

シスプラチン腎毒性における トロンボモジュリンの役割を解明

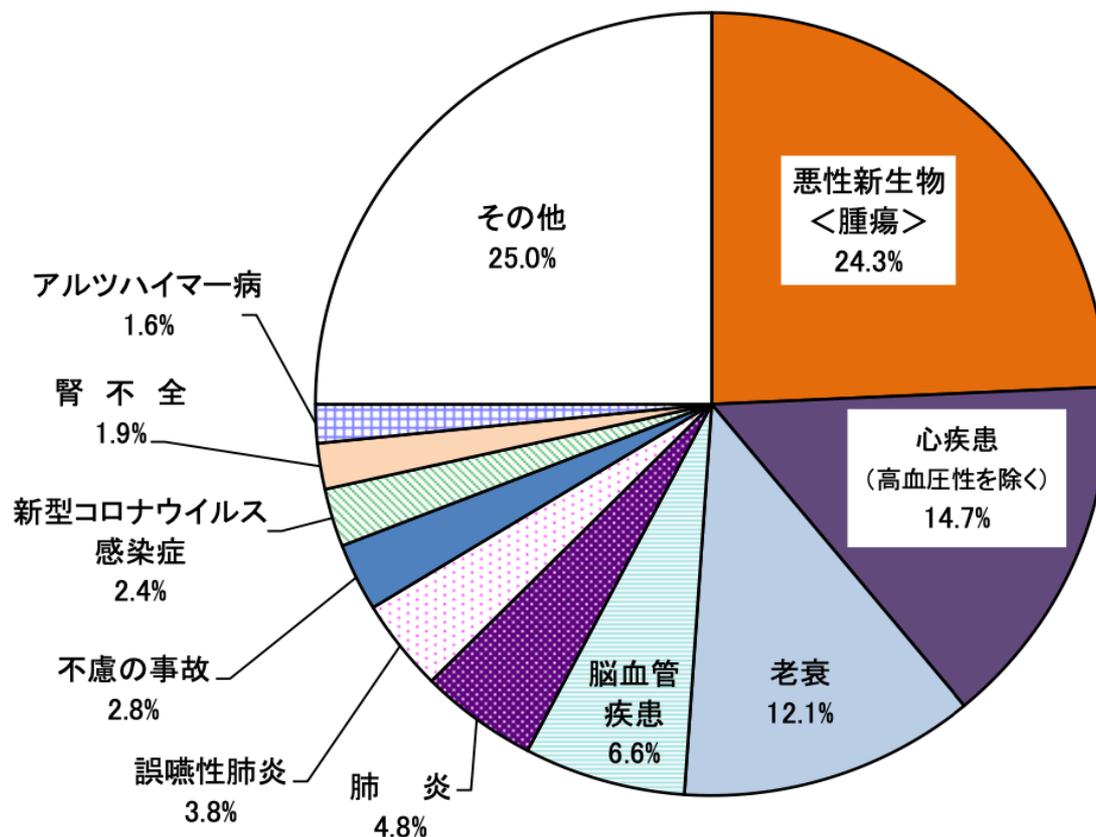
和歌山県立医科大学 法医学講座
山本寛記, 石田裕子, 近藤稔和

がん－日本の3大死因

悪性新生物（がん），心疾患，脳血管疾患

悪性新生物（がん）は1981年以降，日本の死因第一位

日本人の2人に1人はがんにかかる



【出典】厚労省「令和5年人口動態統計月報年計の概況」主な死因の割合

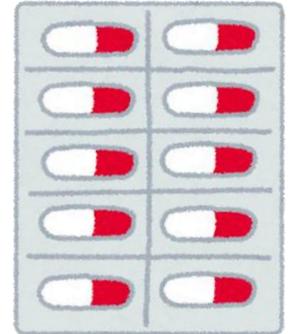
薬の副作用

がんの主な治療方法

①外科療法，②放射線療法，③化学療法，④免疫療法

化学療法（抗がん剤）では副作用はほぼ必ず出現

➡ **治療継続可否，生命予後に大きく影響**



薬には病気やけがを治す主作用がある一方
それとは異なる望ましくない有害な作用

例えば・・・眠気，発疹，下痢，胃の不快感，
低血糖，アナフィラキシー，臓器障害

薬剤による臓器障害

薬剤による臓器障害では腎臓はその主要なターゲットに

薬剤を濃縮して尿中に排泄する薬物排泄臓器

豊富な血液量により薬物の到達量も多い

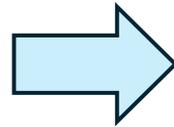


急性腎障害（AKI）を引き起こす薬剤

アミノグリコシド系抗生物質

亜ヒ酸ナトリウム

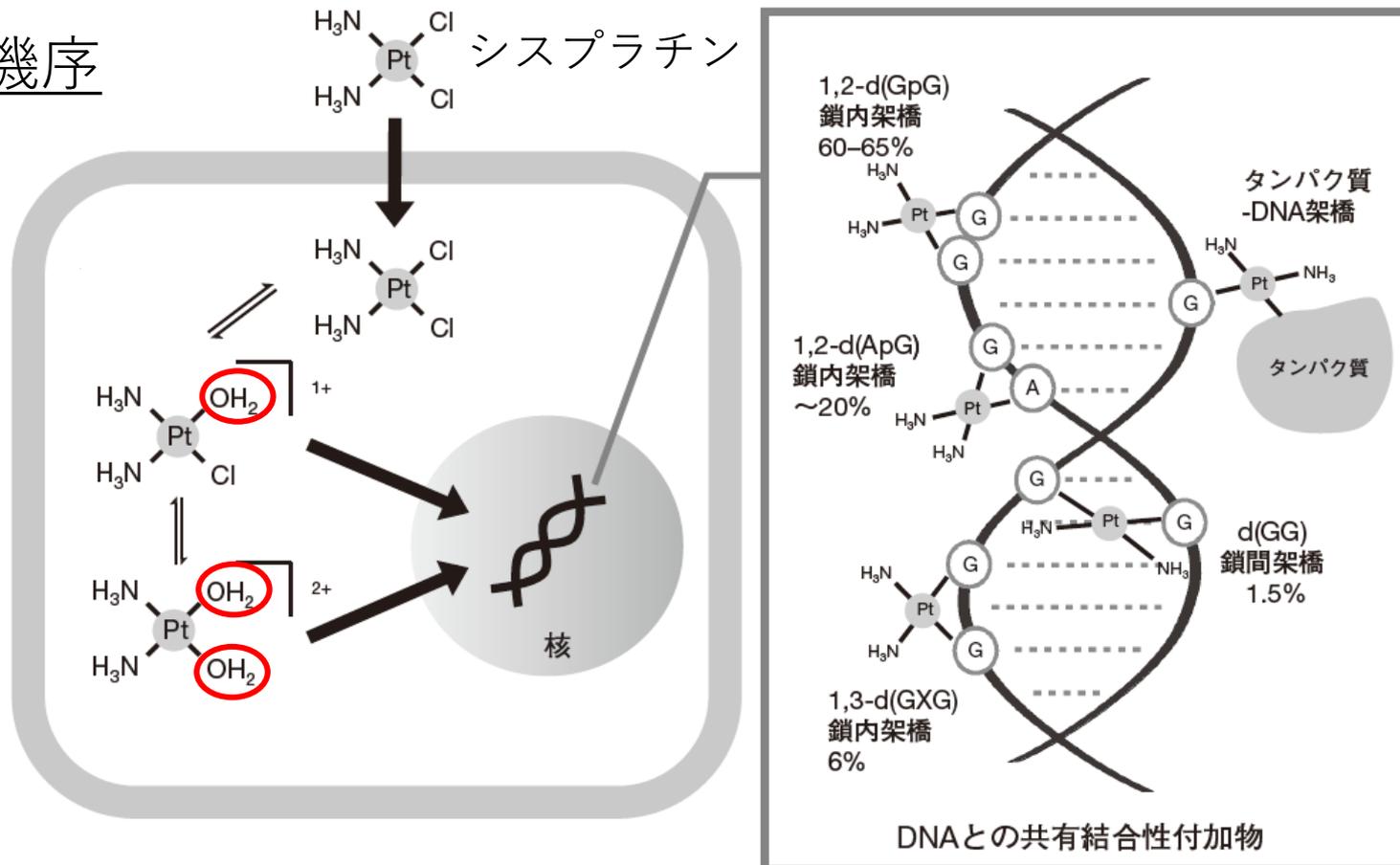
シスプラチン



シスプラチン (CIS) : 白金錯体抗がん剤

様々な固形腫瘍に対して広く使用されている化学療法剤
前立腺がん, 卵巣がん, 肺がん, 胃がん, 悪性リンパ腫など

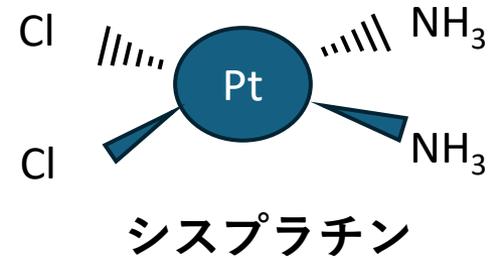
作用機序



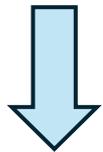
DNAと共有結合性付加物を形成することで制癌活性を発揮

CIS誘発性AKI

有害な副作用



腎毒性, 神経毒性, 肝毒性, 胃腸毒性など



投与された患者の約30%が, 単回投与に急性腎障害を発症

Mehta, R.L. et al. *Lancet*. 14;387(10032):2017-25. (2016).

現時点で有効な治療方法はない

トロンボモジュリン (TM) とは

リコモジュリン (トロンボモジュリン)

血液凝固阻止剤：血管内の血液が過剰に固まることを阻害

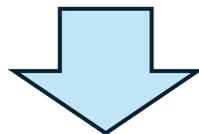
その抗凝固作用から

播種性血管内凝固症候群 (DIC) 治療薬として臨床応用

抗凝固作用だけでなく抗炎症作用がある

腸炎，膵炎，肝障害への効果が期待される

しかし



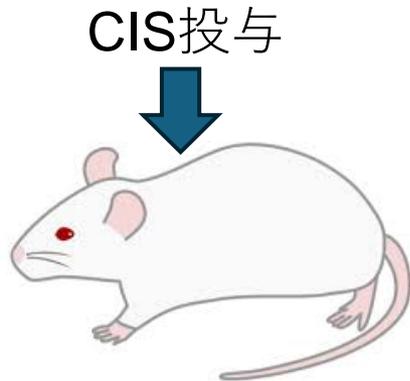
シスプラチン誘発腎障害でのTMの効果は知られていない



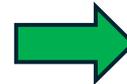
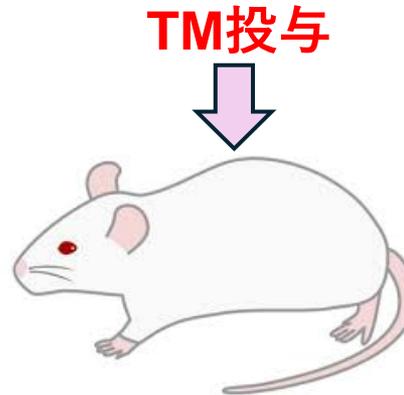
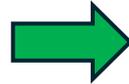
動物実験モデルの作成

TM投与群， 対照群の2つのグループで比較

TM投与群



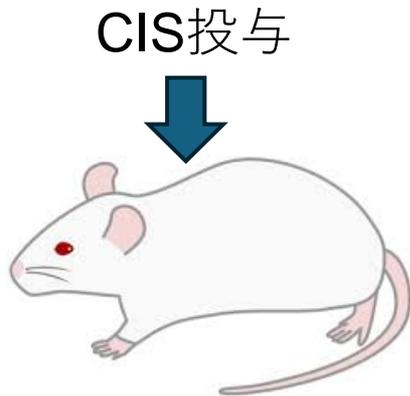
24時間後



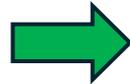
4日間後
まで確認

比較

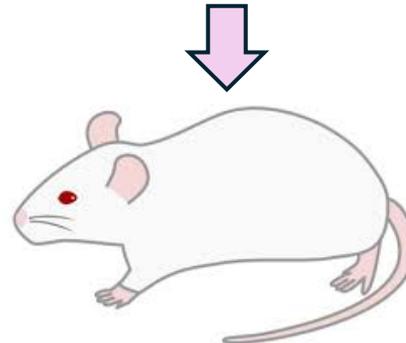
対照群



24時間後



PBS（生理食塩水）投与

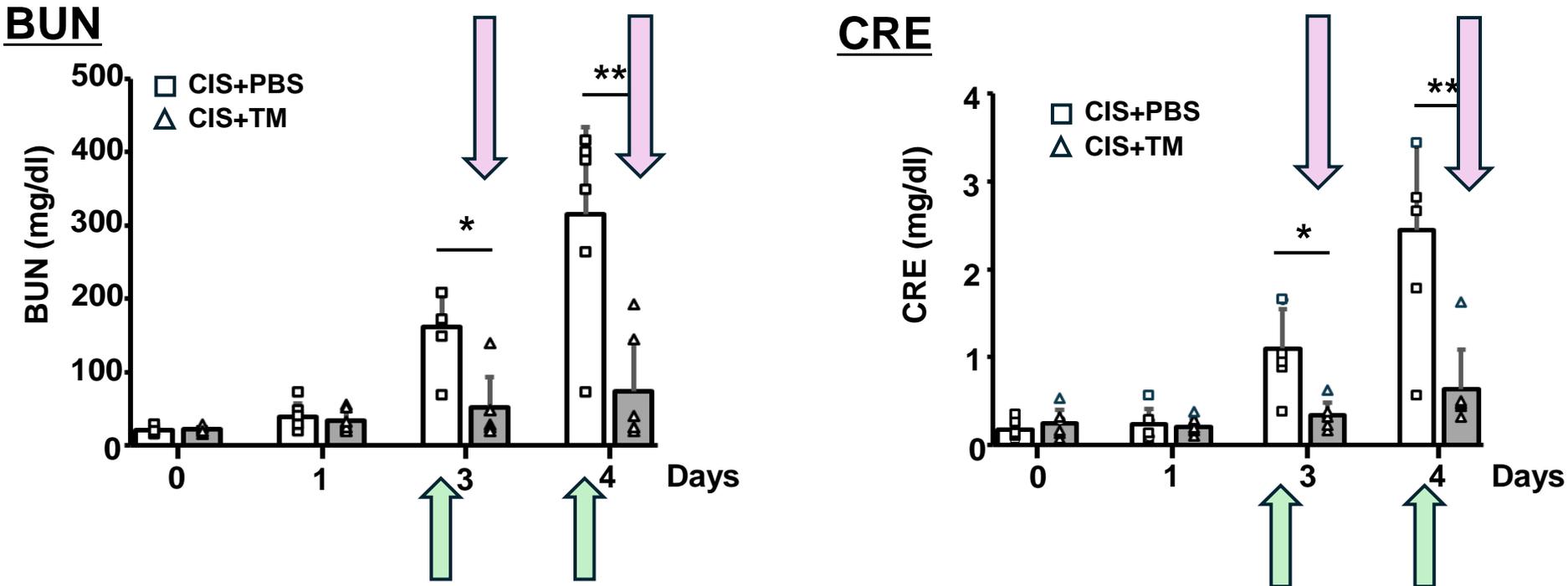


4日間後
まで確認

血清中BUN, CREによる腎機能の評価

腎機能の指標：尿素窒素（BUN），クレアチニン（CRE）

TM投与群（灰棒）でCISのBUN, CREの上昇抑制



対照群（白棒）でCISの3および4日後にBUN, CREの値上昇

TM投与群で腎障害は軽減した

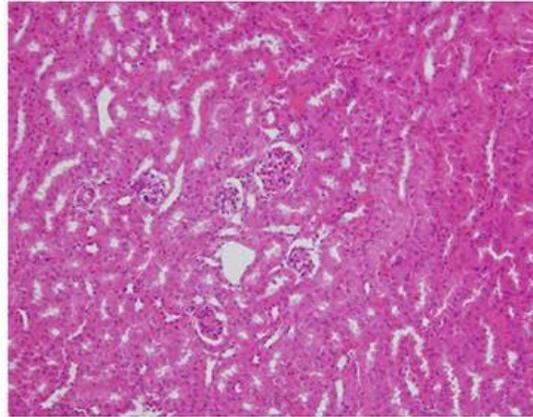
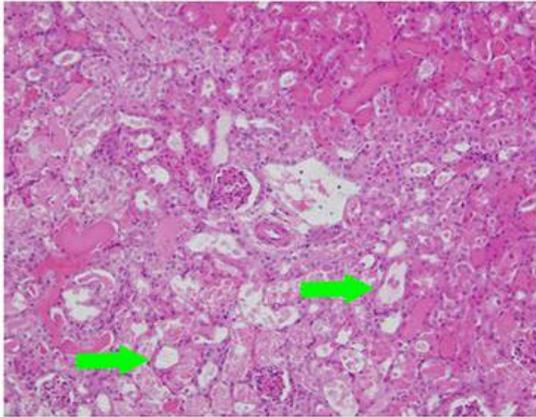
TMの投与はCIS腎毒性による尿細管損傷を軽減

HE 染色

対照群

TM投与群

X 200



 :尿細管拡張

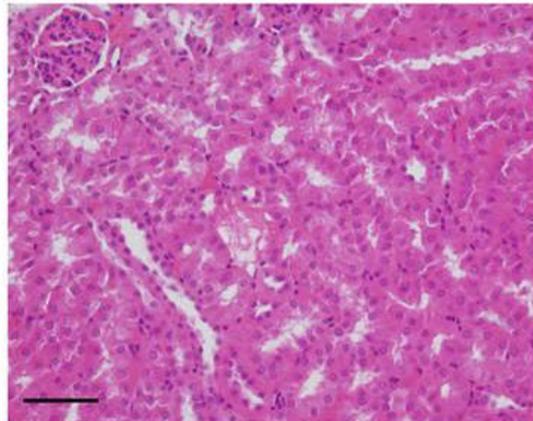
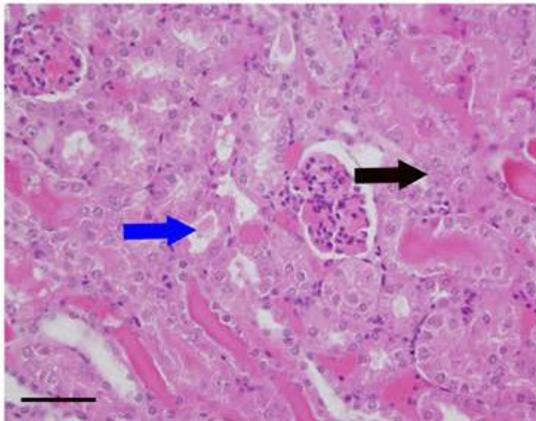
 :尿細管壊死

 :円柱形成

対照群

TM投与群

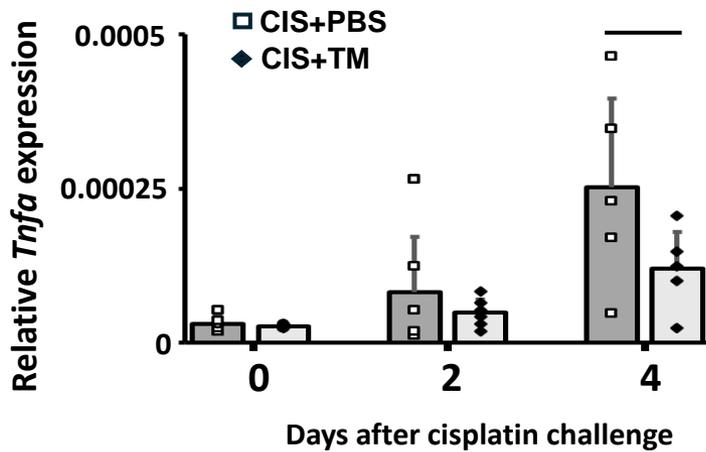
X 400



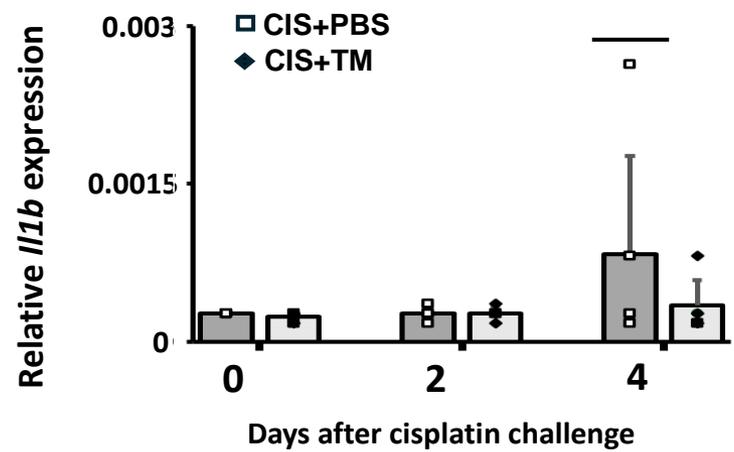
対照群と比較してTM投与群で尿細管損傷軽減

TMの保護的効果

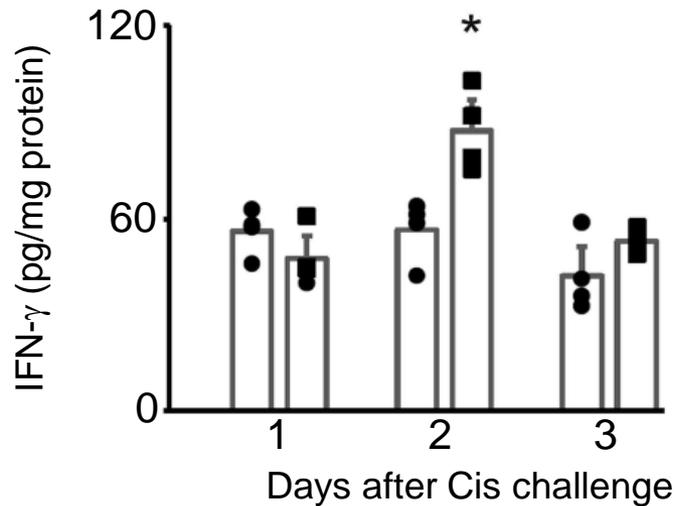
TNF- α



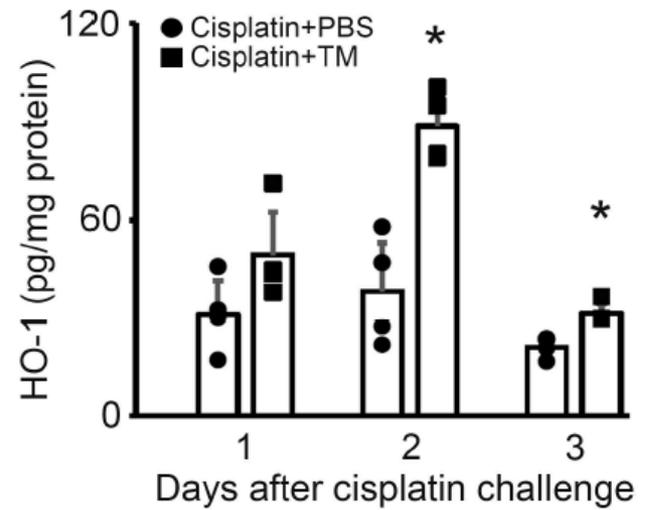
IL-1 β



IFN- γ



HO-1



TM投与により炎症は抑制され，腎保護因子の発現は増加

ROSの産生，小胞体（ER）ストレスとアポトーシス

CISが腎尿細管上皮細胞に蓄積

※活性酸素種（ROS）
酸素分子が、より反応性の高い
化合物に変化したものの総称

ミトコンドリア機能不全

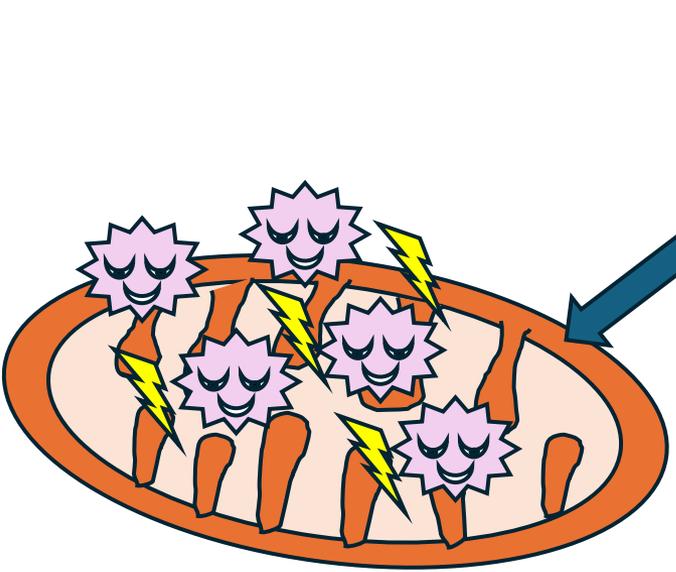
★ 活性酸素種（ROS） 過剰産生

ミトコンドリア

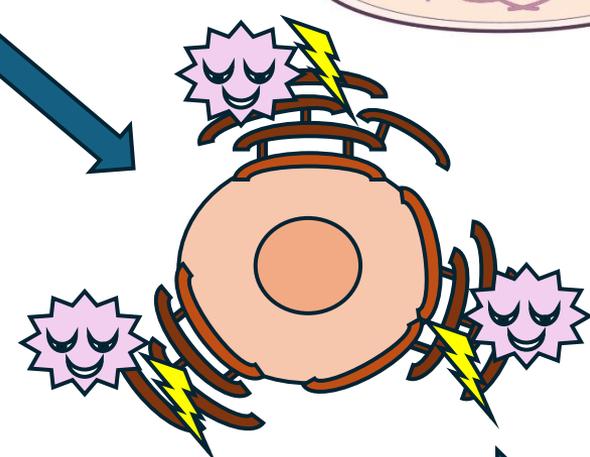
小胞体

核

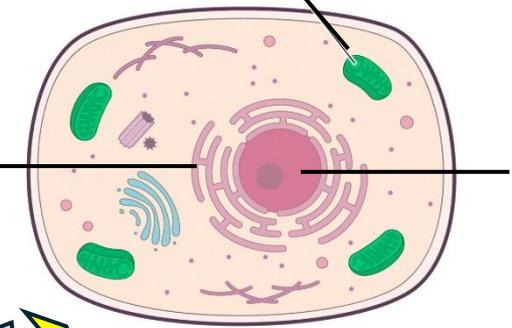
ROS



ミトコンドリア
機能不全



異常タンパク蓄積 → 小胞体ストレス

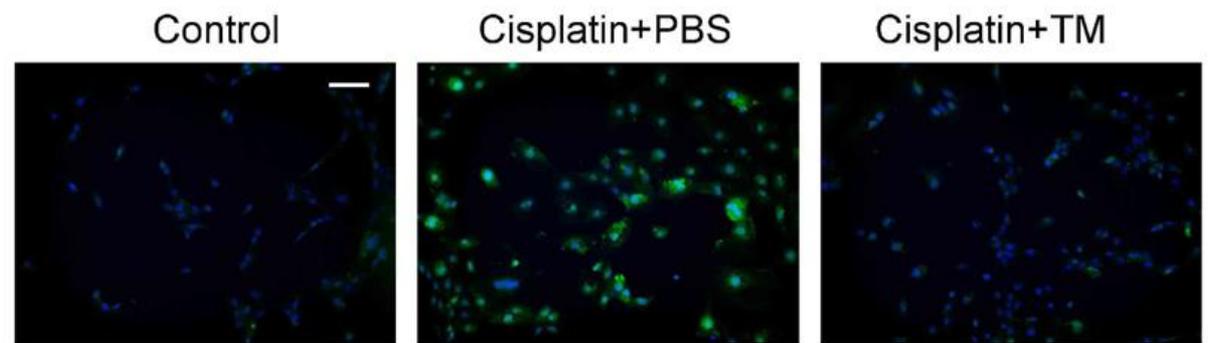


TMは細胞内ROS産生を抑制

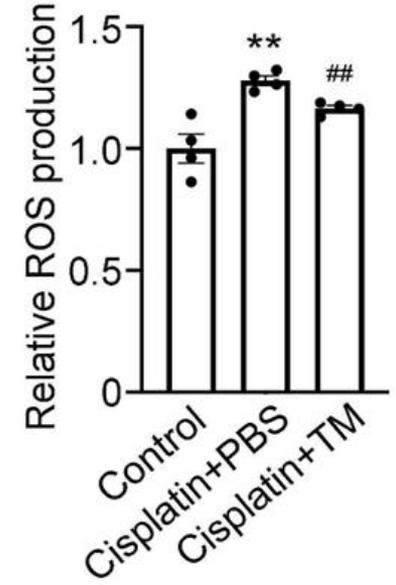
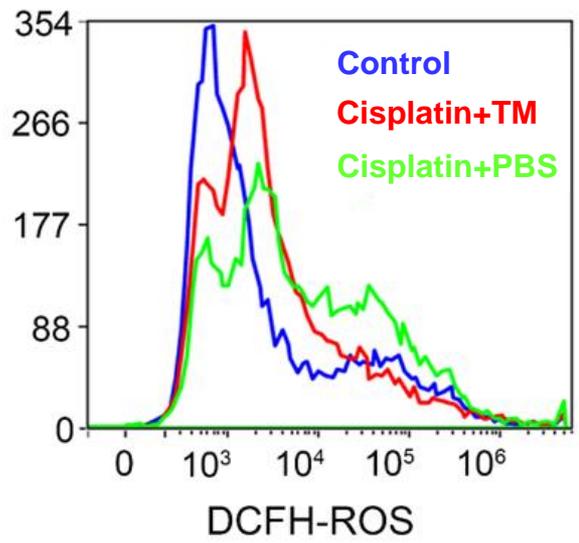
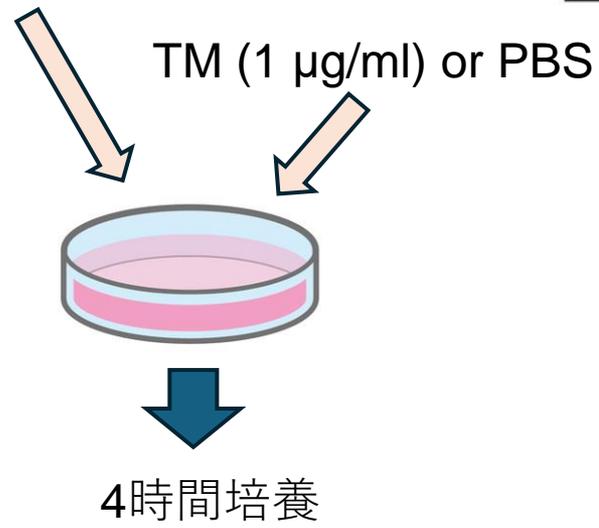
※RPTEC：近位尿細管上皮細胞

In vitro

培養したRPTECを用いて，細胞内ROS産生へのTMの影響を解析



CIS (50 $\mu\text{mol/l}$)

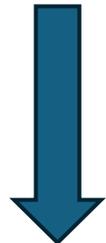


TMの添加はRPTECでの細胞内ROS産生を抑制

TMの投与がROS産生を阻害，最終的にCIS誘発腎障害軽減

ROSの産生，小胞体（ER）ストレスとアポトーシス

CISが腎尿細管上皮細胞に蓄積



ミトコンドリア機能不全

活性酸素種（ROS）過剰産生



小胞体ストレス

※小胞体ストレス

ROS過剰産生



ROSレベルの変化に敏感な小胞体で異常タンパクの蓄積



ストレス

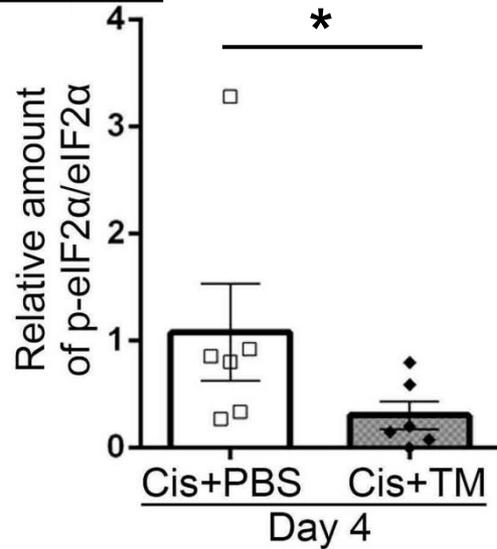
カスパーゼ活性化



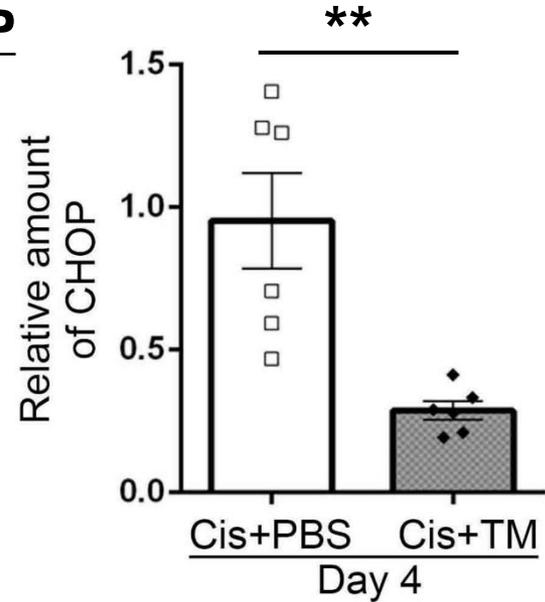
細胞死（アポトーシス）

TMは小胞体ストレスを抑制

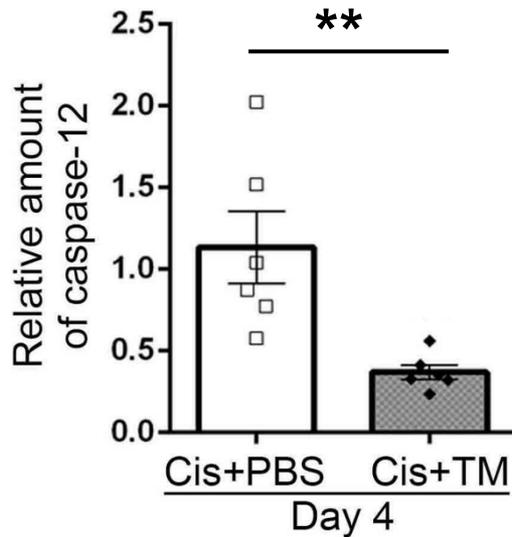
p-eIF2 α /eIF2 α



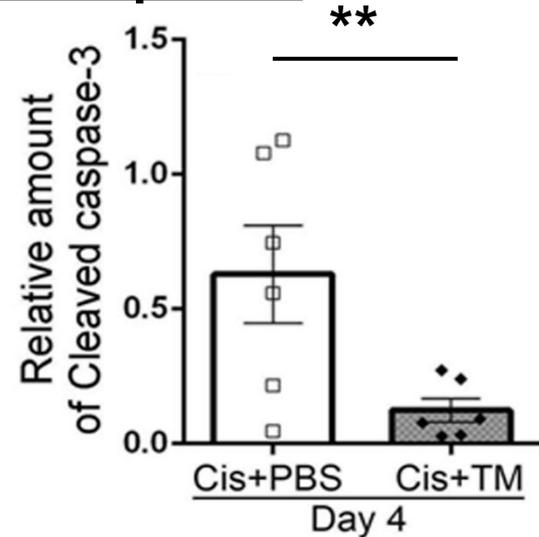
CHOP



Caspase-12



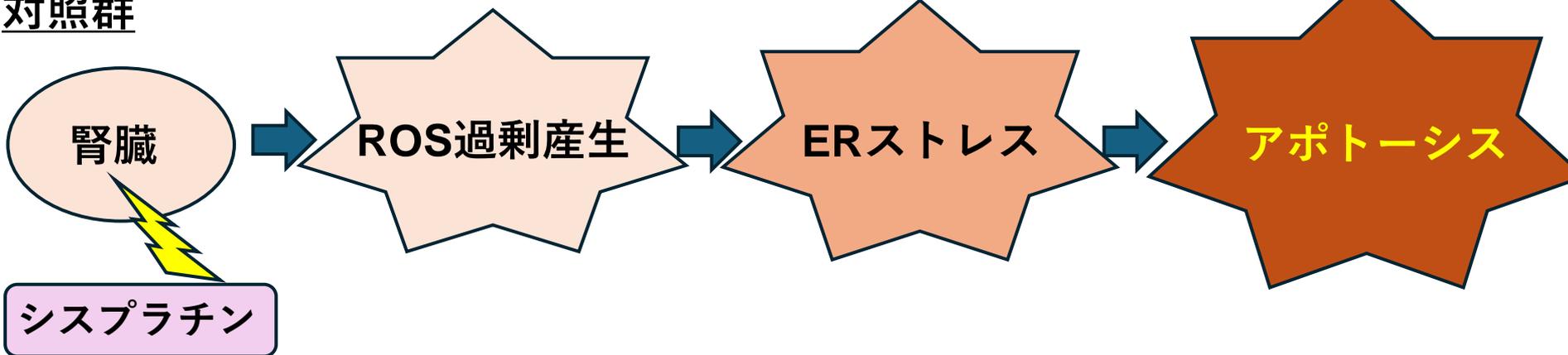
Cleaved caspase-3



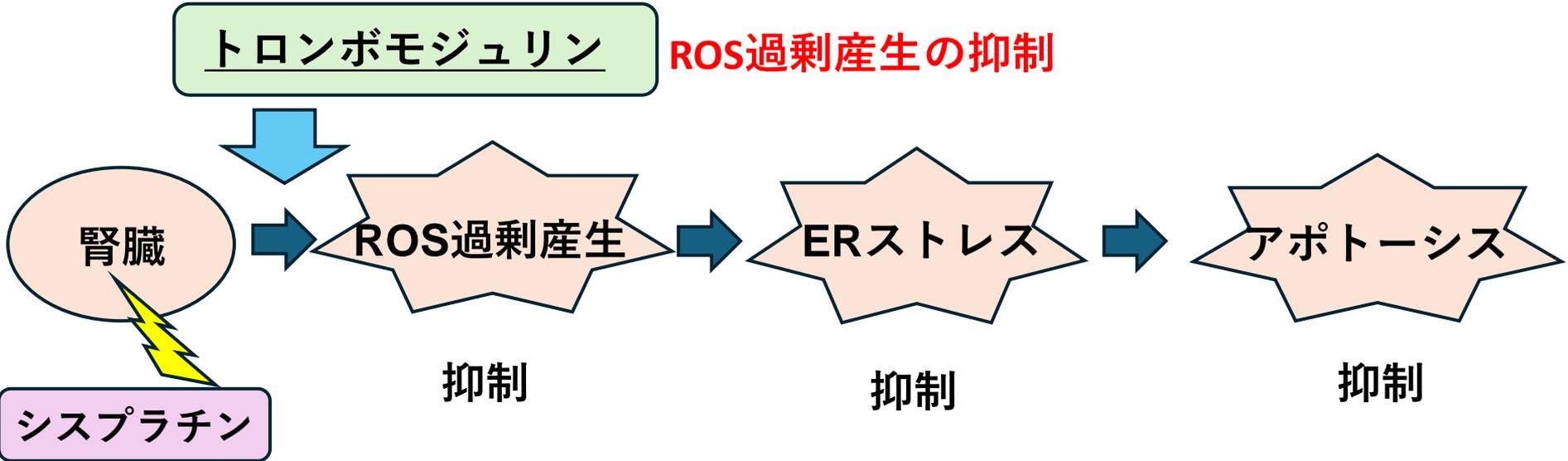
TMの投与によりERストレスが軽減

CIS腎毒性におけるTMの役割

対照群



TM投与群



TMはCISに応答したROS産生, ERストレス, アポトーシスを抑制

まとめ

本研究（マウスを使った実験）でTMの投与は

CIS誘発腎毒性を減弱

- ・ 炎症の抑制と腎保護因子の発現上昇
- ・ CISによる尿細管上皮細胞でのROS過剰産生を抑制
- ・ CIS誘発ERストレスの抑制

将来本研究が臨床応用されると

CISとTMを合わせた投与



副作用を抑えた安全な化学療法となる可能性

本研究成果は、国際科学雑誌 **Scientific Reports** に掲載

Published: 18 June 2024

scientific reports



OPEN

Protective roles of thrombomodulin in cisplatin-induced nephrotoxicity through the inhibition of oxidative and endoplasmic reticulum stress

Hiroki Yamamoto^{1,3}, Yuko Ishida^{1,3}, Siying Zhang¹, Miyu Osako¹, Mizuho Nosaka¹, Yumi Kuninaka¹, Akiko Ishigami¹, Yuya Iwahashi^{1,2}, Miki Aragane¹, Lennon Matsumoto¹, Akihiko Kimura¹ & Toshikazu Kondo¹

Scientific Reports 14, Article number: 14004

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-64619-y>

謝辞

和歌山県立医科大学 医学部 法医学講座

チャンスイン	大学院生
野坂みずほ	講師
石上安希子	講師
國中由美	特別研究員
島田栄美	研究補助員
大迫美優	大学院生
木村章彦	博士研究員

和歌山県立医科大学 医学部 泌尿器科学講座

岩橋悠矢	助教
------	----