

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、核内タンパクの一つである 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、後ろ向きコホート研究によりパクリタキセルによる化学療法を受けた乳癌および婦人科がんの患者における 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、卵巣切除によりエストロゲン低下モデルマウスを作製し、パクリタキセル投与による CIPN 発症への影響を機械的侵害受容閾値の測定により検討した。

研究成果

これまでの後ろ向きコホート研究により、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 57 歳以上で有意に増加することを明らかにした。そこで今回は、乳がんおよび婦人科がん患者においてパクリタキセルをベースとした化学療法を行った患者における CIPN 発症率と様々な因子の関連を詳細に調べたところ、高齢およびパクリタキセルの総投与量との間に有意な相関が認められた。さらに、過去の女性ホルモン関連疾患罹患歴、高血圧および BMI (body mass index) も、婦人科がん患者においてパクリタキセルによる CIPN 発症リスクとなりうることが示唆された。

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 PCT 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、卵巣切除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., Kanto, A., Tsubota, M., Fujitani, M., Fukuyama, 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(1), 49-57, 2021

Hiramoto, S., Asano, H., Miyamoto, T., Takegami, M., Kawabata, A.
Risk factors and pharmacotherapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in paclitaxel-treated female cancer survivors: A retrospective study in Japan.
PLoS One. 16(12), e0261473, 2021

② 学会発表

エストロゲンはマクロファージからの HMGB1 遊離と HMGB1 感受性を低下させることでパクリタキセル誘発性末梢神経障害を抑制的に制御する。

貫戸綾乃、坪田真帆、平本志於里、松永浩明、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史。
生体機能と創薬シンポジウム 2021. 2021, 8, 26, 札幌 (ポスター、ハイフレックス)

エストロゲンはマクロファージにおけるパクリタキセル誘起 HMGB1 遊離とマウスにおける HMGB1 誘起アロディニアを抑制する：エストロゲン低下によるパクリタキセル誘発性末梢神経障害重症化との関係について。

貫戸綾乃、坪田真帆、平本志於里、松永浩明、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史。
第 139 回日本薬理学会近畿部会. 2021, 6, 26, 名古屋 (ポスター、リモート)

③ 総説

Domoto, R., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Kawabata, A.
Macrophage as a Peripheral Pain Regulator.
Cells. 2021 Jul 24;10(8):1881.