



がん化学療法の副作用として生じる末梢神経障害の予防・治療薬の開発

研究者所属・職名 : 医学研究科・准教授

ふりがな なかがわ たかゆき

氏名 : 中川 貴之

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\) 「末梢神経障害予防/治療薬の開発に向けたトランスレーショナルリサーチ」 \(2020-2023\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「がん化学療法誘発末梢神経障害の発症機構解析と予防/治療薬の探索」 \(2017-2019\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\) 「シュワン細胞を標的とした神経軸索再生戦略による末梢神経障害治療薬の開発」 \(2017-2018\)](#)

分野 : 医療薬学関連、薬理学関連

キーワード : 末梢神経障害、がん化学療法、しびれ、痛み、シュワン細胞、トランスレーショナルリサーチ

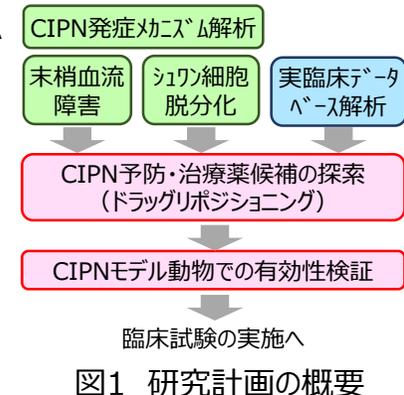
課題

●なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

今やがんは不治の病ではなく、がん治療を継続しながら生活するがんサバイバーも増加し、「がんとの共生」に向けた対応が必要である。特にがん患者の生活の質や日常生活動作に影響を及ぼす抗がん薬の副作用対策は重要となる。ある種の抗がん薬によって高率に生じる末梢神経障害 (CIPN) は重篤化するとがん治療の中断に至ることもあるが、その予防・治療法は残念ながらまだない。我々は、主にCIPNの予防・治療薬を開発することを目標に様々な角度から研究を実施している。

●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

現在、CIPNの症状緩和に、神経障害性疼痛の治療薬が用いられているが、CIPNを予防したり治療できるものではない。CIPNは痛みだけでなくしびれなどの感覚異常が出現するが、未だしびれを評価できる動物モデルがなく、その開発から始める必要があった。また、CIPNの発現は末梢神経の変性や機能異常が原因となるが、我々は神経に直接作用する薬だけではなく、神経軸索周囲のシュワン細胞を標的に検討を行ったり、実臨床から得られた副作用ビッグデータを解析して、より実現性の高い予防・治療薬を既承認医薬品等からスクリーニングする (ドラッグリポジショニング) などの工夫を行っている。



がん化学療法の副作用として生じる末梢神経障害の予防・治療薬の開発

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

我々は、CIPNの予防・治療薬の開発を目指し、その発症メカニズムを解析する所から研究を開始した。

- ①白金系抗がん薬オキサリプラチンで生じるCIPN発現時には、手足の血流が低下しており、CIPNの進行に
 関与していること、末梢血流を改善できるPDE阻害薬がCIPN予防効果を示し、しびれや痛みといった症状
 だけでなく、末梢神経の変性や神経機能異常をも改善することを見出した (Ogihara et al, 2019)。
- ②別のプロジェクトとして、神経軸索で髄鞘を形成するシュワン細胞に着目した検討を行い、タキサン系抗がん
 薬などの微小管阻害薬が、神経そのものよりもむしろシュワン細胞に優先的に作用し、未成熟な状態に脱
 分化させること (Imai et al, 2017)、その際にシュワン細胞から遊離されるガレクチン-3という液性因子
 がCIPNの症状に関与することを明らかにした。そこで、シュワン細胞を再分化できる薬物を化合物ライブラ
 リーから探索し、複数の候補薬物を発見し、CIPN動物モデルでの有効性も確認した。また、その中には偶
 然にも上記のPDE阻害薬も含まれ、CIPN時の血流改善作用およびシュワン細胞再分化による再髄鞘化
 作用の両者がCIPN予防・治療効果に関わっていると考えている。
- ③米国FDAの有害事象データベースFAERSを解析することにより、がん化学療法によるCIPNの発症を抑制
 できる「偶然の併用薬」を探索し、複数の候補薬を見出した。その中で、特にクラスエフェクト（同系統の薬
 物が同様の作用を有する）のある薬物に絞り、CIPN動物モデルでの有効性を確認した。現在、その有効
 性のメカニズムを解析している所である。

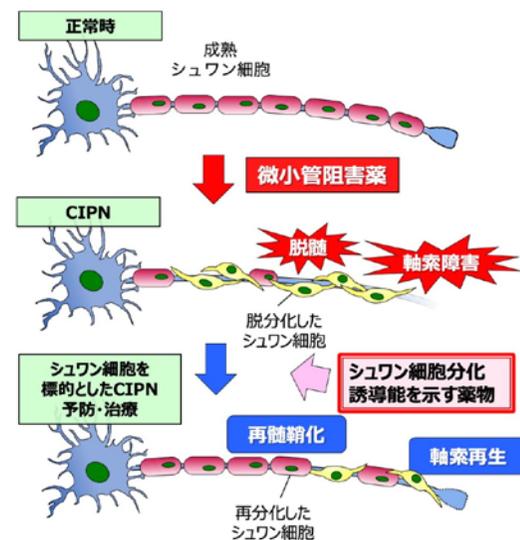


図2 シュワン細胞分化誘導薬の概要

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

これまで我々がCIPN予防・治療候補薬として同定してきた①PDE阻害薬、②複数のシュワン細胞分化誘導薬、③FAERS解析から推奨された薬物
 (いずれも既承認医薬品あるいは医薬品としては開発中止された薬物) について、現在、それら3系統の候補薬のCIPN予防/治療効果の作用機序
 を明らかしつつ、その有効性や安全性を基礎研究および臨床データをもとにさらに検討している。これらが確認できれば、特許出願も視野に入れながら、
 臨床研究を実施すべく、その準備に取りかかろうとしている所である。