

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15292

研究課題名（和文）MDB活用による抗がん剤誘発性末梢神経障害予防薬の確立

研究課題名（英文）Establishment of preventive agents for chemotherapy-induced peripheral neuropathy by applying medical 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） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：HMG-CoA還元酵素阻害剤(HRI)は脂質是正作用に加え、オキサリプラチンまたはパクリタキセルとの併用で末梢神経障害発現を抑制することが示された。さらに、glutathione transferase (GST) シグナルの活性化がHRIによる改善作用に重要であることが示唆された。くわえて、AIを活用したPathway解析においてGSTは抗がん剤誘発性末梢神経障害の原因・介在因子として機能し、サイトカインの発現および活性化調節を担う可能性が示された。これらの結果はHRI-GSTシグナル機構の解明が抗がん剤誘発性末梢神経障害発現メカニズム同定に繋がることを示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん化学療法において、抗がん剤誘発性末梢神経障害は依然として有効な支持療法薬の確立に時間を要している有害事象であり患者数は増加の一途を辿っている。本研究は複数の抗がん剤誘発性末梢神経障害に対し、既存薬剤が治療薬となり得るエビデンスを見出し、メカニズムに関連する因子としてGSTの関与を示した。本成果は、がん化学療法における支持療法として既存薬剤併用が有効である可能性を示すことにくわえ、そのメカニズム解明が臨床に則した支持療法の確立を加速させる重要な知見であることを示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：Our results showed that HMG-CoA reductase inhibitors (HRI) inhibited the development of peripheral neuropathy with the combination of oxaliplatin or paclitaxel. Furthermore, activation of glutathione transferase (GST) signaling is important for the ameliorative effect of HRI. AI-based pathway analysis indicated that GST might function as a cause and mediator of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, and regulating cytokine expression and activation. These results suggest that elucidation of the HRI-GST signaling might lead to the identification of the mechanism of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

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 抗がん剤支持療法 HMG-CoA還元酵素阻害剤 glutathione transferase  
医療データ AI創薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

がん化学療法で生じる種々の有害事象への支持療法は抗がん剤治療を安全かつ効率的に進めるために重要である。しかしながら抗がん剤誘発性末梢神経障害のように依然として有効な支持療法に乏しい有害事象も存在する。抗がん剤が末梢神経系を障害すると四肢末端のしびれや痛みなどの感覚異常や運動機能障害が生じるため、患者の QoL は著しく低下する。また、これらの症状は抗がん剤投与の中止や休薬によって一部改善することがあるため、計画的ながん化学療法の中断も行われる。しかし昨今、末梢神経障害発現に伴うがん化学療法の中断や変更が患者の生命予後に悪影響を及ぼすことが指摘されている。抗がん剤誘発性末梢神経障害は発症頻度が抗がん剤によって異なるものの、殺細胞性抗がん剤から分子標的薬など幅広い抗がん剤によって生じるが、実際のがん化学療法は作用機序の異なる複数の抗がん剤を組み合わせ投与するため、神経障害発現の詳細な過程は未だ不明な点が多く、有効な薬剤の開発には時間を要している。よって、効率的かつ迅速な医薬品開発と各抗がん剤による神経障害発現メカニズムの解明はがん化学療法の治療成績および安全性の向上において急務である。

ヒトの医療情報を活用し臨床使用されている薬剤から新規薬理作用を探索し再利用するドラッグリポジショニングは迅速な医薬品開発に加え、作用機序を究明することで臨床症状に則した病態発現のカギとなる分子や経路を見出すことができる。これまでに、医療情報解析から脂質異常症治療薬として用いられる HMG-CoA 還元酵素阻害剤に抗がん剤オキサリプラチンによる末梢神経障害を抑制し得るシグナルを検出し、モデルマウスを用いた検討から機械的アロディニアの発現抑制および治療が可能であることを見出している。

## 2. 研究の目的

先行研究では白金系抗がん剤であるオキサリプラチンのみでの検討にとどまり、(1) HMG-CoA 還元酵素阻害剤はその他の抗がん剤による末梢神経障害の発現抑制・治療に有効であるか、(2) 抗腫瘍作用に悪影響を及ぼすのか、(3) 末梢神経障害抑制作用に係る分子はオキサリプラチンと同様であるかについては不明であった。本研究では、神経障害の発現機序が異なるとされるタキサン系抗がん剤 パクリタキセルにも着目し、基礎実験・AI パスウェイ解析・医療データベースを組み合わせることでこれらの課題について検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) パクリタキセル誘発性末梢神経障害モデルマウスの作製と神経障害評価

8 週齢の C57BL/6J 系統雄性マウスにパクリタキセル(5mg/kg, i.p.)を週 2 回(day1, day2)を 1 クールとして投与した。HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン,各 10mg/kg) および vehicle はパクリタキセル投与開始と同日または 2 クール目開始日から 1 日 1 回反復経口投与した。温度感覚異常およびアロディニアはアセトンテストおよび von Frey test によって 1 週間おきに評価した。また、ヒトにおいて認められる神経障害への影響は JMDC Claim database を用いて HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有無による神経障害発現率について解析した。

### (2) in vitro 条件下における抗腫瘍効果の解析

両抗がん剤が適応を有するがん種の細胞株(胃:MKN-1、大腸:HCT116 細胞、乳:MCF-7 細胞、肺:A549 細胞)を  $5 \times 10^3$  cells/well となるよう播種し、各抗がん剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を共処理し、24 時間後における細胞生存率を WST-8 法によって検討した。

### (3) パクリタキセル誘発性末梢神経障害抑制に関与する分子の探索

Glutathione transferase(GST)阻害剤である etacrynic acid を HMG-CoA 還元酵素阻害剤と共に 1 日 1 回 1 週間反復腹腔内投与し、von Frey test にてアロディニアの変化を検討した。GST 下流に存在する関連分子およびシグナル伝達経路の解析は Cascade Eye®を使用した。

## 4. 研究成果

### (1) パクリタキセル誘発性末梢神経障害モデルマウスとヒトにおける有効性の検討

パクリタキセル投与によって day7 より冷刺激応答過敏ならびにアロディニアの発現が認められた。またこれらの行動変化はパクリタキセルの累積投与量依存的に悪化した。パクリタキセル投与群において生じた冷刺激応答過敏は各 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用によって抑制傾向を示したが有意な変化は認められなかった。一方、パクリタキセル投与群のアロディニア発現は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用によって抑制され、アロディニア発現が確認された 2 クール目開始時に併用した場合においてもアロディニアの有意な改善が認められた。

JMDC Claim database(解析期間: 2005 年 1 月-2020 年 12 月)において、抗がん剤としてオキサリプラチンおよびパクリタキセルを投与された症例を抽出し、神経障害発現に影響を及ぼす鑑別疾患の既往歴や薬剤投与歴などでクリーニングした。抽出された 12,457 件について HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用の有無による神経障害の発現を検討したところ、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による神経障害の悪化は認められなかった(非併用群 28.2% vs 併用群 28.5%)。この変化は抗

がん剤の種別では同様の結果を示したが、性差の影響を検討したところ、パクリタキセルを使用した男性においては有意ではないものの、神経障害の発現が減少する傾向が認められた。

### (2) オキサリプラチンおよびパクリタキセルによる抗腫瘍効果に及ぼす影響

MNK-1 および HCT116 細胞において、オキサリプラチン単独処理は用量依存的かつ有意な細胞生存率低下を誘導した。また各 HMG-CoA 還元酵素阻害剤を共処理した場合においてもオキサリプラチン単独処理と同様の細胞生存率を示した。さらに、MCF-7 および A549 細胞において、パクリタキセル単独処理は用量依存的かつ有意な細胞生存率の低下を示し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を共処理した場合においても細胞生存率の上昇は認められなかった。

### (3) パクリタキセル誘発性末梢神経障害抑制への GST 阻害の影響および下流因子の推定

パクリタキセル誘発性末梢神経障害モデルマウスに対し、パクリタキセルと同日から各 HMG-CoA 還元酵素阻害剤と etacrynic acid をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復投与した。Day7 においてパクリタキセル単独群ではアロディニアが生じたが、各 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与によって抑制された。さらに、HMG-CoA 還元酵素阻害剤によるアロディニア抑制作用は etacrynic acid の併用によって完全に消失した。これらの結果はオキサリプラチン誘発性モデルマウスと同様であったことから、GST を介したシグナルが両抗がん剤に重要であることが考えられ、Cascade Eye ®を用いて抗がん剤誘発性末梢神経障害に関連する分子を抽出し、数理的計算ならびに AI による Pathway 解析を実施した。GST には複数のサブクラスが存在するが、抗がん剤誘発性末梢神経障害では GSTM、GSTP、GSTT が原因分子あるいは介在分子として機能していることが明らかとなった。またその下流は炎症性サイトカインやケモカインおよびその受容体の発現および活性化調節に係ることが示唆された。

以上から、HMG-CoA 還元酵素阻害剤はオキサリプラチンのみならず、パクリタキセルによる末梢神経障害に有効であり、クラスエフェクトが存在することが示された。また、その抑制作用発現には GST を介した炎症応答シグナルの抑制が関与している可能性が示され、脂質異常是正作用に依らない新規薬理作用を有することが明らかになった。ヒトの臨床病態においても神経障害の増悪への関与が低いと考えられ、HMG-CoA 還元酵素阻害剤ががん化学療法における新規支持療法薬となる知見を示した。また、今後 HMG-CoA 還元酵素阻害剤-GST-炎症性サイトカイン・ケモカインの関連性ならびに詳細な作用部位を明らかにすることで抗がん剤誘発性末梢神経障害への新規治療薬標的を提案するのみに限らず、早期発見につながるバイオマーカーの導出に繋がることを期待される。

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 0件）

1. 著者名 Zamami Y, Niimura T, Kawashiri T, Goda M, Naito Y, Fukushima K, Ushio K, Aizawa F, Hamano F, Okada N, Yagi K, Miyata K, Takechi K, Masayuki Chuma 9, 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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2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, 八木健太, 合田光寛, 新田綾香, 新村貴博, 石澤有紀, 石澤啓介
2. 発表標題 Pharmacist-Scientistが目指すDry&Wet研究によるエビデンスの創出
3. 学会等名 第15回日本緩和医療薬学会年会 年会企画シンポジウム1（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相澤 風花, 岡林 亜美, 森山 大嗣, 藺田 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

1. 発表者名 相澤 風花, 岡林 亜美, 森山 大嗣, 藺田 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 シンポジウム55
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 statins in oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy.
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 相澤風花, 八木健太, 新村貴博, 合田光寛, 座間味義人, 石澤有紀, 石澤啓介
2. 発表標題 データサイエンス×基礎によるCIPN支持療法薬の創出
3. 学会等名 痛み研究会2022 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 相澤風花, 岡林亜美, 森山大嗣, 八木健太, 合田光寛, 新田綾香, 新村貴博, 石澤有紀, 石澤啓介
2. 発表標題 抗がん剤誘発性末梢神経障害克服に向けたスタチン系薬剤による有効性検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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
---------	---------