

イマチニブ併用によるシスプラチン誘発性腎障害の回避に関する検討

○谷原 悠子¹, 増田 智先¹, 桂 敏也¹, 乾 賢一¹(¹京都大病院薬)

【目的】シスプラチンは様々ながん治療に有効であるが、その重篤な腎毒性により臨床用量が制限されている。我々は、腎特異的な有機カチオントランスポータ OCT2 (SLC22A2) を介したシスプラチンの腎移行が、毒性発現の起点となる重要な分子機構であることを明らかにしてきた。近年、カチオン性小分子化合物のイマチニブは、慢性骨髄性白血病に加え大腸がん等の固形がんに対する有効性が示され、他の抗がん剤との併用療法も検討されつつある。そこで本研究では、腎 OCT2 を介したイマチニブとシスプラチンの相互作用を積極的に活用することによって、シスプラチン誘発性腎障害の回避・軽減効果が得られるという仮説を立て以下の検討を行った。 【方法】ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞にシスプラチンを単独、またはイマチニブと同時に処置し、細胞毒性及び細胞内白金蓄積量を調べた。8 週齢の Wistar/ST 系雄性ラットにシスプラチンを 5 mg/kg 腹腔内投与し、5 日後の生化学的検査値の測定、腎組織標本の観察及び腎組織中残存白金量の定量を行った。イマチニブは、50 mg/kg をシスプラチン投与 3 時間前・投与直後・投与 3 時間後の 3 回、経口投与した。 【結果・考察】OCT2 発現細胞において、イマチニブ併用によってシスプラチンによる細胞毒性及び細胞内白金蓄積量が顕著に低下した。また、ラットにおいてイマチニブ併用により腎組織中残存白金量の有意な低下が認められ、シスプラチンによる腎機能マーカーの上昇と重度の尿細管変性は顕著に軽減された。以上、イマチニブは OCT2 によるシスプラチンの腎移行阻害を介して、毒性発現を軽減することが示された。従って、イマチニブの併用はシスプラチンの用量制限緩和と抗がん作用増強に有効であることが期待される。