

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01031

研究課題名 大規模医療情報データベースを活用した抗がん剤誘発末梢神経障害の新規予防法開発

研究代表者

生田 賢治 (IKUTA, Kenji)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：本研究はオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する新規予防薬候補の探索を目的に行った。遺伝子発現データベースであるGEOおよびLINCS、さらに副作用自発報告データベース(FAERS)を用いたビッグデータ解析により、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防薬候補として脂質異常症改善薬シンバスタチンが抽出された。オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスを用いた解析から、シンバスタチンはオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対して有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

各種がん治療においてキードラッグとなるオキサリプラチンの副作用として頻発する末梢神経障害は、患者の身体的苦痛を増悪し抗がん剤の減量・中止に繋がる副作用であるため、副作用発現に対する予防戦略の確立が喫緊の課題となっている。本研究の結果、ビッグデータ解析により抽出された脂質異常症改善薬シンバスタチンがオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対して有効である可能性が示唆された。薬物動態・製剤情報が熟知されており、安全性が高い既存承認薬の有効性を証明した本研究成果は、迅速に臨床応用できる可能性が高い点で、非常に有意義である。

研究分野：医療薬学

キーワード：オキサリプラチン 末梢神経障害 医療ビッグデータ解析

1. 研究の目的

オキサリプラチンは大腸がんや胃がんなど各種がん治療のキードラッグとして用いられるが、しびれなどの知覚異常を伴うオキサリプラチン誘発末梢神経障害(Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: OIPN)を高頻度で発現する。オキサリプラチン誘発末梢神経障害は、患者の身体的苦痛を増悪し抗がん剤の減量・中止に繋がり患者の予後不良の原因となることも少なくないため、副作用発現に対する予防戦略の確立が喫緊の課題となっている。現在までにオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防法は確立しておらず、漢方製剤などが対処療法として用いられている。基礎研究の領域ではこれまでも神経保護効果が示唆される化合物は多数報告されているが、臨床研究への橋渡しが障壁となり実用化には至っていない。

本研究の目的は、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する新規予防薬の探索とその予防効果の作用機序を明らかにすることによって、オキサリプラチン投与患者に対する末梢神経障害予防薬の開発につながる基礎的知見を集積することである。

2. 研究成果

(1) 遺伝子発現データベースおよび大規模副作用データベースを用いた予防薬抽出

オキサリプラチン誘発末梢神経障害の機序に関する総説論文を調査し、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の抑制または促進に関与する遺伝子を抽出した。遺伝子発現データベースである GEO および LINCS を用いたインシリコ解析により、オキサリプラチン誘発末梢神経障害への関与が報告されている分子(GST, OCT, TRPV1 など)の発現変動を抑制する既存承認薬を網羅的に探索した。LINCS 解析の結果、既存承認薬 23 薬剤が抽出された。

米国有害事象自発報告データベース(FAERS: FDA-Adverse Event Reporting System)には、FDA が収集している有害事象自発報告が収集されている。FAERS に含まれる 7,738,415 件(2007 年 1 月～2017 年 3 月)の有害事象報告を用いて、LINCS 解析により抽出された医薬品のオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する影響を評価した。その結果、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防薬候補として脂質異常症改善薬シンバスタチンが抽出された。

(2)オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスを用いた in vivo 薬効評価

C57BL/6 (オス、9 週齢) に 6 mg/kg のオキサリプラチンを週に 1 回腹腔内投与して作製する末梢神経障害モデルマウスに医療ビッグデータ解析によって抽出された予防薬候補であるシンバスタチンを投与し、von Frey フィラメントの足底触刺激に対する過敏応答及びアセトンテストによる冷感刺激に対する反応性を評価した。

その結果、シンバスタチンはオキサリプラチンによる冷感刺激に対する過敏反応は抑制しなかったが、痛覚過敏の発現を有意に抑制した。

本研究結果から遺伝子発現データベースおよび有害事象自発報告データベースによって抽出されたシンバスタチンがオキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防薬候補になり得ることが示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

| 氏名 | ローマ字氏名 |
|----|--------|
|----|--------|