

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860659

研究課題名(和文)プロテアソーム阻害薬誘発性末梢神経障害の病態解明と神経保護療法の開発

研究課題名(英文)The pathophysiology and treatment of proteasome inhibitor induced polyneuropathy

研究代表者

関口 縁(Sekiguchi, Yukari)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：10568653

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)：化学療法誘発性多発神経障害は頻度の高い副作用であり、用量規制因子となる一方で、その機序は未だ不明な点が多い。また症状が下肢の感覚障害優位であり、他覚的な評価が困難な事が問題点であった。

本研究では、神経近傍針電極を用いる事で、従来の皿電極では困難であった下肢感覚神経の軸索興奮性を評価する手法を確立した。神経近傍針電極を用いた下肢感覚神経の神経伝導検査および軸索イオンチャネル機能検査システムによる評価は、感覚神経障害が主体である化学療法誘発性末梢神経障害の機序解明および評価・早期診断の一助となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy induced polyneuropathy (CIPN) is one of the frequent side effect of proteasome inhibitor and become most popular regulatory factor for decreasing the dose. The pathophysiology of CIPN are still unknown and the evaluation is difficult because main symptom is sensory disturbance at lower extremities.

The present study showed that using a near nerve needle would make easier to evaluate nerve excitability in sensory nerve at lower extremities. This technique would contribute to evaluate CIPN which is mainly impaired in sensory nerve in lower extremities.

研究分野：末梢神経障害

キーワード：化学療法誘発性末梢神経障害 プロテアソーム阻害薬 下肢感覚神経 軸索イオンチャネル機能評価

1. 研究開始当初の背景

プロテアソーム阻害薬は、細胞内のプロテアソームを阻害することにより複数の経路で腫瘍細胞増殖を抑えたとされ、骨髄腫領域における革新的な治療薬である。一方で副作用として末梢神経障害が高率に出現し、薬剤減量や中止の原因となっている。さらに、プロテアソーム阻害薬による末梢神経障害では後根神経節細胞や小径繊維が障害されやすく、患者は痛みや感覚異常を訴えQOLが著しく低下する。実験動物での研究では後根神経節の細胞障害に加えてミエリンやシュワン細胞の変化も指摘されているが、ヒトでの研究はすすんでおらず、その機序について不明な点が多い。また、作用機序が不明なことに加え、感覚神経の評価が難しいこともあり、早期発見・治療も困難である。

1990年代後半に開発された軸索イオンチャンネル機能検査システムは、非侵襲的にイオンチャンネル機能や膜電位を評価できる優れたシステムである。このシステムは薬剤誘発性多発神経障害の機序解明にも有用であり、近年ではオキサリプラチンによる末梢神経障害において、Naチャンネルの異常が早期から起こっている事が示された。申請者のグループはこれまで、上記方法を用いたヒトを対象とした検討により、プロテアソーム阻害薬は投与開始初期から上肢末梢神経に脱分極を生じ、機能障害・軸索変性を加速させる可能性を示した。しかし障害が強い下肢の感覚神経では、シグナル・ノイズ比が低い事などの理由から、検討されてこなかった。

2. 研究の目的

本研究は、神経近傍針電極と軸索機能検査を組み合わせた新しい鋭敏な手法を用い、より障害の強い下肢末梢神経を対象に軸索機能異常の検討を行う事を目的とする。また並行して、イオンチャンネル作動薬による脱分極は正とそれに伴う神経保護が、プロテアソーム阻害薬による神経障害の進行を抑制するかについての臨床的・基礎的検討を行う。

3. 研究の方法

神経近傍針電極を用いて、下肢神経の軸索イオンチャンネル機能評価を行う手法を確立し、プロテアソーム阻害薬誘発性末梢神経障害の機序解明のための評価を行なう。

(1) 神経近傍針電極を用いた腓腹神経の軸索イオンチャンネル機能検査法の確立(正常値の構築)

年齢・性別の影響を検討し、正常値の確立を試みる。(図1)

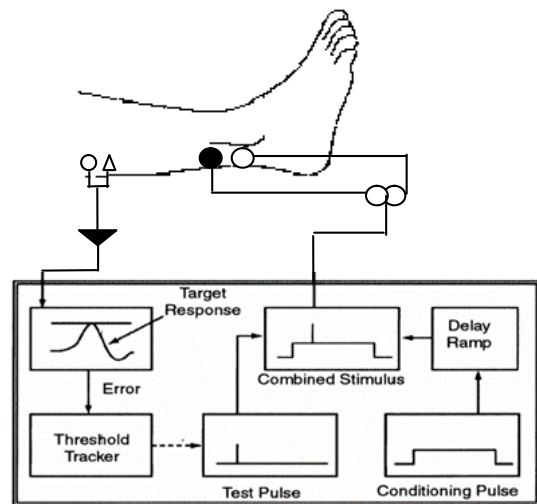
対象：健常者 30名

対象神経：下肢腓腹神経

記録部位：下腿背側、刺激電極より14m近

位で振幅描出が良好な地点
刺激部位：外果外側、基準電極は内果上

図1



(2) プロテアソーム阻害薬使用前後における、下肢末梢神経障害の評価および病態解明

対象：多発性骨髄腫にてプロテアソーム阻害薬を使用する患者 20例

方法：化学療法前後で以下を評価

- ・臨床症状
- ・神経伝導検査(通常の皿電極)
 - 運動神経：正中神経、腓骨神経、脛骨神経
 - 感覚神経活動電位：正中神経、橈骨神経、腓腹神経
- ・神経近傍針電極を用いた感覚神経活動電位振幅：腓腹神経
- ・軸索イオンチャンネル機能検査：
 - 正中神経(皿電極)
 - 腓腹神経(神経近傍針電極)

4. 研究成果

(1) 健常者における腓腹神経感覚神経の感覚神経活動電位(SNAP)振幅を、従来の皿電極および神経近傍針電極を用いて評価した。またその後軸索イオンチャンネル機能検査を行った。

対象は健常者30名(中央値56歳、26-77歳)で、神経近傍針電極を用いた順行性の記録では、腓腹神経のSNAP振幅は11-41μVであり、従来の皿電極・逆行性の記録の1.5倍(中央値、範囲1.0-2.8)の大きさであった。腓腹神経における軸索イオンチャンネル機能検査は、従来の皿電極では全プログラムの実施が困難であったが、神経近傍針電極を用いる事で施行する事ができた。一方で神経近傍針電極を使用しても、男性の症例でプログラムの一部が波形の安定性の問題から施行できない事があった(対象の10%)。刺激による疼痛は認めたが、従来の皿電極を用いた方法よりも程度は低かった。神経近傍針電極

の利点として、S N A P 振幅の導出が優れていること他に、刺激の際の疼痛が少ないことが上げられた。重篤な有害事象は認めなかった。

(2) プロテアソーム阻害薬による下肢末梢神経障害の評価および病態解明のため、研究当初は治療前後での各種電気生理検査を予定していた。しかし問題点として、治療後の評価継続が病状その他から困難な例があったこと、およびカリウムチャンネル評価が一部困難なことが明らかになった。そのため、より測定がしやすく ADL のよい、タキサン系による末梢神経障害患者を対象に現在評価を進めており、今後症例数を増やしていく予定である。

5. 主な発表論文

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical stimulation to A and C fibers in patients with neuropathic pain. Omori S, Iose S, Misawa S, Watanabe K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Beppu M, Amino H, Kuwabara S. *Neurosci Res*. 2017 Mar 18. S0168-0102(16)30264-4. 査読有り.

Electrophysiology in Fisher syndrome. Kuwabara S, Sekiguchi Y, Misawa S. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):215-219. 査読なし.

Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. *Lancet Neurol*. 2016 Oct;15(11):1129-37. 査読有り.

Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome. Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S. *Clin Neurophysiol*. 2015 Oct;126(10):2014-8. 査読有り.

How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, Sawai S, Yuki N, Beppu M, Kuwabara S. *Eur J Neurol*.

2016 Jun;23(6):1058-63. 査読有り.

Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iwai Y, Watanabe K, Shimada H, Kawaguchi H, Suhara T, Yokota H, Matsumoto H, Kuwabara S. *Ann Neurol*. 2015 Feb;77(2):333-77. 査読有り.

A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS). Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, JET-GBS Group, et al. *JMIR Res Protoc*. 2016 Nov 7;5(4):e210. 査読なし.

Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Oct;86(10):1054-9. 査読有り.

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 関口 縁 Fisher 症候群の電気生理
第 46 回臨床神経生理学会, 2016/10/27-29, 福島県郡山市, ホテルハマツ

2. 渡辺 慶介, 三澤 園子, 渋谷 和幹, 関口 縁, 別府美奈子, 網野 寛, 水地 智基, 桑原 聡. CIDP の軸索特性: 臨床病型に基づく検討. 第 46 回臨床神経生理学会, 2016/10/27-29, 福島県郡山市, ホテルハマツ

3. 関口 縁, 三澤 園子, 渋谷 和幹, 渡辺 慶介, 網野 寛, 桑原 聡. ギラン・バレー症候群の予後予測における神経伝導検査の有用性. 第 46 回臨床神経生理学会, 2016/10/27-29, 福島県郡山市, ホテルハマツ

4. Sagiri Iose, Sonoko Misawa, Shigeki Omori, Yukari Sekiguchi, Minako Beppu, Keisuke Watanabe, Satoshi Kuwabara. Difference in small fiber involvement in CIDP and POEMS syndrome. Inflammatory neuropathy consortium of the peripheral nerve society, 2016/6/21-24 Glasgow, UK.

5. Yukari Sekiguchi, Sonoko Misawa, Hiroshi Amino, Yuta Iwai, Minako Beppu, Satoshi Kuwabara. How often is Fisher syndrome overlapped with Guillain-Barre

syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis. Inflammatory neuropathy consortium of the peripheral nerve society, 2016/6/21-24 Glasgow, UK.

6. 関口 縁, 三澤 園子, 渋谷 和幹, 渡辺 慶介, 網野 寛, 水地 智基, 桑原 聡. 本邦の Giran Barré 症候群における人工呼吸器装着リスク. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会. 2016/9/29-30, 長崎県長崎市, 長崎ブリックホール

7. 関口 縁, 三澤 園子, 渡辺 慶介, 網野 寛, 磯瀬 沙希里, 桑原 聡. 高齢 Guillain-Barré 症候群の予後, 第 27 回末梢神経学会, 2016/8/26-27, 大阪府大阪市, 大阪国際会議場.

8. 織田 史子, 渡辺 慶介, 三澤 園子, 関口 縁, 桑原 聡. Typical および Atypical CIDP における呼吸不全の検討, 第 27 回末梢神経学会, 2016/8/26-27, 大阪府大阪市, 大阪国際会議場.

9. 渡辺 慶介, 三澤 園子, 関口 縁, 別府美奈子, 岩井 雄太, 網野 寛, 磯瀬沙希里, 大森 茂樹, 桑原 聡. 糖尿病性神経障害における軸索特性の変化. 第 45 回臨床神経生理学学会, 2015/11/5-7, 大阪府大阪市, 大阪国際会議場.

10. 関口 縁, 三澤 園子, 別府美奈子, 三津間さつき, 岩井 雄太, 渡辺 慶介, 網野 寛, 桑原 聡. ギランバレー症候群の電気診断における感覚神経伝導の有用性. 第 45 回臨床神経生理学学会, 2015/11/5-7, 大阪府大阪市, 大阪国際会議場.

11. 磯瀬沙希里, 三澤 園子, 渡辺 慶介, 関口 縁, 別府美奈子, 岩井 雄太, 大森 茂樹, 小出 瑞穂, 伊藤喜美子, 吉山 容正, 新井 公人, 桑原 聡. 1 型および 2 型糖尿病患者の末梢神経における運動・感覚神経軸索特性. 第 45 回臨床神経生理学学会, 2015/11/5-7, 大阪府大阪市, 大阪国際会議場.

12. 三津間さつき, 三澤 園子, 渋谷 和幹, 関口 縁, 岩井 雄太, 渡辺 慶介, 磯瀬沙希里, 大森 茂樹, 別府美奈子, 桑原 聡. POEMS 症候群の末梢神経障害: 軸索機能検査・超音波検査による検討, 第 25 回日本末梢神経学会, 2014/8/29-30. 京都府上京区, ホテルルビノ京都堀川.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関口 縁 (YUKARI SEKIGUCHI)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 10568653

(2) 研究分担者
該当なし

(3) 連携研究者
該当なし