

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K08935

研究課題名(和文) 鍼による化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)の予防メカニズム

研究課題名(英文) Mechanism of acupuncture effect on chemotherapy-induced peripheral neuropathy

研究代表者

石川 慎太郎 (Ishikawa, Shintaro)

昭和大学・歯学部・兼任講師

研究者番号：70439355

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)：乳ガンや卵巣ガンにおける化学療法(薬物療法)はなくてはならない大きな治療の柱である。パクリタキセル(PTX)などのタキサン系抗癌剤では、手足のしびれをはじめとするアロディニア様の末梢神経障害が高頻度に副作用として現れることが問題視され、有効な治療法の確立が望まれている。そこでPTX投与を用いて化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)モデルを作製し、鎮痛効果が期待される鍼刺激を用いてCIPN症状への影響を検討した。ラットにおいてPTX投与で見られるアロディニアによる逃避行動は、PTX投与と並行して鍼刺激をおこなうことで、末梢微小循環の改善により末梢神経障害を予防する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の医療機関における鍼灸治療の導入が進む中で、鍼灸治療の疼痛に対する臨床応用が盛んに行われている。しかしながらCIPNに対する鍼刺激の効果に関しては議論されることは皆無であった。本研究テーマであるCIPNに対する鍼刺激の応用について基礎的な立場からその成果を研究期間中に、国内外の学会(日本生理学会、日本東洋医学会、全日本鍼灸学会、国際疼痛学会ならびに国際自律神経学会)、またメディアを通じて発信する機会を得た。所属機関での臨床応用に関する検討はできなかったものの、本研究の成果にもとづき他研究機関でのCIPNに対する鍼治療の検討がなされることが散見されており一定の社会的意義があったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Paclitaxel (PTX) is a mitotic inhibitor used in cancer chemotherapy, however, it causes chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). It is known that the pathogenic basis of CIPN involves peripheral microvascular damage. However, there is limited evidence of the effect of these alternative therapies on CIPN. Therefore, we tested the influence of electro-ACU with PTX-CIPN model rats.

In the PTX group, occurrence of mechanical allodynia and appearance of astrocytes were recognized, but ACU-PTX group did not show these changes. Additionally, the DRG of PTX group showed decreased mRNA expression of vascular endothelial growth factor and neuronal NOS in comparison with the control and ACU-PTX group.

Our study indicates that applying ACU relieves PTX-CIPN by suppressing the astrocytes in the dorsal horn of spinal cord. These results suggest that acupuncture stimulation prevents CIPN through the neuroprotection on improvement peripheral microvascular.

研究分野：代替医療

キーワード：化学療法誘発性末梢神経障害 鍼 神経科学 予防

## 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する治療の柱は、手術・化学療法・放射線治療である。特に、乳ガンや卵巣ガンにおける化学療法(薬物療法)は、なくてはならない大きな治療の柱である。抗癌剤による副作用には、悪心・嘔吐、消化器症状(口内炎・下痢)、倦怠感、アレルギー、神経症状などの自覚的副作用と、骨髄抑制などの他覚的副作用がある。

抗癌剤の一つであるパクリタキセル(タキソール)は、微小管に作用して腫瘍細胞の分裂を止めることにより、癌の進行を抑制する。しかし微小管は、腫瘍細胞に限局せず存在することから、微小管の障害は神経細胞における重合や脱重合を阻害して末梢神経障害を含む重篤な副作用を発生させることが知られている。パクリタキセルによって誘発される末梢神経障害は、手足のしびれ感や温度覚過敏などの感覚性のニューロパシーと軽度の運動性ニューロパチーが特徴である。投与量に依存して発症率が高まり、投与方法によっては投薬患者の6割に発症するといわれ、症状がひどい場合には休薬を検討しなければならず、症状は投与終了後2年もの間、続くことがある。このように抗癌作用が期待される反面、強い副作用が問題となり、患者のQOLを損なうことは確実であるが、癌性疼痛などに比べ臨床的に軽視され、確立された治療が存在しないことが懸念される。

抗癌剤の副作用である「しびれや知覚過敏」などに対する鍼治療の臨床報告は、いずれもヒトを対象にしておりビジュアル・アナログ・スケール(VAS)など患者の主観による報告が多く、生理化学的な観点からの客観的指標によって評価した検討が皆無であった。

## 2. 研究の目的

鍼刺激を用いて期待される効果を得るためには、再現性ある刺激条件を検討しなければならない。本計画までに我々は当該モデル動物について動物行動試験を中心として検討し、パクリタキセルを投与した動物では運動障害や感覚障害などの末梢神経障害が生じるが、鍼刺激はこれらの症状を軽減することを明らかにした(S.Ishikawa,日本生理学会,2014)。また鍼施行群で、末梢神経障害に伴う脊髄後角のミクログリアの出現および当該細胞の遊走および活性化に関与するP2Y<sub>12</sub>受容体の発現が低下したことから、CIPNに対する鍼刺激の効果がグリア細胞の関与が認められた。またパクリタキセル投与前からの鍼施行によりアロディニア症状が抑制されることが判明し、鍼の予防的利用が有効である可能性を示した(S.Ishikawa,日本生理学会,2015)。CIPNに対する鍼の効果判定としては一定の成果を上げたが、作用メカニズムの全容解明には至っていなかった。

そこで当計画においてパクリタキセル投与後の末梢神経障害モデル(ラット)を用いて、疼痛過敏に関与する脊髄後角・脊髄神経節のグリアの活性および同グリア細胞の活性に関わる受容体に対する鍼刺激の影響を検討し、また鍼刺激CIPN抑制がどのような生体システムを介して発揮されるかについて探索することを目的とした。

## 3. 研究の方法

- 1) 鍼刺激のCIPN制御に関与する脊髄神経節および脊髄後角のグリア発現を観察した。
  - (1) パクリタキセルをSDラットに腹腔注射してCIPNモデルを作製する。  
モデル作製とvon Frey testを用いたCIPN発症確認
  - (2) 当該動物の脊髄神経節および脊髄後角におけるグリアの出現・活性の観察  
蛍光免疫染色法による当該グリアの組織学的検討(vivo)  
当該組織グリアの採取と遺伝子発現の解析(ex-vivo)
  - (3) 各グリアの出現時期あるいは消退時期の検討
  - (4) 鍼治療の有効な開始時期、治療間隔、刺激部位の検討
- 2) 鍼刺激のCIPN抑制に対する既知の鍼鎮痛機序あるいは関与が予想される生体機序の影響を検討した。
  - (1) 機械的アロディニアの出現を指標として検討
  - (2) 生体システムと脊髄グリア活性との関連性を検証  
前年度までの結果に基づき、CIPNに対する鍼の効果に影響する可能性のある神経血流と脊髄内のグリアの発現・活性との関連性を検討

## 4. 研究成果

- 1) 鍼刺激はCIPNに影響を与えるか  
von Frey testを用いた機械的刺激からの逃避閾値は、パクリタキセル(PTX)単独投与群は対照群およびPTX+鍼刺激(ACU)群と比較して減少していた。柔らかい刺激毛(弱い圧力)を使用した場合、被験者がA線維を通して触覚を感じたことを示しているといわれている。

したがって PTX 群は、触覚による機械的アロディニアを発症した可能性があります。また鍼刺激は触覚の閾値の低下を抑制しており、アロディニアの発生を抑制する可能性が示された。

さらに、PTX 群は脊髄におけるアストロサイトの出現を増加させました。一方で PTX+ACU 群はパラメーターの改善を示しました。近年、脊髄のグリア細胞が神経障害性疼痛のメカニズムに重要な役割を果たすことを示しています。すなわち脊髄後角のグリア細胞活性化により二次ニューロンへのシグナル伝達を増加させ、触覚異痛症を引き起こすと考えられており、鍼刺激はその作用を抑制していると考えられた (Gornstein and Schwanrz, 2014; Sahenk et al., 1994)。

## 2) CIPN に対する ACU 治療はいつ開始すべきか

次に、鍼刺激の効果的な開始時期を検討した。この試験では、PTX 投与前から鍼刺激を開始した群 (PTX+preACU) と、PTX 投与 3 週間後から鍼刺激を開始した群 (PTX+postACU) を比較した。その結果、von Frey test を用いた機械的刺激からの逃避閾値は、対照群および PTX+preACU グループと比較して PTX+postACU で減少した。これらの結果は、ACU が CIPN の予防に有効であることを示すと同時に CIPN 症状が現れる前に ACU 治療を開始する必要があることを示唆する。

## 3) 末梢反応

先行研究において、PTX 処理された動物は、神経血管 (末梢神経に供給する小細動脈) の数が減少し、神経の血流が減衰し、内皮細胞のアポトーシスが顕著になると報告されている。私たちの検討においては、PTX で損傷した末梢神経の後根神経節 (DRG) では、血管内皮増殖因子 (VEGF) と nNOS での mRNA 発現の減少を認めた。これらの結果は、CIPN に対する鍼治療の効果には短期的な影響と長期的な影響の 2 つの効果があることを示している。言い換えれば、短期的な影響として、血管内皮または末梢神経を介した NO 分泌による末梢神経周辺の血管拡張を引き起こす可能性があること、さらに長期的な効果として、血管新生を促進する可能性を示す。正確なメカニズムは今後の調査で解明する必要があるが、本研究は鍼刺激が血管系を介して CIPN を防ぐことを示唆する。

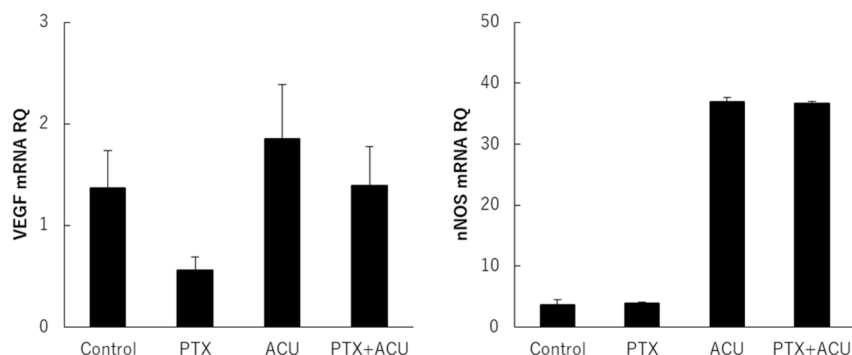


図 . PTX 損傷末梢神経 DRG における遺伝子発現

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ishikawa Shintaro
2. 発表標題 Mechanism of acupuncture effect on chemotherapy-induced peripheral neuropathy
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN) 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川慎太郎
2. 発表標題 鍼および漢方薬が血液に与える影響 - お血に対する評価 -
3. 学会等名 第67回日本東洋医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石川慎太郎
2. 発表標題 鍼刺激が抗加齢に及ぼす影響 ~ 鍼のeNOS活性に関する基礎研究から ~
3. 学会等名 (公社) 全日本鍼灸学会 第35回関東支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石川 慎太郎
2. 発表標題 “しびれ”の病態生理と鍼灸研究 - 末梢神経障害に対する鍼刺激の影響 -
3. 学会等名 第64回 (公社) 全日本鍼灸学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 石川 慎太郎
2. 発表標題 Remedial mechanism of the electroacupuncture stimulation for paclitaxel-induced peripheral neuropathy
3. 学会等名 第93回 日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ishikawa Shintaro
2. 発表標題 The efficacy of electroacupuncture for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats
3. 学会等名 16th World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石川 慎太郎
2. 発表標題 あはき師のための基礎から臨床応用への橋渡し研究
3. 学会等名 (公社)千葉県鍼灸マッサージ師会 (招待講演)
4. 発表年 2017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
研究 分担 者	久光 正  (Hisamitsu Tadashi)  (20167604)	昭和大学・医学部・教授   (32622)	研究データの解析

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	砂川 正隆  (Sunagawa Masataka)  (20514467)	昭和大学・医学部・教授    (32622)	研究データの収集