

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16703

研究課題名(和文) 小児期における抗がん剤投与が将来の男性性機能に及ぼす影響の分子薬理的探求

研究課題名(英文) Influence of Anticancer Agents on Erectile Function of Rats

研究代表者

片岡 智哉 (Kataoka, Tomoya)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：20737928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児期における抗がん剤治療が将来の性機能に及ぼす影響を明らかにするため、大規模データベース解析により検出されたED発症のリスクを増大させる抗がん剤を小児期のラットに投与したところ、将来の性機能へ影響を及ぼす可能性が示唆された。実際の抗がん剤治療を行う際、男性性機能障害回避のために抗がん剤治療を中断させることはできない。そのため、抗がん剤治療と並行できる、もしくは抗がん剤治療後に男性性機能を改善させる治療法の開発が必要である。引き続き、これらの抗がん剤による勃起障害発症のメカニズムを明らかにすることで予防法を構築することや治療法の開発へと応用させたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで抗がん剤による男性性機能への影響に関しては研究が皆無であり、学会報告も存在しないのが現状である。また、現時点ではガイドラインが存在せず、申請者が現在進行している研究が世界で初めて実施されるプロジェクトである。

申請者らの大規模副作用データベースを用いた研究とラットを用いた薬理学的研究により、抗がん剤の中にも勃起機能を低下させる可能性を明らかにした。これらの抗がん剤は小児がんに対して汎用されており、可及的速やかに解明が必要である。本研究により、抗がん剤治療後の男性性機能に関するガイドライン作成の発端となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：It is necessary to know which types of anticancer agents affect erectile function in cancer survivors. Analysis of the US Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (AERS) database showed that melphalan (L-PAM), methotrexate (MTX), vincristine (VCR), doxorubicin (DOX), and docetaxel (DTX) increased the risk of erectile dysfunction (ED). Therefore, we investigated the mechanism of ED in rats.

We found that the investigated anticancer agents affected erectile function by using an animal model after data mining of the FDA AERES database. Our results need to be corroborated by an additional investigation, but the identified anticancer agents should be considered a risk factor for ED, and it may be necessary to monitor erectile function carefully in patients after treatment. This study sheds light on possible treatment strategies for improving the quality of life of cancer survivors, including maintaining erectile function.

研究分野：医療薬学

キーワード：抗がん剤 性機能 小児

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児がんは生存率が高く、第3期がん対策推進基本計画案でも小児がんと思春期・若年成人 (AYA) 世代でのがんに対する晩期合併症の対策が重要視されている。特に小児における抗がん剤の投与は、ホルモンの異常や将来の性機能に悪影響を及ぼすことが危惧される。

しかし、がん治療後の性に関しては『小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017年版』に妊孕性に関する記述が見られるが、男性性機能へ及ぼす影響は明らかにはされていない。

我々は先行研究として、米国FDAが公開している大規模副作用報告データベースを用いて勃起障害 (ED) を発症させる可能性のある抗がん剤を導出したところ、上市されている殺細胞性抗がん剤 38 種類のうち、Docetaxel (DTX)、Doxorubicin (DOX)、Melphalan (L-PAM)、Methotrexate (MTX)、Vincristine (VCR) の5種類の抗がん剤でEDを惹起させる有害事象発症シグナルが検出された。

また、これまでまた、FEARS解析により検出された抗がん剤を性成熟後のラットに投与して経時的な男性性機能への影響を検討したところ、いずれの抗がん剤でもEDを引き起こすことが明らかとなった。これらの抗がん剤のうちL-PAMとMTXでは投与直後から一時的に機能低下が見られるものの、休薬することで機能が改善することが明らかとなった。しかし、DTX、DOXおよびVCRは時間の経過とともに男性性機能障害を発症し、4週間の休薬期間を設けても機能改善が見られなかった。興味深いことに、これらの抗がん剤を投与したラットでは、陰茎海綿体組織に障害が見られるだけでなく、神経系に関連した因子や精巣における男性ホルモンを合成する酵素にも影響を及ぼすことが示唆された。

2. 研究の目的

大規模副作用データベース解析により勃起障害発症シグナルが検出された抗がん剤が将来の勃起機能に及ぼす影響を小児期のラットを用いて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

4週齢の雄性Wistar/STラットを用い、抗がん剤投与群とvehicleのみ投与するcontrol群を作成した。抗がん剤投与群はL-PAM (3 mg/kg, iv.) およびMTX (20 mg/kg, ip.) は第1日目のみ投与し、VCR (0.1 mg/kg, iv.)、DTX (5 mg/kg, iv.) およびDOX (3mg/kg, iv.) は毎週投与した。

まず、抗がん剤が性機能へ及ぼす急性期の影響を調べるため、1, 2, 4週間を研究期間とし、各観察期間終了時点において以下の項目を検討し、ラットの勃起機能を評価した。

さらに、小児期における抗がん剤が将来の性機能へ及ぼす影響を調べるため、4週間抗がん剤を投与し、その後4, 8, 12週間の休薬期間を設け、観察期間終了時点において以下の検討を行い、ラットの勃起機能を評価した。

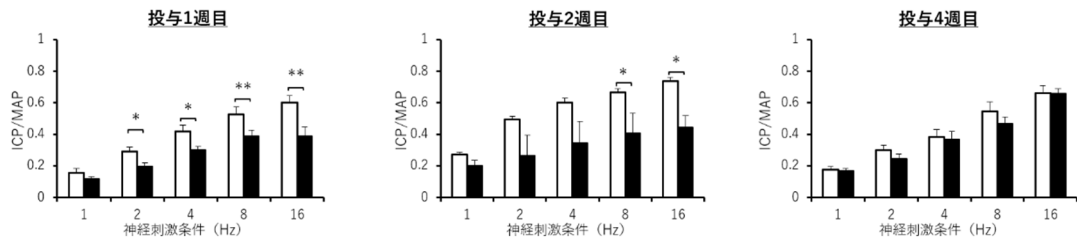
陰茎海綿体内圧 (ICP) 測定法を用いてラットの勃起機能を *in vivo* で評価した。ICP測定法ではイソフルランを用いて麻酔をかけ、麻酔下のラットの左総頸動脈を露出させ血管内に左総頸動脈カニューレを挿入し、二重結紮により固定を行い、動脈圧を測定した。動脈圧の測定には50 U/L heparin で満たした polyethylene (PE)-50 チューブをカニューレとして用い、圧トランスデューサー (PowerLab 2/26, ADInstruments, CO USA) に接続して動脈圧をモニターした。左側陰茎脚を露出させ、23 G 注射針付きカニューレを陰茎脚から挿入し、アロンアルファハイスピード EX で固定し、ICPを測定した。ICPの測定には50 U/L heparin で満たした PE-50 チューブの先端に23G注射針を接続したものをカニューレとして用い、圧トランスデューサーに接続してICPをモニターした。陰茎内の圧力をモニターし、前立腺付近に存在する海綿体神経を5 V, Duration 5 msec の条件にセットした Electronic Stimulator (Nihon Kohden Co, Tokyo Japan) で双極形鉤電極 (Unique Medical Co, Osaka Japan) を用いて1-16 Hz の条件で各1分間電気刺激を行い、ICPの変動をモニターした。動脈圧とICPはChart & Scope (ADInstruments) を用いて記録、解析した。測定されたICPの最大値を動脈圧の平均血圧 (mean arterial pressure; MAP) で割ったICP/MAPをラットの勃起機能評価の指標とした。

4. 研究成果

大量投与療法で使用されるL-PAMおよびMTXを投与したラットにおける勃起機能の変化を図1に示した。L-PAM投与群では投与の1週目にICP/MAPが有意に低下しており、勃起機能が低下することが示唆された。また、投与の2週目にもICP/MAPは低下しており、勃起機能の低下が継続していた。しかし、投与の4週目にはControl群と同程度までICP/MAPが上昇し、勃起機能の改善が示唆された。これらの結果より、L-PAMを投与した際には一時的な性機能障害を発症する可能性が考えられるが、時間の経過とともに改善する可能性が示唆される。

一方、MTXを投与したラットでは、いずれの観察期間においてもICP/MAPに変化は観察されなかった。本研究結果では、MTXを投与した場合の将来の性機能に悪影響を及ぼす可能性は低いものと考えられるが、性成熟が完了したラットを用いた先行研究では、MTX投与の1週目に勃起機能の低下が観察されているため、MTX投与後の性機能には注意する必要があると考えられる。これらの抗がん剤の投与時期の違いが性機能に及ぼす影響について、さらなる検討が必要であると考えられる。

①メルファラン(L-PAM)投与後の男性性機能の推移



②メトトレキサート(MTX)投与後の男性性機能の推移

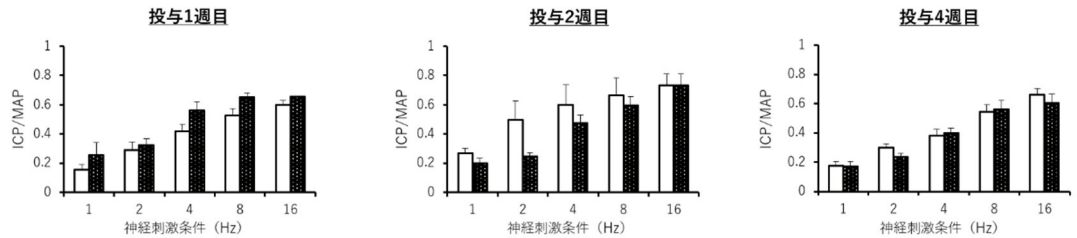
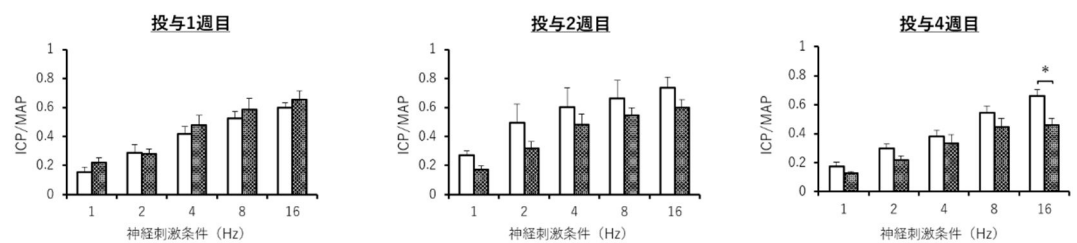


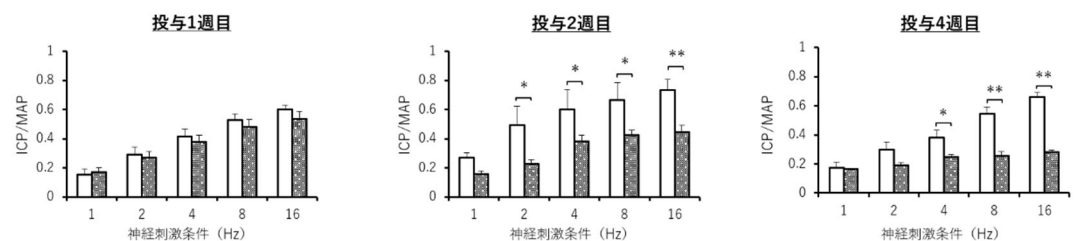
図1. 大量投与療法に用いられる抗がん剤がラットの将来の勃起機能へ及ぼす影響

次に複数サイクルのレジメンで使用される VCR、DTX、および DOX を投与したラットにおける勃起機能の変化を図2に示した。VCR投与後、2週目までは ICP/MAP に変化は観察されなかったものの、4週目において ICP/MAP が有意に低下し、ラットの勃起機能の低下が観察された。また、DTX を投与したラットでは、1週目では ICP/MAP に変化は見られなかったものの、2週目以降に ICP/MAP の有意な低下が観察され、勃起機能の低下が示唆された。さらに、DOX 投与群でも2週目以降に ICP/MAP の有意な低下が観察され、勃起機能の低下が示唆された。これらの複数回投与するレジメンで使用されている抗がん剤は、投与回数が増えるにつれて勃起機能への影響が出現する可能性が考えられる。

③ビンクリスチン(VCR)投与後の男性性機能の推移



④ドセタキセル(DTX)投与後の男性性機能の推移



⑤ドキソルビシン(DOX)投与後の男性性機能の推移

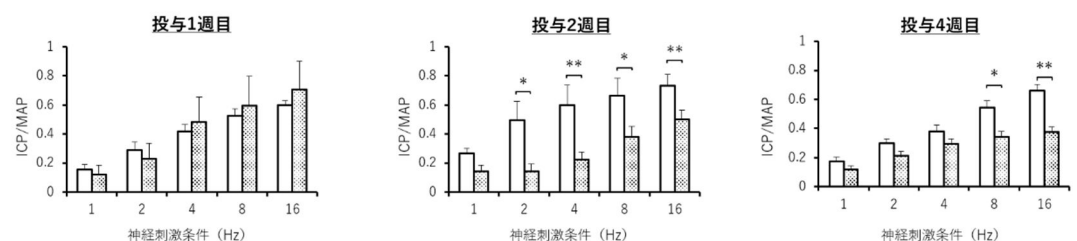


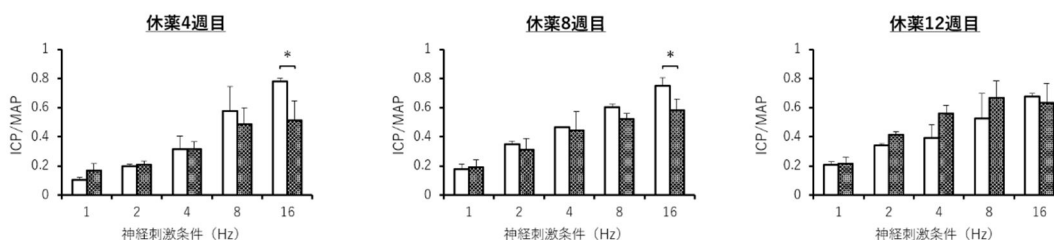
図2. 複数回投与される抗がん剤がラットの将来の勃起機能へ及ぼす影響

複数サイクルのレジメンで使用される抗がん剤を4週間投与した後、休薬期間を設けた場合のラットの勃起機能の推移を図3に示した。VCR投与群では8週間の休薬期間を設けてもICP/MAPの有意な低下が観察されていたが、12週間目にはControl群と同程度までICP/MAPが上昇し、ラットの勃起機能の改善が観察された。VCR投与後の勃起機能は時間経過に伴い、改善する可能性が示唆されるものの、ラットにおいても12週間要していることから、ヒトでの影響を鑑みると、相当な期間を要する可能性が予想される。そのため、VCR投与による勃起障害を予防する方法を創出することが必要であると考えられる。

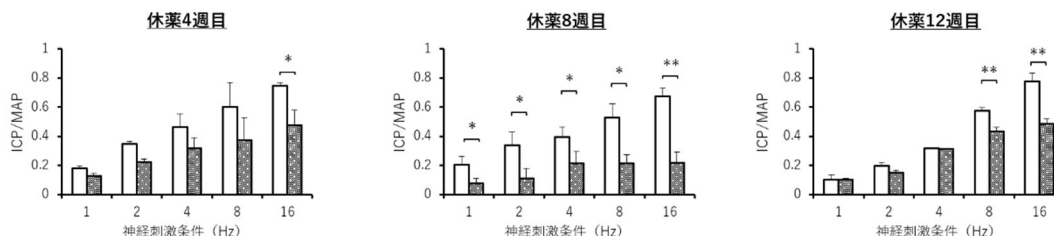
一方、DTXを投与したラットでは、12週間の休薬期間後もICP/MAPが有意に低下しており、難治性の勃起障害を発症していると考えられる。現在のところ、DTXは小児への適応は承認されておらず、使用される可能性は低いものの、将来の性機能への影響が大きいことから、小児への使用の際には、十分なケアが必要であると考えられる。

DOX投与群では、4週間の休薬期間により、ICP/MAPが有意に上昇しており、ラットの勃起機能が改善した。しかし、休薬の12週間目において再びICP/MAPの有意な低下が観察された。DOX投与群では著明な精巣の萎縮が観察されており、DOXの休薬後も精巣の萎縮が継続していた。また、DOX投与群ではテストステロンの有意な低下がみられており、休薬後もテストステロン欠乏状態が継続したと考えられる。DOX投与後の代償的变化により、一時的に勃起機能は改善するものの、再び勃起機能障害を発症する可能性が示唆される。

A.ビンクリスチン(VCR)休薬後の男性性機能の推移



B.ドセタキセル(DTX)休薬後の男性性機能の推移



C.ドキシソルビン(DOX)休薬後の男性性機能の推移

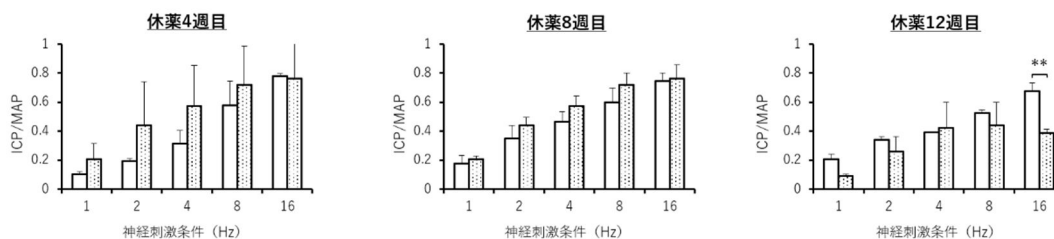


図3. 抗がん剤休薬後のラットの勃起機能の推移

以上の研究成果より、大規模データベース解析により検出されたED発症のリスクを増大させる抗がん剤は、将来の性機能へ影響を及ぼす可能性が示唆された。実際の抗がん剤治療を行う際、男性性機能障害回避のために抗がん剤治療を中断させることはできない。そのため、抗がん剤治療と並行できる、もしくは抗がん剤治療後に男性性機能を改善させる治療法の開発が必要である。引き続き、これらの抗がん剤による勃起障害発症のメカニズムを明らかにすることで予防法を構築することや治療法の開発へと応用させたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 片岡智哉、真川明将、木村和哲	4. 巻 54
2. 論文標題 抗がん剤による男性性機能への影響 - がんサバイバーのQOL向上を目指して -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 1129-1131
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10件（うち招待講演 1件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kataoka T, Sanagawa A, Jun Suzuki, Muto T, Kawade Y, Hotta Y, Maeda Y, Tohkin M, Kimura K
2. 発表標題 The Mechanisms of Erectile Dysfunction after Administration of Anticancer Agents in Rats
3. 学会等名 21st ESSM CONGRESS 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kataoka T, Sanagawa A, Jun Suzuki, Muto T, Kawade Y, Hotta Y, Maeda Y, Tohkin M, Kimura K
2. 発表標題 Influence of Anticancer Agents on Erectile Function: A Study of Erectile Responses to Anticancer Agents in Rats After Analysis of FDA Adverse Event Reporting System
3. 学会等名 21st ESSM CONGRESS 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡智哉、真川明将、鈴木純、武藤樹也、堀田祐志、前田康博、川出義浩、頭金正博、木村和哲
2. 発表標題 抗がん剤治療が男性性機能へ及ぼす影響 データベース解析による被疑薬をラットに用いた薬理学的検討
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡智哉、真川明将、武藤樹也、鈴木純、堀田祐志、前田康博、川出義浩、頭金正博、木村和哲
2. 発表標題 殺細胞性抗がん剤による勃起障害発症リスクの検討 大規模副作用データベースを併用した薬理的評価
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第37回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡智哉、木村和哲
2. 発表標題 抗がん剤による性機能障害 大規模副作用データベース解析を併用した薬理的評価
3. 学会等名 第12回日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kataoka T, Hotta Y, Maeda Y, Kimura K
2. 発表標題 Anticancer Agent Vincristine Causes Erectile Dysfunction Through Oxidative Stress and Inflammation, Leading to Endothelial Dysfunction and Injury to the Cavernous Nerve in Rats
3. 学会等名 22nd Congress of the European Society for Sexual Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡智哉、真川明将、堀田祐志、前田康博、木村和哲
2. 発表標題 小児期における抗がん剤投与は将来の男性性機能に影響を及ぼすのか？ - データベース解析による被疑薬の探索と小児期のラットを用いた薬理的検討 -
3. 学会等名 第10回日本がん・生殖医療学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡智哉、真川明将、堀田祐志、前田康博、木村和哲
2. 発表標題 若年期における抗がん剤投与後の男性性機能 ラットを用いた薬理学的検討
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡智哉、真川明将、鈴木純、中島晃、堀田祐志、前田康博、木村和哲
2. 発表標題 抗がん剤治療がラットの性腺機能へ及ぼす影響-男性性機能低下を及ぼす薬剤投与後の男性ホルモン濃度の検討
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡智哉、真川明将、堀田祐志、前田康博、木村和哲
2. 発表標題 小児期における抗がん剤投与がラットの勃起機能へ及ぼす影響
3. 学会等名 日本性機能学会第30回学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	木村 和哲 (Kimura Kazunori) (00423848)	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	前田 康博 (Maeda Yasuhiro) (60275146)	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師 (23903)	
研究協力者	堀田 祐志 (Hotta Yuji) (90637563)	名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師 (23903)	