

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20739

研究課題名（和文）シスプラチン難聴の克服を目指した新規予防戦略の創出

研究課題名（英文）Development of new preventive strategies for Cisplatin-Induced ototoxicity

研究代表者

若井 恵里（Wakai, Eri）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40964896

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、FAERSデータを用いてシスプラチン難聴に対する保護薬を同定し、マウスモデルを用いて候補薬の保護効果を検討した。FAERSデータベースからシスプラチン難聴に対する保護薬としてランソプラゾールを候補薬として選択した。また、シスプラチン投与マウスは、コントロールと比較して、32kHzの高周波領域におけるABR閾値が上昇した。シメチジンとの併用は、シスプラチン単独投与に比べてABR閾値を低下させた。しかしながら、ランソプラゾールとの併用は、シスプラチン単独と比較してABR閾値に変化は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、FDA大規模有害事象報告（FAERS）データベースの解析から副作用の少ないランソプラゾールを見出した。さらにその効果をマウス内耳に対して組織学的・分子生物学的・in vivo生理学的手法により検証した。このような、臨床のデータサイエンスと多角的な実験科学的アプローチを融合した治療薬開発は、内耳疾患ではかつてない先進的な試みである。また、安全性が認められている既存承認薬を活用することにより、臨床の現場での使用を迅速に実現できる。シスプラチン難聴は成人・小児を問わず深刻な副作用であることから、本研究は社会的意義が極めて高い。

研究成果の概要（英文）：Cisplatin-induced ototoxicity is observed in 40-80% of patients receiving chemotherapy with cisplatin and has unfavorable influences on the patient's quality of life. In this study, we used FAERS data to identify protective agents against cisplatin-induced ototoxicity and examined the protective effects of potential agents in a mouse model. Lansoprazole was selected as a candidate drug from the FAERS database as a potential protective agent against cisplatin-induced ototoxicity. Cisplatin-treated mice showed increased ABR thresholds in the high-frequency range at 32 kHz compared to controls. Co-treatment with cimetidine reduced ABR thresholds compared to cisplatin alone. However, co-treatment with lansoprazole did not change ABR thresholds compared to cisplatin alone.

研究分野：薬理学

キーワード：シスプラチン 難聴

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

白金製剤の代表であるシスプラチンは、さまざまな固形がんに適応を有する抗癌薬である。しかしながら、シスプラチンは、腎障害や消化器症状、骨髄抑制など、さまざまな副作用を有することも知られている。さらに、シスプラチンは聴覚障害を引き起こすことが知られており、その作用は不可逆的である。また、これまでにシスプラチン難聴に対していくつかの研究が実施されているが、いずれも化合物による報告が多く、臨床応用するためには多くの時間を要する。

シスプラチン難聴の原因として、内耳の酸化ストレス上昇によって、聴覚に必須な感覚細胞「有毛細胞」や神経が脱落すること、また、内耳のイオン輸送を担う上皮組織「血管条」の構成細胞に薬物が蓄積することにより機能障害をもたらすことが挙げられる。活性酸素を除去するチオ硫酸ナトリウム投与が、小児患者において有用とされてきた。しかし、投薬を受けても聴覚障害が残存する例が少なくなく、難聴予防薬として承認されていない。血管条では、シスプラチンは薬物輸送を司る有機カチオントランスポーター2(OCT2)を介して蓄積する。この点に申請者は着目し、ゼブラフィッシュの内耳感覚器を題材として、OCT2阻害作用も有するプロトンポンプ阻害薬「ランソプラゾール」が、シスプラチン誘導性の有毛細胞障害を軽減することを見出した。さらに、OCT2 ノックアウトゼブラフィッシュでは、シスプラチンによる有毛細胞障害が抑制されたことが明らかになっている。ゼブラフィッシュの有毛細胞は哺乳類の内耳有毛細胞と相同とされ、難聴研究に活用されている。しかし、魚類と哺乳類との差から、本成果を直接ヒトへ外挿することには懸念がある。すなわち、臨床応用への道筋には、モデルマウスを用いた研究が必須であるが、魚類に比べ成長が遅い齧歯類に対し、無数にある薬物を一つひとつ試すには莫大な時間と労力を費やす必要がある。

### 2. 研究の目的

近年、治療薬の開発には、医療ビッグデータの活用により、既存承認薬から効率的に新たな使用法を見出すリポジショニングが注目されている。そこで本研究では、FDA 大規模有害事象報告 (FAERS) データベース解析からシスプラチン難聴に対する保護薬を予測した上で、その効果をマウス内耳に対して組織学的・分子生物学的・in vivo 生理学的手法により検証する。そして、薬物の作用機序を解明し、臨床応用への基盤を構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

FAERS データベースを用いて、シスプラチン難聴に影響を及ぼす併用薬を絞り込む。また、シスプラチン難聴モデルマウスを樹立する。ここでは、生後5週齢のC57BL/6Jマウスを用いてシスプラチン(12 mg/kg)を腹腔内注射し、高音から低音までの刺激(4, 8, 16, 32 kHz)に対する聴力の評価について、聴性脳幹反応(ABR)テストを実施し、脳波により確認する。また、シスプラチン難聴モデルマウスに、難聴保護候補薬を投与する。その後、7、14日後に聴力を検査し、薬効を定量的に評価する。さらに、マウスから内耳蝸牛を摘出し、光学顕微鏡を用いて、組織の損傷の度合いを観察する。

### 4. 研究成果

#### (1) FAERS データベースを用いた候補薬の抽出

FAERS データベースから、シスプラチン難聴の保護薬となりうる既存承認薬を33種類同定した。本研究では、既存研究においてゼブラフィッシュで有効性の認められたランソプラゾールを候補薬として選択した。

#### (2) シスプラチン難聴モデルマウスの作成

シスプラチン 12 mg/kg をマウスに投与後、聴性脳幹反応 (ABR) テストを実施し、シスプラチン難聴モデルを作成した (図1)。ABRの結果、シスプラチン投与群では、コントロール群と比較して、

32 kHz の高音領域において、およそ 20 dB 聴力低下が認められた (n=3)。

一方で、4, 8, 16 kHz の低音から中低音については、聴力低下は認められなかった。

この結果は、これまで報告されているシスプラチン難聴モデルと同程度の難聴であり、シスプラチン難聴モデルとして妥当であると考えられる。

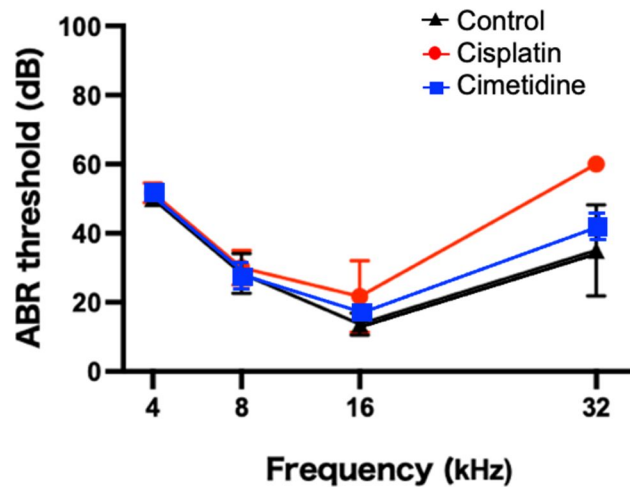


図 1.ABR の結果

また、蝸牛をマウスの内耳から取り出し、ホールマウント免疫染色を用いて Phalloidin および Myosin6 抗体により、内耳蝸牛の有毛細胞の脱落率を比較した(図 2)。その結果、内  
有毛細胞の脱落はどちらのマウスにおいても認められなかった。一方で外有毛細胞につい  
ては、シスプラチン投与マウスで脱落が認められた (n=3)。

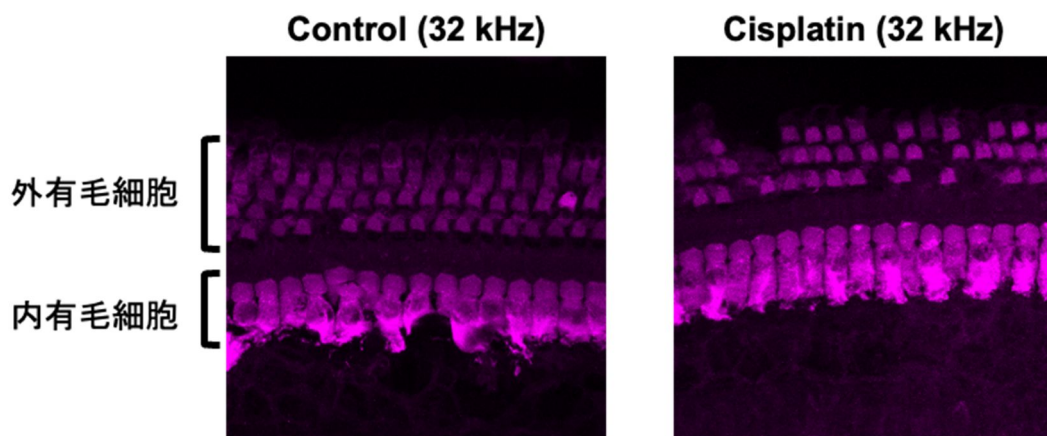


図 2.有毛細胞の脱落 (Myosin6)

### (3) 候補薬のシスプラチン難聴に対する効果の検討

OCT2 阻害薬のポジティブコントロールとしてシメチジンを用いて実験を行った(図 1)。そ  
の結果、シメチジンを同時投与したマウスでは、シスプラチン単独マウスと比べて 32 kHz  
の高音領域の聴力低下の改善が認められた (n=3)。一方で、ランソプラゾールを同時投与し  
たマウスでは、聴力の改善は認められなかった (n=3)。ランソプラゾールを同時投与したマ  
ウスでは、体重減少が著しく、認められており、ランソプラゾールによる毒性が発現してお  
り、正確に聴力を評価できなかった可能性は否定できない。今後、投与量の変更や投与タイ  
ミングについて検討を行っていく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukuda Masatoshi, Okanishi Hiroki, Ino Daisuke, Ono Kazuya, Kawamura Satoru, Wakai Eri, Miyoshi Tsuyoshi, Sato Takashi, Ohta Yumi, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Inohara Hidenori, Kanai Yoshikatsu, Hibino Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Disturbance in the protein landscape of cochlear perilymph in an Alzheimer's disease mouse model	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0303375-0303375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0303375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Akihito, Ikemura Kenji, Wakai Eri, Kondo mashayoshi, Okuda Masahiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Proton Pump Inhibitors Ameliorate Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy: Retrospective Analysis of Two Real-world Clinical Databases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5613 ~ 5620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakai Eri, Ikemura Kenji, Mizuno Toshiro, Takeuchi Kazuhiko, Tamaru Satoshi, Okuda Masahiro, Nishimura Yuhei	4. 巻 13
2. 論文標題 Repositioning of Lansoprazole as a Protective Agent Against Cisplatin-Induced Ototoxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.896760	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Shumpei P., Miyasaka Yuki, Hou Xuehan, Obara Yo, Shitara Hiroshi, Seki Yuta, Matsuoka Kunie, Takahashi Ai, Wakai Eri, Hibino Hiroshi, Takada Toyoyuki, Shiroishi Toshihiko, Kominami Ryo, Kikkawa Yoshiaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Two Loci Contribute to Age-Related Hearing Loss Resistance in the Japanese Wild-Derived Inbred MSM/Ms Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2221 ~ 2221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10092221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 若井 恵里、池村 健治、奥田 真弘、西村 有平
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによる新規シスプラチン難聴保護薬の開発
3. 学会等名 2022年度生理研研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若井 恵里
2. 発表標題 In Silico 及びIn Vivoアプローチを用いたシスプラチン誘発性腎障害に対する新規保護薬の探索
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若井 恵里、池村 健治、奥田 真弘、西村 有平
2. 発表標題 シスプラチン難聴に対する有機カチオントランスポータ2阻害薬の有効性
3. 学会等名 第114回近畿生理学会談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若井 恵里、弓削 瑞葵、池村 健治、奥田 真弘、西村 有平
2. 発表標題 Protective effect of lansoprazole against cisplatin-induced ototoxicity
3. 学会等名 第96日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 弓削 瑞葵、若井 恵里、小岩 純子、白水 崇、駒田 致和、西村 有平
2. 発表標題 Establishment of a screening method for the developmental neurotoxicity of chemicals using the image analysis of the dynamics of neurons, astrocytes, and microglia in zebrafish
3. 学会等名 第96日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田雅俊、岡西広樹、稲生大輔、若井恵里、太田有美、佐藤崇、猪原秀典、金井好克、日比野浩
2. 発表標題 マウス内耳の極微量な特殊細胞外液に含まれるタンパク質の同定
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 唐寧佳、池村健治、山根章寛、若井恵里、前田真一郎、奥田真弘
2. 発表標題 大阪大学医学部附属病院におけるポリファーマシーの実態調査
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 若井恵里、太田岳、日比野浩	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 Clinical Neuroscience2023年6月号	

〔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
---------	---------