

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号： 16101  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2022～2022  
課題番号： 22H04284  
研究課題名 シンバスタチンによるオキサリプラチン誘発末梢神経障害予防効果のメカニズム解明

## 研究代表者

高橋 志門 (TAKAHASHI, Shimon)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：これまでに、オキサリプラチンによる慢性期神経障害の発現抑制にシンバスタチンが有効であることを見出している。本研究では、創薬支援AIを用いたシンバスタチンの作用標的および関連シグナルの探索、臨床応用化を見据えたシンバスタチン併用時の抗腫瘍効果に及ぼす影響について検討した。その結果、シンバスタチンによる抗がん剤誘発性末梢神経障害抑制メカニズムにおけるGlutathione-S-transferaseを介したシグナル伝達機構には細胞特異性が存在する可能性を明らかにした。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

オキサリプラチンは、大腸がんや胃がんのキードラッグとして汎用される。その一方、オキサリプラチン誘発末梢神経障害が高頻度に発現し、患者のQuality of Lifeを著しく低下させることが課題となっている。しかしながら、世界的にも本領域を根本的に改善する薬剤は未だなく、患者のがん化学療法の継続にも問題をきたしている。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る慢性期神経障害の発現抑制に有効であることを見出している。本研究では臨床応用化を見据えたシンバスタチン併用時の抗腫瘍効果に及ぼす影響について検討しており、新規支持療法薬として期待される。

研究分野： 医療薬学

キーワード： 抗がん剤誘発性末梢神経障害 創薬支援AI ドラッグリポジショニング

## 1. 研究の目的

第3世代の白金系抗がん剤であるオキサリプラチンは、大腸がんや胃がんのキードラッグとして汎用される。その一方、投与後すぐに認められる急性末梢神経障害と、継続投与によるオキサリプラチンの蓄積が原因となる慢性末梢神経障害が高頻度に発現し、患者の Quality of Life を著しく低下させることが課題となっている。しかしながら、世界的にも本領域を根本的に改善する薬剤は未だなく、患者のがん化学療法の継続にも問題をきたしている。

抗がん剤治療に伴う支持療法薬開発には、(1)体力・免疫機能が低下しているがん患者に対して重篤な副作用を示さないもの、(2)がん化学療法の効果を抑制しないもの、(3)昨今の医療情勢を鑑み薬剤費の負担を軽減するものが望まれている。

先行研究において、脂質異常症治療薬であるシンバスタチンはオキサリプラチン誘発性末梢神経障害モデルマウスの慢性末梢神経障害を改善すること、その作用メカニズムには酸化還元反応に関わる Glutathione-S-transferase が関与していることを明らかにした。シンバスタチンは既に脂質異常症治療薬として臨床で幅広く用いられ、副作用情報やその対応策が集積されており、薬価も比較的安価であることから、抗がん剤誘発性末梢神経障害に対する新規支持療法薬となる可能性がある。本研究では、データベースによる Pathway 予測、臨床応用化を見据えたシンバスタチンによるオキサリプラチンの抗腫瘍効果に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

## 2. 研究成果

創薬支援 AI である CascadeEye を用いて、抗がん剤誘発性末梢神経障害に関連する Causal genes および Responding genes の網羅的探索並びに各遺伝子の関連性について予測した。Glutathione-S-transferase はこれまでに複数のサブクラスがあることが報告されているが、Pathway 解析より、抗がん剤誘発性末梢神経障害においては、うち4種類の関連性が高いこと、2つは原因性因子、2つは応答性因子であることを見出した。また、抗がん剤誘発性末梢神経障害の病態に関連する Causal genes および Responding genes 計310遺伝子を抽出した。抽出された各遺伝子に対して相互関連性を検討したところ、605の関連性の存在が明らかになった。特に関連性の高い因子として5つ(IL1B-IL6, IL6-CXCL8, VCAN-CCL8, TGFB1-IFNG, NEDD4L-TGFB1)が見出された。これら遺伝子の上流には Glutathione-S-transferase が存在することから、オキサリプラチン誘発性末梢神経障害抑制に関わるシンバスタチンの細胞内シグナルの下流にはこれらが関与している可能性が考えられた。

また、Glutathione-S-transferase は薬物代謝酵素としても知られ、多様な細胞に存在する。そのため、オキサリプラチンを投与したマウスの血液・神経組織中の濃度、がん細胞株の生存率を評価することでオキサリプラチンの抗腫瘍効果に及ぼす影響について検討した。オキサリプラチン単独群におけるオキサリプラチンの血中および神経組織中濃度はシンバスタチンを併

用しても変化しなかった。また、オキサリプラチンによって誘発したヒト大腸がんおよび胃がん細胞株の細胞死はシンバスタチンを共処理しても抑制されなかった。

以上から、シンバスタチンによる抗がん剤誘発性末梢神経障害抑制メカニズムにおける Glutathione-S-transferase を介したシグナル伝達機構には細胞特異性が存在する可能性を明らかにした。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3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、岡林亜美、森山大嗣、園田悠平、高橋志門、新村貴博、合田光寛、座間味義人、吉岡俊彦、八木健太、石澤有紀、石澤啓介
2. 発表標題 臨床薬理の視点で実践する創薬研究:抗がん剤有害事象をターゲットとしたトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fuka Aizawa, Ami Okabayashi, Daishi Moriyama, Yuhei Sonoda, Shimon Takahashi, Mitsuhiro Goda, Kenta Yagi, Takahiro Niimura, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa.
2. 発表標題 Possibilities of statin in oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy.
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相澤風花、岡林亜美、森山大嗣、園田悠平、高橋志門、新田綾香、合田光寛、八木健太、新村貴博、座間味義人、石澤有紀、石澤啓介
2. 発表標題 スタチンのpleiotropic effects:抗がん剤誘発性末梢神経障害抑制作用の検討
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

〔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