

京都大学	博士 (医 科 学)	氏 名	中 村 高 規
論文題目	Disruption of multidrug and toxin extrusion MATE1 potentiates cisplatin-induced nephrotoxicity (Multidrug and toxin extrusion MATE1 の欠損はシスプラチン誘発腎毒性を増強する)		
(論文内容の要旨)			
<p>白金系抗がん剤シスプラチンは肺、膀胱、精巣、卵巣がんなどに対する化学療法の多くのレジメンに組み入れられている。一方、腎毒性、悪心、神経毒性などの副作用の発現が問題となっており、中でも腎毒性はその用量規制因子として位置づけられている。腎臓におけるカチオン性薬物の挙動は、血管側側底膜に発現する有機カチオントランスポータ (OCT) を介した細胞内への取り込みと、管腔側刷子縁膜に局在するH⁺/有機カチオンアンチポータ multidrug and toxin extrusion (MATE) を介した尿細管管腔中への排出という二つの膜輸送によって規定されている。所属研究室ではこれまで、腎特異的に発現するOCT2による細胞内への取り込みが、シスプラチンの腎選択的な毒性発現に主要な役割を果たしていることを報告した。しかし、OCTと基質認識が類似しているMATE の関与は明らかにされていない。そこで本研究では、<i>Mate1</i> ノックアウトマウスや、MATEに対する特異的阻害剤を用いて、シスプラチンの腎毒性、腎動態におけるMATE1 の役割について検討した。</p> <p>雄性の野生型及び <i>Mate1</i> ノックアウトマウスにシスプラチン (15 mg/kg) を腹腔内投与し、経日的に生存率を検討した。投与 4 日後よりマウスが死亡し始め、生存期間は野生型マウスに比べ <i>Mate1</i> ノックアウトマウスにおいて有意に短縮した。そこで、<i>Mate1</i> ノックアウトマウスにおけるシスプラチン投与後の腎機能を評価するため、シスプラチン投与 3 日後に生化学的検査値を測定した。その結果、コントロール群に比べシスプラチン投与群において血漿クレアチニン値、血中尿素窒素値 (BUN) は有意に上昇した。さらに、野生型に比べ <i>Mate1</i> ノックアウトマウスでは、その上昇がより顕著であった。また、大腿静脈よりシスプラチン (0.5 mg/kg) を瞬時投与し、1 時間後の各組織内の白金濃度を誘導結合プラズマ質量分析計で定量したところ、野生型に比べ <i>Mate1</i> ノックアウトマウスでは血漿中および腎臓内の白金濃度は有意に上昇した。次に、MATE 阻害剤がシスプラチン誘発腎毒性に及ぼす影響を検討するため、シスプラチン投与 1 時間前に MATE 阻害剤ピリメタミン (0.5 mg/kg) を腹腔内投与し、同様に腎機能を評価した。ピリメタミン併用群ではシスプラチン単独投与群に比べ血漿クレアチニン値及び BUN は有意に上昇した。最後に、有機カチオントランスポータによるシスプラチンの輸送を検討するため、マウス OCT1、OCT2、MATE1 を一過性に発現させた HEK293 細胞にシスプラチンを含む培地を一定時間処理し、細胞内の白金蓄積量を定量した。その結果、これら全てのトランスポータの発現によるシスプラチンの取り込み上昇が認められた。</p> <p>以上の結果より、H⁺/有機カチオンアンチポータMATEはシスプラチンの腎臓からの排泄を媒介し、腎毒性発現に対して保護的な役割を果たすことが明らかとなった。これまでに、所属研究室においてMATEの機能が低下する遺伝子多型を同定し、また臨床血中濃度のシメチジンによってMATEの機能が阻害</p>			

されることを報告している。したがって、これらの要因による MATE の機能低下は、シスプラチンを用いた化学療法時に腎毒性が誘発される重要な因子の一つであると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

シスプラチンは、多くの固形がんに対する化学療法に用いられているが、高用量使用時の腎毒性発現が問題となる。薬物性腎障害の発現においては、薬物の薬力学的要因に加えてその腎蓄積量を規定する薬物動態学的要因も重要な規定因子となる。申請者は、シスプラチン腎症における腎薬物排出型トランスポータ Multidrug and toxin extrusion MATE1 の役割の解明を目的として、遺伝子改変動物や薬理学的手法を用いて検討を行った。

所属研究室で構築してきた *Mate1* ノックアウトマウスにシスプラチン (15 mg/kg) を投与したところ、野生型に比べて血漿クレアチニン値および血中尿素窒素値の有意な上昇が認められた。また、投与 1 時間後の腎蓄積量も有意に増大していることが判明した。さらに、MATE1 阻害剤ピリメタミンの前投与によっても、腎毒性が増強した。最後に、*in vitro* の検討から、シスプラチンはマウス MATE1 の基質となることが示された。これらの結果より、MATE1 はシスプラチンの腎臓からの排泄を媒介し、腎毒性発現に対して保護的な役割を果たすことが明らかとなった。

以上の研究は、シスプラチン腎症における毒性発現・保護機構の解明に貢献し、がん化学療法時の副作用対策の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 1 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降