

創薬基盤推進研究事業(創薬バイオマーカー探索研究事業)

薬剤性腎障害の非侵襲性マーカーの探索と臨床的重要性の解明に関する研究

京都大学医学部付属病院薬剤部 増田 智先

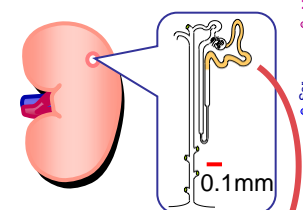
(研究期間:平成20年度~平成22年度)

<研究目的>

腎障害を誘発・増悪させる潜在的要因を持つ患者への様々な薬物の使用には、腎機能(尿細管薬物輸送能)を正確に把握した上で患者個々に応じた薬物投与設計に加え、薬剤性腎障害の速やかな発見と適切な対応が望まれている。本研究では、ヒト尿検体、腎生検組織を用いたプロテオミクス、トランスクリプトーム、病理解析を並行して、より迅速かつ的確な薬剤性腎障害の非侵襲性マーカー探索とその臨床的重要性を解明することを目的とした。

ストラテジー①

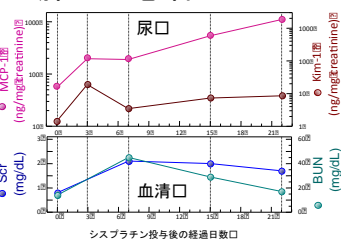
・ラットPCT特異的網羅的遺伝子発現



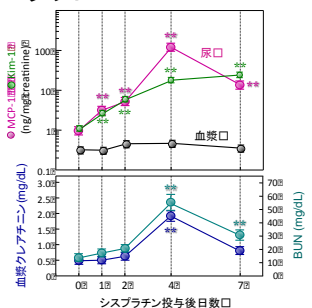
マイクロアレイ

薬剤性の急性腎不全(AKI)候補分子の抽出

肺がん患者

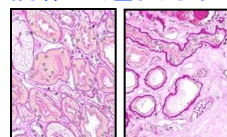


ラット



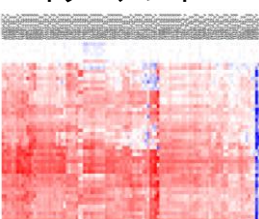
薬剤性AKI特異的なマーカー候補分子の抽出(例:MCP-1)

・ヒト腎生検(CKD)網羅的遺伝子発現



TG-GATEとの連携

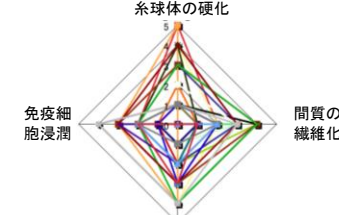
マイクロアレイ



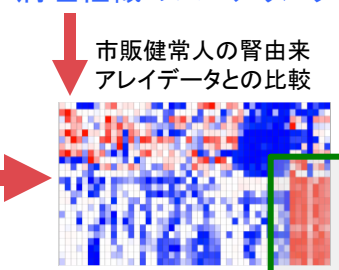
CKD因子の除外(特異性確保)

ストラテジー②

・CKD診断因子の抽出(CKD患者の腎生検:49例)



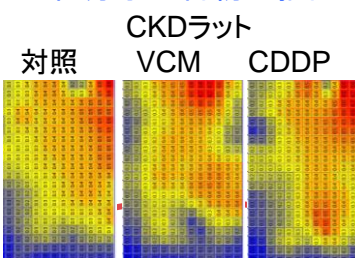
病理組織のスコアリング



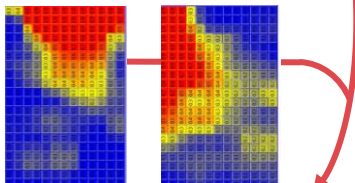
CKDの診断、長期予後に関連する因子の抽出

ストラテジー③

・メタボローム解析による低分子化合物の抽出



CKD患者 VCM腎症患者

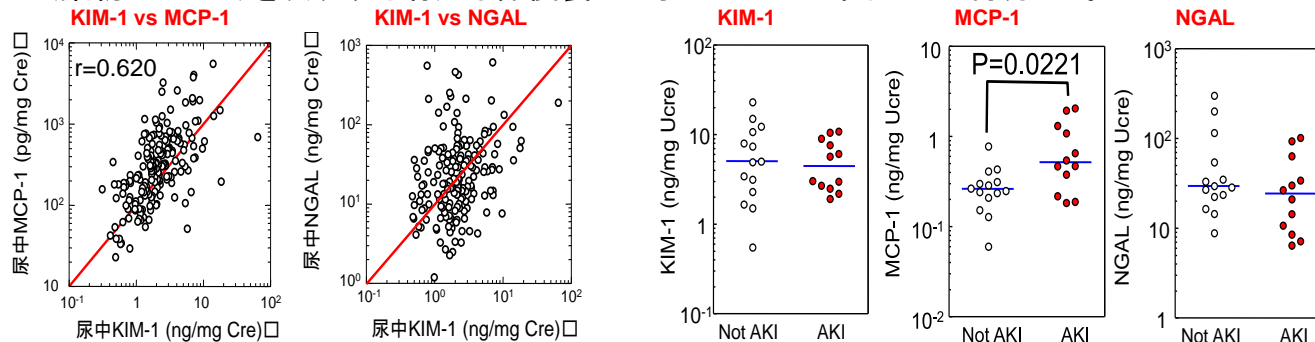


種横断的(ヒト、ラット)な比較による候補化合物の抽出
VCM: バンコマイシン
CDDP: シスプラチン

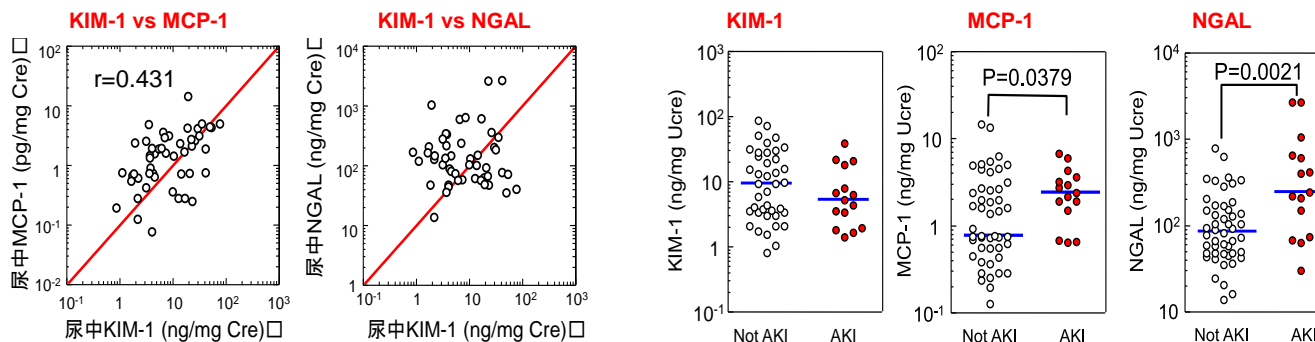
<研究成果>

○ Not AKI (腎障害ではない状態) ● AKI(臨床的に薬剤性腎障害と診断)

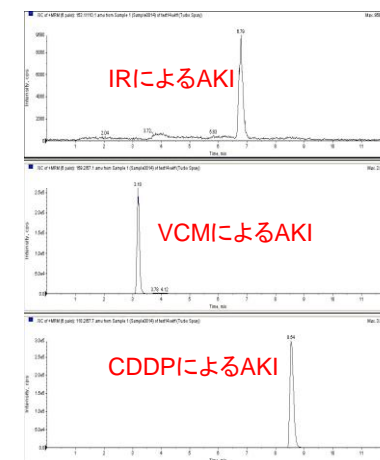
・**シスプラチン投与中の肺がん患者尿を用いた検討**: 虚血性腎障害から見出された従来のAKIマーカー(KIM-1、NGAL)に比して、患者の腎機能の状態に関わらず尿中MCP-1はシスプラチン腎症(薬物のon/off)を反映する有用な非侵襲バイオマーカーであることが判明した。



・**タクロリムス投与中の肝臓移植患者尿を用いた検討**: 肝臓移植後のタクロリムスによるAKIマーカーとして尿中のMCP-1とNGALが有用なマーカーであることが示された。一方、尿中のKIM-1は恒常的に高濃度であることから、タクロリムスによるAKIマーカーには適さないことが示唆された。



・**メタボロームによる検討**: 虚血再灌流(IR)、バンコマイシン(VCM)、シスプラチン(CDDP)によるAKIに伴って、尿中へと漏出される小分子化合物(分子量160前後)を見出し、個々の測定系をLC-MS/MSを用いて確立した。



<今後の展望>

1. 尿中バイオマーカー検出用のデバイス作製へと展開し、新薬開発のための臨床研究の際や日常診療において、ベッドサイドでの薬剤性腎障害の早期発見に貢献することが期待される。
2. 同様の手法を用いて、近位尿細管以外の尿細管分節における薬剤毒性を系統的かつ定量的に診断する新しい方法論開発へと展開が期待される。