

所属	薬学部 医療薬学科 病態薬理学研究室	氏名	川畑 篤史
----	--------------------	----	-------

課題名	加齢に伴うエストロゲン分泌量低下とパクリタキセル誘起末梢神経障害の発症リスクに関する研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	関口 富美子	薬学部医療薬学科病態薬理学研究室	准教授
	坪田 真帆	薬学部医療薬学科病態薬理学研究室	講師

研究概要

化学療法剤により誘起される末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN) は、治療薬の減量や中止の原因となりうる有害事象の 1 つで、発症メカニズムは、未だ未解明な部分が多い。CIPN の予防薬はなく、既存の神経障害性疼痛治療薬の効果も限定的であることから、CIPN の危険因子を明らかにし、予防的介入を行う必要がある。我々は、核内タンパクの 1 つである high mobility group box 1 (HMGB1) が、パクリタキセルやオキサリプラチンによる CIPN の発症に関与することを明らかにしている。一方、高齢の婦人科がん患者ではパクリタキセルによる CIPN のリスクが高いことが報告されている。また、基礎研究において卵巣切除マウスが痛覚過敏を示し、エストロゲン治療によって回復することが報告されていることより、高齢女性におけるパクリタキセルによる CIPN のリスク増大は、エストロゲンレベルの低下に関連している可能性が考えられる。そこで本研究では、パクリタキセルによる CIPN のリスク要因を明らかにするために、パクリタキセルによる化学療法を受けた乳がん患者の CIPN の発症率および重症度を調べた。さらに、立証的知見を裏付けるため、卵巣切除 (OVX) マウスへパクリタキセルを投与し、機械的侵害受容閾値を評価した。

研究成果

乳がん患者を対象とした後ろ向きコホート研究において、パクリタキセルによる CIPN の発症・増悪のリスクが 57 歳以上で有意に増加することが明らかとなった。実験動物を用いた基礎研究では、雌性および雄性 ddY 系マウスへのパクリタキセル 4 mg/kg の反復投与により生じた機械的アロディニアは 17β -estradiol (E2) 反復投与により抑制された。一方、正常マウスでは無効量であるパクリタキセル 1 mg/kg を OVX マウスに反復投与するとアロディニアが生じ、これは抗 HMGB1 中和抗体、HMGB1 不活化作用を有する遺伝子組換えヒト可溶性トロンボモジュリン (TM α) あるいは E2 の反復投与により消失した。

以上より、閉経後、エストロゲンが低下した乳がん患者では、パクリタキセルによる CIPN の発症・増悪のリスクが増大することが示唆された。基礎研究では、OVX マウスにおける低用量パクリタキセルにより誘起されるアロディニアには、HMGB1 が関与する可能性が示唆された。これらのことから、現在、臨床において播種性血管内凝固症候群治療薬として用いられる TM α は、高齢の乳がん患者におけるパクリタキセルによる CIPN の予防薬として有用であることが明らかとなった。

研究発表

① 原著論文

Miyamoto, T., Hiramoto, S. (co-first author), Kanto, Y., Tsubota, M., Fujitani, M., Furuyama, H., Hatanaka, S., Sekiguchi, F., Koizumi, Y., Kawabata, A.

Estrogen decline is a risk factor for paclitaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence supported by a preclinical study.

J. Pharmacol. Sci., **146**, 49-57, 2021

② 学会発表

女性癌患者におけるパクリタキセル誘発性末梢神経障害の発症・重症化に寄与する因子について。
平本志於里、浅野肇、吉年正宏、柳江正嗣、宮本朋佳、竹上学、川畑 篤史。
日本薬学会 第 141 年会、2021, 3, 26-29, 広島（ポスター, リモート）。

卵巣摘出マウスにおけるパクリタキセル誘発性末梢神経障害および HMGB1 誘起アロディニアの増悪。
貫戸綾乃、平本志於里、坪田真帆、松永浩明、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史。
第 94 回日本薬理学会年会。2021, 3, 8-10, 札幌（口頭, リモート）。

神経由来 ATP は paclitaxel によるマクロファージからの HMGB1 遊離を促進する：化学療法誘発性末梢神経障害における神経-免疫関連媒介物質としての ATP の役割。
堂本莉紗、釜口力、家村麻衣子、関口富美子、川畑篤史。
第 94 回日本薬理学会年会。2021, 3, 8-10, 札幌（ポスター, リモート）。

閉経後の乳がん患者はパクリタキセル誘発性末梢神経障害の発症・重症化リスクが高い。
宮本朋佳、富士谷昌典、畑中重克、小泉祐一、川畑篤史。
第 30 回日本医療薬学会年会。2020, 9, 20, 名古屋（口頭, リモート）。

③ 総説

Sekiguchi, F., Kawabata, A.

Role of HMGB1 in chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

Int. J. Mol. Sci., **22** (1), 367, 2021