

# 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

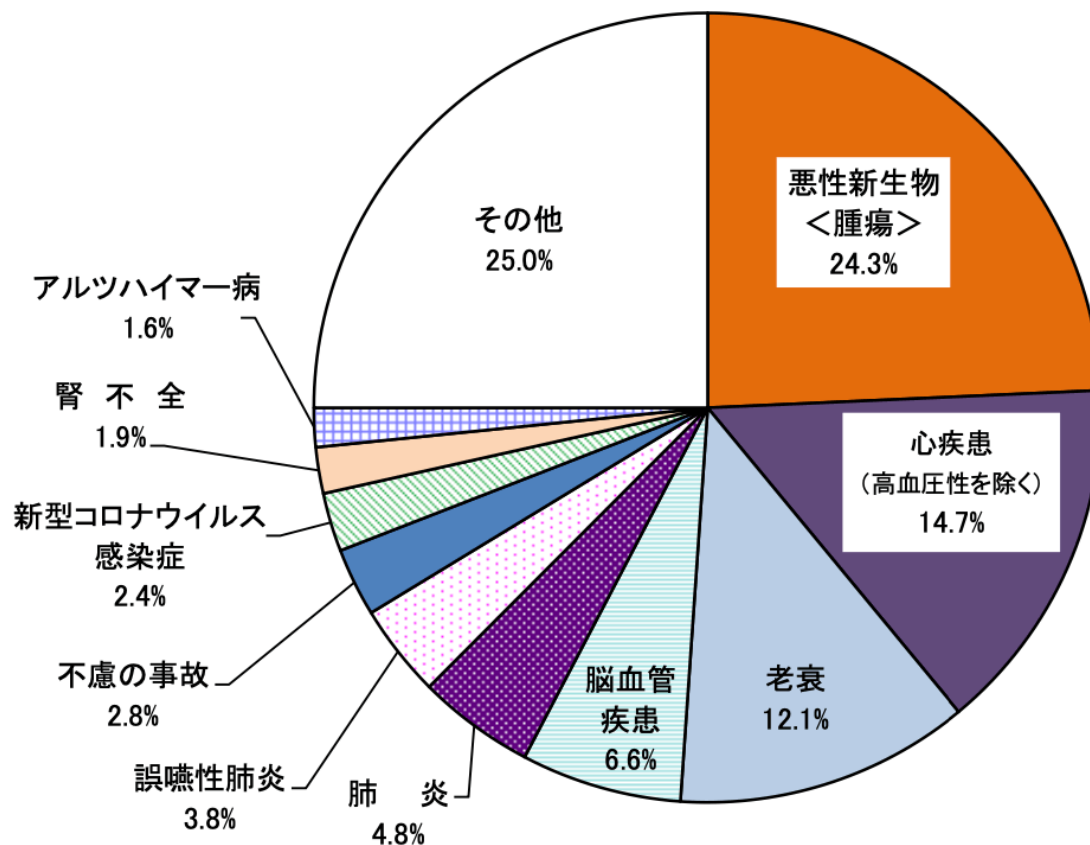
和歌山県立医科大学 法医学講座  
山本寛記, 石田裕子, 近藤稔和

# 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

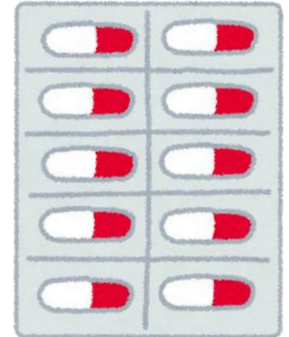
# 薬の副作用

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

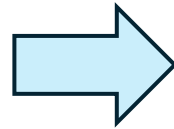


## 急性腎障害（AKI）を引き起こす薬剤

アミノグリコシド系抗生物質

亜ヒ酸ナトリウム

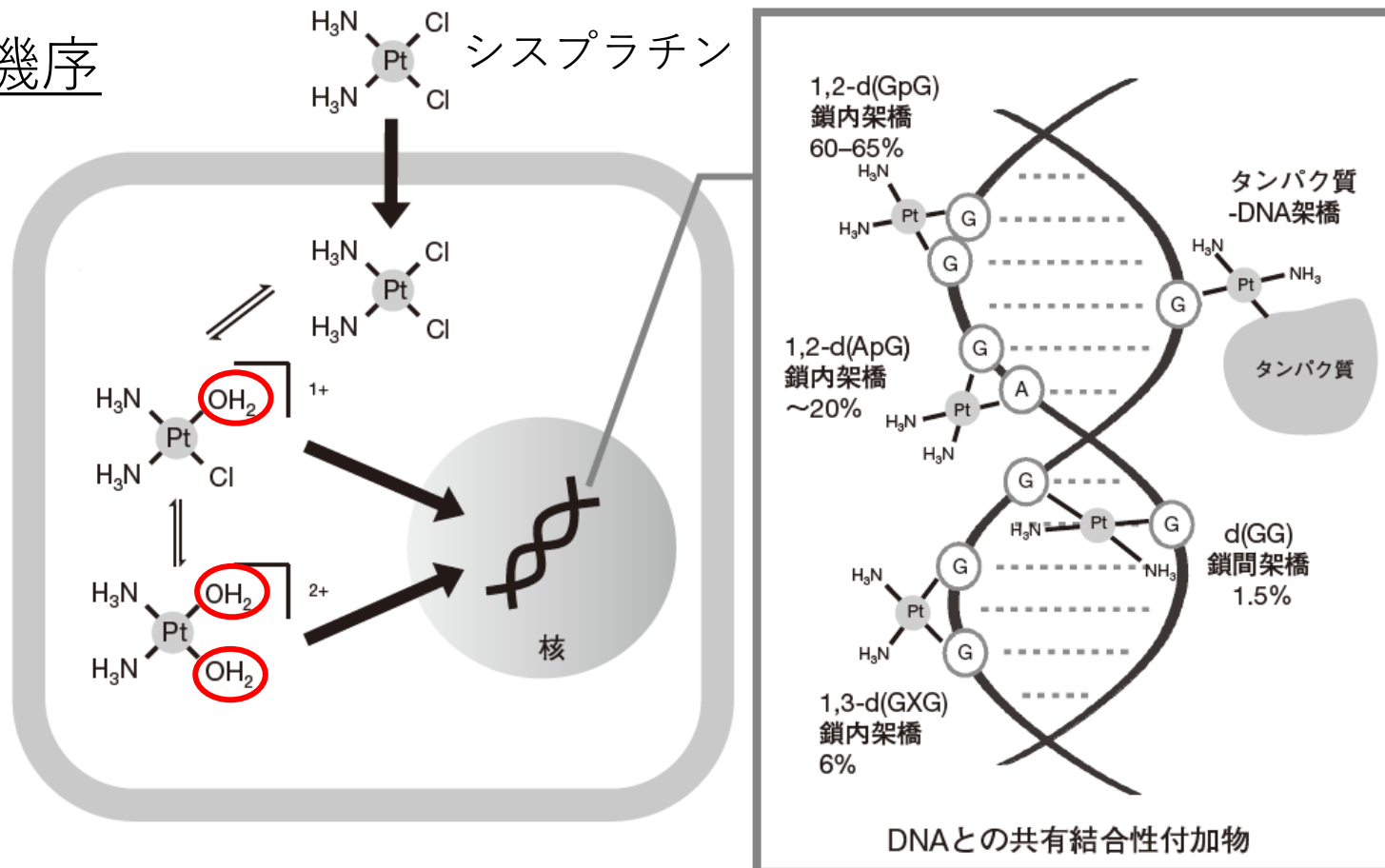
シスプラチン



# 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

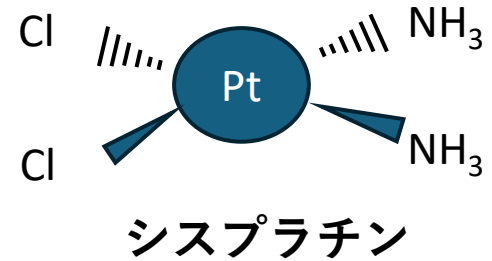
## 作用機序



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

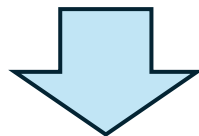
その抗凝固作用から

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



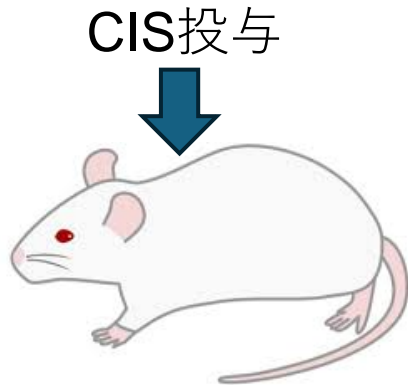
シスプラチン誘発腎障害でのTMの効果は知られていない



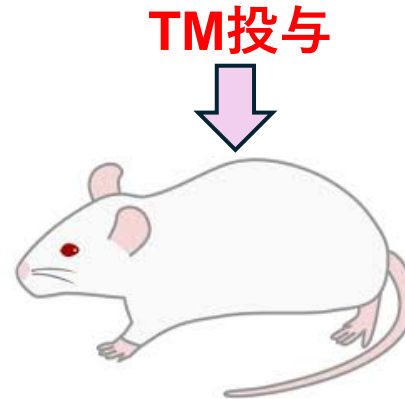
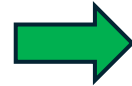
# 動物実験モデルの作成

TM投与群， 対照群の2つのグループで比較

## TM投与群



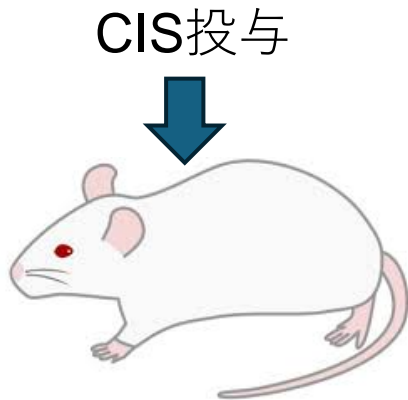
24時間後



4日間後  
まで確認

比較

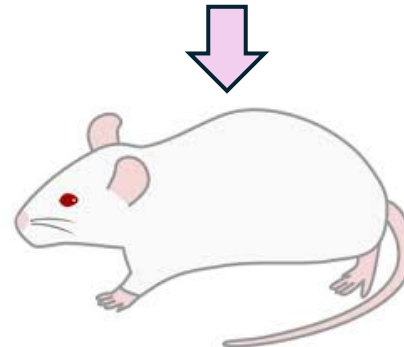
## 対照群



24時間後



PBS（生理食塩水）投与



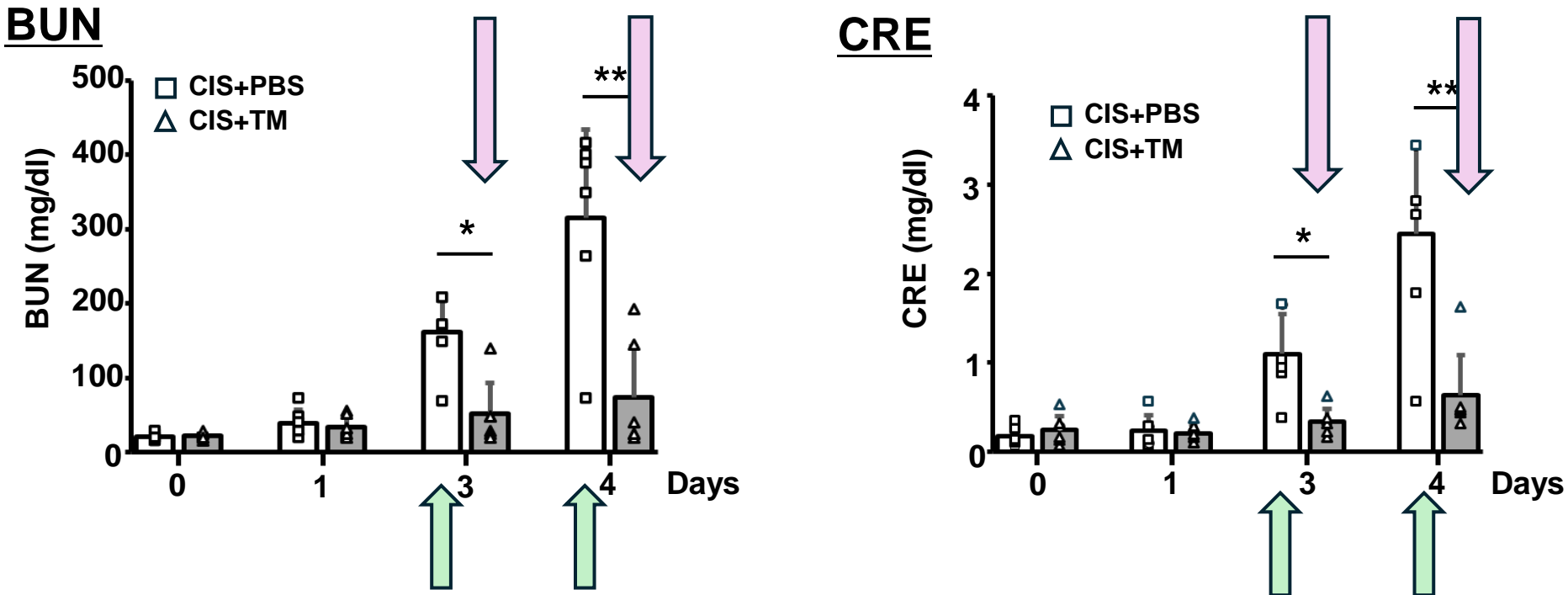
4日間後  
まで確認



# 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

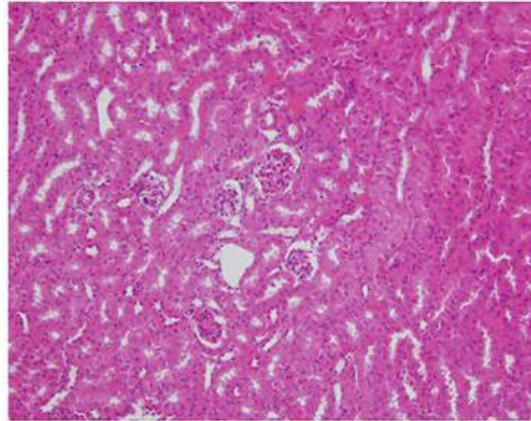
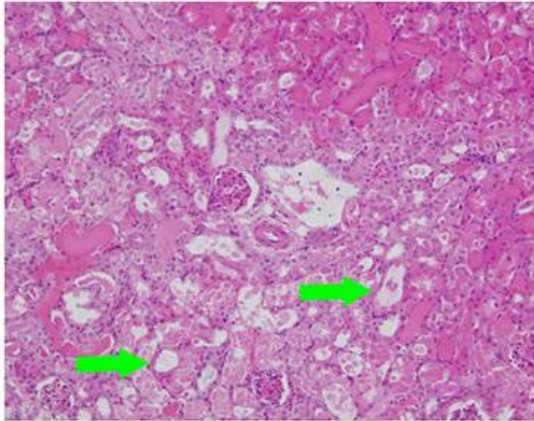
# TMの投与はCIS腎毒性による尿細管損傷を軽減

HE 染色

対照群

TM投与群

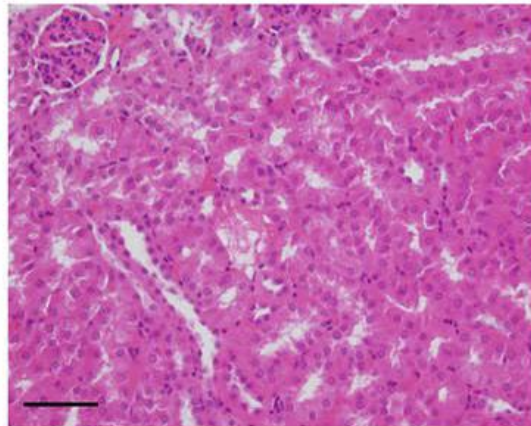
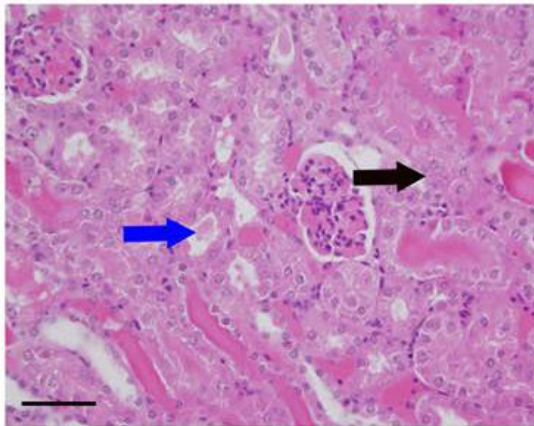
X 200



対照群

TM投与群

X 400

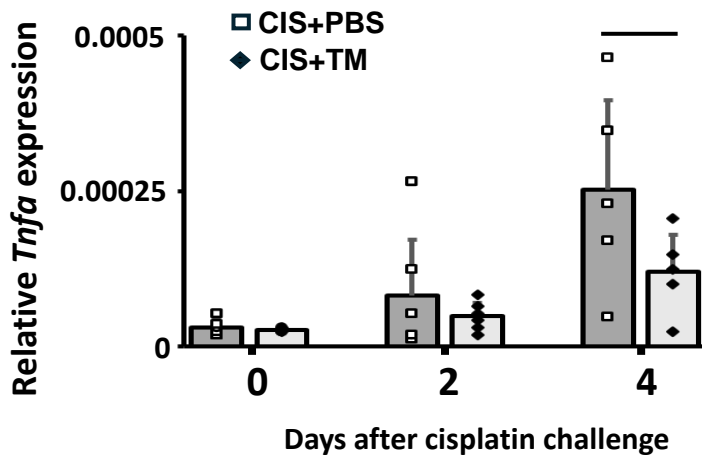


-  :尿細管拡張
-  :尿細管壊死
-  :円柱形成

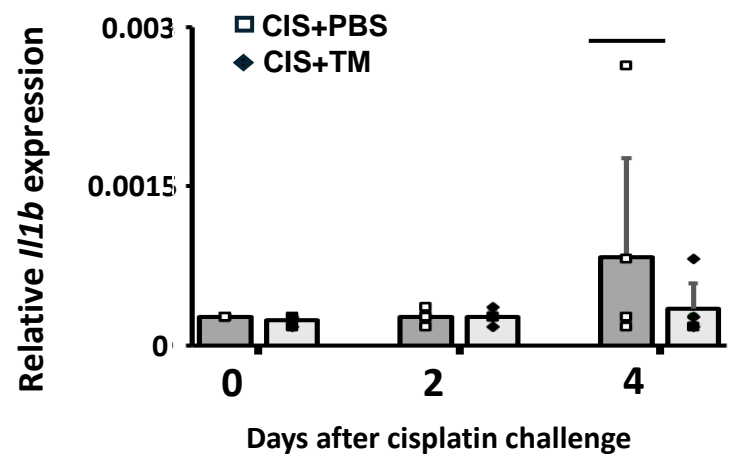
対照群と比較してTM投与群で尿細管損傷軽減

# TMの保護的効果

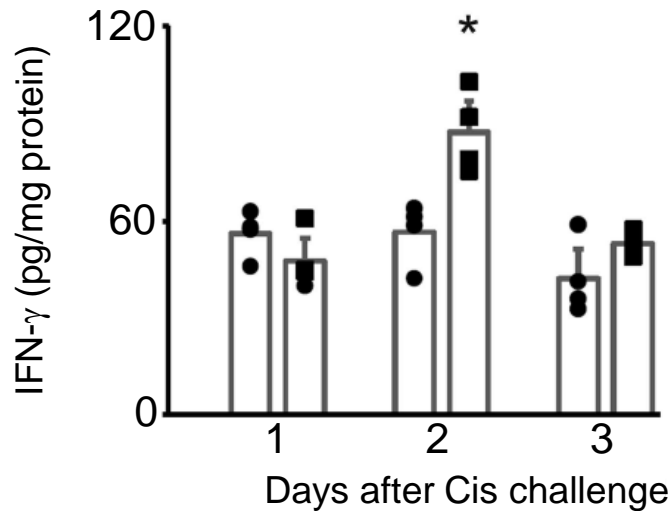
## TNF- $\alpha$



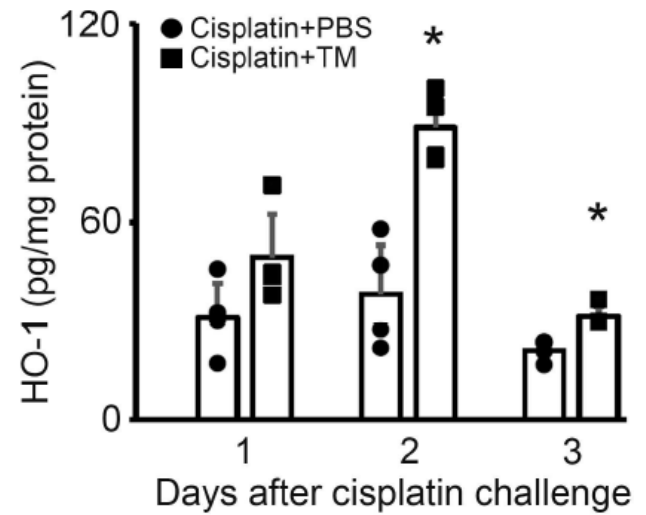
## IL-1 $\beta$



## IFN- $\gamma$



## 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

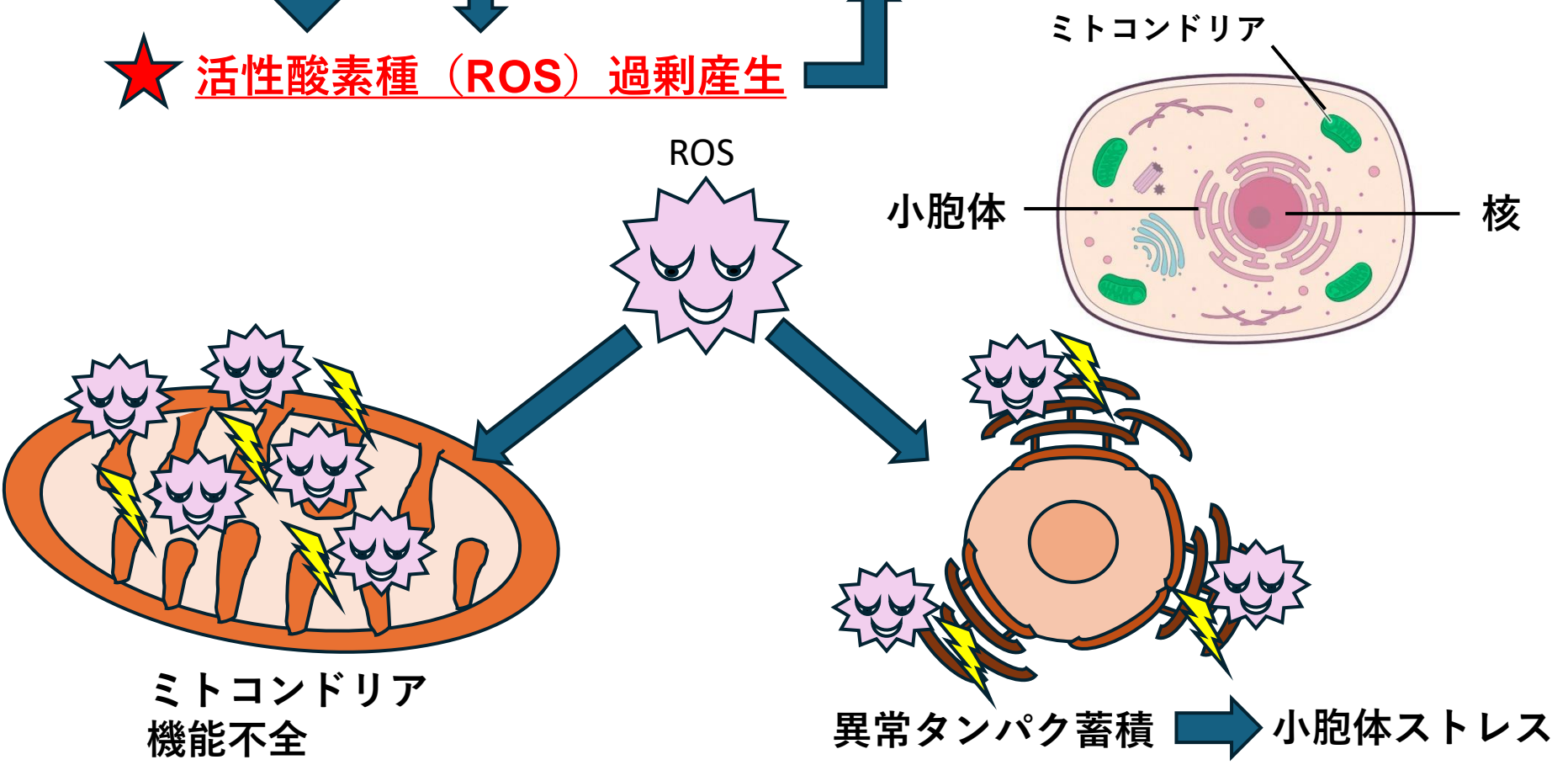
# ROSの産生，小胞体（ER）ストレスとアポトーシス

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  
機能不全

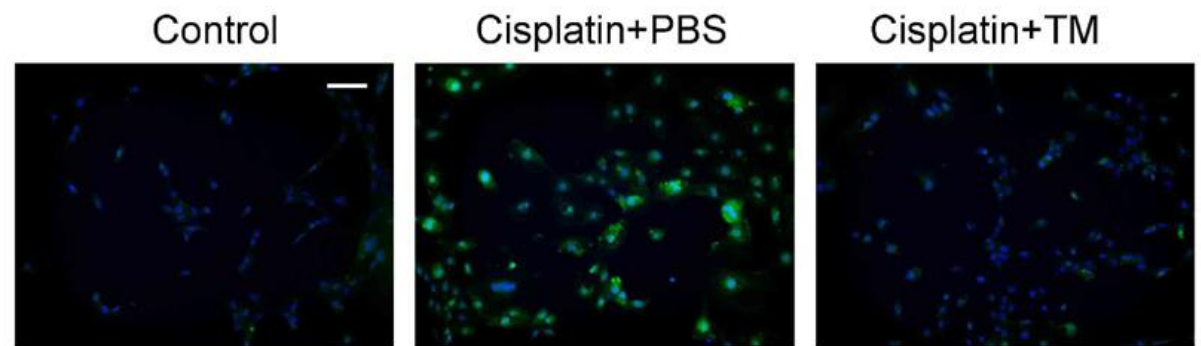
異常タンパク蓄積 → 小胞体ストレス

# TMは細胞内ROS産生を抑制

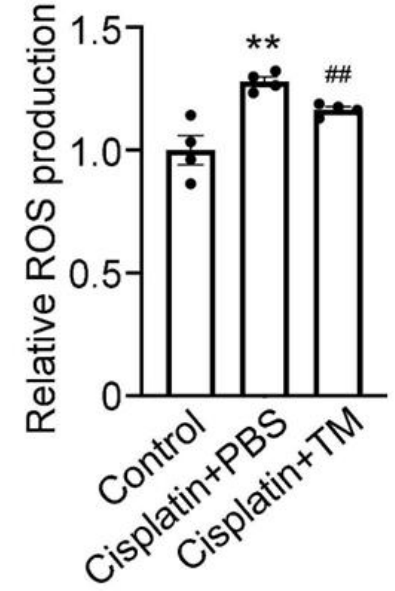
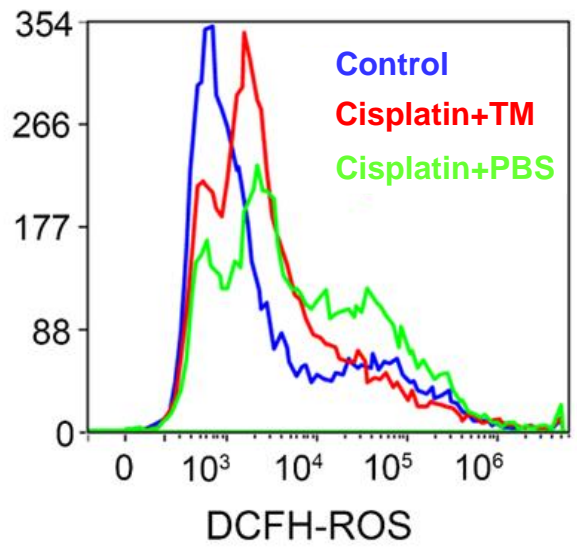
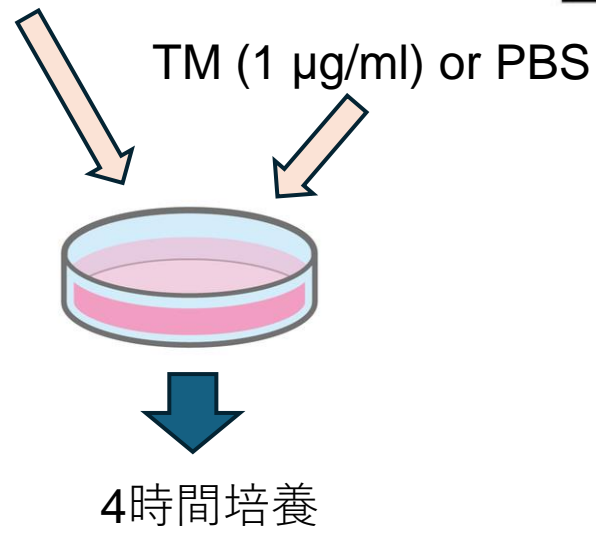
※RPTEC：近位尿細管上皮細胞

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  $\mu\text{mol/l}$ )

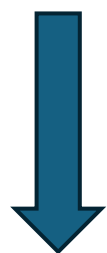


TMの添加はRPTECでの細胞内ROS産生を抑制

**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

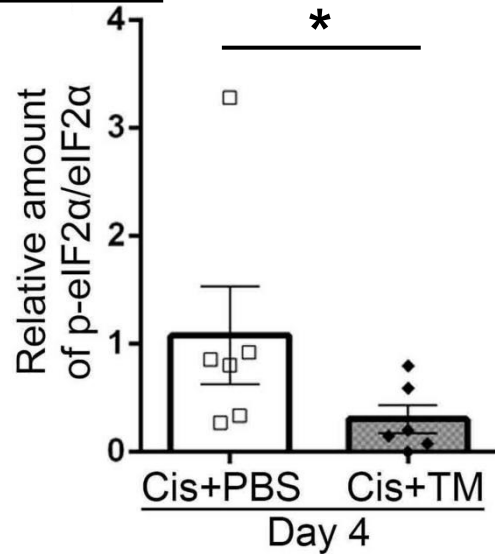


細胞死（アポトーシス）

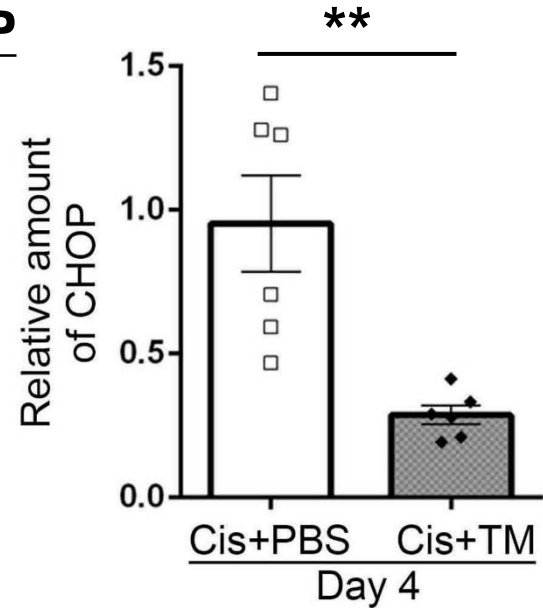


# TMは小胞体ストレスを抑制

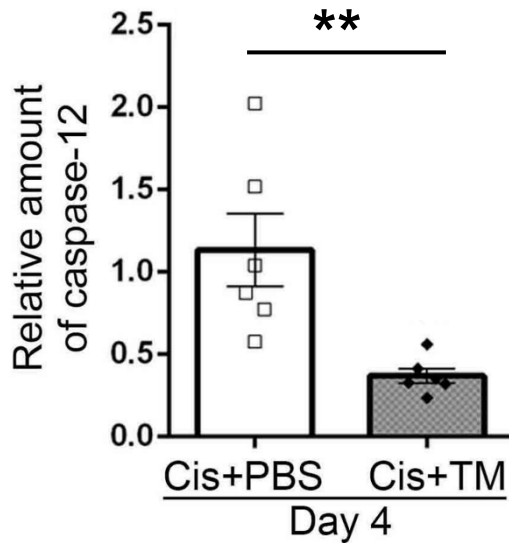
## p-eIF2 $\alpha$ /eIF2 $\alpha$



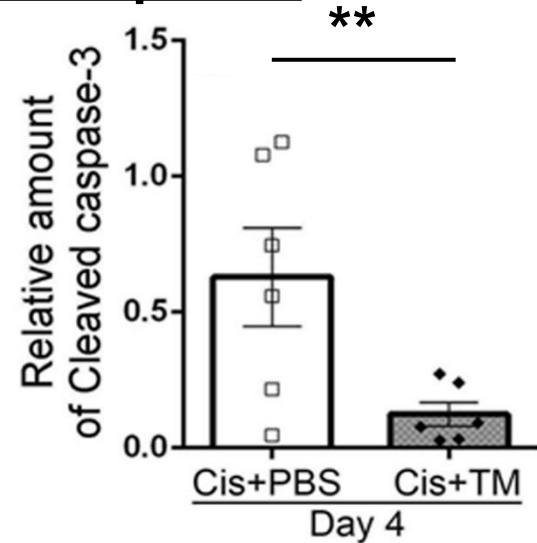
## CHOP



## Caspase-12



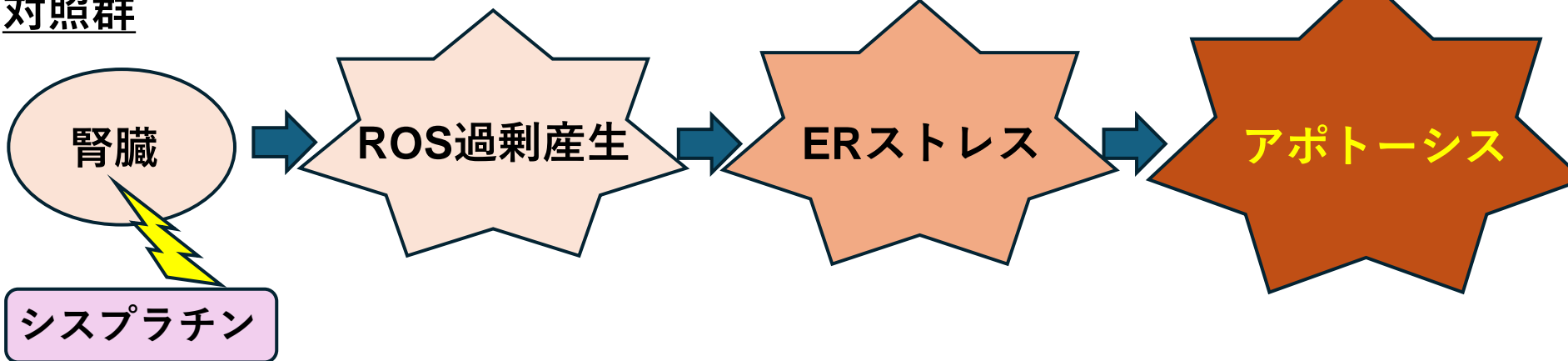
## Cleaved caspase-3



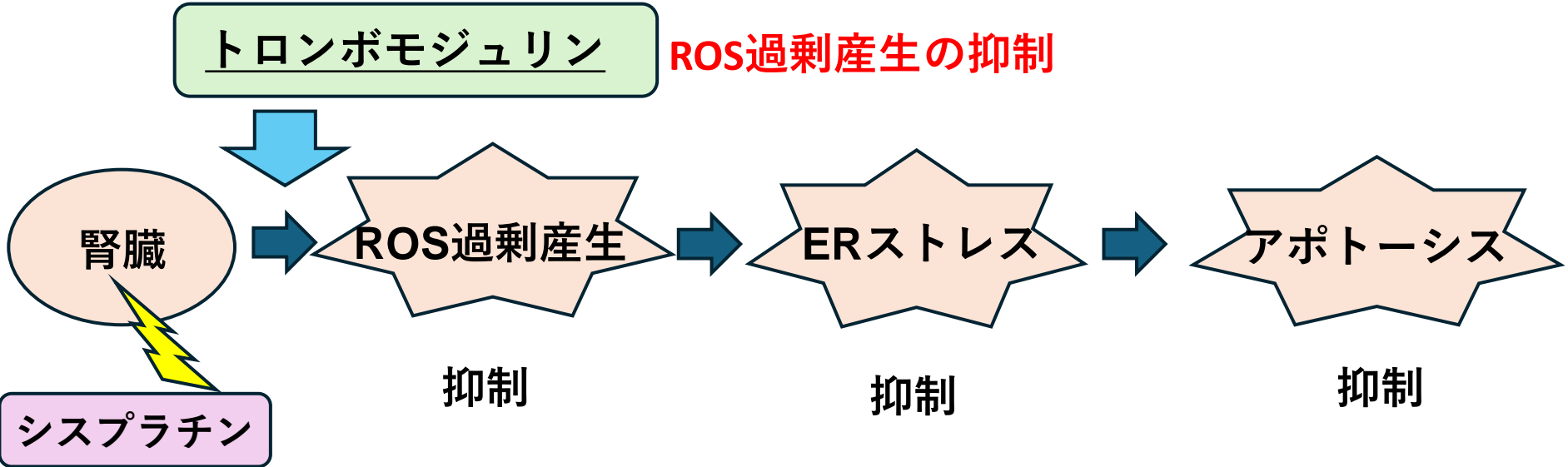
TMの投与によりERストレスが軽減

# 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<sup>1,3</sup>, Yuko Ishida<sup>1,3</sup>, Siying Zhang<sup>1</sup>, Miyu Osako<sup>1</sup>, Mizuho Nosaka<sup>1</sup>, Yumi Kuninaka<sup>1</sup>, Akiko Ishigami<sup>1</sup>, Yuya Iwahashi<sup>1,2</sup>, Miki Aragane<sup>1</sup>, Lennon Matsumoto<sup>1</sup>, Akihiko Kimura<sup>1</sup> & Toshikazu Kondo<sup>1</sup>

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
------	----