

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16007

研究課題名（和文）リアルワールドデータの応用による新規化学療法誘発末梢神経障害予防法の確立

研究課題名（英文）Development of a Novel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Prevention Strategy by Applying Real World Data

研究代表者

相澤 風花（AIZAWA, Fuka）

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：80848367

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）：抗がん剤誘発性末梢神経障害は化学療法中断の要因となる有害事象であり、有効な治療法は存在しない。本研究では、医療情報データベースの活用によってHMG-CoA還元酵素阻害剤がオキサリプラチン誘発性末梢神経障害を抑制することを明らかとした。また、マウスモデルを用いた検討から、HMG-CoA還元酵素阻害剤を投与することで機械的痛覚過敏が抑制されることを見出した。今後はモデルマウスの組織解析によって詳細な機序解明に取り組む計画であり、新規抗がん剤誘発性末梢神経治療薬として開発可能であると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤誘発性末梢神経障害は、白金化合物やピンカルカロイド系抗がん剤によって生じる有害事象であり、抗がん剤治療の継続とともに難治性となる。既存の鎮痛薬等では十分な治療効果は得られず、新規治療法の開発が急がれている。がん患者を対象とした有害事象抑制作用に係る臨床研究は倫理的な面からハードルが高い。しかしながら本研究では、臨床データを解析することによって既に使用されている薬剤の中から末梢神経障害治療に応用可能な薬剤を見出すことに成功した。また、行動薬理学的手法から予防・治療効果を証明するに至り、新規抗がん剤誘発性末梢神経障害治療薬として早期に臨床応用化可能なことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is an adverse event that causes chemotherapy discontinuation, and no effective treatment exists. In this study, we found that HMG-CoA reductase inhibitors suppressed oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by using a medical information database. In addition, we discovered that mechanical hyperalgesia was suppressed by HMG-CoA reductase inhibitor administration in a mouse model. We plan to elucidate the mechanism in detail by tissue analysis of the mouse models, and expect that this drug might be developed as a novel drug for chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

研究分野：薬理学

キーワード：抗がん剤誘発性末梢神経障害 オキサリプラチン HMG-CoA還元酵素阻害剤 行動薬理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗がん剤誘発性末梢神経障害 (CIPN) は白金系化合物、ピンカアルカロイド系抗がん剤の使用に伴って生じる有害事象である。発症率は抗がん剤ごとによってさまざまであるが、手足を中心にしびれや疼痛が認められ、重症化すると運動機能障害を呈することから、抗がん剤治療における用量規制因子、中断要因の一つとなっている。抗がん剤による末梢神経障害は、感覚の伝達を担う一次知覚神経の障害と、細胞死を誘導することに起因する。これらは疼痛伝達にも関連する神経系であることから、臨床上疼痛管理を目的として、麻酔薬リドカインなどによる神経ブロックや電位依存性カルシウムチャネルブロッカーが使用されるが、その効果は限定的でありガイドライン上推奨される薬剤はほとんどない。しかしながら、がんの早期発見技術の目覚ましい発展によって、早期より抗がん剤治療を導入される患者は増え、末梢神経障害を発症する患者は年々増加している。以上の背景より、疼痛関連機序によらない新規標的を有した薬剤の導出、および末梢神経障害発現機序の解明は、抗がん剤治療の奏効率上昇と患者の QOL 改善を図るうえで必要不可欠である。これまで行われてきた基礎的検討に基づく合成化合物は、前臨床試験段階における有効性や安全性、詳細な分子機序の証明は難しく、多くが臨床試験でドロップアウトしている。ドロップアウトリスクを低減させるためには、前臨床段階でヒト有効性を推定できる新たなツールが必要であった。

近年、研究代表者らのグループは、大規模医療情報データベースの活用がドラッグリポジショニングに向けた有効な手段となり得ることを示している。実臨床の患者データを匿名化して集積した医療情報データベースは、ヒトに薬剤が投与された記録から、患者の病態や有害事象と薬剤の関連性を解析するために有用なツールであり、これまでに複数の薬剤がオキサリプラチンによる末梢神経障害に対する治療薬となる知見を得ている。

### 2. 研究の目的

先行研究においては、ヒト医療情報データベースから、薬物 有害事象に関連したシグナルを検出するのにとどまり、(1)シンバスタチンがオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の予防効果を示すのか、(2)治療効果を示すのか、有効性を示す場合、(3)どのような機序を介しているのか等その詳細については不明であった。そこで、本研究ではオキサリプラチン誘発性末梢神経障害モデルマウスを作製し、これらの課題について検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) モデルマウスの作製および薬物投与

8週齢の C57BL/6J 系統雄性マウスにオキサリプラチン (6mg/kg) を週 1 回毎、腹腔内投与し、オキサリプラチン誘発性末梢神経障害モデルマウスを作製した。予防効果の評価のため、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンは 0.5% CMC へ懸濁し、オキサリプラチン投与開始日と同日から 1 日 1 回 2 日間反復経口投与した。また、治療効果の評価のため、オキサリプラチン投与 7 日後に機械的痛覚閾値低下が認められたことを確認し、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンを 1 日 1 回 1 4 日間反復経口投与した。

#### (2) オキサリプラチン誘発性末梢神経障害の評価

オキサリプラチン投与直後～数日で生じる冷刺激に対する過敏性は、マウス後肢測定部にアセトンを噴霧した後、30 秒間の逃避行動(足を振る、なめるなど)回数をオキサリプラチン投与前および投与 2 日後に測定し評価した。オキサリプラチン累積投与依存的に生じる機械的痛覚過敏は、オキサリプラチンの投与前および 1 週間ごとに、マウス後肢足底部に 0.16 g から順に複数のタックタイルフィラメントを押し当て、逃避行動を示した最小フィラメントサイズを測定した。

#### (3) グルタチオン-S-転移酵素(GST)阻害剤による影響の検討

GST 阻害剤であるエタクリン酸をシンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンの投与と同時に 1 日 1 回 7 日間腹腔内投与した。投与終了 7 日目の時点における機械的痛覚閾値をタックタイルフィラメントを用いて評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) スタチン系薬剤によるオキサリプラチン誘発性末梢神経障害予防効果

オキサリプラチン誘発性末梢神経障害モデルマウスにおいて、オキサリプラチン投与 2 日目に生じる冷痛覚過敏はいずれのスタチン系薬剤の投与によっても抑制されなかった。一方で、累積投与依存的に生じる機械的痛覚過敏の増悪は、スタチン系薬剤の反復経口投与によって用量依存的に抑制された。

#### (2) スタチン系薬剤によるオキサリプラチン誘発性末梢神経障害治療効果

オキサリプラチン投与後 2 日目において、スタチン系薬剤投与 15 分後の冷痛覚過敏抑制効果

は認められなかった。一方で、オキサリプラチン投与7日目に認められた機械的痛覚過敏の低下は、14日間のスタチン系薬剤の反復経口投与によって有意に抑制された。

### (3) GST 阻害剤によるスタチン系薬剤の慢性末梢神経障害抑制作用に対する影響

先行研究において、シンバスタチンは、オキサリプラチンによって生じる GST の発現パターンと相対的な発現パターンを有する薬剤であることを明らかにしている。GST は神経以外にも豊富に存在する酵素であるが、末梢神経における発現と機能についてはほとんど明らかとなっていない。そこで、GST がスタチンによる末梢神経障害抑制作用に関与するか検討を行った。スタチン系薬剤によるオキサリプラチン誘発性機械的痛覚過敏抑制効果は、エタクリン酸の併用によって有意に抑制された。

以上から、シンバスタチンは GST を介してオキサリプラチン誘発性機械的痛覚過敏を抑制している可能性が示された。また、同種同効薬であるアトルバスタチン、ロスバスタチンも同様の結果を示したことから、本影響はスタチン系薬剤によるクラスエフェクトの可能性もある。スタチン系薬剤は脂質異常症治療薬として汎用されている薬剤であり、安全性に関する情報も十分に蓄積されていることから、今後神経細胞における詳細な保護メカニズムを解明することで、新規末梢神経障害治療薬としての早期臨床応用化が期待される。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Zamami Y, Niimura T, Kawashiri T, Goda M, Naito Y, Fukushima K, Ushio S, Aizawa F, Hamano H, Okada N, Yagi K, Miyata K, Takechi K, Chuma M, Koyama T, Kobayashi D, Shimazoe T, Fujino H, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K.	4. 巻 148
2. 論文標題 Identification of prophylactic drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using big data.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112744-112744
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2022.112744.	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相澤風花, 梶本春奈, 森山大嗣, 新村貴博, 座間味義人, 濱野裕章, 合田光寛, 八木健太, 石澤有紀, 石澤啓介
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤の影響
3. 学会等名 第262回徳島医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fuka Aizawa, Yoshito Zamami, Takahiro Nimura, Mitsuhiro Goda, Kenta Yagi, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 HMG-CoA reductase inhibitor ameliorate oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via GST in peripheral neuron
3. 学会等名 第94回薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相澤風花, 座間味義人, 新村貴博, 川尻雄大, 合田光寛, 八木健太, 中馬真幸, 濱野裕章, 石澤有紀, 櫻田 巧, 桐野 靖, 石澤啓介
2. 発表標題 既存承認薬を活用した化学療法誘発末梢神経障害に対する支持療法の確立
3. 学会等名 第14回緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶本 春奈, 森山 大嗣, 相澤 風花, 新村 貴博, 座間味 義人, 合田 光寛, 八木 健太, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するスタチン系薬剤の予防効果
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶本 春奈, 森山 大嗣, 相澤 風花, 新村 貴博, 座間味 義人, 合田 光寛, 八木 健太, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 FAERS解析を活用したオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防薬の検討
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相澤 風花, 梶本 春奈, 森山 大嗣, 新村 貴博, 合田 光寛, 新田 綾香, 高橋 志門, 濱野 裕章, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 医療ビッグデータを基盤とした迅速かつ安全ながん支持療法の開発
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fuka Aizawa, Haruna Kajimoto, Daishi Moriyama, Ami Okabayashi, Mitsuhiro Goda, Hirofumi Hamano, Kenta Yagi, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Development of Supportive Care for Anticancer Drugs Based on Real World Data; Evaluation of the Therapeutic and Preventive Effects of Statins on Peripheral Neuropathy
3. 学会等名 第95回薬理学会年会
4. 発表年 2022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
---------	---------