

薬剤性腎障害の細胞分子機構と腎保護薬

矢野 貴久

要約：薬剤性腎障害は、診断もしくは治療のために使用した医薬品による有害事象であり、実臨床における重要な課題の一つとされている。しかしながら多くの薬剤では腎障害の発現機序が不明であり、有効な対策法の確立には未だに至っていない。そこで著者は、培養腎細胞や実験動物を用いて薬剤性腎障害評価モデルを作製し、各薬剤により生じる腎障害の細胞内分子機構の解明を行った。その結果、造影剤や抗MRSA薬バンコマイシンは腎尿細管細胞にアポトーシスを引き起こし、その発現はいずれもミトコンドリア機能障害に起因したカスパーゼ9およびカスパーゼ3活性化に基づくものであったが、その一方で詳細な細胞死分子機構は異なっていることが明らかとなった。造影剤は、スフィンゴ脂質であるセラミドの *de novo* 合成を活性化し、Akt リン酸化ならびに CREB リン酸化の抑制に基づく Bax/Bcl-2 の発現変化によってミトコンドリア機能障害やアポトーシスを惹起するが、バンコマイシンは、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I の活性化を抑制し、スーパーオキシドを産生することでアポトーシスシグナルを誘導することを見出だした。一方、抗真菌薬アムホテリシン B は腎細胞にミトコンドリア機能障害に基づくネクローシスを引き起こしたが、その発現分子機構は主作用に類似したものであり、アムホテリシン B が腎細胞膜のコレステロールに結合して小孔を形成し、細胞内への Na^+ 流入を惹起すると共に小胞体やミトコンドリア由来の Ca^{2+} 上昇を引き起こして細胞死に至ることが明らかになった。さらに、ミトコンドリア分子機構に基づく腎保護薬の研究を進めた結果、プロスタサイクリン誘導体ベラプロストが腎細胞内の cAMP レベルを上昇させ、造影剤腎障害に対して顕著な保護効果を示すことを見出だした。本研究により明

らかとなった知見が、薬剤性腎障害の対策法の確立において一助となることを期待する。

1. はじめに

医薬品の使用により引き起こされる急性腎不全は薬剤性腎障害と呼ばれ、中でも抗がん薬や抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬やヨード造影剤等による腎障害は発現頻度が特に高い。各薬剤の使用時には、腎障害発現によって治療の変更や中止を余儀なくされるほか、患者の長期予後が極めて不良となることも少なくないため、薬剤性腎障害への対策は実臨床における重要な課題の一つである。しかしながら多くの薬剤では、腎細胞や腎組織への直接的な薬理作用は想定外であり、腎障害の発現機序はほとんど明らかにされていない。一部の薬剤では腎障害発現の回避を目的として治療薬物モニタリング (TDM) による血中濃度管理が実施されているが、透析中の患者や腎機能が未発達な小児、さらには他の薬物を併用中の患者等では血中濃度管理が困難なケースも多くある。また、抗がん薬等による腎障害の軽減を目的として排泄促進を目指した輸液療法が実施されることもあるが、薬剤性腎障害全般において、有効な回避策や治療法は未だに確立していないのが現状である。本稿では、著者らが、培養腎細胞や実験動物を用いて作製した薬剤性腎障害評価モデルにより明らかにしてきた、腎障害に至る際の各薬剤の薬理学的作用や細胞内分子機構、さらには腎保護薬に関する新たな知見について紹介する。

2. 造影剤による腎尿細管上皮細胞アポトーシスにおける Akt/CREB 経路の役割

ヨード造影剤によって生じる腎障害は造影剤腎症と

キーワード：薬剤性腎障害、尿細管細胞、ミトコンドリア、cAMP、プロスタサイクリン
九州大学病院 薬剤部 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

E-mail: tyano@pharm.med.kyushu-u.ac.jp 原稿受領日：2013 年 6 月 4 日、第 28 回日本薬理学会学術奨励賞受賞講演総説

Title: Cellular and molecular mechanisms in drug-induced nephrotoxicity and its prevention

Author: Takahisa Yano

呼ばれ、「造影剤投与3日以内に生じる血清クレアチニン値の0.5 mg/dL以上もしくは25%以上の増加」と定義されている。通常は一週間程度で回復する可逆的な機能障害であるが、時として不可逆的な腎不全に陥るケースもある。造影剤腎症の危険因子としては様々な報告があるが、①低血圧、②大動脈内バルーンポンプによる循環補助、③うっ血性心不全、④高齢（75歳以上）、⑤貧血、⑥造影剤投与量、⑦腎機能低下の有無といった7項目を用いたスコアにより、腎症の発現率は7.5%~57.3%まで異なると報告されている(1)。一方、造影剤腎症の発現機序についてはこれまで、造影剤の浸透圧や粘稠度が高いことが主な要因であり、腎尿細管細胞への直接的な細胞毒性(2-4)や、腎血管の収縮や腎血流量の低下、糸球体濾過量の低下等が引き起こされるためだと考えられてきた(5-7)。しかしながら、ドパミンやカルシウムチャネルブロッカー、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、エンドセリンアンタゴニストや、テオフィリンといった様々な腎血流改善薬を用いた臨床研究は、いずれも造影剤腎症への有効性を証明するには至っていない(8)。そこで著者らは、造影剤による腎尿細管細胞障害に着目し、培養腎尿細管細胞(LLC-PK1細胞)を用いて造影剤腎症モデルを作製し、細胞死の分子機構の解明を試みた。

種々のイオン性造影剤(イオタラム酸、アミドトリゾ酸、イオキサグル酸)および非イオン性造影剤(イオヘキソール、イオベルソール、イオメプロール、イオパミドール、イオトロラン)をLLC-PK1細胞に30分間一過性曝露すると、その後、時間依存的な細胞障害が引き起こされた。一方で、造影剤の浸透圧や粘稠度と、細胞生存率との間には有意な相関が認められず、非イオン性造影剤イオベルソールは、マンニトールを用いて浸透圧を一定にした条件下においてもLLC-PK1細胞に対して濃度依存的な細胞生存率の減少を引き起こした。造影剤を処置した細胞では、アポトーシス初期に原形質膜の内部から外部に転座するホスファチジルセリンに高い親和性を持つAnnexin Vに陽性の細胞や、TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling) 染色に陽性を示す細胞が顕著に増加したこと、およびDNAの断片化が認められたことから、その細胞障害はアポトーシスであることが考えられた。また、造影剤によるDNA断片化は、非特異的なカスパーゼ阻害薬、カスパーゼ3阻害薬およびカスパーゼ9阻害薬の前処置によって消失したが、カスパーゼ8阻害薬では影響されなかった。実際にカスパーゼ活性を測定すると、造影剤曝露によりカスパーゼ3およびカスパーゼ9の活

性が顕著に上昇した。さらに、造影剤曝露によりアポトーシス促進因子であるBaxの発現が増加し、一方でアポトーシス抑制因子であるBcl-2の発現が減少した(9)。

bcl-2 遺伝子の転写調節領域にはcyclic AMP (cAMP)-responsive element (CRE) とよばれる部位が存在し、この部位にCRE結合タンパク質(CREB)が結合するとBcl-2発現量が増加する(10)。CREBは通常、細胞質に存在するが、リン酸化されると核内に移行しCREに結合する。このCREBリン酸化に関与する細胞内シグナルの一つとしてcAMP/Aキナーゼ系が知られている(11)。そこで、細胞内cAMPを増加させることで、造影剤により減少するBcl-2発現を改善できるのではないかと考え検討を行なった。その結果、非水解性cAMPアナログのジブチリルcAMP (DBcAMP) を処置すると、造影剤によるBcl-2の減少は、mRNA量およびタンパク質量のいずれもが顕著に改善し、同時にBax発現変化も有意に改善することが明らかとなった。また、このDBcAMPの効果は、Aキナーゼ阻害薬H89により完全に消去された。さらに、同様の条件下においてDBcAMPは、造影剤によって引き起こされたカスパーゼ9、カスパーゼ3の活性化ならびにアポトーシスに基づく細胞障害発現をいずれも顕著に抑制した。興味深いことに、DBcAMPによるこれらの保護作用は、H89のみならず、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)阻害薬であるウォルトマニンやAkt阻害薬であるSH-6によっても完全に消去されたことから、DBcAMPによる保護機構には、Aキナーゼの他に、PI3K/Akt系も関与することが示唆された(9)。以上の結果から、造影剤によって惹起される腎尿細管細胞のアポトーシスでは、Bcl-2ファミリーにより制御されるミトコンドリア機能が重要な役割を担っており、また細胞内のcAMPはBcl-2ファミリータンパク質やミトコンドリアの機能維持に寄与することが考えられた。

多くの細胞において、PI3Kの活性化は、Akt/PKBの活性化を介してBadをリン酸化し、アポトーシスを抑制することが知られている(12,13)。通常Badは、Bcl-2と結合することによってBcl-2のアポトーシス抑制機能を抑えているが、リン酸化されたBadは14-3-3タンパク質と結合することでBcl-2を遊離し、アポトーシス抑制機能が働くようになる(14)。一方、サル腎臓細胞COS7において、cAMPがRasを介してPI3Kを活性化すること(15)や、ヒトアストロサイト1321N細胞を用いた検討から、Gタンパク質共役型P2Y2受容体の刺激により、CREBリン酸化を介した

bcl-2 mRNA 発現の増加ならびに *bax* mRNA 発現の低下が生じ、またそのシグナル伝達には MEK や PI3K/Akt, Bad が関与することが報告されている(16)。そこで、DBcAMP による腎細胞保護機構について Akt ならびに CREB に着目して検討を進めた結果、DBcAMP の刺激により、細胞内のリン酸化 Akt ならびにリン酸化 CREB が顕著に増加することが確認され、またその増加は H89 やウォルトマニン、SH-6 により完全に抑制された。すなわち、細胞内 cAMP の上昇は、A キナーゼ→PI3K→Akt リン酸化→CREB リン酸化を介して、Bcl-2 の発現を増加させていることが考えられた。実際に、不活性化の CREB を導入した細胞を用いて検討したところ、DBcAMP の細胞障害保護作用は完全に消失し、さらに *bcl-2* mRNA および *bax* mRNA 発現変化における保護作用も不活性化 CREB 導入細胞では完全に消去された(17)。造影剤による腎細胞障害の発現に PI3K/Akt 経路や CREB 経路の関与が示唆されたことから、さらなる検討を進めた結果、造影剤によってスフィンゴ脂質セラミドの *de novo* 合成が活性化されることを見出だした。すなわち、造影剤により増加したセラミドが、Akt リン酸化ならびに CREB リン酸化の抑制を引き起こし、その後のミトコンドリア機能異常やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった(18)。

以上の *in vitro* 実験系で得られた結果が *in vivo* においてもあてはまることを確認するために、マウスを用いた造影剤腎症モデルの作製を計画した。造影剤腎症の動物モデルとしては、一酸化窒素合成酵素阻害薬 (*N*^G-nitro-L-arginine) やインドメタシンを連続投与したラットに造影剤を投与すると血清クレアチニン値が有意に上昇した(19, 20) との報告があるが、それまで造影剤単独使用による *in vivo* 腎障害モデルは皆無であった。その理由として、通常は正常動物に造影剤を単回投与しても腎障害には至らず、一方で造影剤は投与後に呼吸困難や血圧低下といったアナフィラキシー様の副作用を高頻度で引き起こすことから、動物モデルにおいて投与量を増やすことは容易でないことが挙げられる。そこで著者らは、マウスの左腎の動脈や静脈および尿管を結紮し、その1週間後に造影剤投与を行ったところ、安定した腎障害を呈することが確かめられた。片腎結紮マウスにイオベルソールを 4 g ヨード/kg の用量にて静脈内投与し、24 時間後に腎機能の評価した結果、血清クレアチニン値および血中尿素窒素レベルに変化は認められなかったものの、尿細管細胞障害の指標である尿中 *N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) 活性が顕著に増加した。加えて、

腎組織を Periodic acid-Schiff stain (PAS) 染色や TUNEL 染色にて評価したところ、イオベルソール投与群では尿細管細胞にアポトーシスが生じていることが確認された。さらに、造影剤を投与したマウスの腎組織では、カスパーゼ 3 活性が顕著に増加しており、また、*bcl-2* mRNA の低下ならびに *bax* mRNA の増加が認められた(17)。以上の結果から、造影剤の投与により、マウス腎細胞に *in vitro* 実験系と同様のアポトーシス障害が生じていることが示された。一方、セラミド合成酵素阻害薬であるフモニシン B1 は、イオベルソールによる LLC-PK1 細胞のセラミド合成を抑制し、マウスにおける造影剤腎症に対しても顕著に改善した(18)。フモニシン B1 はカビ毒であることから、造影剤腎症の予防薬としての臨床応用は不可能であるが、これらの結果は、造影剤の浸透圧や粘稠度よりも、腎細胞内におけるセラミドの増加が、造影剤腎症の発現において重要な役割を担う可能性を示唆している。6 種類の非イオン性造影剤を用いて比較検討を行ったところ、各造影剤による腎細胞障害の程度とセラミド産生量との間には有意な相関が認められた(18)。

3. ベラプロスト Na による造影剤腎症の予防について

前述のとおり、造影剤による腎細胞のアポトーシス発現には Akt/CREB 経路や、Bax/Bcl-2 発現変化、ミトコンドリア機能異常等が関与することが明らかとなり、また DBcAMP によって造影剤による腎細胞死を抑制できることが見出だされた。そこで、細胞内の cAMP を増加させる薬物として、プロスタサイクリンアナログのベラプロストに着目し、造影剤腎症に対する保護効果について検討を進めた。ベラプロストは、G タンパク質共役型のプロスタサイクリン受容体を介して細胞内の cAMP を増加させることが知られている(21, 22)。実際に、ベラプロストを処置した LLC-PK1 細胞では濃度依存的に細胞内の cAMP 含量が増加し、また細胞内 cAMP を上昇させた濃度において、ベラプロストは造影剤による細胞生存率の減少を顕著に保護した。さらに、ベラプロストは造影剤による *bcl-2* mRNA の減少ならびに *bax* mRNA の増加を顕著に改善し、カスパーゼ 9 やカスパーゼ 3 の活性化およびアポトーシスに基づく細胞障害の発現をいずれも顕著に抑制した(23)。また、ベラプロストによる保護作用はいずれも、H89 により完全に消去されたことから、DBcAMP と同様な細胞内 cAMP の上昇による A キナーゼを介した保護作用であることが考えられた(図 1)。加えて、マウスモデルにおいても、ベラプロストの前

処置 (0.1~0.3 mg/kg, i.p.) は、造影剤による *bcl-2* および *bax* 発現変化ならびにカスパーゼ活性化による尿細管細胞のアポトーシス発現を用量依存的に改善し、特に 0.3 mg/kg の用量における保護作用はほぼ完全であった(17)。

ヒトの腎臓にはプロスタサイクリン受容体が多く存在し、特に糸球体や血管内皮細胞、遠位尿細管、集合管に多い。プロスタサイクリンの腎保護作用については、糖尿病モデルラットやイヌにおける一過性虚血に基づく腎障害モデルにおいても報告されており(24, 25)、さらに、ラット近位尿細管培養上皮細胞において、低酸素/グルコース除去による細胞障害がプロスタサイクリンにより抑制されることも報告されている(26)。一方、プロスタサイクリンを静脈内に投与すると腎血管の拡張、腎血流量の増加が引き起こされることから(27)、ベラプロストによるマウス造影剤腎症モデルでの腎保護作用に、腎血流量増加作用が関与する可能性も十分に考えられる。

我々の報告を基に、海外においてベラプロストの類似薬イロプロストを用いた臨床試験が実施され、血清クレアチニン値が 1.4 mg/dL 以上の冠動脈造影患者 208 名における二重盲検ランダム化比較試験の結果、造影剤腎症に対するイロプロストの予防効果が明らかにされている(28)。ベラプロストは、本邦において慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善、原発性肺高血圧症に保険適用を有する医薬品であり、まれに頭痛、顔面潮紅、ほてり等の副作用が出るものが

あるものの、重篤な副作用はほとんどない。加えてベラプロストは、血中半減期がおおよそ 1 時間の薬物であり、血管造影検査の前後のみに投与する予防薬としては、大変使いやすいことが考えられる。

4. 抗菌薬による腎尿細管上皮細胞死とミトコンドリア分子機構について

抗菌薬の投与に関連して腎障害が生じることは周知であり、特に、アミノ配糖体系薬やグリコペプチド系薬、ポリエン系抗真菌薬などによる腎障害が広く知られている。ポリエンマクロライド系抗真菌薬のアムホテリシン B は、感受性真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールと結合することにより膜障害を引き起こし、細胞質成分を漏出させて真菌を死滅させる殺菌性の抗真菌薬であるが、毒性が強く、過敏症や発熱などのインフュージョンリアクションや、低カリウム血症や心不全、腎障害等を引き起こすことが知られている。特に、腎障害の発現率は 49%~65% にも上るとの報告がなされている(29)。近年、副作用の低減を目的としたアムホテリシン B のリポソーム製剤が承認・使用されているが、薬価が約 10 倍高価であるとともに、依然として 10% を超える高い頻度で腎障害が報告されるなど腎障害の完全な回避には至っていない(30)。一方、バンコマイシンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症の第一選択薬として広く用いられているグリコペプチド系の抗菌薬であり、臨床では有効性確保と腎

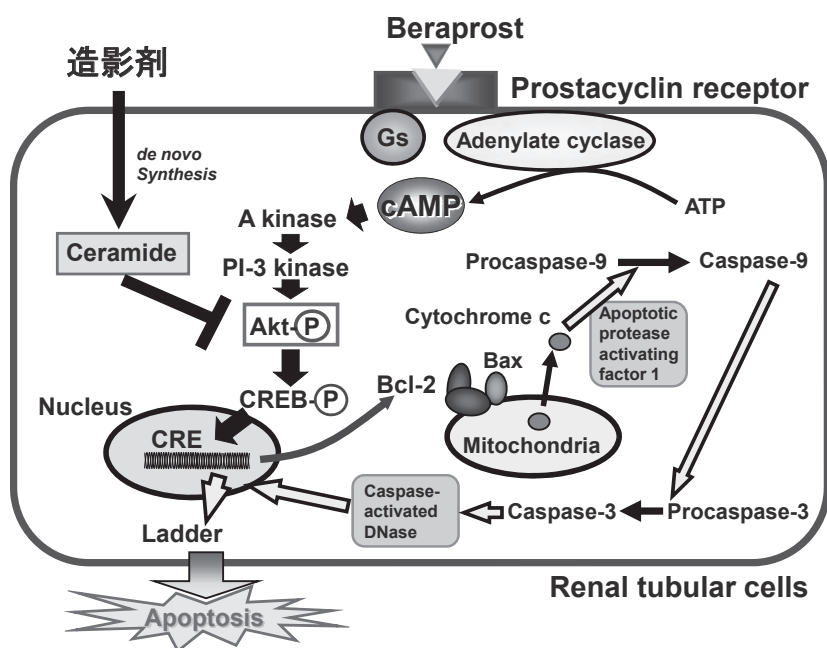


図 1 造影剤による腎尿細管上皮細胞死の分子機構とベラプロストによる保護作用機序の概要図

障害回避を目的として TDM によるトラフ血中濃度管理が実施されている。しかしながら、感染性心内膜炎や敗血症等の重症感染症患者や、菌の耐性化により最小発育阻止濃度 (MIC) が上昇している患者ではトラフ血中濃度を高めに維持しなければならないケースも存在し、必然的に腎障害発現頻度が高くなることが報告されている (31-33)。また近年は、通常時においても血中濃度を高くする必要性が論じられており、本邦では日本化学療法学会と日本 TDM 学会が合同で 2012 年に発表した抗菌薬 TDM ガイドラインの中で、バンコマイシンの目標トラフ値が従来の 5~15 $\mu\text{g/mL}$ から 10~20 $\mu\text{g/mL}$ へと引き上げられている。すなわち、現在のバンコマイシン療法では、腎障害への配慮が以前にも増して重要になっている。そこで著者らは、アムホテリシン B ならびにバンコマイシンによる腎障害について、細胞内分子機構の解明を試みた。

アムホテリシン B またはバンコマイシンを LLC-PK1 細胞に処置すると、いずれにおいても濃度および時間依存的な細胞生存率の低下が認められた。一方、アムホテリシン B を 24 時間処置すると濃度依存的な乳酸デヒドロゲナーゼ (lactate dehydrogenase: LDH) 漏出率の上昇が認められたが、バンコマイシン処置群では、LDH 漏出率に変化は認められなかった。加えて、Propidium iodide (PI) /Annexin V 染色、TUNEL 染色の結果からも、アムホテリシン B による細胞障害はネクローシスであり、バンコマイシンによる障害はアポトーシスであることが明らかとなった (34, 35)。一方、アムホテリシン B は、ヒト細胞膜上のコレステロールとも親和性を有し、細胞膜上にポアを形成することが報告されている (36)。そこで、メチル- β -シクロデキストリンを用いて細胞膜コレステロールを枯渇させて検討したところ、アムホテリシン B による腎細胞障害は顕著に抑制された。さらに、低 Na^+ 緩衝液条件下や細胞内 Ca^{2+} キレート薬 BAPTA-AM の併用下ではアムホテリシン B による腎細胞障害は有意に抑制されたが、 Ca^{2+} フリー緩衝液条件下では障害発現に変化は認められなかった。加えて、アムホテリシン B の曝露により MAPK (mitogen-activated protein kinase) ファミリーの p38, JNK および ERK のリン酸化体が顕著に増加し、またそれぞれの阻害薬を併用することでアムホテリシン B による腎細胞障害は有意に抑制されることが明らかとなった。また、アムホテリシン B の曝露によってミトコンドリア脱分極が惹起されることが明らかとなり、その障害はミトコンドリア $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬 CGP37157 や Ca^{2+} 単輸送体阻害薬ルテニウムレッド、さらに MAPK 阻害薬の

併用によって有意に抑制されることが示された。すなわち、アムホテリシン B は主作用に類似した作用によって腎尿細管細胞膜のコレステロールと結合し、細胞内への Na^+ 流入により腎細胞にネクローシスを引き起こしており、その障害発現には MAPK の活性化や細胞内 Ca^{2+} の上昇を介したミトコンドリア脱分極が寄与することが考えられた (34)。一方、バンコマイシンを処置した細胞では、カスパーゼ 9 活性およびカスパーゼ 3 活性が上昇し、カスパーゼ 9 阻害薬やカスパーゼ 3 阻害薬の併用によってバンコマイシンによる TUNEL 陽性細胞の増加は有意に抑制されることが明らかとなった。また、バンコマイシン処置によって LLC-PK1 細胞のミトコンドリア膜電位は時間依存的に低下し、加えて、活性酸素種 (ROS) の蛍光指示薬である DCF-DA や MitoSOX に陽性の細胞が時間依存的に増加したことから、バンコマイシンによる腎細胞障害の発現にはミトコンドリアの機能障害やミトコンドリア由来 ROS が重要な役割を担うことが考えられた。ミトコンドリアは、細胞内における最大の ROS 発生源であり、呼吸鎖複合体が関与することが知られている (37, 38)。そこで、ミトコンドリア呼吸鎖複合体に着目したところ、VCM 処置後 1 時間からミトコンドリア呼吸鎖複合体 I の活性が有意に低下することが明らかとなった。また、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 阻害薬であるロテノンを LLC-PK1 細胞に処置すると、複合体 I の活性低下と共に、細胞内 ROS 産生の上昇が認められ、VCM と同様のミトコンドリア機能障害やアポトーシスが引き起こされることが示された。加えて、脂溶性抗酸化薬のビタミン E は、VCM によるミトコンドリア由来 ROS 産生を低下させ、ミトコンドリア機能異常やアポトーシスを有意に抑制することが明らかとなった (35)。すなわち、バンコマイシンによる腎尿細管細胞のアポトーシスは、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I の活性低下に基づく ROS 産生の上昇ならびにミトコンドリア機能異常によって惹起されており、ミトコンドリア機能の制御が腎障害の回避や軽減につながる可能性が考えられた。

5. おわりに

腎障害作用を有する多くの医薬品は腎排泄型であり、尿細管より排泄される際に細胞内にて高濃度となり細胞障害や腎障害に至ると考えられてきたが、腎細胞障害時の分子機構には不明な点が多く残されていた。筆者らの検討により、各薬剤による腎細胞のアポトーシスあるいはネクローシスの発現は種々の分子機構に基づくものの、いずれにおいてもミトコンドリアが重要

な役割を担っており、ミトコンドリア分子機構を考慮した薬物が最も腎保護薬に適していることが明らかとなった。特に、造影剤腎症については、検査診断用薬であり本来は生体に対する薬理作用を有してはならない造影剤が、腎細胞においてセラミド産生を亢進させてミトコンドリア機能異常や細胞死を惹起し、またセラミド産生量と腎細胞死との間に有意な相関を示すといった全く新たな知見が得られたことから、今後の造影剤開発にも応用されることを期待したい。加えて、ベラプロストがcAMPやAkt/CREB経路を介して細胞死シグナルを抑え、ミトコンドリア機能障害やアポトーシスを抑制することで造影剤腎症に保護効果を示すとの知見は、実臨床における薬理学的見地に基づいた対策法の確立にも大きく貢献することが見込まれる。今後さらなる検討により、薬剤性腎障害の対策法の確立において本研究成果が一助となることを期待する。

謝辞：本研究は、九州大学病院薬剤部ならびに同協力講座である九州大学大学院薬学府医薬品情報解析学分野にて行ったものであり、終始懇切なご指導とご教示を賜りました。九州大学名誉教授 大石了三先生に謹んで深謝いたします。また、本研究の遂行にあたり、あらゆる面で終始変わらぬご指導とご鞭撻を賜りました。岐阜大学医学部附属病院薬剤部教授 伊藤善規先生に心より感謝を申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、多大なるご指導やご支援を賜りました岡山大学病院薬剤部教授 千堂年昭先生、立命館大学薬学部教授 藤田卓也先生、九州大学大学院医学研究院准教授 平野勝也先生、九州大学大学院薬学研究院准教授 西田基宏先生、九州大学病院薬剤部准教授 江頭伸昭先生に厚く御礼を申し上げます。さらに、本研究を行うにあたり、多くのご協力を頂きました。九州大学病院薬剤部の諸先生方ならびに、九州大学大学院薬学府医薬品情報解析学分野の皆様方に心から感謝いたします。最後に、日本薬理学会学術奨励賞選考委員ならびに関係する先生方に深謝致します。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Mehran R, et al. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1393-1399.
- 2) Nakahama H, et al. Nephron. 1991;57:379-380.
- 3) Andersen KJ, et al. Invest Radiol. 1994;29:955-962.
- 4) Cunha MA, et al. Ren Fail. 2002;24:655-658.
- 5) Kurnik BR, et al. J Lab Clin Med. 1990;116:27-36.
- 6) Weisberg LS, et al. Kidney Int. 1992;41:1408-1415.
- 7) Kolonko A, et al. J Nephrol. 1998;11:151-156.
- 8) Murphy SW, et al. J Am Soc Nephrol. 2000;11:177-182.
- 9) Yano T, et al. Kidney Int. 2003;64:2052-2063.
- 10) Wilson BE, et al. Mol Cell Biol. 1996;16:5546-5556.
- 11) Chen W, et al. Mol Cell Biol. 2001;21:4636-4646.
- 12) Yao R, et al. Science. 1995;267:2003-2006.
- 13) Kulik G, et al. Mol Cell Biol. 1997;17:1595-1606.
- 14) Datta SR, et al. Cell. 1997;91:231-241.
- 15) Kagawa T, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2002;283:C1655-C1666.
- 16) Chorna NE, et al. J Neurochem. 2004;91:119-132.
- 17) Yano T, et al. Am J Pathol. 2005;166:1333-1342.
- 18) Itoh Y, et al. Kidney Int. 2006;69:288-297.
- 19) Touati C, et al. Invest Radiol. 1993;28:814-820.
- 20) Wang YX, et al. Br J Radiol. 2001;74:1103-1108.
- 21) Leffler CH. News Physiol Sci. 1997;12:72-77.
- 22) Narumiya S, et al. Physiol Rev. 1999;79:1193-1226.
- 23) Yano T, et al. Kidney Int. 2004;65:1654-1663.
- 24) Villa E, et al. Am J Hypertens. 1997;10:202-208.
- 25) Tobimatsu M, et al. Ann Surg. 1988;208:65-70.
- 26) Paller MS, et al. Kidney Int. 1992;42:1345-1354.
- 27) Nielsen CB, et al. Br J Clin Pharmacol. 1997;44:471-476.
- 28) Spargias K, et al. Circulation. 2009;120:1793-1799.
- 29) Deray G. J Antimicrob Chemother. 2002;49:37-41.
- 30) Girois SB, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:138-149.
- 31) Harmsen ED, et al. Expert Opin Drug Saf. 2010;9:9-14.
- 32) Jeffres MN, et al. Clin Ther. 2007;29:1107-1115.
- 33) Hidayat LK, et al. Arch Internal Med. 2007;166:2138-2144.
- 34) Yano T, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:1420-1426.
- 35) Arimura Y, et al. Free Radic Biol Med. 2012;52:1865-1873.
- 36) Joly V, et al. J Infect Dis. 1992;165:337-343.
- 37) Raha S, et al. Trends Biochem Sci. 2000;25:502-508.
- 38) Murphy MP. Biochem J. 2009;417:1-13.

著者プロフィール

矢野 貴久 (やの たかひさ)

九州大学病院薬剤部、薬剤主任、博士（薬学）。

◇ 2000年徳島文理大学薬学部卒業、'05年九州大学大学院薬学府博士後期課程修了、'05年九州大学病院薬剤部薬剤師、'08年九州大学病院薬剤部薬剤主任（薬品試験係長）、現在に至る。◇研究テーマ：医薬品による副作用機序の解明と対策法の確立。◇趣味：旅行、マリンスポーツ。