

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04008

研究課題名(和文) がん化学療法誘発末梢神経障害の発症機構解析と予防/治療薬の探索

研究課題名(英文) Analysis of mechanisms underlying chemotherapy-induced peripheral neuropathy and screening its prophylactic/therapeutic drugs

研究代表者

中川 貴之 (NAKAGAWA, Takayuki)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30303845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：タキサン系抗がん剤により神経軸細周囲のシュワン細胞が脱分化するとともに、ガレクチン-3の遊離が増加しマクロファージを誘引することで、末梢神経障害(CIPN)の発症に関与することを明らかにした。また、シュワン細胞分化誘導能を示す薬物をスクリーニングし、PDE阻害薬のほか強力な作用を示す候補化合物を複数得ることに成功し、CIPNモデルマウスで抗がん剤によるシュワン細胞脱分化を抑制することで有効性を示すことを確認した。また、有害事象ビッグデータFAERS解析により、CIPNを抑制できる併用薬を探索し、複数の候補医薬品を選定した。その一部についてCIPNモデルマウスで有効性を示すことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CIPNはがん治療中で高率に見られる副作用であり、がん患者のQOLやADLを低下させるだけでなく、重症化によりがん治療継続に深刻な影響を与えることもある。未だCIPNの予防/治療法は確立されておらず、アンメットニーズの高い領域である。高齢化に伴い増加するがん患者あるいはがんサバイバーにとって、CIPN予防/治療薬の開発は有益性が高く、安心してがん治療に望むことが可能となる。本研究は、研究代表者がこれまで得てきた研究基盤をもとに、独自の手法によりその候補薬を得ることに成功したものである、また、その多くが既存薬であることから、今後比較的早期にCIPN予防/治療薬開発に着手できると考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that taxane-based anti-cancer drugs are involved in the induction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) through the dedifferentiation of periaxial Schwann cells and increased release of galectin-3, which induces macrophage infiltration into the peripheral neurons. Thus, we screened drugs that are capable of inducing Schwann cell differentiation from several drug/compound libraries, and successfully obtained several candidates, including PDE inhibitors and other compounds. In addition, we confirmed that these candidate drugs prevent Schwann cell dedifferentiation and mechanical hypersensitivity in a mouse model of taxane-induced CIPN. Furthermore, by using analysis of adverse event big data FAERS, we searched for concomitant drugs that can inhibit CIPN, and selected several candidate drugs. We confirmed that some of them were effective in the CIPN mouse model.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 医療薬学 抗がん剤誘発末梢神経障害 シュワン細胞 有害事象ビッグデータ ドラッグリポジショニング ガレクチン-3 スクリーニング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1981年以來、がんは日本で死因の第1位を占めており、高齢化に伴い、がん患者数はさらに増加している。一方、がん治療成績の向上によりがんによる死亡率は年々低下しており、がん治療後、あるいは治療を継続しながら生きていく、いわゆるがんサバイバーが増加している。このような背景のもと、平成27年に厚生労働省により「がん対策加速化プラン」が策定され、その柱としてがんの予防や治療・研究といった内容のほかに、「がんとの共生」が掲げられた。就労支援や緩和ケアなどを含む包括的な支援により「がんと共に生きる」ことを可能にする社会を構築することが目標として定められているが、がんやがん治療によって長期間持続する後遺症や副作用を克服することも課題として挙げられている。特に最近、しびれや皮膚障害をはじめとした悩みの割合が増加しており、がん治療に伴う副作用に対する予防とケア(支持療法)の実態の把握、開発と普及が課題とされている。

がん化学療法で用いられる抗がん剤のうち微小管阻害薬(パクリタキセル、ビンクリスチンなど)、白金製剤(シスプラチン、オキサリプラチンなど)、プロテアソーム阻害薬(ボルテゾミブなど)などは、副作用として、四肢末端のしびれ、異常感覚、感覚鈍磨、痛みなどの症状を呈する末梢神経障害(Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: CIPN)を高率に誘発する。CIPNに対する海外ガイドラインでは、その治療薬として、唯一、SNRIのデュロキセチンが推奨され、そのほかに、ビタミンB剤や漢方薬などが用いられるが、いずれも有効性に乏しく、今なお有効な予防法や治療法は確立されていない。そのため、がん患者の日常生活動作(activities of daily living: ADL)や生活の質(quality of life: QOL)を低下させるだけでなく、重篤化に伴い、抗がん剤の減量や休薬、あるいは中止を余儀なくさせ、がん治療の継続や治療成績に影響を与えることもある。臨床現場でのアンメットニーズは高く、CIPNに対する対応策を早急に確立することが強く望まれている。

実際、これまでCIPN予防/治療薬の開発を目指して多くの挑戦がなされてきた。例えば、そのメカニズムの1つに、ミトコンドリア障害による酸化ストレスなどの関与が示され、抗酸化剤等が候補とされてきたが、効果不十分のため開発は中止されている。また、免疫/炎症細胞による神経炎症応答や電位依存性チャネル、TRPチャネルなど様々な分子が着目されてきたが、いずれも治療薬開発には至っていない。

2. 研究の目的

CIPNは、抗がん剤による末梢神経に対する神経毒性が原因と考えられてきたが、研究代表者らは、培養シュワン細胞および末梢神経との共培養系等を用い、抗がん剤がむしろシュワン細胞優先的に作用し、直接的に脱髄を引き起こすこと、さらに、微小管阻害薬はシュワン細胞を脱分化させる能力を有していること等を見出していた。一方、研究分担者の金子らは、米国FDA有害事象データベース(FAERS)の解析によって「偶然的併用薬」が特定の薬物有害事象を低減させる組み合わせを、層別化法を用いた交絡因子の探索により見出す手法を確立しており、様々な薬物有害事象に対する予防/治療薬の探索を実施していた。

そこで本研究では、これらの研究成果を基盤とし、培養シュワン細胞などを用いたin vitro研究およびin silicoでの薬剤学的解析から候補となる既承認医薬品あるいは新規化合物を探索し、CIPN動物モデルでproof-of-concept(POC)を実証、作用機構を解析し、CIPN予防/治療の介入臨床研究で用いる候補医薬品あるいは今後のリード化合物となる新規化合物を選定することを目的とした(図1)。同時に、これらの過程でCIPN発症機構を改めて解析し、新たな予防/治療戦略を提案することも目的の一つとした(図2)。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

実験は全て京都大学動物実験委員会による審査・承認を受け、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」を遵守して行われた。実験には、C57BL/6マウス(6-8週齢)、ICR系雄性マウス(6-8週齢)あるいはWistar系

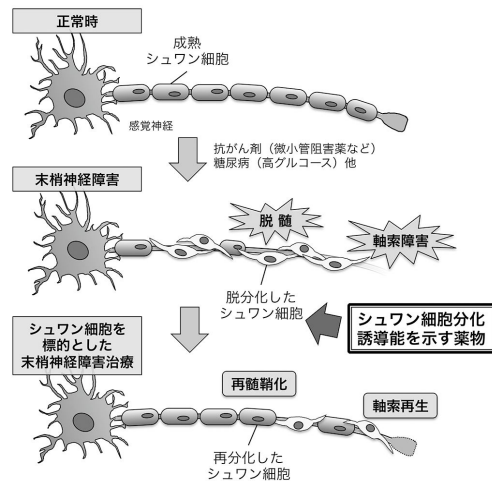


図1 シュワン細胞を標的とした末梢神経障害治療戦略

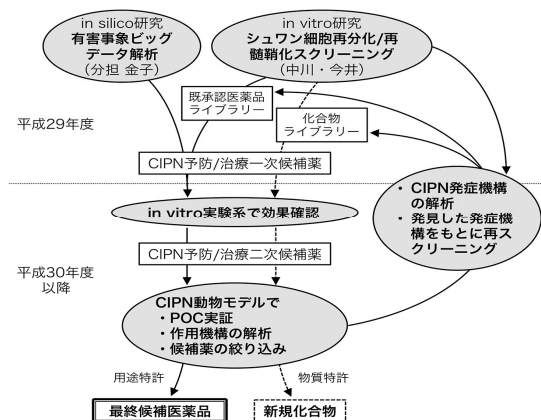


図2 CIPN予防/治療薬開発に向けた戦略

妊娠ラットは清水実験材料より購入した。ガレクチン-3 遺伝子欠損 (Gal-3-KO) マウスは Jakson 社より購入した。

(2) CIPN モデルマウスの作成および機械感受性の評価

パクリタキセルは 10 mg/kg を週 2 回あるいは 20 mg/kg を週 1 回を 8 週間、マウス腹腔内に反復投与した。オキサリプラチンは 10 mg/kg を週 1 回 8 週間、マウス腹腔内に反復投与した。

抗がん剤投与開始前および投与後、示された日に、マウスを金属メッシュ製の床上に置き、刺激強度の異なる 7 本の von Frey フィラメント (0.008-1.0 g) を用い、up-down 法あるいはスコア法により、機械刺激に対する感受性を評価した。

(3) 初代培養シュワン細胞

生後 2 日のラット仔の坐骨神経を採取し、2 日後に MACS 法、更に 2 日後に補体処置を行うことによりシュワン細胞の純粋化を行い、未分化型シュワン細胞を得た。その更に 2 日後、forskoline 20 μ M および heregulin 20 ng/mL を培地に添加して分化を誘導し、成熟シュワン細胞を得た。分化状態についてミエリン塩基性タンパク質 MBP、未分化型シュワン細胞マーカーである神経栄養因子受容体 p75 の免疫活性を指標に免疫染色により評価した。

(4) 初代培養シュワン細胞/後根神経節 (DRG) 神経共培養系

胎生 14.5-15.5 のラット胎仔より、DRG を採取し、酵素処理により分散させた後、5-fluorodeoxyuridine (5-FdUr) を 10 日間処置し DRG 神経細胞を純粋化した。5-FdUr 除去後、1 週間培養を行った。シュワン細胞は、生後 2 日のラット仔の坐骨神経より採取し、10 μ M cytosine arabinoside を 2 日間処置後、補体処置を行うことにより純粋化し、単独培養を行った。5 継代後の純粋化シュワン細胞を純粋化 DRG 神経細胞上に播種し、10 日間培養を行った後、髄鞘化を促進するアスコルビン酸入りの培養液に交換し、1 週間培養を行った。

(5) 統計解析

図表中の数値は平均値 \pm S.E.M で表記した。2 群間以上の有意差検定には、one-way あるいは two-way ANOVA および Bonferroni's post hoc test、2 群間の検定には、Student's t-test により解析した。 $p < 0.05$ の場合に、統計学的な有意差があると判定した。

4. 研究成果

(1) パクリタキセルにより脱分化したシュワン細胞より遊離される galectin-3 (Gal-3) のが CIPN における役割の解析

これまでに、成熟シュワン細胞にタキサン系抗がん剤であるパクリタキセルを処置すると脱分化し、成熟シュワン細胞のマーカーとなる MBP の発現低下、未分化シュワン細胞マーカーとなる p75 の発現増加とともに、脱分化シュワン細胞マーカーとなる Gal-3 の発現増加が認められていた (Imai et al., 2017)。この Gal-3 が様々な生理機能を有するレクチンファミリーの 1 つであり、細胞外に遊離される液成因子であることに着目し、本研究では、Gal-3 の細胞外遊離やその役割を検討した。その結果、初代培養成熟シュワン細胞にパクリタキセルを 48 時間処置した後の脱分化シュワン細胞において、Gal-3 mRNA およびタンパクが発現増加したことに加え、ELISA 法により培地中濃度も増加し、細胞外に遊離されることが確認された。同様に、パクリタキセル (20 mg/kg、週 1 回) を反復投与したマウスにおいて、機械過敏応答の発現初期 (投与開始 2 週間後) において Gal-3 血中濃度が一過性に有意に上昇することを ELISA 法により明らかにした。また、蛍光二重免疫染色法により、坐骨神経のシュワン細胞 (GFAP) と Gal-3 との共同在が確認でき、また、PCR 法により、他の臓器 (DRG、肝臓、心臓、膵、小腸、大腸等) での発現増加は認められず、増加した血漿 Gal-3 がシュワン細胞由来であることが確認された。Gal-3 は自然免疫細胞に直接作用し、活性化させる作用を有することが知られている。本研究でも、パクリタキセルを処置した培養シュワン細胞の条件培地が、リコンビナント Gal-3 と同様マクロファージの遊走能を高めること、さらにこの作用は抗 Gal-3 中和抗体により抑制されることを明らかにした。次に、CIPN 発症における Gal-3 の関与について検討を行った。その結果、パクリタキセル (20 mg/kg、週 1 回) を反復投与したマウスにおいて認められる機械過敏応答および坐骨神経周囲への Iba1 陽性のマクロファージの浸潤は、野生型マウスと比べ Gal-3-KO マウスで有意に遅延および減少した。逆に、リコンビナント Gal-3 を坐骨神経に処置したところ、処置 3~7 日後には機械過敏応答が認められ、7 日後には Iba1 陽性のマクロファージの坐骨神経周辺への浸潤も認められた。

これらの結果から、タキサン系抗がん剤の処置により脱分化したシュワン細胞から Gal-3 が遊離され、末梢神経へのマクロファージの誘因を惹起し、これが CIPN の発症の一因となっている可能性が示唆された。また、マウスの血漿中 Gal-3 濃度が増加するタイミングが、機械過敏応答の発現期と一致することから、血漿中 Gal-3 はパクリタキセル誘発 CIPN の発症を検知するバイオマーカーとなりうることも考えられた。

(2) シュワン細胞分化誘導能を示す医薬品による CIPN 抑制効果

脱分化したシュワン細胞の分化を促すことで、神経軸索障害の保護あるいは軸索再生が可能

となり、末梢神経障害を予防あるいは治療できるのではないかと仮説のもと、シュワン細胞分化誘導能を示す化合物のスクリーニングを開始した。まず、医薬品/化合物ライブラリーからスクリーニングを開始する前に、中枢神経系での髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトの前駆細胞を分化誘導する医薬品がスクリーニングされた報告から、シュワン細胞も分化誘導させる可能性がある医薬品を20種類ほど選択し、培養シュワン細胞でのMBP発現誘導、p75発現低下を指標にそれら医薬品の分化誘導能を評価した。その結果、複数の候補医薬品が良好な結果を示したが、その医薬品としての特性等から勘案し、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬に着目した。特に、非選択的PDE阻害薬シロスタゾールやPDE5阻害薬シルデナフィルおよびタダラフィルに着目し、それらがシュワン細胞分化誘導能を確かに示すことを再確認し、パクリタキセル処置後に脱分化したシュワン細胞も再分化させる、あるいは脱分化を阻止する効力があることを見出した。

そこで、0.3%シロスタゾールを含有する飼料を作成し、マウスに給餌させるとともに、パクリタキセル(20 mg/kg、週1回)を反復投与した。その結果、通常の飼料を給餌したマウスでは機械過敏応答が認められたのに対し、シロスタゾールを含有する飼料を給餌したマウスでは、この機械過敏応答が有意に減弱した。また、パクリタキセル反復投与により坐骨神経周囲で認められるシュワン細胞でのp75およびGal-3の発現誘導もシロスタゾールにより抑制された。同様に、PDE5阻害薬タダラフィルを0.1%含有する飼料を給餌させたマウスに、白金製剤オキサリプラチン(10 mg/kg、週1回)を8週間反復投与したマウスでは、通常の飼料を給餌したマウスと比較して、機械過敏応答、冷過敏応答、さらにNeurometerを用いた電流刺激による過敏応答、神経伝導速度の低下も有意に減弱した。また、電子顕微鏡観察により、認められたオキサリプラチン反復投与による軸索障害もタダラフィルにより軽減される傾向が認められた。これらの結果から、シュワン細胞分化誘導能を示すPDE阻害薬がCIPNに対して予防/治療効果を示すことが明らかとなった。

(3) シュワン細胞分化誘導能を指標とした末梢神経障害治療薬のスクリーニング

そこで、シュワン細胞分化誘導能を示す薬物をさらに探索するため、京都大学ドラッグディスクカバリーセンターが保有するライブラリーの約3,000種類の医薬品/化合物からMBPの免疫活性を指標に一次スクリーニングした。その結果、上記のシロスタゾールやタダラフィルよりも強力にシュワン細胞分化誘導能を示す薬物を複数種類同定した。このうちの多くが、PDE阻害作用を有する化合物であったが、それ以外の化合物も複数含まれていた。そこで、PDE阻害薬以外で、シュワン細胞誘導能を最も強力に誘導する候補化合物Xを選択し、その類縁化合物Yについても、同様の効果を示すか検討した。その結果、Drug Xおよび類縁化合物Yはともに強力なシュワン細胞分化誘導能を示すことを再確認した。また、それらの化合物が、PDE阻害作用やそれらの本来の作用標的とは独立して、シュワン細胞分化誘導能を誘導する可能性が高いこと示すデータも得た。また、Drug Xについては、パクリタキセル(10 mg/kg、週12回)の反復投与により誘発される機械過敏応答を有意に抑制するとともに、坐骨神経周囲で認められるシュワン細胞でのp75およびGal-3の発現誘導も抑制された。これらの結果から、シュワン細胞分化誘導能を示す化合物が、予想通り、CIPN予防/治療薬候補となり得ることを明らかにした。

(4) 有害事象ビッグデータ解析によるCIPN予防/治療作用を示す併用薬の探索

分担研究者の金子は、これまでにFAERSに登録された約580万症例の薬剤疫学的解析により、例えば医薬品Aによる薬物有害事象が、医薬品Bの偶然的併用により抑制できる組み合わせを複数見出し、その一例を報告している(Nagashima et al., 2016)。本研究では、CIPNに対して抑制効果を示す医薬品を探索した。その結果、白金系抗がん剤(オキサリプラチン等)、タキサン系(パクリタキセル等)およびボルテゾミブに対してCIPNの発生を抑制出来る候補医薬品を複数選定した。その1つとして、パクリタキセルによるCIPN動物モデルで抗凝固薬の低分子ヘパリン・ダルテパリンが、単回投与で数時間後に機械過敏応答を抑制することを明らかにした。一方、ダルテパリンを反復投与したが、CIPN予防/進展抑制効果は認められなかった。

<引用文献>

Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Yonezawa A, Omura T, Nakagawa S, Wakatsuki S, Araki T, Kaneko S, Nakagawa T, Matsubara K: Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. *Sci Rep* 7: 5947 (2017)

Nagashima T, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Prevention of antipsychotic-induced hyperglycaemia by vitamin D: a data mining prediction followed by experimental exploration of the molecular mechanism. *Sci Rep* 6: 26375 (2016)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, Imai S, Hamabe Y, Toi M, Arai H, Tsuboyama T	4. 巻 110
2. 論文標題 Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective self-controlled trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the National Cancer Institute	6. 最初と最後の頁 141-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnci/djx178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sukeishi A, Isami K, Hiyama H, Imai S, Nagayasu K, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S	4. 巻 13
2. 論文標題 Colchicine alleviates acute postoperative pain but delays wound repair in mice: roles of neutrophils and macrophages.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806917743680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Oyama S, Dogishi K, Kodera M, Kakae M, Nagayasu K, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S	4. 巻 8
2. 論文標題 Pathophysiological role of transient receptor potential ankyrin 1 in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical injection of hydrogen peroxide.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontier in Physiology	6. 最初と最後の頁 877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2017.00877	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyake T, Nakamura S, Zhao M, Hamano S, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Nagayasu K, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S	4. 巻 8
2. 論文標題 Distinct mechanism of cysteine oxidation-dependent activation and cold sensitization of human transient receptor potential ankyrin 1 channel by high and low oxaliplatin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontier in Physiology	6. 最初と最後の頁 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2017.00878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Yonezawa A, Omura T, Nakagawa S, Wakatsuki S, Araki T, Kaneko S, Nakagawa T, Matsubara K	4. 巻 7
2. 論文標題 Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05784-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa T, Kaneko S	4. 巻 40
2. 論文標題 Roles of transient receptor potential ankyrin 1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 947-953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isami Koichi, Imai Satoshi, Sukeishi Asami, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Nakagawa Takayuki, Kaneko Shuji	4. 巻 74
2. 論文標題 The impact of mouse strain-specific spatial and temporal immune responses on the progression of neuropathic pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 121 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2018.08.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiyama Haruka, Yano Yuichi, So Kanako, Imai Satoshi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Nakagawa Takayuki, Kaneko Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 TRPA1 sensitization during diabetic vascular impairment contributes to cold hypersensitivity in a mouse model of painful diabetic peripheral neuropathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806918789812	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamei Jun, Aizawa Naoki, Nakagawa Takayuki, Kaneko Shuji, Kume Haruki, Homma Yukio, Igawa Yasuhiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Attenuated lipopolysaccharide-induced inflammatory bladder hypersensitivity in mice deficient of transient receptor potential anki1n1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33967-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Hiroyuki, Asaoka Nozomi, Miyake Takahito, Nagayasu Kazuki, Nakagawa Takayuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 137
2. 論文標題 Neurotrophin inhibits neuronal activity through potentiation of sustained Kv currents in primary cultured DRG neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 313 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.05.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川貴之、今井哲司、金子周司、松原和夫	4. 巻 67
2. 論文標題 抗がん剤による末梢神経障害の基礎と臨床	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 麻酔 増刊	6. 最初と最後の頁 S208 ~ S217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川貴之	4. 巻 54
2. 論文標題 抗がん薬による末梢神経障害の対処法と発現機序	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 1050 = 1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川貴之	4. 巻 36
2. 論文標題 痛みの光イメージング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 967 ~ 969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川貴之	4. 巻 42
2. 論文標題 TRPチャネルと慢性痛	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 基礎老化研究	6. 最初と最後の頁 21 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ntogwa Mpumelelo, Imai Satoshi, Hiraiwa Ren, Koyanagi Madoka, Matsumoto Mayuna, Ogihara Takashi, Nakagawa Shunsaku, Omura Tomohiro, Yonezawa Atsushi, Nakagawa Takayuki, Matsubara Kazuo	4. 巻 x
2. 論文標題 Schwann cell-derived CXCL1 contributes to human immunodeficiency virus type 1 gp120-induced neuropathic pain by modulating macrophage infiltration in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 x
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.03.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川貴之	4. 巻 262
2. 論文標題 TRPA1の冷感受性獲得機構 ~冷たさを痛いと感じるメカニズム~	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 307 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogihara Takashi, Nakagawa Takayuki, Hayashi Maho, Koyanagi Madoka, Yonezawa Atsushi, Omura Tomohiro, Nakagawa Shunsaku, Kitada Noriaki, Imai Satoshi, Matsubara Kazuo	4. 巻 141
2. 論文標題 Improvement of peripheral vascular impairment by a phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 131 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.10.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川貴之	4. 巻 270
2. 論文標題 TRPチャンネルと痛み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 今井哲司、松原和夫、中川貴之
2. 発表標題 抗がん剤誘発末梢神経障害のバイオマーカー同定とドラッグ・リポジショニングによる新規治療法確立の試み
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長島卓也、白川久志、中川貴之、金子周司
2. 発表標題 有害事象ビッグデータから副作用の分子メカニズムを解明する
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川貴之
2. 発表標題 TRPA1チャネルによる感覚神経の冷感受性機構と痛み・しびれ
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川貴之
2. 発表標題 臨床における神経系の副作用と非臨床試験での予測
3. 学会等名 第9回日本安全性薬理研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川貴之、金子周司
2. 発表標題 Unveiled cold sensitivity of TRPA1 by the prolyl hydroxylation inhibition-induced sensitization to ROS in oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川貴之
2. 発表標題 抗がん剤による末梢神経障害の基礎と臨床
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyanagi M, Imai S, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Direct impairment of Schwann cells by taxanes and platinum derivatives is associated with etiologic mechanisms underlying chemotherapy-induced peripheral neuropathy
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 緋山 遥、宗可奈子、矢野佑一、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司
2. 発表標題 糖尿病性神経障害モデルでの感覚異常と血流障害およびTRPA1の関与
3. 学会等名 第39回日本疼痛学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 緋山 遥、宗可奈子、矢野佑一、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司
2. 発表標題 1型糖尿病モデルで生じる感覚異常に対する血流障害およびTRPA1の関与
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢野佑一、緋山 遥、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司
2. 発表標題 末梢血流障害モデルマウスにおけるしびれの病態解析
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本真有奈、今井哲司、小柳円花、中里唯、荻原孝史、金子周司、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 シュワン細胞由来galectin-3のパクリタキセル誘発末梢神経障害におけるバイオマーカーとしての有用性
3. 学会等名 第132回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井哲司、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 タキサン系抗がん剤誘発末梢神経障害のバイオマーカー同定とドラッグ・リポジショニングによる新規治療法の探索 The
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imai S, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 The roles of 2-ways communication between the nervous and immune systems in the progression of pain hypersensitivity caused by injury or disease of the somatosensory system
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川貴之
2. 発表標題 抗がん剤による末梢神経障害の基礎と臨床
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小柳円花、今井哲司、松本真有奈、岩満優輝、荻原孝史、平岩怜、Ntogwa Mpumelelo、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 タキサン系抗がん剤誘発末梢神経障害の発症におけるシュワン細胞由来マクロファージ誘引因子の関与
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻原孝史、林真穂、中川貴之、今井哲司、松原和夫
2. 発表標題 PDE5阻害薬の末梢血流改善作用によるオキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防効果
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川貴之、今井哲司、荻原孝史、小柳円花、松本真有奈、岩満優輝、松原和夫
2. 発表標題 がん化学療法誘発性末梢神経障害におけるシュワン細胞の役割と治療標的としての可能性
3. 学会等名 平成30年度岡崎生理学研究所研究会 痛み研究会2018 生体サバイバル戦略としての痛みの機構と意義
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野佑一、緋山 遥、宗可奈子、今井哲司、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司
2. 発表標題 糖尿病性神経障害における冷過敏応答に血流障害によるTRPA1過敏化が関与する
3. 学会等名 第134回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宗可奈子、緋山 遥、鄭 有奈、矢野祐一、趙 萌、三宅崇仁、白川久志、中川貴之、松原和夫、金子周司
2. 発表標題 しびれ発症におけるTRPA1の関与とそのメカニズム解析
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平岩 怜、今井哲司、Mpumelelo Ntogwa、小柳円花、佐藤夕紀、中川俊作、大村友博、米澤 淳、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 マクロファージに着目したHIV誘発末梢神経障害性疼痛の機序解明 (6 /
3. 学会等名 第38回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogihara T, Imai S, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Improvement of vascular impairment by tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, alleviates and prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice
3. 学会等名 The 17th World Congress on Pain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ntogwa M, Imai S, Hiraiwa R, Koyanagi M, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Possible involvement of macrophages in pathogenesis of HIV-induced distal sensory neuropathic pain in mice
3. 学会等名 The 17th World Congress on Pain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 So K, Hiyama H, Yano Y, Imai S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S
2. 発表標題 Sensitization of TRPA1 through vascular impairment is involved in
3. 学会等名 The 17th World Congress on Pain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa T, Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Shirakawa H, Kaneko S
2. 発表標題 TRPA1 sensitization to ROS by relief from prolyl hydroxylation contributes to oxaliplatin-induced acute cold hypersensitivity
3. 学会等名 The 17th World Congress on Pain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaneko S, Nakagawa T
2. 発表標題 Role of TRPA1 in ischemia/reperfusion-induced painful dysesthesia and oxaliplatin-induced cold hypersensitivity
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakagawa T, Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Shirakawa H, Mori Y, Kaneko S
2. 発表標題 Unveiled cold sensitivity of TRPA1 by the prolyl hydroxylation inhibition-induced sensitization to ROS in oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imai S, Miyayama M, Shimizu Y, Asaoka N, Nishitani N, Kaneko S, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Less potent in the hypnotic effect of benzodiazepine associated with decreased GABAergic transmission in the chronic social defeat stress model mouse
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ntogwa M, Imai S, Hiraiwa R, Koyanagai M, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Possible involvement of macrophages in the pathogenesis of HIV-induced distal sensory neuropathic pain
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyanagai M, Imai S, Matsumoto M, Ogiwara T, Nakazato Y, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Direct impairment of Schwann cells by taxanes and platinum derivatives participates in the chemotherapy-induced peripheral neuropathy pathogenesis
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagashima T, Nakagawa T, Kaneko S
2. 発表標題 Prevention of antipsychotic-induced hyperglycemia by vitamin D: a data mining prediction followed by experimental exploration of the molecular mechanism
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyanagi M, Imai S, Matsumoto M, Iwamitsu Y, Saigo M, Ntogwa M, Hiraiwa R, Ogihara T, Nakagawa T, Matsubara K
2. 発表標題 Schwann cell-mediated immune response participates in paclitaxel-induced peripheral neuropathy pathogenesis
3. 学会等名 The 49th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川貴之、今井哲司、松原和夫
2. 発表標題 がん化学療法に伴う末梢神経障害の発症機構解析とドラッグ・リポジショニング研究
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川貴之、今井哲司、松原和夫
2. 発表標題 しびれの評価系と治療薬開発に向けて
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川貴之
2. 発表標題 がん性疼痛ではオピオイド耐性、痛覚過敏は存在するか？
3. 学会等名 第24回日本緩和医療学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩満優輝、今井哲司、小柳円花、西郷雅美子、荻原考史、米澤 淳、中川俊作、佐藤夕紀、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 シュワン細胞の分化促進を基軸としたタキサン系抗がん剤誘発末梢神経障害の根本的治療法の探索
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荻原孝史、林 真穂、小柳円花、今井哲司、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスにおける血管拡張薬の効果検討
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小柳円花、今井哲司、松本真有奈、岩満優輝、荻原孝史、平岩怜、Ntogwa Mpumelelo、佐藤夕紀、中川俊作、大村友博、米澤 淳、中川貴之、松原和夫
2. 発表標題 Possible involvement of immune response mediated by Schwann cells in paclitaxel-induced peripheral neuropathy
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会と第62回日本神経化学会大会の合同大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中川貴之	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 428
3. 書名 動物/疾患モデルの作成技術・病態解析・評価手法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

