

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月11日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010年度～2011年度

課題番号：22659285

研究課題名（和文）化学療法誘起神経障害に対する末梢神経隣接組織に注目した新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of new treatments of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

研究代表者

川股知之（KAWAMATA TOMOYUKI）

信州大学・医学部・准教授

研究者番号：80336388

研究成果の概要（和文）：がん化学療法による末梢神経障害は症状が重篤になった場合には治療中止を余儀なくされるため、患者予後にもかかわる合併症である。そこで、化学療法誘起末梢神経障害の新たな治療法開発を目的に研究を行った。その結果、末梢神経周囲の外套細胞でL-serine合成酵素である3PGDHの発現が低下し、神経細胞へのL-serine供給が低下するため末梢神経障害が起こることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Paclitaxel treatment is often associated with dose-limiting painful peripheral neuropathy and subsequent neuropathic pain that is resistant to standard analgesics. Our results showed that satellite cell-derived L-serine in the DRG plays an important role in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. These findings may lead to novel strategies for the treatment of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	0	1,500,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	390,000	3,190,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：化学療法，末梢神経障害，痛み

1. 研究開始当初の背景

化学療法に伴う末梢神経障害は臨床上克服すべき重要な問題であるにもかかわらず、有効な治療法がないのが現状である。したがって、化学療法に伴う末梢神経障害の機序解明と新たな治療法の開発が急務である。化学療法に伴う末梢神経障害に関する研究については、国内の研究室からの発表・論文は見当たらず、国外では一部のグループによって基礎研究が行われているのみである。化学療法

に伴う末梢神経障害の臨床症状の特徴はいわゆる「グローブ&ストッキング」様の四肢末梢の異常感覚である。これまでの海外グループによる研究成果では、異常感覚形成の機序、そして、“なぜグローブ&ストッキング様症状を呈するのか”を論理的に説明するには至らず、新たな治療法も開発されていない。申請者は予備研究においてパクリタキセル投与により末梢神経隣接組織で産生され知覚神経に供給される神経機能維持に重要な

いくつかの物質発現が低下することを確認している。このデータをもとに“化学療法薬による末梢神経隣接支持組織の機能変化が二次的に知覚神経の変調をきたす”という仮説を立てるに到った。

2. 研究の目的

最近の化学療法の飛躍的な進歩によりがん患者の予後は延長してきている。患者は治療の恩恵を受け一方で、化学療法による副作用との戦いも強いられている。中でも临床上頻用されるタクサン・ビンアルカイド系薬物による末梢神経障害は非常に耐え難い・不快な痛みと異常感覚を呈し、患者のQOLを低下させるとともに、場合によっては治療の中止を余儀なくされる。すなわち、「化学療法に伴う末梢神経障害」は治療継続の規定因子の一つであり、患者の予後に関わる重大な副作用である。しかしながら、現在のところ有効な治療法はない。そこで「化学療法に伴う末梢神経障害」の機序を分子レベルで解明し、それに基づく有効な治療法の確立を研究目的とする。特に、末梢神経支持組織である後根神経節サテライト細胞に注目する。最近の研究で、非必須アミノ酸であるL-serineは神経細胞の成熟、および機能維持に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。そこで、本研究は、L-serineに着目して化学療法誘起末梢神経障害の機序を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

雄性SDラットを使用した。

(1) パクリタキセル誘起末梢神経障害モデルの作成

Bennettらの方法 (Polomano et al. Pain 2001) に従い、雄性SDラット (5週齢) にパクリタキセル 2mg/kg を隔日で4回腹腔内投与して、パクリタキセル誘起末梢神経障害モデルを作成した。対照動物ではパクリタキセルの溶媒 (クレモフォア) のみ投与した。

(2) 行動解析

パクリタキセルまたは溶媒投与開始7, 14, 21, 28, 35, 42日後に行動解析を行った。von Frey filament (4g, 8g, 15g) で足底皮膚を刺激し、逃避頻度を記録した。

(3) 感覚神経伝導速度 (SNCV) 測定

パクリタキセルまたは溶媒投与開始7, 14, 21, 28, 35, 42日後に感覚神経伝導速度測定を行った。測定は、全身麻酔下に尾神経を用いて行った。

(4) L-serine 測定

HPLC法により、脊髄、後根神経節、坐骨神経のL-serine含有量を測定した。

(5) 3PGDH 発現

後根神経節で3PGDHの局在を免疫染色法を用いて調べた。さらに、後根神経節での3PGDH発現の経時的変化について、ウエスタンブロットを用いて調べた。

(6) L-serine 投与

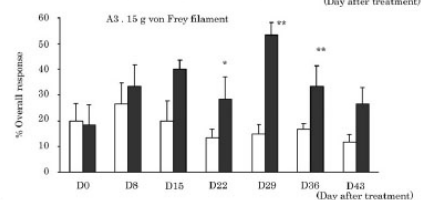
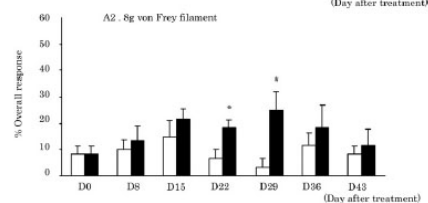
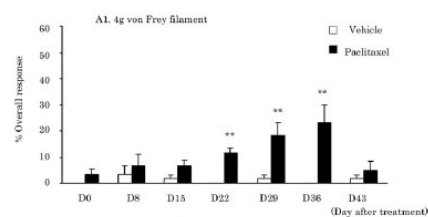
パクリタキセル投与第1日目から投与開始第28日目までL-serineを連日投与し、行動解析、感覚神経伝導速度測定を行った。

4. 研究成果

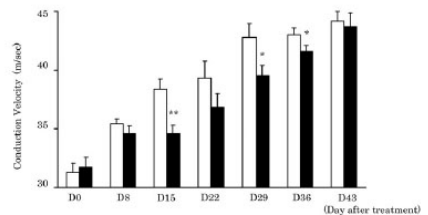
(1) パクリタキセルによる機械刺激感受性亢進と感覚神経伝導速度の低下

パクリタキセル投与開始22日後から36日後までvon Frey filament (4g, 8g, 16g) に対する逃避頻度が増加した。4g von Frey filamentは非侵害刺激であるため、アロディニアが発症したと考えられた。また、15g von Frey filamentは侵害刺激であるため、痛覚過敏が発症したと考えられた。また、尾神経の伝導速度はパクリタキセル投与開始15日後から36日後まで低下した。本研究で測定した感覚伝導速度 (SNCV) は β 線維の伝導速度であるため、 β 線維機能が低下していることが示唆された。

A. Mechanical sensitivity

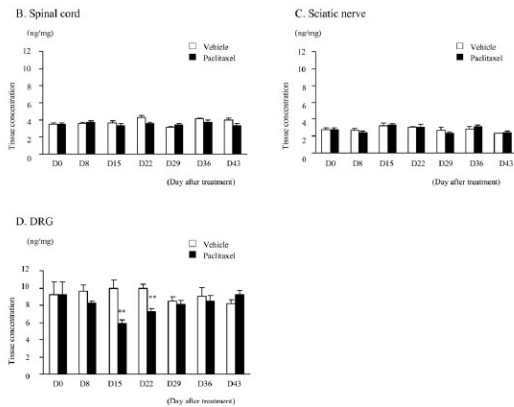


B. SNCV



(2) L-serine 測定

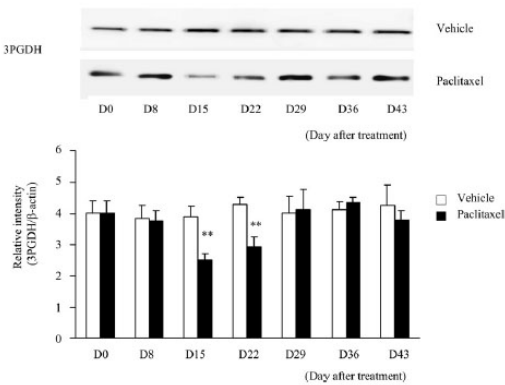
パクリタキセル投与開始 15 日後と 22 日後で後根神経節での L-serine 含有量が低下した。



しかしながら、脊髄と坐骨神経では観察期間中に L-serine 含有量は低下しなかった。

(3) 3PGDH 発現変化

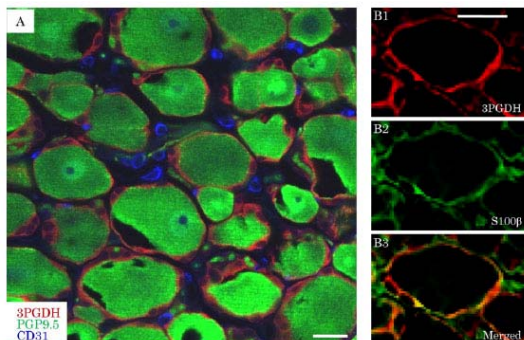
後根神経節で L-serine 含有量の低下が観察されたため、L-serine 合成酵素である 3PGDH の後根神経節での発現を調べた。パクリタキセル投与開始 15 日後と 22 日後で後根神経節での 3PGDH 発現が低下することが明らかとな



った。

(4) 後根神経節での 3PGDH の局在

3PGDH 免疫陽性は神経細胞ではなく神経細胞外周に認められた。3PGDH は外套細胞のマーカーである S100β とオーバーラップしたため、3PGDH は外套細胞に特異的に発現しているこ

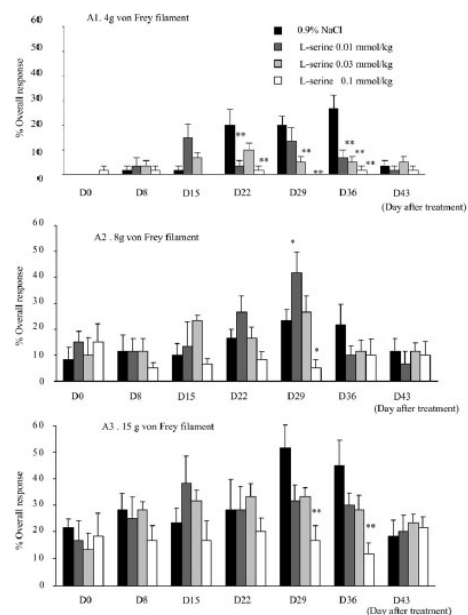


とが明らかとなった。

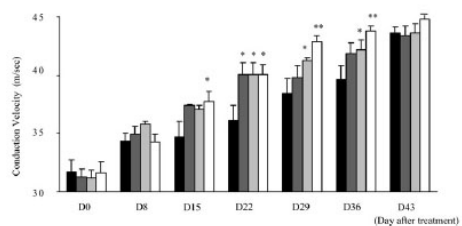
(5) L-serine 投与の効果

以上により、L-serine は神経細胞自らは合成できず、外套細胞からその供給を受けていることが明らかとなった。パクリタキセルは外套細胞での 3PGDH 発現を低下させ、外套細胞から神経細胞への L-serine 供給を低下させ、知覚異常、伝導速度遅延が起こることが明らかとなった。そこで、L-serine 投与が知覚異常、知覚神経伝導遅延を改善するか、調べた。各種濃度 L-serine はパクリタキセル投与前日から 28 日間 1 日 1 回投与した。その結果、特に 4g von Frey filament に対する反応性の亢進を改善することが明らかとなった。また、尾神経の伝導速度遅延を改善することが明らかとなった。したがって、L-serine 投与はパクリタキセル誘起神経障害を改善する

A. Mechanical sensitivity



B. SNCV



ことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Kiya T, Kawamata T, Namiki A, Yamakage M: Role of satellite cell-derived L-serine in the dorsal root ganglion in paclitaxel-induced painful peripheral

- neuropathy. *Neuroscience* 2011;174:190-199 【査読有】
2. Ikeno S, Nagano M, Tanaka S, Nishimura C, Kawamata T, Kawamata M. Gastric tube insertion under visual control with the use of the Pentax-AWS®. *J Anesth* 2011;25:475-476 【査読有】
 3. Kawamata T, Niiyama Y, Yamamoto J, Furuse S: Reduction of bone cancer pain by CB1 activation and TRPV1 inhibition. *J Anesth* 2010;24:328-332. 【査読有】
 4. Yanagisawa Y, Furue H, Kawamata T, Uta D, Yamamoto J, Furuse S, Katafuchi T, Imoto K, Iwamoto Y, Yoshimura M: Bone cancer induces a unique central sensitization through synaptic changes in a wide area of the spinal cord. *Mol Pain* 2010; 6: 38 【査読有】
 5. Liang J, Kawamata T, Ji W: Molecular signaling of pruritus induced by endothelin-1 in mice. *Exp Biol Med* 2010; 235: 1300-5 【査読有】
 6. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata T, Kawamata M, Yamakage M: Effects of atropine and pralidoxime on neuronal actions of paraoxon in rat hippocampal slices. *Neurosci Res* 2010; 68: 276-84 【査読有】
- [学会発表] (計 12 件)
1. Ishida K, Kawamata T, Shindo T, Ishida T, Kawamata M: aCGRP is involved in inflammation- but not incision-induced thermal hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 2. Ide S, Kawamata T, Shimizu F, Mochidome M, Kawamata M: Involvement of phospholipaseCb and TRPV1 in inflammation-induced thermal hyperalgesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 3. Tanaka H, Kawamata T, Sugiyama D, Ichino T, Kawamata M: Behavioral characterization of a newly developed model of postoperative pain after laparotomy. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 4. Sakamoto A, Tanaka S, Kawamata T, Tsukahara Y, Kawamata M: A low concentration of levobupivacaine has a potent differential sensory blocking property. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 5. Yamamoto K, Kawamata T, Ishida K, Sakamoto A, Kawamata M: TRPV1 and TRPV2 are expressed in primary afferent neurons innervating bone marrow. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 6. Mochiduki N, Kawamata T, Tanaka S, Kawamata M: Possible involvement of monoaminergic control of motoneurons in mechanically compressed spinal cord injury-induced spasticity. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011. 10. 15-19
 7. Mochidome M, Kawamata T, Imai E, Urasawa M, Kawamata M: Effects of nail polish of different colors on SpHb

- determined by MASIMO Radical-7. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
8. Imai E, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Relationship between differential distribution of blood flow to blocked or unblocked areas and the extent of the sensory block. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 9. Hishinuma N, Ide S, Tanaka S, Kawamata T, Kawamata M: Comparison of cardiac output measured by Three-dimensional transesophageal echocardiography with that by continuous thermodilution. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Chicago, USA, 2011.10.15-19
 10. Fuseya S, Kawamata T, Imai E, Urasawa S, Kawamata M. QX314 selectively reduces ongoing pain but not movement-evoked pain in a murine model of bone cancer pain. Kawamata T, Ide S, Shimizu F, Fuseya S, Kawamata M: Gq-Coupled Receptors Sensitize TRPV1 through PLC β 3 Activation in Peripheral Nociceptive Neurons. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
 11. Kawamata T, Mochizuki N, Furuse S, Tanaka H, Kawamata M: Analgesic Tolerance by Repeated Activation of Spinal Cannabinoid Receptor 1 in Bone Cancer Pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
 12. Kawamata T, Fuseya S, Furuse S, Yamamoto K, Kawamata M: Spinal NMDA Receptor Is Involved in Bone Cancer-Induced Ongoing Pain but Not Movement-Evoked Pain. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, USA, 2010.10.16-20
- [図書] (計9件)
1. 川股知之. 非定型頭痛. For Professional Anesthesiologists 神経障害性疼痛. 真下 節編. 克誠堂出版, 東京. p 187-192, 2011.
 2. 川股知之. 悪心・嘔吐. 支持・緩和薬物療法マスター がん治療の副作用対策. 江口研二, 相羽恵介, 門田和気, 高野利実編. 株式会社メディカルビュー社, 東京. Pp127-130, 2011
 3. 川股知之: 抗不整脈薬. For Professional Anesthesiologists 癌性疼痛. 花岡一雄編. 東京, 克誠堂出版, 2010, pp.174-177.
 4. 高橋稔之, 川股知之: オピオイドローテーションとは. がん看護別冊 今日からできる緩和ケア. 小山富美子, 山下めぐみ, 服部政治編. 東京, 南江堂, 2010, pp170-173.
 5. 川股知之: がん性疼痛. ペインクリニック別冊 がん疼痛管理に必要な知識. 小川節郎編. 東京, 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2010, pps14-s25
 6. 川股知之: 8節 脊髄腔内i. t. PGF2 投与モデル. 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム. 東京, 技術情報協会, 2010.
 7. 川股知之: 9節 腰部脊柱管狭窄モデル. 慢性疼痛治療における有効な薬剤選定と治療薬開発のパラダイム. 東京, 技

術情報協会, 2010.

8. 川股知之: 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 非ステロイド性抗炎症薬を長期に内服している. 麻酔科トラブルシューティングA to Z. 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣編. 東京, 文光堂, 2010, pp264-265.
9. 川股知之: 第1部 術前. IX章 中枢・末梢神経系. 長期にopioidを内服している. 麻酔科トラブルシューティングA to Z. 高崎真弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣編. 東京, 文光堂, 2010, pp266-267.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: L-セリンを含有する末梢神経障害の予防・治療剤

発明者: 川股知之, 木谷友洋

権利者: 札幌医科大学

種類: PCT

番号: JP2011/001303

出願年月日: 2011年3月4日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川股 知之 (KAWAMATA TOMOYUKI)

信州大学・医学部・准教授

研究者番号: 80336388