

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）
分担研究報告書

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発に関する研究

薬剤（抗癌薬）による腎尿管細管障害研究報告

研究分担者

各務博	新潟大学	呼吸器感染症内科	准教授
斎藤亮彦	新潟大学	機能分子医学講座	教授
田邊嘉也	新潟大学医歯学総合病院	感染管理部	准教授

研究要旨:メガリンは近位尿細管細胞の管腔側に存在し様々な尿中物質の再吸収に関わっている。本研究は、薬剤性腎症の中で特に近位尿細管細胞障害を来すメカニズムにメガリンが果たす役割を基礎的検討、臨床的検討において明らかにし、薬剤性腎障害早期診断マーカー、薬剤性腎障害予防法、予防薬を明らかにすることをその目的としている。これまでの研究において、水晶振動子マイクロバランス法によりシスプラチンがメガリンリガンドであることを明らかとした。この研究成果をもとに、シスプラチン投与を行った呼吸器悪性腫瘍患者 25 名からインフォームド・コンセントの上で尿検体を採取し解析を行った。この結果、25 例中 4 例で 30%以上の s-Cre 上昇が認められた。シスプラチン投与前尿中 A-megalin(細胞外ドメイン型メガリン)/Cre 値はシスプラチン腎症による Cre 上昇($p=0.0064$)、eGFR 低下($p=0.0026$)と有意な相関を有していた。シスプラチン投与後 24 時間以内に見られる尿細管細胞障害マーカー、 $\alpha 1$ -microglobulin($p=0.0016$)、 $\beta 2$ -microglobulin($p=0.0004$)のピーク値とも高い相関関係を示した。ROC 解析の結果、Riffle 分類により AKI と診断した症例に対して $p=0.049$ と有意で、159.2 (pmol/g)を閾値とすると感度 72.7%、特異度 99.9%であった。以上の結果は、尿中 A-megalin がシスプラチン腎症を予測するバイオマーカーとなりうることを示唆している。また、シスプラチン投与前の尿中 A-megalin 量が尿細管細胞におけるメガリン発現量を反映しているとすれば、メガリンを介したシスプラチン再吸収が腎障害を惹起している可能性が高く、メガリン阻害剤がシスプラチン腎症予防薬となりうることを示しているものと考えられた。

A. 研究目的

シスプラチンは肺癌、胃癌、頭頸部癌、胚細胞腫瘍などにおいて今なお key drug である。用量規定毒性は腎障害であり、予防策を講じても 5%程度は腎不全を生じる。近位尿細管障害を主な障害部位とするが詳細なメカニズムは未だ明らかではない。メガリンは近位尿細管細胞の管腔側に存在し様々な尿中物質の再吸収に関わっている。私達はこれ

までに水晶振動子マイクロバランス法によりシスプラチンがメガリンリガンドであることを明らかにした。シスプラチンによる腎障害とメガリンの関係を明らかにすることを目的として、シスプラチンを投与する呼吸器悪性腫瘍患者における尿中メガリン定量及び腎尿管細管細胞障害マーカーの動態を検討した。

B. 研究方法

平成 25 年 1 月から 12 月までに新潟大学医歯学総合病院に入院し、シスプラチン併用の化学療法を受けた 25 名の呼吸器悪性腫瘍患者よりインフォームド・コンセントの上、経時的に尿検体を採取した。尿中の全長型メガリン (C-megalin)、細胞外ドメイン型メガリン (A-megalin)、NAG、 α 1-microglobulin、 β 2-microglobulin、Cre、albumin の定量を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会により承認を得ている。尿採取に先立って、説明と書面による同意を取得した。

C. 研究結果

表1

No.	Sex	Age	BL	BW	Diagnosis	regimen (mg/m ²)	(mg/m ²)	(mg/kg)
1	F	62	155.2	42.4	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
2	F	66	152.2	48.7	SCLC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
3	M	64	165.2	44.3	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
4	F	65	164	70	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
5	F	55	163.2	62.5	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
6	F	73	158	43.4	atypical carcinoid	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
7	M	65	156.5	57.8	LCNEC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
8	M	64	167.4	45.1	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
9	M				NSCLC	CDDP	80 Gemcitabin	1000 (d1, 8)
10	M	65	155	50.4	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
11	F	65	151	51.6	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
12	M	78	161	53.2	NSCLC	CDDP	80 Gemcitabin	1000 (d1, 8)
13	M	66	172.7	59.3	NSCLC	CDDP	40 (d1, 8) DTX	50 (d1, 8) TRT
14	M	63	169.7	71	MPM	CDDP	80 Gemcitabin	1000 (d1, 8)
15	M	57	165	60	NSCLC	CDDP	80 VNR	25 (d1, 8)
16	M	56	169.7	60.2	SCLC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3)
17	M	73	173.8	50.9	NSCLC	CDDP	75 Gemcitabin	1250 (d1, 8)
18	M	59	167.5	57.1	NSCLC	CDDP	80 DTX	60
19	F	68	148	61.4	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
20	M	67	169	79.8	NSCLC	CDDP	75 Gemcitabin	1250 (d1, 8)
21	M	69	162.6	57.2	NSCLC	CDDP	75 Gemcitabin	1250 (d1, 8) Necitumumab 800mg/body
22	M	73	171.5	81.7	SCLC	CDDP	60 CPT-11	60 (d1, 8, 15)
23	M	67	175	50	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500
24	M	58	163.2	45	NSCLC	CDDP	75 Pemetrexed	500 Bevacizumab
25	M	62	170.3	79.3	SCLC	CDDP	80 Etoposide	100 (d1,2,3) TRT

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer
SCLC: Small Cell Lung Cancer
LCNEC: Large Cell Neuroendocrine Cancer
CDDP: Cisplatin

表 1 に示す 25 症例において解析を行った。尿中 C-megalin/Cre はシスプラチン投与 24 時間以内にピークを有しており、尿中 A-megalin/Cre は 2-3 日後に最大値を有していた。25 症例中 4 例で s-Cre 30%以上の増加を認め Riffle 分類における AKI と診断した。s-Cre 上昇はシスプラチン投与後 7-10 日後に生じており既報と一致していた。NAG、 α 1-microglobulin、 β 2-microglobulin といった尿細管細胞障害マーカーはシスプラチン投与後 24 時間以内にピークを有しており、C-megalin の動態に一致していた。

シスプラチン投与前尿中 A-megalin/Cre 値は s-Cre 増加率 ($r=0.523$, $p=0.0064$)、eGFR 低下値 ($r=-0.573$, $p=0.0028$)と有意に相関していた (図 1 左)。尿細管細胞障害マーカーのうち、 α 1-microglobulin ($r=0.732$, $p=0.0004$)、

β 2-microglobulin ($r=0.672$, $p=0.0016$)の投与後最大値とシスプラチン投与前尿中 A-megalin/Cre 値も強い相関を示した (図 1 右)。

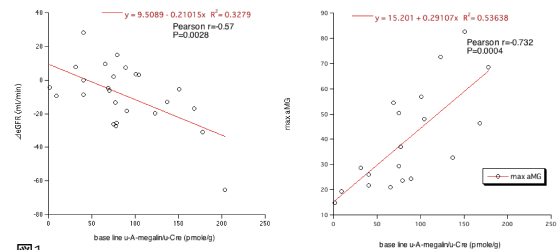


図1

D. 考察

尿中 C-megalin は尿細管細胞障害マーカーとされる NAG、 α 1-microglobulin、 β 2-microglobulin の動態と近似しており、シスプラチン投与後 24 時間以内に生じている尿細管細胞障害を反映していることが示唆された。

尿中 A-megalin は C-megalin と全く異なった動態を示し、シスプラチン投与後 2-3 日目に増加した。尿中アルブミン増加が 5-6 日目に生じていることから、尿細管の再吸収能の異常を反映している可能性があるものと考えた。

興味深いことに、シスプラチン投与前の尿中 A-megalin 値は、シスプラチン投与後 s-Cre 上昇率と正の相関、eGFR と負の相関を示した。尿細管細胞障害マーカーのシスプラチン投与後最大値とも強い相関関係を示した。s-Cre 50%上昇、eGFR 25ml/min 低下という Riffle 分類で AKI と診断できる症例との関連を ROC 解析したところ、 $p=0.049$ で有意であり、159.2 (pmol/g)を閾値とすると感度 72.7%、特異度 99.9%であった。以上より、尿中 A-megalin はシスプラチンによる近位尿細管障害を予測するバイオマーカーとなりうることを示唆された。

尿中 A-megalin 量が尿細管細胞におけるメガリン依存性シスプラチン再吸収率を反映しているとすれば、メガリン依存性のシスプラチン再吸収がシスプラチンによる尿細管細胞障害のメカニズムに大きく関与していることとなり、メガリン阻害剤がシスプラチン腎症を予防する効果を有することが期待される。

E．結論

尿中 C-megalin はシスプラチンによる尿細管細胞障害を反映するマーカーとなりうること、シスプラチン投与前尿中 A-megalin はシスプラチン腎症発症を予測するバイオマーカーとなりうる事が明らかとなった。今後は、さらに症例を積み重ねるとともに、メガリン結合を阻害する薬剤を用いたシスプラチン腎症予防法の開発を目指す。

F．研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

G．知的財産権の出願・登録状況

特になし。