

Discovery of preventive drugs for cisplatin-induced acute kidney injury using big data analysis (医療ビッグデータ解析を用いたシスプラチン誘発急性腎障害予防薬の探索)

旭川医科大学病院 臨床研究支援センター 助教

神田将哉

Masaya Kanda

データサイエンスと基礎研究を融合した予防薬の探索

薬剤師として徳島大学病院薬剤部に入職し、臨床の最前線で業務に携わる中で、私が強く実感したのは、抗がん剤治療における副作用マネジメントの難しさであった。なかでも深く心に残ったのが、白金製剤シスプラチンによる腎障害である。シスプラチンは多くの固形がんにおける標準治療のキードラッグであるが、投与患者の約30%が急性腎機能障害を引き起こすことが知られている。腎障害は用量規制毒性の一つであり、十分な治療強度を維持するためには、腎機能を守ることが極めて重要である。しかし、臨床現場では大量輸液などの予防策が講じられていても、腎障害を完全に防ぐことはできず、有効な予防薬も確立されていなかった。

病気と闘う患者が、副作用のために十分な治療を受けられず、治療継続や Quality of life (QOL) まで損なわれていく—その現実を目の当たりにするたびに、「何とかしてこの副作用を予防・軽減できないか」という思いは強くなっていった。目の前の患者に対して、今の医療でできることの限界を感じたことが、私にとって研究の原点である。この切実な課題を解決するには、従来の延長線上ではない新しい発想が必要であると考え、私は社会人大学院生として徳島大学大学院医科学教育部博士課程（臨床薬理学分野）に進学し、本研究に

取り組み始めた。

しかし、研究の道のりは平坦ではなかった。最初に直面したのは、「基礎研究では数多くの予防薬候補が報告されているのに、なぜ臨床現場に届く薬がほとんど生まれないのか」という問題である。動物実験や細胞実験で有効性が示されても、ヒトでは十分な効果が得られず、開発が頓挫してしまう。いわゆるトランスレーショナルリサーチにおける“死の谷 (valley of death)”である。さらに、新規医薬品の開発には膨大な時間とコストを要する。今この瞬間にも副作用に苦しむ患者に一日でも早く還元するため、私は既存の承認薬を新たな用途に転用する「ドラッグ・リポジショニング」に活路を見いだした。

とはいえ、膨大な既存薬の中から本当に有効な候補薬を見つけ出すことは容易ではない。単一のデータベースや一つの実験系だけでは限界があることを痛感し、試行錯誤の末にたどり着いたのが、「データサイエンス」と「基礎薬理学的実験」を融合させる複合的アプローチであった。具体的には、創薬支援 AI (Cascade Eye)、米国国立衛生研究所 (NIH) が提供する遺伝子発現データベース (LINCS)、さらに世界最大級の有害事象自発報告データベース (FAERS) を組み合わせ、異なる角度から候補薬を絞り込む方法である。ただし、さまざまなデータベース解析を組み合わせれば自動的に答えが出るわけではない。膨大な情報の中

からノイズを除き、意味のあるシグナルを拾い上げ、それが本当に臨床的・生物学的に妥当かを一つひとつ検証する必要があった。情報科学、基礎生物学、臨床薬理学のいずれか一つだけでは不十分であり、それぞれの視点を往復しながら仮説を磨いていく、地道で根気のいる作業の連続であった。

そうした試行錯誤の末に、有力な候補薬として浮かび上がったのが、脂質異常症治療薬として広く使用されているフェノフィブラートであった。そこで、シスプラチン誘発腎障害モデルマウスおよびヒト近位尿細管細胞を用いて検証を進めたところ、フェノフィブラートがPPAR α を介してシスプラチンによる細胞障害を有意に軽減し、腎保護作用を示すことを明らかにすることができた。データサイエンスにより導かれた仮説が基礎実験によって裏付けられたとき、臨床と基礎の間にある隔たりを少しでも埋めることができたのではないかという手応えを感じた。多角的な手法によって、基礎と実臨床との乖離が比較的小さいメカニズムにたどり着き、臨床応用可能性の高い予防薬候補を抽出できたことは、博士学位論文をまとめる上でも大きな成果となった（図1）。

現在の研究展開：MATE型輸送体を標的とした次なる予防戦略

学位取得後も、私の研究はそこで終わらなかった。むしろ、そこから新たな問いが生まれた。現在取り組んでいるのは、腎障害の根本原因の一つ

である「近位尿細管細胞へのシスプラチン蓄積」そのものを防ぐ、次なる予防戦略である。

シスプラチンの排泄にはMATE（multidrug and toxin extrusion）型輸送体が関与している。そこで私は、MATE単独ではなく、その活性を調節する膜輸送体複合体、いわゆるトランスポートソーム全体に着目した。具体的には、同じ近位尿細管細胞の刷子縁膜側に発現するNHE3およびSGLT2に注目している。MATEはプロトン駆動力を利用してシスプラチンを尿細管腔へ排泄し、NHE3はその駆動力の形成に関与する。さらに、SGLT2阻害薬はNa再吸収を抑制することでNHE3活性にも影響を与えることから、これら3つのトランスポーターが機能的に関連しているのではないかと考えた。

基礎実験からは、この仮説を支持する知見が得られつつある。すなわち、SGLT2阻害薬がNHE3を介してMATEの排泄活性を高め、シスプラチンの細胞内蓄積を抑制することで、腎障害を予防し得る可能性が示されてきた。これは「副作用が起こった後に対処する」のではなく、「毒性の起点そのものを制御する」という点で、新しい予防戦略になり得ると考えている。

現在は、この基礎研究から得られた知見を臨床へ還元するため、SGLT2阻害薬を服用している糖尿病患者を対象とした多施設共同の大規模後方視的臨床研究を進めている。さらに将来的には、シスプラチン治療を受ける患者を対象とした前向き臨床試験へ発展させ、新たな副作用予防戦略と

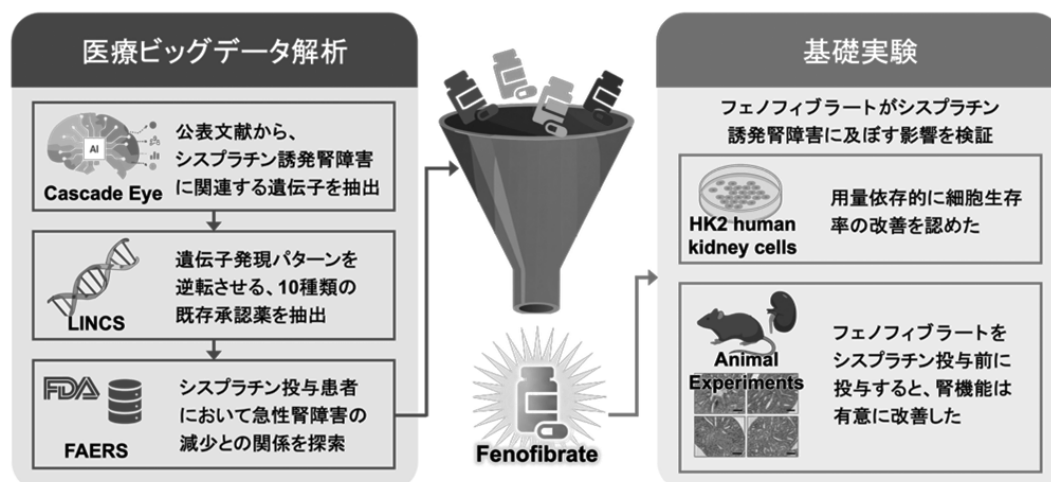


図1 医療ビッグデータ解析と基礎実験を融合した研究手法の概念図

して確立することを目指している。

振り返れば、この研究は、臨床現場で抱いた悔しさや無力感から始まったものである。そして、データと向き合い、仮説を立て、何度も試行錯誤を重ねながら、再び臨床の現場へと戻ろうとしている。臨床で生じた問いをデータサイエンスで仮説化し、基礎研究で機序を解明し、再び臨床へ返していく。この循環を着実に回し続けることこそが、私の目指すトランスレーショナルリサーチで

ある。今後も AI や医療ビッグデータといった先端技術を積極的に活用しながら、患者の治療継続と QOL 向上に貢献できる研究を、一步ずつ粘り強く進めていきたいと考えている。

最後に、本研究の遂行にあたり、多大なるご指導とご支援を賜りました徳島大学の石澤啓介教授、合田光寛先生（現 広島大学教授）をはじめ、共同研究者の皆様方に深く感謝申し上げます。