

財団法人 日中医学協会

2009 年度共同研究等助成金報告書—中国人研究者・技術者招聘—

2009 年 12 月 25 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った中国人研究者・技術者招聘について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名：菱田明



所属機関名：浜松医科大学

所属部署名：医学部内科学第一 職名：教授

所在地：静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

電話：053-435-2261 内線：2259, 2261

1. 助成金額： 900,000 円

2. 研究テーマ

シスプラチン誘発急性腎不全抵抗性獲得における NF κ B 活性化の役割の検討

3. 成果の概要

シスプラチン誘発急性腎不全抵抗性獲得に腎内 NF κ B 活性化が寄与し、NF κ B 活性の抑制は PCNA と HSP72 の発現低下を伴い、シスプラチン抵抗性を減弱させることを示した。

4. 被招聘者

被招聘者氏名：羅 景慧

職名：薬剤師

所属機関名：南方医科大学附属南方医院

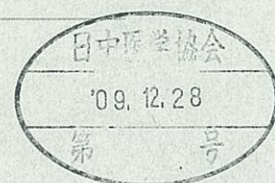
部署名：薬剤部

5. 滞在日程概要(日付・主な活動・工程など)

2009. 6. 23 来日

2009. 11. 28

帰国



シスプラチン誘発急性腎不全の抵抗性獲得モデルにおける NF κ B の役割の検討

| | |
|--------|-----------------|
| 研究者氏名 | 羅景慧 |
| 中国所属機関 | 南方医科大学附属南方病院薬剤部 |
| 日本研究機関 | 浜松医科大学 第一内科 |
| 指導責任者 | 教授 菱田 明 |
| 共同研究者名 | 安田日出夫 |

要旨

シスプラチン(CDDP)投与後に腎内 NF κ B 活性化が生じ、腎尿細管障害に寄与することが知られているが、CDDP 誘発急性腎不全抵抗性獲得モデルでの NF κ B の役割は明らかでない。NF κ B 活性化阻害薬(pyrrolidine dithiocarbamate : PDTC)で NF κ B 活性化の役割を検討した。

方法 : CDDP 5mg/kg を静注後 day14 に同用量の CDDP を投与する群(CDDP+CDDP 群)、CDDP 5mg/kg を静注後 day12 より PDTC 80mg/kg 連日、day14 に CDDP を投与する群(CDDP+PDTC+CDDP)、CDDP 5mg/kg を静注後 day12 より PDTC 80mg/kg 連日 P と day14 に Vehicle を投与する群(CDDP+PDTC) で NF κ B 活性化、腎機能、PCNA、熱ショック蛋白(HSP)72 を評価した。

結果 : 腎内 NF κ B の活性化は、CDDP+CDDP 群で day14 以降も継続し、CDDP+PDTC+CDDP 群で減弱。CDDP+PDTC+CDDP 群は CDDP+CDDP 群と比較して、血清 Cr 値が day17 で有意に増加し(0.746 \pm 0.191 mg/dl vs 1.35 \pm 0.505 mg/dl, P < 0.05)、PCNA と HSP72 が day14 で有意に減弱した。また、PDTC 自体の腎毒性は認めなかった。

考察 : CDDP 誘発急性腎不全の抵抗性獲得に腎内 NF κ B 活性化が寄与し、NF κ B 活性の抑制は PCNA と HSP72 の発現低下を伴い、CDDP 抵抗性を減弱させた。

Key Words 急性腎不全 抵抗性獲得 NF κ B シスプラチン

緒言：

シスプラチン誘発急性腎不全を来したラットでは同用量のシスプラチンを初回のシスプラチン投与2週後(day14)に投与しても急性腎不全を来さないという急性腎不全の抵抗性獲得モデルが知られているが、そのメカニズムの詳細は明らかでない。抵抗獲得におけるメカニズムが解明できれば、急性腎不全の新たな病態解明や予防・治療薬の開発につながる。シスプラチン投与後腎内 NF κ B が活性化することは知られており病態に関わっていることが示唆されているが、抵抗性獲得での動態や病態的意義に関しては明らかでない。

今回、NF κ B 活性化阻害薬(pyrrolidine dithiocarbamate：PDTC)でシスプラチン誘発急性腎不全抵抗性獲得モデルでのNF κ B 活性化の役割を検討した。

対象と方法：

対象：雄SDラット(体重200-250g)。

方法：以下の3グループを作成

CDDP+CDDP群：CDDP 5mg/kgを静注後day14に同用量のCDDPを静注投与

CDDP+PDTC+CDDP群：CDDP 5mg/kgを静注後day12よりPDTC 80mg/kg連日、day14に同用量のCDDPを静注投与

CDDP+PDTC群：CDDP 5mg/kgを静注後day12よりPDTC80mg/kg連日腹腔内投与、Vehicleをday14静注投与

CDDP+CDDP群でday0, 1, 3, 5, 7, 11に屠殺し、3つのグループではday14, 15, 16, 17, 19に屠殺し、血清、腎臓組織を回収。

血清では、クレアチニン値を測定。腎臓組織核タンパクでp65のウェスタンブロットでNF κ B活性化を評価し、腎臓組織タンパクで、PCNA、HSP72のウェスタンブロットを評価した。

結果：

1) 腎機能 (A)

抵抗性獲得モデルにおける血清クレアチニン値は、CDDP+CDDP群ではday17でピークとなったが、有意な上昇は認めなかった。CDDP+PDTC+CDDP群では、day17でピークとなりday14と比べて有意な上昇を認めた。day17ではCDDP+PDTC+CDDP群で、CDDP+CDDP群と比べて血清クレアチニン値の有意な上昇を認めた。CDDP+PDTC群では血清クレアチニン値の有意な上昇を認めなかった。

2) NF κ B 活性化 (B,C)

腎細胞核内 p65 の発現は day1 より day7 をピークに増加し、それ以降 day19 まで高発現が維持された。CDDP+PDTC+CDDP 群では day14 以降 CDDP+CDDP 群と比較して p65 核内発現は低下した。

3) PCNA と HSP72 の発現 (B,C)

PCNA は CDDP+CDDP 群で day11-16 をピークに徐々に上昇し、day17、19 と低下した。CDDP+PDTC+CDDP 群で day14-19 で PCNA は CDDP+CDDP 群と比較して低下した。HSP72 の発現は、CDDP+CDDP 群で day3-5 と day15-17 をピークに増加した。CDDP+PDTC+CDDP 群では CDDP+CDDP 群と比較して day14 以降 HSP72 の発現は低下した。

考察：

CDDP 初回投与後腎内 NF κ B は活性化し、day14 までその活性化は維持された。day14 に 2 回目の CDDP 投与後も NF κ B 活性化は持続した。PDTC によって day14 から day19 まで 2 回目の CDDP 投与においても腎内 NF κ B 活性化は抑制された。さらに PDTC によって day17 において腎機能低下が有意に惹起された。このことから、シスプラチン誘発急性腎不全の抵抗性獲得に NF κ B 活性化が重要な役割を果たすことが示唆された。

DNA 修復マーカーである PCNA と細胞保護作用を持つ HSP72 は初回 CDDP 投与後より 2 回目 CDDP 投与後早期に腎内に強く発現した。このことは 2 回目 CDDP 投与に対して保護的に働いている可能性を示唆した。PDTC によって PCNA と HSP72 の発現は低下していることから、NF κ B カスケードが 2 回目 CDDP 投与後の PCNA と HSP72 の発現を誘導するように制御している可能性が考えられた。以上のことから、腎内 NF κ B 活性化は PCNA と HSP72 を制御することで CDDP 誘発急性腎不全の抵抗性獲得に重要な役割を果たすと考えられた。

(A)

| 血清クレアチニン値 (mg/dl) | day15 | day17 | day19 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| CDDP+CDDP | 0.502±0.071 | 0.746±0.191 | 0.766±0.265 |
| CDDP+PDTC+CDDP | 0.57±0.086 | 1.35±0.505* | 1.136±0.786 |

P < 0.05 v.s. CDDP+CDDP群

