

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18031

研究課題名(和文) 抗癌剤脱毛関連遺伝子の同定と予防法の開発

研究課題名(英文) Identification of chemotherapy-induced alopecia related gene and development of prevention drug

研究代表者

佐川 倫子(SAGAWA, Noriko)

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：90815078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：リポ酸誘導体(-lipoic acid derivative:ALAD)塗布、冷却療法、ALADと冷却併用療法はそれぞれ、脱毛回復促進効果を示した。抗癌剤投与後、24時間では、抗癌剤投与により、毛包径の短縮を認めたが、冷却療法、ALADと冷却併用療法では毛包径の短縮は改善した。2光子顕微鏡を用いて、血管からの色素の漏れを評価すると、抗癌剤投与後24時間において、ALAD塗布、冷却療法では色素の漏れの低下を認めた。Elisa法にてIGF-1を測定すると、抗癌剤投与後1週間において、抗癌剤投与では低下を認めた。ALAD塗布、冷却療法、ALADと冷却併用療法は上昇を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤脱毛は、高頻度に発症する副作用であり、大きな苦痛と心理的ダメージを与え、QOLを低下させる最も大きな要因となる。ALADは強力な抗酸化物質であり、乳癌患者の抗癌剤脱毛に対して、脱毛後の回復促進の可能性を示した。臨床応用されている抗癌剤脱毛に対する治療法については、頭皮冷却が一定の効果を示しているが、詳細は明らかになっておらず、また完全な脱毛予防は得られていない。ALAD療法と冷却療法、併用療法は抗癌剤脱毛からの回復促進効果があることが示唆された。今後は臨床に応用され、新たな抗癌剤脱毛療法となることが期待される。また抗癌剤脱毛に関する遺伝子が解明されれば、脱毛治療へも応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：-lipoic acid derivative (ALAD) therapy, cooling therapy, and combination therapy with ALAD and cooling each had an effect of promoting hair loss recovery. At 24 hours after anticancer drug administration, hair bulb diameter was shortened by anticancer drug administration, but the shortening of follicle diameter was improved by cooling therapy and combined therapy with ALAD and cooling. By two-photon microscopy a decrease in pigment leakage was observed at 24 hours after anticancer drug administration in the ALAD therapy and cooling therapy groups. When IGF-1 was measured by the Elisa, a decrease in IGF-1 was observed in patients treated at a week after the administration of the anticancer drug. On the other hand, IGF-1 increased with ALAD therapy, cooling therapy, and combined ALAD and cooling therapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：抗がん剤脱毛 二光子顕微鏡 マウス シクロフォスファミド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脱毛は、乳癌をはじめとした様々な領域の悪性疾患に対する化学療法において高頻度に発症する副作用であり、癌患者にとって、大きな苦痛と心理的ダメージを与え、QOLを低下させる最も大きな要因となる。比較的若い女性に多い乳癌領域では標準的な補助化学療法において、95%とほぼ全患者に高度の脱毛が起こり、特に注目すべき問題と考えられている。リポ酸誘導体 DHLHisZn( -lipoic acid derivative:ALAD)はリポ酸を改良した、空気中でも安定した経皮投与に適した強力な抗酸化物質であり、抗癌剤誘発脱毛モデルに対して、その経皮投与は脱毛抑制効果を認め、組織所見では抗癌剤によって起こった皮膚の炎症、毛根・毛幹構造の破壊を軽減した。臨床研究においては、補助化学療法を行う乳癌患者の抗癌剤脱毛に対してリポ酸誘導体の経皮投与は脱毛後の回復を促進する可能性を示した。

臨床応用されている抗癌剤脱毛に対する治療法については、頭皮冷却が一定の効果を示しており、現在乳癌患者に対して推奨される治療として用いられている。ランダム化比較試験において50%以下の脱毛を成功として定義した場合に、頭皮冷却システム使用により脱毛予防成功割合が高いことが示された。しかしながら、その詳細は明らかになっておらず、また頭皮冷却だけでは無脱毛が得られるのは5%程度であり、完全な脱毛予防や回復促進は得られていない。

### 2. 研究の目的

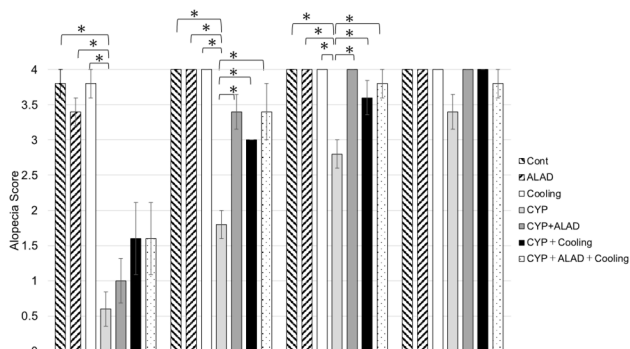
我々の研究の目的は、リポ酸誘導体塗布による抗癌剤脱毛予防関連遺伝子の同定を行い、抗癌剤脱毛予防のメカニズムを解明する。また、頭皮冷却の有用性を検討し、リポ酸誘導体塗布と頭皮冷却療法の併用効果を検討し、最終的には新規抗癌剤脱毛治療法開発を行うことである。

### 3. 研究の方法

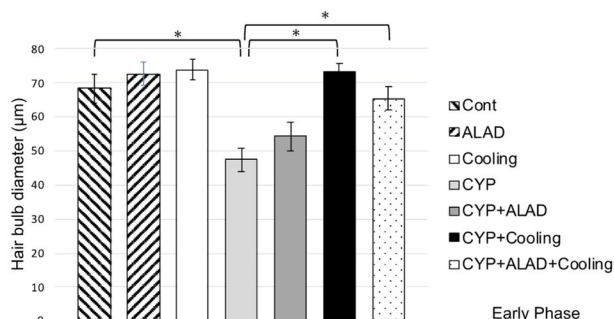
リポ酸誘導体塗布を12日間継続し、各抗癌剤における脱毛予防効果・脱毛回復促進効果を調べる。Micro array法により、網羅的に遺伝子解析を行い、脱毛関連候補遺伝子を検索する。マウス毛乳頭細胞を用いてリポ酸誘導体による候補遺伝子の変動をみる。また、遺伝子の過剰発現およびノックダウンによる変化をみる。

また、頭皮冷却療法、リポ酸誘導体頭皮冷却併用療法の脱毛抑制・回復促進効果を検討する。血管透過性やアポトーシスの程度を評価し、効果を評価する。

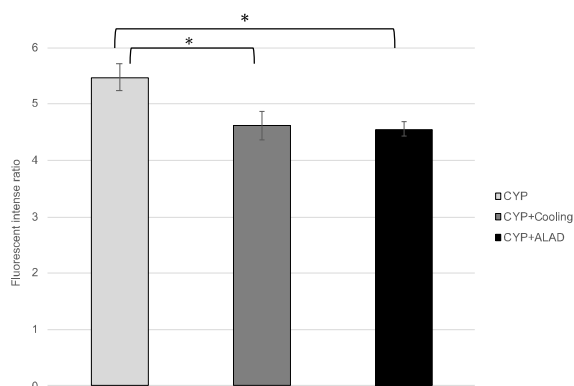
### 4. 研究成果



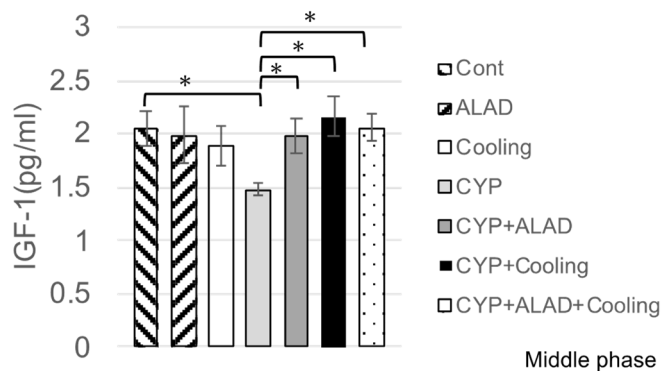
Cont 群、ALAD(リポ酸誘導体塗布)群、Cooling(冷却)群、CYP(抗癌剤シクロフォスファミド投与)群、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群、CYP+ALAD+Cooling 群の7群に分けた。Alopecia score(0-4点、0点が完全に脱毛、4点が完全に生え揃った状態)で1週間ごとに評価した。2週間、3週間でも同様に、Cont 群、ALAD 群、Cooling 群に対して、CYP 群では有意に Alopecia score の低下を認めた。一方で、CYP 群に対して、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群、CYP+ALAD+Cooling 群では Alopecia score の改善を認めた。



抗癌剤投与後 24 時間(early phase)において、毛包径は Cont 群に比べ、CYP 群は有意に短縮を認めた( $P<0.05$ )。一方で、CYP 群に対して、CYP+Cooling 群、CYP+ALAD+Cooling 群では毛包径は有意に短縮を認めなかった。



CYP 群、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群において、二光子顕微鏡を用いて、血管透過性を調べた。TRITC- conjugated 70-kDa dextran、FITC-conjugated 150-kDa dextran を投与したときとそれぞれを合成した画像を示す。Early phase において、血管外部分の輝度(色素の漏れ)を評価すると、CYP 群に比べて、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群では有意に輝度の比の低下を認めた( $p<0.05$ )。つまり、血管外への色素の漏れの減少を認めた。



Early phase では、IGF-1 は各群で有意差は認めなかった。一方で、抗癌剤投与後 1 週間(middle phase)では IGF-1 は Cont 群に比べて、CYP 群では有意に低下を認めた。CYP 群に比べて、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群、CYP+ALAD+Cooling 群では有意に上昇を認めた( $p<0.05$ )。抗癌剤投与後 4 週間(late phase) では IGF-1 は各群で有意差は認めなかった。

今後はアポトーシスの評価、抗癌剤脱毛に関わる遺伝子評価を行なっていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐川 倫子
2. 発表標題 新規 リポ酸誘導体による予防薬の開発と臨床応用に向けて
3. 学会等名 第10回 癌・炎症と抗酸化研究会
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------