

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08816

研究課題名(和文) 選択的Neuregulin1阻害による化学療法誘発性末梢神経障害の治療法の開発

研究課題名(英文) Splice-variant specific knock-down of Neuregline 1 as a treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy

研究代表者

松岡 義和 (Matsuoka, Yoshikazu)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20509434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：抗癌剤の副作用の一つである末梢神経障害はガン治療の大きな問題である。本研究では末梢神経障害の原因として、神経再生・分化に重要な糖タンパクであるNeuregulin1の関与について調べるため動物モデルを使用して研究した。ビンクリスチン(VCR)0.1または0.2 mg/kgを腹腔内注射し、モデル作成14日目に後根神経節中のNeuregulin1スプライスバリエーションmRNA発現を定量PCR法により測定した。VCR 0.2 mg/kg投与によりNeuregulin1スプライスバリエーションのうちType1、2、3ともに統計的に有意な変化ではなかったが低下する傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ガン治療の進歩は目覚ましいが、一方で問題となるのはその副作用である。抗癌剤の大きな副作用として末梢神経障害が挙げられる。主に手足のしびれや痛みにより生活の質を大きく損なうため、予防法や治療法の開発が望まれているが、現在のところ有効な治療法はまだ開発されていない。今回抗癌剤による末梢神経障害の原因について研究し、Neuregulin1遺伝子が末梢神経で減少傾向にあったことから更なる研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a major adverse effect of the cancer therapy. This study was aimed to study the etiology of CIPN. Neuregline 1 is a glycoprotein and involved in neural regeneration, differentiation. We studied the involvement of Neuregline 1 in the development of CIPN using rat model of CIPN. The rats were injected Vincristin (VCR) intraperitoneally. Mechanical withdrawal thresholds (50% PWT) was assessed by up-down method with von Frey filaments. VCR injection caused decrease of 50% PWT from day 7 to day 14. We quantitated Neureglin 1 splice variants mRNA in the dorsal root ganglion (DRG) of the rats on day 14. Neuregline 1 splice variants 1, 2, 3 showed tendencies to decrease.

研究分野：麻酔科学

キーワード：化学療法誘発性末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

我が国の人口構成の高齢化に伴い国民の2人に1人は何らかのガンに罹患するといわれており、その予防、治療をさらに進めることは社会全体の重要な問題である。一方これまでの研究によりガンの治療法は進歩しつつあり、長期生存患者いわゆる「ガンサバイバー」も増加している。ガンの生命予後の改善によって顕在化しつつある問題として、手術、抗癌剤による生活の質(QOL)の低下があげられる。特に抗癌剤の副作用によるQOLの低下は大きな問題である。

抗癌剤の副作用の一つに化学療法誘発性末梢神経障害(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)がある。軽い手足のしびれ感に留まるものから全身の運動障害を来すものまで程度は様々であるが、治療終了後も継続することが多く、治療完遂率の低下や著しいQOLの低下を招く。他の難治性疼痛と同様の薬物治療が行われているが、既存の薬物治療の有効性は未だ十分でない。我々はペインクリニックでの経験から、本問題がガン化学療法の大きな妨げになっていると考え、CIPNを予防または治療することでガン治療の完遂、QOLの向上に貢献できるとの思いから本研究を計画した。

2. 研究の目的

抗癌剤による末梢神経障害(化学療法誘発性末梢神経障害、Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)はガン治療を行う上で重要な問題である。CIPNにより治療を断念したり、治療後の生活の質(QOL)を低下させたりするが、有効な治療法の開発は未だなされていない。そこで本研究はCIPNの治療法の開発につながる病態の解明を目的とする。

Neuregulin1は神経再生・分化に重要な糖タンパクであるが、先行研究により神経障害性痛発症への関与が示されている。申請者らの予備実験では、ラットCIPNモデルの後根神経節でNeuregulin1の増加が認められたが、これは他のラット痛みモデルの結果とは逆であった。このことからNeuregulin1がCIPNのKey Moleculeではと考えた。しかしNeuregulin1の全身的阻害は有害であるため、本研究ではCIPNモデル特異的Neuregulin1スプライスパリアントの変化につき測定し、疾患特異的パリアントの有無を検討した。

3. 研究の方法

CIPN動物モデルとしてビンクリスチン腹腔内投与によるCIPNモデルを作成した。

動物; 5週齢雄性Sprague Dawley (SD)ラット

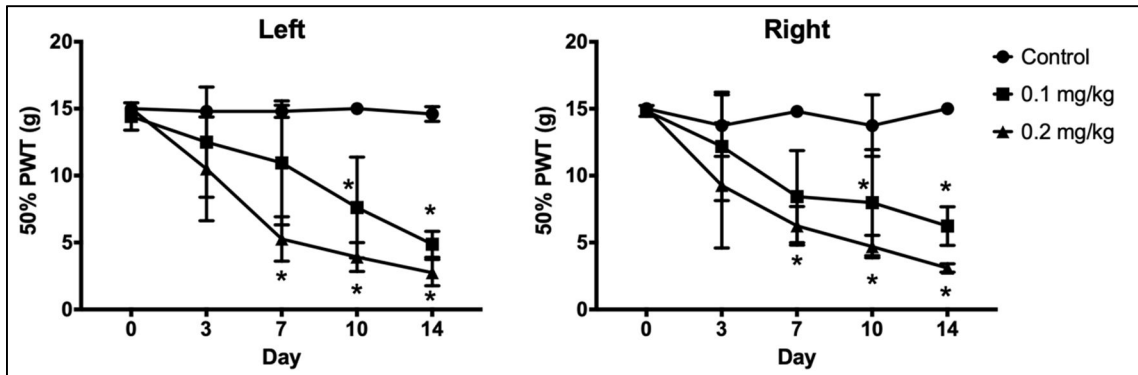
薬物; ビンクリスチン(VCR)0.1 mg/kg または 0.2 mg/kg 腹腔内注射 対照群には生理食塩水を投与した。

疼痛行動評価; 行動評価として von Frey フィラメントによる機械的疼痛域値(50%PWT)測定、Hargreaves法による熱刺激に対する潜時測定を、モデル作成前および作成後3、5、7、8、10、14日目に測定した。測定結果を安定させるための工夫として、モデル作成前から低い閾値を示すラットは除外した。

組織採取; モデル作成14日目にDRGを摘出し、各スプライスパリアント特異的プライマーによりmRNAを定量した。

4. 研究成果

1, VCR 腹腔内投与により 50%疼痛閾値の低下し CIPN モデルの作成が確認された。(下図)

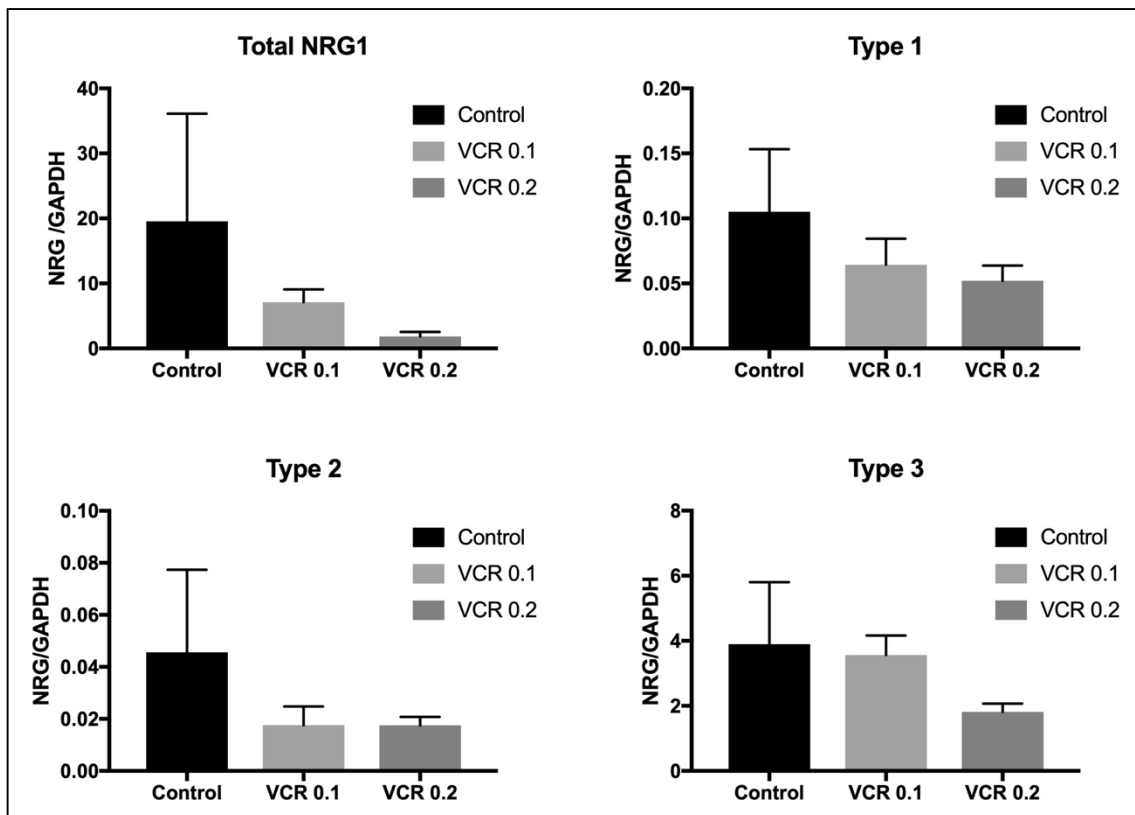


Mean \pm SD. Control; n = 5. 0.1 and 0.2 group; n = 6.

2, 上記結果 1 より、疼痛閾値が最も低下する 14 日目に第 5 腰神経後根神経節 (DRG) を採取した。Total mRNA を抽出しそれを鋳型として cDNA を合成した。

Total Neuregulin1 mRNA, Type1-3 splice variant mRNA 発現を SYBRgreen を用いた定量 PCR 法により定量した。

その結果、VCR 投与により Neuregulin1 は dose-dependent に発現低下する傾向が見られたが、統計学的な有意差はなかった。(下図)



この結果では 1, DRG での Neuregulin1 は Control において個体差が大きい、2, そのため統計学的な有意差はないが VCR 投与後に発現低下する傾向があった、3, 各 variant いずれも低下傾向であったが Type2 については VCR0.1mg 群から減少傾向にあった。

CIPN の原因として、軸索輸送障害やミエリン鞘障害をはじめ様々な原因が提案され研究されているがこれまで有効な治療法にはつながっていない。Neuregulin は神経再生、分化に関与する糖タンパクと考えられており、その障害は神経の損傷と修復に影響を与えられられる。CIPN モデルにおいて Neuregulin の発現変化が関与する可能性は排除できず今後も研究が望まれる。

5. 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〕

-

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	賀来 隆治 (Kaku Ryuji) (50444659)	岡山大学・医歯薬学域・講師 (15301)	

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