

学位論文審査結果の要旨

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 しゅんいち 平松 駿一
審 査 委 員	主 査 竹内 万彦 副 査 平山 雅浩 副 査 村田 真理子		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal organic cation transporter 2 in rats</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>Cisplatin の用量規定因子であ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。プロトンポンプ阻害薬 (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。我々は後方視的調査により、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。本研究では cisplatin 腎障害に対する LPZ の抑制効果の詳細な機序を解明することを目的とした。</p> <p>ヒト OCT2 過剰発現ヒト腎由来培養細胞およびラット腎スライス切片を用いて OCT2 を介した cisplatin と LPZ の薬物間相互作用を検討した。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。</p> <p>hOCT2 を介した cisplatin の細胞内取り込みは LPZ 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 同時曝露により cisplatin 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</p>			

binding protein (L-FABP) を指標に評価し、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。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。

本論文は、LPZ が OCT2 による cisplatin の腎臓への取り込みを阻害することで cisplatin の腎障害を抑制することを明らかにし、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知見を示す論文であり、学術上極めて有益であり、学術論文として価値あるものと認めた。

Biopharmaceutics & Drug Disposition

Received: Jan 20, 2020

Accepted: May 27, 2020

DOI: 10.1002/bdd.2242

Shun-ichi Hiramatsu, Kenji Ikemura, Yutaka Fujisawa, Takuya Iwamoto,
and Masahiro Okuda