

学位論文審査の要旨

シスプラチン (CDDP, cis-diamine dichloroplatinum) は多くのがん種に汎用されているが、投与によって生じる腎障害が CDDP の用量規定因子となっている。降圧薬の服用や血圧の低下が急性腎障害の発症リスクを増大させるという報告がある。腎障害のために CDDP の用量を下げるのが余儀なくされると、必然的に治療強度が低下する。従って、腎障害の発症機序の解明や発症予防を目的とした投与レジメンの開発には、強い臨床的要請がある。

申請者は実臨床で CDDP にレニン-アンジオテンシン系 (RAS, renin angiotensin system) 阻害薬を併用することで、CDDP 誘発性の腎障害が増悪する可能性を示した。続いて、この可能性を動物実験によってリバーストランスレーショナルに検証し、RAS 阻害薬の併用が CDDP 誘発性の腎障害を増悪させる要因と、腎障害を強く増悪させる RAS 阻害薬を見出した。以下に本学位論文の審査結果を示す。

第1章 降圧薬と CDDP 併用患者の腎機能障害の実態

CDDP による化学療法レジメンで治療を受けた患者の診療情報を用いた後ろ向き観察研究により、1) CDDP と降圧薬の併用で CDDP による腎障害が増悪するか否か、2) 増悪するとすれば、腎障害を生じさせやすい降圧薬を特定できるかを確認した。その結果、CDDP と RAS 阻害薬を併用すると、腎機能マーカー (血清クレアチニン値 (CRE, creatinine), 血液尿素窒素 (BUN, blood urea nitrogen) および推定糸球体濾過量) の変動や腎機能障害の発生率に差が生じる可能性を示した。

第2章 降圧薬が CDDP 誘発性の急性腎障害 (AKI) に与える影響：マウスを用いた検討

降圧薬 (アムロジピン, エナラプリル, ロサルタンおよびテルミサルタン) が投与された BALB/c マウス (6 週齢, 雄性) に CDDP を単回投与することで、CDDP 誘発性の AKI を降圧薬が増悪させるか否かが調べられた。その結果、特にエナラプリルあるいはテルミサルタンの併用で腎機能マーカー (CRE および BUN) の上昇が認められた。また、組織化学的手法によって腎線維化領域が増加することが示された。さらに、収縮期血圧と腎機能マーカーの間に相関関係がないことが示された。以上により、ヒトでの知見と同様に RAS 阻害薬の併用により CDDP による

AKI が増悪する可能性を示した。また、血圧低下以外の要因が腎障害増悪に関与していることを示し、その要因の1つとして腎線維化の関与を示した。

第3章 降圧薬が CDDP 誘発性の慢性腎臓病 (CKD) に与える影響

同様の降圧薬が投与された BALB/c マウスに CDDP を反復投与することで、CDDP 誘発性の CKD を降圧薬が増悪させるか否かが調べられた。その結果、エナラプリルあるいはテルミサルタンの併用によって BALB/c マウスの生存率に有意な低下が認められた (エナラプリル: 10%, テルミサルタン: 50%)。死亡した BALB/c マウスの血清アルブミン、収縮期血圧および BUN が調べられ、その結果、約半数 (47%) に死亡直前に BUN の上昇が認められた。以上により、死亡した BALB/c マウスの約半数が腎障害で死亡した可能性を示した。次に、生存した BALB/c マウスを対象として、腎線維化が腎機能の病態を反映するか否かが調べられた。即ち、組織化学的手法によって算出された腎線維化領域と CRE あるいは BUN の間に相関が調べられた。その結果、腎線維化領域と BUN の間には相関する傾向が、CRE との間には有意な相関が認められた。このことから、腎線維化が腎機能の病態を反映することを示した。次に、腎線維化に上皮間葉転換が関与しているか否かが調べられた。即ち、組織化学的手法によって算出された腎線維化領域と α -SMA (α -smooth muscle actin) 染色領域の相関関係が調べられた。その結果、腎線維化領域と α -SMA 染色領域との間に有意な相関が認められた。このことから、腎線維化には上皮間葉転換が関与している可能性が示された。

以上のように、申請者は、CDDP と RAS 阻害薬の併用により、CDDP 誘発性の AKI および CKD が増悪する可能性を示し、RAS 阻害薬の中でも、エナラプリルおよびテルミサルタンは特に腎障害を増悪させることを示した。さらに、CDDP による腎障害と血圧低下に相関がないことを明らかにし、エナラプリルおよびテルミサルタンが上皮間葉転換を誘導し腎線維化を促進する可能性を示した。これらの研究成果により、大規模臨床研究の必要性を明確に示せる基礎的所見が集積され、CDDP の治療強度を下げないレジメン設計に資することが期待される。

以上の観点から、本論文は博士 (薬学) の学位論文として十分ふさわしいと認定した。