

中川 輝政 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Doxycycline attenuates cisplatin-induced acute kidney injury through pleiotropic effects
(ドキシサイクリンは多面的効果によりシスプラチン誘発性急性腎障害を抑制する)

シスプラチン(CDDP)は固形癌に対して広く使用される抗癌剤であるが、腎毒性により使用が制限されることも多く、未だ有効な対策はない。テトラサイクリン系抗生物質であるドキシサイクリン(Dox)は、抗腫瘍、抗炎症、抗酸化ストレス、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害作用など多面的な作用を持つことが知られている。CDDP 誘発性腎障害は尿細管細胞における酸化ストレス、炎症、DNA 損傷、アポトーシスから生じることが多くの研究で示され、一方ラット腎虚血再灌流モデルにおいて Dox が腎保護作用を示すとの報告もある。本研究は Dox が CDDP 誘発性急性腎障害に対して腎保護作用を発揮するかを検討し、さらにその機序について解析することを目的としている。

方法：12 週齢雄性 C57BL/6 マウスを用い、1) 対照群、2) Dox 投与群(2mg/ml 飲水中投与)、3) CDDP 投与群(25mg/kgBW 腹腔内投与)、4) CDDP+Dox 投与群の 4 群に分けた。Dox は初期数日間の飲水量減少および脱水状態による CDDP 誘発性急性腎障害悪化をさけるため 7 日間投与した。その後 CDDP を腹腔内投与し、1 日後および 3 日後に屠殺した。Dox は屠殺まで継続した。血液サンプルで腎機能を、採取した両側腎組織を用いて腎組織傷害の評価、炎症、酸化ストレスおよびアポトーシスについて解析、腎組織における MMP およびセリンプロテアーゼ活性をザイモグラフィで評価した。

結果の概要は以下の通りである。CDDP 単独投与と比較して、Dox の併用は、

- 1) 腎機能障害を改善した(BUN 136.9 ± 5.5 vs. 78.6 ± 34.5 mg/dl; $P < 0.05$, Cr 1.0 ± 0.2 vs. 0.3 ± 0.1 mg/dl; $P < 0.05$)。
- 2) 腎組織中における CDDP 輸送体(OCT1, OCT2, MATE1)の発現や CDDP 蓄積に影響を与えなかった。
- 3) 組織学的に急性尿細管傷害の変化(近位尿細管上皮細胞の脱落や円柱形成)を抑制し、また腎尿細管細胞のアポトーシスを著明に抑制した。
- 4) 腎臓における酸化ストレス(Nox2, p47phox, Rac1)や炎症反応(TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1)の亢進を抑制した。
- 5) 腎組織中の MMP-2 や MMP-9 活性化ならびにセリンプロテアーゼ活性化を阻害した。

審査では、Dox の多面的腎障害抑制効果における各々の効果の関連、各効果が発現する詳細なメカニズムの in vitro 検証、腸内細菌への影響の役割、Dox の至適濃度、半減期を考慮した至適投与方法、臨床応用の可能性、臨床応用実現に対する障壁、など非常に活発な質疑が行われ、申請者から概ね適切な回答がなされた。

本研究は、Dox が多面的効果により CDDP 誘発性急性腎障害を改善することを初めて示した。ヒト癌治療においてしばしば問題となる CDDP 誘発性急性腎障害の発症を Dox 投与により予防できる可能性を示したもので、癌治療の発展に資する研究であり学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 泌尿器科学担当教授

神波大己