisplatin腹腔内投与72時間後におけるラットの腎機能について、血漿クレアチニン、クレアチニンクリアランス、血中尿素窒素、尿中liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) を指標に評価したところ、全ての指標について腎機能の有意な低下を確認した。一方で、LPZ併用によりCisplatin投与による腎障害は有意に抑制され、抑制効果はLPZの投与量依存的であった。特に尿細管障害の指標である尿中L-FABPの上昇は、LPZ併用により顕著に抑えられた。さらに、Cisplatin腹腔内投与72時間後における腎組織中Pt蓄積量は、LPZ併用により約60%まで減少した。さらに、*in vivo*薬物動態実験において、Cisplatinの初期体内動態を評価したところ、LPZ併用時はCisplatin単独投与と比較して、腎組織中Pt蓄積量が約78%まで減少した。一方、血漿中Pt濃度に対してはLPZ併用の影響は認められなかった。

以上より、LPZの併用は腎臓におけるOCT2を介したCisplatinの取り込みを阻害し、Cisplatin投与後初期におけるCisplatinの腎臓への取り込み量を減少させることで腎障害を抑制することが明らかとなった。本研究はCisplatinの腎障害を抑制する新たな支持療法構築に向けた重要な基礎的知見であると考えられる。また、比較的安全性の高い既存薬を応用するドラッグ・リポジショニング研究としても価値ある研究成果と考えられる。