

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 基礎医学系講座 統合薬理学分野	氏 名	わかい えり 若井 恵里
審 査 委 員	主 査 野阪 哲哉 副 査 問山 裕二 副 査 鈴木 秀謙		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>An Integrated In Silico and In Vivo Approach to Identify Protective Effects of Palonosetron in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity</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>シスプラチンは様々ながん種に適応を有する白金製剤であるが、副作用として腎障害を引き起こすことが知られている。シスプラチンによる腎障害はシスプラチンの用量規制因子となるため、その予防が临床上重要となる。これまでにシスプラチン誘発性腎障害に対して大量輸液投与やマグネシウム投与が施行されているが、どちらも効果は不十分であり依然として腎障害が散見されている。本研究では、<i>in silico</i> 及び <i>in vivo</i> アプローチを用いてシスプラチン誘発性腎障害に対する新規保護薬の探索を行った。</p> <p>公共トランスクリプトームデータベースである Gene Expression Omnibus を用いて、3種類のシスプラチン誘発性腎障害モデルに共通する遺伝子発現変化を解析したところ、シスプラチン投与により 152種の遺伝子の発現が増加し、56種の遺伝子の発現が低下することを見出し、これらをシスプラチン誘発性腎障害のシグネチャーとして同定した。遺伝子発現パターンから疾患治療薬を予測する <i>in silico</i> ツールである Connectivity Map を用いて、シスプラチン誘発性腎障害の遺伝子発現シグネチャーと逆向きの変化を与える可能性の高い化合物を 303種類同定した。Food and Drug Administration (FDA) が公開している大規模有害事象自発報告データベースを使用して、Connectivity Map により同定された 303種類の化合物の中から、シスプラチン誘発性腎障害の自発報告のオッズ比を低下させる臨床治療薬を探索したところ、セロトニン3型受容体拮抗薬であるパロノセトロンを同定した。</p> <p>そこで、受精後5日目のゼブラフィッシュを用いてパロノセトロンの保護効果を検証した。シスプラチン曝露 (1 mM, 24時間) によるゼブラフィッシュ生存率の低下</p>			

は、パロノセトロン (20 μ M) の同時曝露により有意に改善した。一方、他のセロトニン 3 型受容体拮抗薬であるオンダンセトロン (20 μ M) やグラニセトロン (20 μ M) の同時曝露では生存率の改善は認められなかった。

さらに、三重大学医学部附属病院の電子カルテを用いて、フルオロウラシル (5-fluorouracil (5-FU)) とシスプラチン (cisplatin (CDDP)) の併用療法である FP 療法を初回施行された頭頸部癌患者 103 名を対象として後方視的調査を行なった。パロノセトロン併用群 (77 名) 及び他のセロトニン 3 型受容体拮抗薬であるラモセトロン併用群 (26 名) の 2 群間においてシスプラチン誘発性腎障害に対する効果を検証した結果、パロノセトロン併用群の方がラモセトロン併用群よりも血清クレアチニン、尿素窒素が有意に低いことが明らかとなった。以上のことからパロノセトロンがシスプラチン誘発性腎障害に対して保護作用を有することを見出した。シスプラチン誘発性腎障害に対するパロノセトロンの保護作用には、neurokinin 1 (NK1) 受容体拮抗作用の関与が示唆されるが、保護メカニズムの解明についてさらなる検討が必要である。

本研究で用いた研究手法は、シスプラチンのみならず様々な薬剤性腎障害に対する保護薬の探索にも有用であることが示唆された。

本論文は、新しいドラッグリポジショニングアプローチを用いてシスプラチン誘発性腎障害に対する保護薬としてパロノセトロンを同定し、その作用を検証した論文であり、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。

Pharmaceuticals 2020; 13 (12):480

Published: December 20, 2020

doi: 10.3390/ph13120480

Eri Wakai, Yuya Suzumura, Kenji Ikemura, Toshiro Mizuno, Masatoshi Watanabe, Kazuhiko Takeuchi and Yuhei Nishimura