

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：15301

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04345

研究課題名 NTRK融合遺伝子標的抗がん剤エヌトレクチニブ誘発精神障害に対する抑肝散の効果

研究代表者

岩田 直大 (Iwata, Naohiro)

岡山大学・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：トロポミオシン受容体キナーゼ融合タンパク標的新規抗がん剤エヌトレクチニブ誘発認知機能障害に対する抑肝散の効果を評価した。5週齢ICR雄性マウスにエヌトレクチニブを2週間投与し、最終投与1時間後にY字型迷路試験を行った。同時に抑肝散も2週間投与した。エヌトレクチニブ投与によりマウスの自発的交替行動率は有意に低下し、抑肝散を併用することで自発的交替行動率の低下は抑制された。エヌトレクチニブは、Y字型迷路試験において空間認知障害を誘発することが示唆され、抑肝散と併用することによって、誘発される空間認知障害を改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規抗がん剤エヌトレクチニブはNTRK融合遺伝子陽性固形がんに有効であり、がんゲノム医療が発展した昨今において重要な薬物である一方で、約3割もの患者でがん治療による精神障害（ケモブレイン）が生じ、それに伴った認知機能の低下により、治療の中断を余儀なくされる。この問題に対し、本研究ではケモブレインモデルマウスを世界で初めて作製し、漢方薬の抑肝散がケモブレインの予防に有効であることを見出した。本研究成果は、エヌトレクチニブ投与後のマウスの空間認知障害に対する漢方薬の影響を評価したものであり、ケモブレインの予防法の確立に向けた基盤データを提供するものである。

研究分野：医療薬学

キーワード：抑肝散 漢方薬 エヌトレクチニブ 抗がん剤誘発精神機能障害 Y字型迷路試験 空間認知障害 がんゲノム医療 行動薬理学

1. 研究の目的

がん治療において遺伝子変異をターゲットとするがんゲノム医療が発展し、がん種横断的に使用が認められる新たな抗がん剤であるエヌトレクチニブが注目されている。このエヌトレクチニブはトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)融合タンパクを標的に抗腫瘍効果を示す一方で、エヌトレクチニブ服用患者では認知機能障害の発生率が高いことが臨床で大きな問題となっている。これはエヌトレクチニブが TRK ファミリーのうち細胞増殖作用を示す TRK 融合タンパクだけでなく、精神機能に関与する TRK-B にも非特異的に結合することが原因にあげられる。現在、日常臨床で使用される抑肝散は、TRK-B の特異的リガンドとなる BDNF の増加作用を持つことが報告され、エヌトレクチニブに対する TRK-B 拮抗作用が期待できる。本研究ではエヌトレクチニブ誘発精神機能障害に対する抑肝散の効果について明らかにする。

2. 研究成果

本研究では、行動薬理学的手法により、(1) エヌトレクチニブによる空間認知機能障害を検討し、その後、(2) 抑肝散によるエヌトレクチニブ誘発空間認知機能障害に対する効果を評価した。

(1) エヌトレクチニブによる空間認知機能障害の検討

5 週齢 ICR 雄性マウスにエヌトレクチニブ(30 mg/kg/day, p. o.)を①1 週間および②2 週間投与し、最終投与 1 時間後に認知機能を評価する Y 字型迷路試験を行った。陽性対照群として、スコポラミン(1 mg/kg, i. p.)を Y 字型迷路試験開始 30 分前に投与した。

①エヌトレクチニブ 1 週間投与による影響

Y 字型迷路試験における各自発的交替行動率は、コントロール群は $65.0 \pm 2.3\%$ 、スコポラミン群は $45.6 \pm 1.7\%$ 、エヌトレクチニブ群は $56.3 \pm 2.5\%$ であった。エヌトレクチニブ群の自発的交替行動率は、スコポラミン群と同様に、コントロール群に対して有意に低下した。(図 1)

②エヌトレクチニブ 2 週間投与による影響

Y 字型迷路試験における各自発的交替行動率は、コントロール群は $69.2 \pm 1.6\%$ 、スコポラミン群は $48.4 \pm 3.3\%$ 、エヌトレクチニブ群は $56.2 \pm 2.4\%$ であった。エヌトレクチニブ群の自発的交替行動率は、スコポラミン群と同程度に、コントロール群に対して有意に低下した。(図 2)

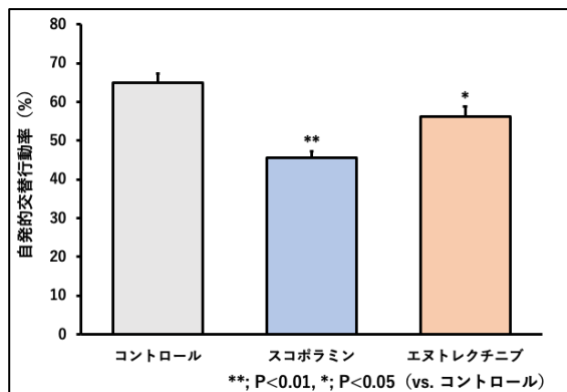


図1. 自発的交替行動率に及ぼすエヌトレクチニブ1週間投与の影響

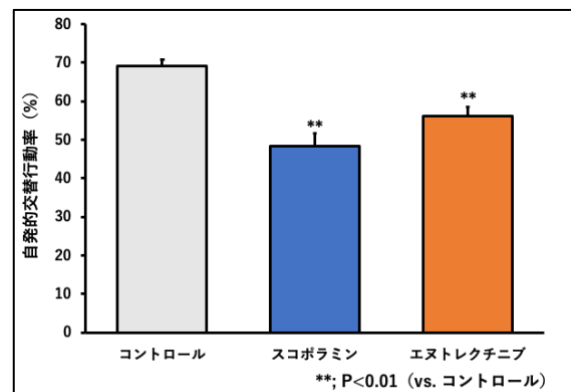
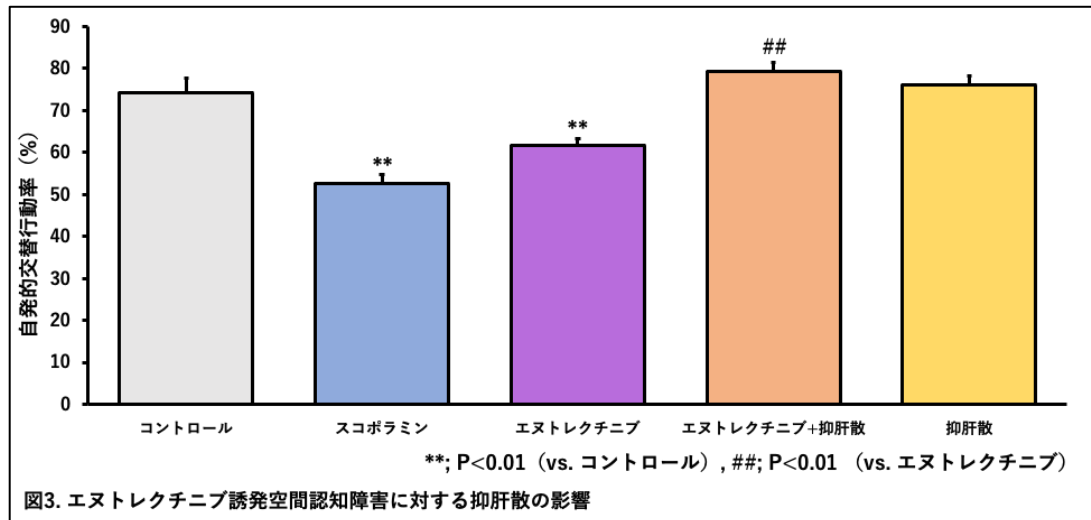


図2. 自発的交替行動率に及ぼすエヌトレクチニブ2週間投与の影響

(2) 抑肝散によるエヌトレクチニブ誘発空間認知機能障害に対する効果

Y字型迷路試験における各自発的交替行動率は、コントロール群は $74.2 \pm 3.4\%$ 、スコポラミン群は $52.6 \pm 2.1\%$ 、エヌトレクチニブ群は $61.6 \pm 1.7\%$ 、エヌトレクチニブ+抑肝散併用群は $79.3 \pm 2.1\%$ 、抑肝散単独群は $76.1 \pm 2.2\%$ であった。エヌトレクチニブ群の自発的交替行動率は、スコポラミン群と同様、コントロール群に対して有意に低下した。エヌトレクチニブ+抑肝散併用群の自発的交替行動率は、エヌトレクチニブ群に対して有意に増加した。(図3)



エヌトレクチニブは、添付文書上、認知障害の発生率が27.4%となっている。今回、行動薬理学的手法を用いて、エヌトレクチニブによる空間認知障害を初めて評価し、それに対する抑肝散の効果の検討を行った。エヌトレクチニブは、Y字型迷路試験において空間認知障害を誘発することが示唆され、抑肝散と併用することによって、誘発される空間認知障害を改善することが示唆された。以上のことから、抑肝散はエヌトレクチニブによって誘発される認知機能障害に対して有効な予防薬になり得ることを明らかにした。

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
----	--------