

第37回麻布環境科学研究会 一般学術講演10

シスプラチンによる腎傷害発生機序： 傷害ミトコンドリアとオートファジー

○大田 尚暉, 一宮 光希, 中村 啓成, 荻原 喜久美, 納谷 裕子, 島田 章則

麻布大学 生命・環境科学部 病理学研究室

【背景および目的】

抗がん剤シスプラチンは有効な化学療法剤として様々な腫瘍の治療に使用されている。しかし、臨床現場では重篤な副作用として腎傷害が問題となっている¹⁾。腎傷害の発生にシスプラチン投与後の腎組織における活性酸素種および炎症の関与が報告されている²⁾。特に、傷害ミトコンドリア由来の活性酸素種による尿細管上皮細胞傷害仮説が注目されている(図1)。

本研究では、シスプラチン投与後のラット腎尿細管上皮細胞におけるミトコンドリアの傷害像および生体防御反応としてのオートファジーによる傷害ミトコンドリア除去(マイトファジー)に注目し、病理学的解析を行った。

【材料および方法】

Wistarラット 6週齢 オスにシスプラチン 20mg/kgを腹腔内投与し、24, 48, 72時間後に剖検を行い、以下の方法で解析を行った。

1. 血清の分析: BUN, クレアチニン, 総AST, ミトコンドリア由来AST (以下m-AST)

2. 腎臓の病理学的解析

HE染色: 傷害像

免疫染色: ミトコンドリア (COX IV), オートファジー (LC3, LAMP-1), 活性酸素傷害 (8-ニトログアノシン)

電子顕微鏡解析: 傷害ミトコンドリアおよびマイトファジー

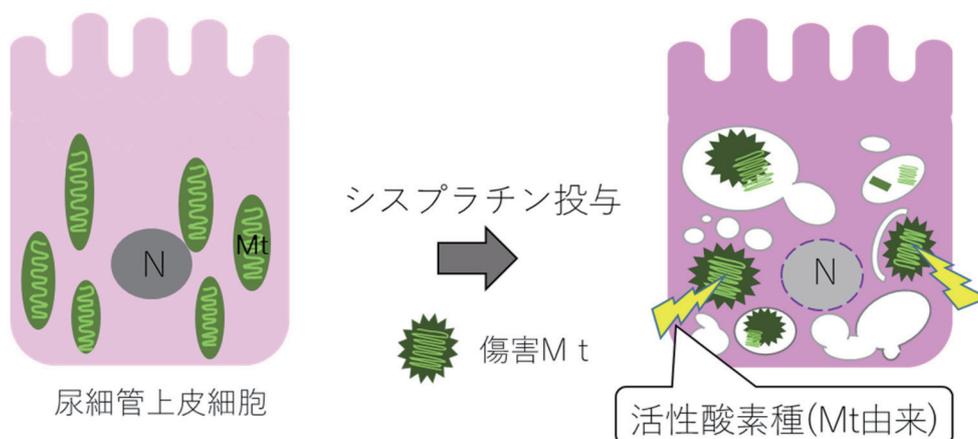


図1. シスプラチン投与による尿細管上皮細胞傷害の発生機序

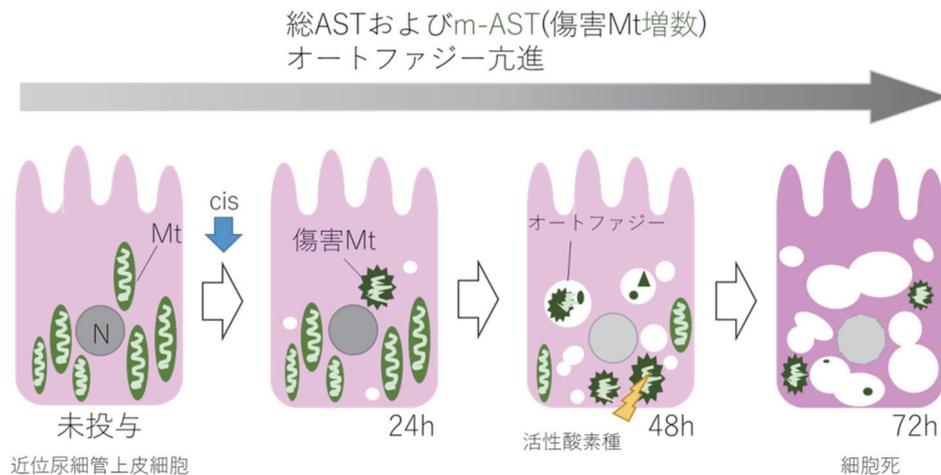


図 2. シスプラチン投与による尿細管上皮細胞の形態学的変化

【結果】

1. 血清検査

投与 72 時間後で最も高値を示し、特に腎傷害の指標である BUN、クレアチニンにおいて時間依存的に有意な増加が認められた。このことから、シスプラチン投与による腎傷害の進行が示唆された。

2. HE 染色

投与 24 時間後の腎皮質に局所的な尿細管上皮細胞の変性萎縮および空胞変性が認められ、投与 24 時間後から 72 時間後にかけて経時的に傷害巣の拡大および壊死が認められた。

3. 免疫染色

尿細管上皮細胞内で経時的な COX IV 陽性像の増加が認められ、特に投与 72 時間後においてミトコンドリアが凝集していると思われる強い陽性像が確認された。一方、8-ニトログアノシンでは経時的な陽性像の増加は見られず、投与 24 時間および 48 時間において最も強い陽性像が認められた。また、COX IV および 8-ニトログアノシンで陽性像が一致している箇所が見られたため、活性酸素種による傷害ミトコンドリアの増加が示唆された。LC3 および LAMP-1 において、尿細管上皮細胞内で経時的な陽性像の増加が認められ、特に投与 72 時間後において強い陽性像が確認された。また陽性像が一致している箇所が見られたことから、時間依存的なオートファジーの亢進が示唆された。

4. 電子顕微鏡解析

経時的な傷害ミトコンドリアの増加および正常ミトコンドリアの減少が認められた。また傷害ミトコンドリアの増加とともにオートファジー様の像が確認された。

【考察】

シスプラチン投与 24 時間後から 48 時間後にかけて傷害ミトコンドリアの増加およびオートファジーによる傷害ミトコンドリア除去(マイトファジー)が誘導される。傷害ミトコンドリアの増加がマイトファジーによる防御を上回ると、投与 48 時間後から 72 時間後にかけて活性酸素種が関与した細胞傷害が進行していくと考えられる。以上のことから、シスプラチンによる腎傷害の発生に傷害ミトコンドリア・活性酸素種が関与することが示唆された(図 2)。オートファジー促進剤処置による傷害ミトコンドリア除去の細胞傷害軽減効果を今後検討したい。

【参考文献】

- 1) Hanigan, M. H. and Devarajan, P. 2003. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther.* **1**: 47-61.
- 2) Peres, L. A. and da Cunha, A. D. 2013. Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms. *J. Bras. Nefrol.* **35**: 332-340.