

日本臨床薬理学会海外研修員報告書

－その 4 (研修経過報告書)－

岩倉考政

Ludwig-Maximilian University of Munich, Anders & Vielhauer Laboratory, Germany

1. はじめに

私は 2016 年 10 月からドイツ・ミュンヘンの Ludwig-Maximilian University of Munich, Professor Dr. Hans Joachim Anders の御指導の下で研修を行っています。

当初 2 年間の留学予定でしたが、研究の進展具合から半年間の期間延長をさせていただくことになりました。報告を書く度に毎回感じるのですが、時間の流れの早さに驚くばかりです。ミュンヘンではちょうど October fest が始まり、街は活気づいています。また、秋が深まり朝夕の気温も 10°C 以下となることが多くなってきました。今回の報告ではこの半年間での研究の進展内容について公表できる範囲で記載させていただきます。

2. 研究成果について

2-A: DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) 阻害薬による尿細管再生促進効果について

前回の報告と重なる部分がありますが、こちらで新たに得られた知見として、DPP-4 阻害薬がシスプラチン腎症後の腎機能回復を促進し、それは尿細管細胞の増殖促進効果によることが *in vivo* および *in vitro* にて明らかとなりました。

DPP-4 阻害薬の前投与が抗アポトーシス作用を介して虚血再灌流障害やシスプラチン腎症を軽減することは既に知られていましたが、その機序は GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) を介したものであるとされています。一方、今回の私の検討では尿細管細胞の増殖効果は GLP-1 と独立した DPP-4 阻害薬自体による作用であることが示唆されました。これらの結果は 30th European Renal Cell Study Group Meeting および 55th The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) annual congress にて報告しました。ERA-EDTA では Young Nephrologists' Platform の Best abstract award を受賞しました。

なぜ DPP-4 阻害薬が尿細管細胞の増殖を促進するのかを明らかにするために、DPP-4 の基質となるケモカインを網羅的に検討しました。その結果、CXCL12 (stromal cell-derived factor-1) のみが尿細管細胞の増殖を促すことが明らかとなりました。CXCL12 は内皮細胞の増殖を促すことが最近報告され、また尿細管においては細胞死を抑制することが報告されています。DPP-4 阻害薬が抗細胞死に加えて、再生促進効果も得られるならば腎臓病の治療としては理想的ですが、一方で癌細胞の増殖にも関与した場合、シスプラチンで治療した患者の癌細胞生存や増殖を DPP-4 阻害薬が促して

しまう可能性があります。既報告では DPP-4 阻害薬が癌の転移や原発巣の増殖を抑制したとの報告がありますが, DPP-4 は Regulated necrosis の 1 つである Ferroptosis に関与していると最近報告されたため, DPP-4 阻害薬が癌細胞の Necrosis を抑制してしまう可能性が危惧されます。また, CXCL12 が癌増殖を促進するとの報告もあります。私の行った *in vitro* での腎細胞癌セルラインに対する DPP-4 阻害薬の検討では増殖促進効果は見られませんでしたので, DPP-4 阻害薬が癌患者におけるシスプラチン腎症の予防・治療薬として使用できるかどうかについてはさらなる検討が必要と思われます。これらの結果をまとめた論文を投稿し, 現在 Revise 実験を行っているところです。次の研修終了報告では結果の全体像を提示できればと思います。

2B: 急性腎障害後の尿細管再生促進薬剤の検索

前回の報告でも少し記載させていただきましたが, こちらで与えられたプロジェクトの 1 つに急性腎障害の主座である尿細管細胞の増殖を促進する薬剤の探索を行ってきました。増殖を促進させる候補薬剤として, 幹細胞の増殖を促進する可能性が示唆されている約 150 の化合物を網羅的に調査し, DPP-4 阻害薬を含めた 20 強の化合物がマウス尿細管初代培養細胞の増殖を促進することが明らかとなりました。尿細管には分化した尿細管細胞と前駆細胞がありますが, 私たちはいくつかの急性腎障害モデルにおいて分化した尿細管は過形成を起こすものの増殖をできないこと, 尿細管前駆細胞のみがクローン性に増殖すること, しかしながら, 尿細管前駆細胞の増殖能は限られていることを明らかとしました。そこで 20 強の尿細管増殖効果を有する候補薬剤の中から最も強い増殖促進効果を有する薬剤を複数選択し, *in vitro* において, これらの薬剤がマウスおよびヒト尿細管前駆細胞の増殖および障害後の再生を促進することを明らかにしました。現在, *in vivo* において腎障害後の尿細管再生促進効果を検討していますが, 特殊なマウスを用いているため解析完了にはまだ少し時間がかかりそうです。これらの結果を帰国までに投稿できればと考えています。

2C: Electric cell-substrate impedance sensing (ECIS)を用いた尿細管障害および再生促進薬剤の検索

ECIS は蛍光標識などの標識物を使用せずに real time で細胞の動態・形態をモニターする細胞解析装置で, 近年この方法を用いた報告が増加しています。ECIS の特徴は持続的に細胞のインピーダンスを測定・記録することで, 細胞の経時的变化を確認することができる点です。また, インピーダンスは複数の成分 (レジスタンスやキャパシタンスなど) に分けることができ, これらの変化から細胞がどのようにある薬剤によって障害を受けるのか, ある薬剤がどのように細胞の増殖を促すのかを客観的に再現性をもって評価することができます。ECIS は一度確立してしまえば安定して結果を得ることができる方法ですが, いくつかのポイントがあるため, テクニカルな部分を実際のデ

ータを示しながら総説としてまとめているところです。現在、投稿まであと少しのところまで書き上げましたので、帰国までに受理された形で報告できればと考えています。

2D: 受理論文について

今までのところ共著論文として 2 報 (PMID: 30156011, PMID: 30062055), First authorship を有する総説が 1 報 (PMID: 30254843) 受理されました。特に総説については初めての取り組みだったため想像よりもだいぶ時間を要しました。Medical student や PhD student にも教育のために執筆を分担してもらいましたが、彼らの下書きをもう 1 人のポスドクと共に相談しながら修正したのがよい思い出です。時間が許せば帰国までにもう 1 報帰国後に行いたい研究テーマについての総説をまとめたいと考えています。

3. おわりに

渡独後 2 年が経過し、言語には不自由しつつも充実した毎日を過ごしています。帰国まであと半年となりましたので、残りの留学期間を有意義に利用し、研究を深めていきたいと考えています。今回記載できていないその他いくつかのプロジェクトも順調に進んでいるため、次回の帰国報告ではそれらの結果も論文投稿できるよう努めていきます。改めまして海外研修という貴重な機会を与えてくださった日本臨床薬理学会の皆様から深く感謝申し上げます。