

トピックス

ビタミンEによる抗がん剤シスプラチンが引き起こす副作用の軽減 Reduced effect of vitamin E on anti-cancer agent cisplatin-induced side effect

食の欧米化などを原因として、がんの罹患数が増加し続ける中、現在様々な抗がん剤が使用されている。そしてこの抗がん剤の使用において、とりわけ問題となっているのが副作用である。抗がん剤の副作用としては主に食欲不振、下痢、吐き気、脱毛、生理機能の低下などがあげられ、個人差はあれど、これらの副作用は患者の生活の質(QOL)の低下につながり、ひとつの問題となっている。その中で、白金由来の薬剤シスプラチン(CDDP)も強い副作用を示す抗がん剤のひとつである。CDDPは肺がん、前立腺がん、悪性中皮腫などをはじめとした多くのがん種で使用される抗がん剤でありながら、腎臓毒性、肝臓毒性、さらには遺伝毒性などを示し、時には深刻な副作用を示すこともある¹⁾³⁾。近年、このCDDPによる副作用は活性酸素種(ROS)の蓄積によって引き起こることが報告されており⁴⁾⁶⁾、CDDPとROSを除去する抗酸化物質を併用することでCDDPによる副作用を軽減できることが期待できる。その中でMohamedらは α -トコフェロールがCDDPによる腎臓毒性を軽減することを明らかにした⁷⁾。よって、本稿ではMohamedらの研究報告を概説し、CDDPと α -トコフェロールの併用における利点を紹介する。

Mohamedらはセフトリアキソン(CTX)と α -トコフェロールがどちらも抗酸化能を有することに注目し、CDDPの副作用のひとつ、腎臓毒性を緩和するかどうかを調査した。調査内容としては8匹のWistar albino rats (males, weighing 170-200 g)にsaline (control)、CTX (100 mg/kg, injection)、 α -トコフェロール (100 mg/kg, orally)、CDDP (5 mg/kg, injection)を処理した単剤処理群、およびCDDPにCTX、もしくは α -トコフェロールを併用処理した2剤処理群、CDDPとCTX、 α -トコフェロールを併用した3剤処理群の計8群において、腎臓に依りて上昇する尿素、尿酸、クレアチニンの血清中濃度を測定した。また、各群の腎臓における脂質過酸化レベルをマロンジアルデヒド(MDA)、および一酸化窒素(NO)レベルを指標として評価し、さらに生体内抗酸化マーカー(GSH, SOD, GPx, CAT)、

および総抗酸化能(TAC)を測定した。最後に、腎臓損傷によって上昇するTNF- α のレベルを血清、および腎臓組織において測定した。

その結果として、コントロール群において尿素、尿酸、クレアチニンの血清濃度はそれぞれ16.5, 22.4, 0.47 (mg/dL)であったのに対して、CDDP処理群では47.2, 64.7, 4.85 (mg/dL)と各レベルが有意に上昇していた。一方、CDDP・CTX併用処理群では34.5, 46.3, 2.39 (mg/dL)、CDDP・ α -トコフェロール併用処理群では26.4, 36.3, 1.88 (mg/dL)、CDDP・CTX・ α -トコフェロール併用処理群では20.1, 24.4, 0.61 (mg/dL)となり、CDDP処理群と比較して各レベルが有意に低下していたことが確認された。これらの結果は、CDDPは腎臓に対して毒性を持ち、CTXと α -トコフェロールはCDDPによる腎臓毒性を緩和する可能性を示唆している。また、コントロール群と比較して、CDDP処理群においては脂質過酸化マーカーであるMDA、NOレベルが有意に上昇し、各抗酸化マーカー、およびTACのレベルが有意に低下していた。一方、CDDP処理群と比較して、CDDP・CTX併用処理群、CDDP・ α -トコフェロール併用処理群、およびCDDP・CTX・ α -トコフェロール併用処理群ではMDA、NOレベルが有意に低下し、各抗酸化マーカー、およびTACのレベルが有意に上昇していたことが確認された(Table1)。さらに、コントロール群における血清中、および腎臓組織中のTNF- α 濃度がそれぞれ78, 692.5 (pg/mL)であったのに対し、CDDP処理群においては343.2, 3265.1 (pg/mL)であり、どちらにおいてもTNF- α 濃度が有意に上昇していたが、CDDP・CTX併用処理群においてTNF- α 濃度はそれぞれ186.2, 1099.9 (pg/mL)、CDDP・ α -トコフェロール併用処理群では158.2, 954.8 (pg/mL)、CDDP・CTX・ α -トコフェロール併用処理群では91.7, 767.3 (pg/mL)であり、CDDP処理群と比較してTNF- α 濃度が有意に低下していたことが確認された。これらの結果は、CDDPが腎臓において炎症を引き起こしており、CTXと α -トコフェロールはCDDPによる腎臓炎症を軽減する可能性があること

Table Effects of ceftriaxone (100 mg/kg bw i.p) and/or vitamin E (100 mg/kg bw orally) treatment on oxidant/antioxidant parameters in cisplatin (5 mg/kg bw i.p)-intoxicated rats. 文献 7 より抜粋

| | MDA (nmol/g) | NO (μmol/g) | GSH (mg/g) | GPx (mol/g) | SOD (μg) | CAT (μg) | TAC (μmol/g) |
|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Control | 4.70 ± 0.19 ^a | 9.80 ± 0.40 ^a | 10.05 ± 0.32 ^{ab} | 7.15 ± 0.30 ^a | 21.32 ± 1.46 ^a | 0.41 ± 0.02 ^a | 1.59 ± 0.04 ^a |
| CTX | 4.62 ± 0.17 ^a | 9.65 ± 0.35 ^a | 10.25 ± 0.37 ^b | 7.38 ± 0.36 ^a | 21.68 ± 1.49 ^a | 0.42 ± 0.02 ^a | 1.64 ± 0.06 ^a |
| Vit.E | 4.58 ± 0.18 ^a | 9.55 ± 0.43 ^a | 10.62 ± 0.36 ^b | 7.79 ± 0.24 ^a | 22.54 ± 1.35 ^a | 0.44 ± 0.02 ^a | 1.68 ± 0.06 ^a |
| CDDP | 17.53 ± 1.27 ^b | 20.09 ± 1.06 ^b | 7.16 ± 0.14 ^c | 4.38 ± 0.17 ^b | 10.20 ± 0.38 ^b | 0.19 ± 0.02 ^b | 1.09 ± 0.02 ^b |
| CDDP-CTX | 13.21 ± 0.46 ^c | 14.80 ± 0.61 ^c | 8.84 ± 0.24 ^a | 5.88 ± 0.24 ^c | 15.93 ± 0.47 ^c | 0.26 ± 0.02 ^c | 1.38 ± 0.05 ^c |
| CDDP-Vit.E | 8.69 ± 0.52 ^d | 13.55 ± 0.75 ^c | 9.49 ± 0.18 ^{ab} | 6.66 ± 0.7 ^{ac} | 18.14 ± 0.9 ^{ac} | 0.31 ± 0.2 ^{cd} | 1.51 ± 0.5 ^{ac} |
| CDDP-CTX-Vit.E | 5.51 ± 0.2 ^a | 10.61 ± 0.36 ^a | 10.02 ± 0.28 ^{ab} | 7.01 ± 0.8 ^{ac} | 21.78 ± 0.72 ^a | 0.39 ± 0.02 ^{ad} | 1.58 ± 0.3 ^{ac} |

Within the same column, different letters mean statistical significance at $p \leq 0.05$ according to the one-way ANOVA followed by post hoc Tukey's test ($n = 8$ per group)

CTX ceftriaxone, Vit.E vitamin E, CDDP cisplatin, MDA malondialdehyde, NO nitric oxide, GPx glutathione peroxidase, GSH reduced glutathione, SOD superoxide dismutase, CAT catalase, TAC total antioxidant capacity

を示唆している。

以上すべての結果をまとめると、CTX、および α -トコフェロールにはCDDPによる腎損傷、腎組織におけるROS蓄積、腎炎症を軽減し、CDDPによる腎毒性を改善する可能性がありCTX、および α -トコフェロールはCDDPの副作用を軽減することができる物質であることが示唆された。また、 α -トコフェロールは腎臓毒性軽減効果の他にも、CDDPによる遺伝毒性や肝臓毒性、および中毒性難聴を軽減することが報告されている⁸⁾⁹⁾。さらに、CDDPのがん細胞に対する細胞死誘導作用にはROSの産生が重要であることが報告されているため¹⁰⁾、抗酸化物質の併用によってCDDPの抗がん効果が低下してしまうことが懸念されているが、 α -トコフェロールは抗酸化物質であると同時に、抗酸化に依存しない生理活性があり、 α -トコフェロールはCDDPの抗がん効果を低下させることがなく、むしろ併用することによって相加効果、もしくは相乗効果が得られることも期待できる。実際に、悪性中皮腫細胞H28において、ビタミンE同族体の1種である γ -トコトリエノールがCDDPによる細胞毒性を増強したことが報告されている¹¹⁾。

これらのことより、 α -トコフェロールはCDDPによる抗がん効果を低下させることなく、CDDPによる副作用を軽減できる可能性の高い物質であり、 α -トコフェロールとCDDPの併用により、CDDP治療を受ける患者のQOLを向上させることが期待できる。

しかしながら、ビタミンEにはトコフェロール群とトコトリエノール群の二群に分けられ、それらの中でも主な同族体として8つの同族体(α , β , γ および δ 型)が存在し、その構造の違いによって抗がん効果、およ

び抗酸化効果の程度も異なる。そのため、ビタミンE同族体間におけるCDDP併用効果の違いなど、より詳しい研究を行う必要があると考えられる。

今後、これらの研究が進み、CDDPによる副作用の軽減を目的に、 α -トコフェロールを中心としたビタミンE同族体の併用が実現し、多くの患者のQOLの向上に貢献することを期待している。

Key words : Vitamin E, reduced effect, anti-cancer agent, cisplatin, side effect

Molecular Bromacology Laboratory, Research Institute of Life Innovation, Toyo University

Kyota Ishiii, Tomohiro Yano

東洋大学ライフイノベーション研究所分子食理学研究室
石井 亨汰, 矢野 友啓

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2021.7.13 受付)

文 献

- 1) Karasawa T, Peter SS (2015) An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett* **237**, 219-227
- 2) Yaegashi A, Yoshida K, Suzuki N, Shimada I, Tani Y, Saijo Y, Toyama A (2020) A case of severe hepatotoxicity induced by cisplatin and 5 fluorouracil. *International Cancer Conference Journal*

- 9, 24-27
- 3) Omar FK, Karem HA, Doa SM, Mohammed A, Taghrid FH (2014) Tempol protects human lymphocytes from genotoxicity induced by cisplatin. *Int J Clin Exp Med* **7**, 982-988
 - 4) Hitesh S, Damian K, Rajashekhar G, Adebawale A (2018) Cisplatin-induced oxidative stress stimulates renal Fas ligand shedding. *Renal Failure* **40**, 314-322
 - 5) Sarawoot P, Chuchard P, Phanit K, Prasit S (2014) Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **14**, 111
 - 6) Sandeep S, Debashree M, Leonard PR, Vickram R (2017) Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **11**, 338
 - 7) Mohamed MA, Lotfi A, Badr EE, Abdelrahman IA, Saad A, Saud A, Abdullah AA, Gadah A, Daoud A, Rafa SA, Nouf KA, Jawahir A, Abeer A, Simona GB (2019) The ameliorative effects of ceftriaxone and vitamin E against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research* **26**, 15248-15254
 - 8) Al-Eitan LN, Alzoubi KH, Al-Smadi LI, Khabour OF (2020) Vitamin E protects against cisplatin-induced genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol In Vitro* **62**, 104672
 - 9) Hakiminia B, Goudarzi A, Moghaddas A (2019) Has vitamin E any shreds of evidence in cisplatin-induced toxicity. *J Biochem Mol Toxicol* **33**, e22349
 - 10) Markus K, Kathrin B, Meng D, Andrea G, Simon H, Monilola AO, Walter EA, Frank E (2019) Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells. *Cell Death and Disease* **10**, 851
 - 11) Nakashima K, Nantiga V, Miyazawa M, Watanabe T, Yano T (2010) The Tocotrienol-Rich Fraction from Rice Bran Enhances Cisplatin-Induced Cytotoxicity in Human Mesothelioma H28 Cells. *Phytotherapy Research* **24**, 1317-1321