

京都大学	博士（薬学）	氏名	荻原 孝史
論文題目	オキサリプラチンによる末梢神経障害モデル評価系の確立と治療薬の探索		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>白金系抗がん剤であるオキサリプラチン（L-OHP）は大腸癌、胃癌などの治療に広く使用されているが、副作用として手足のしびれ、感覚障害や痛みなどの症状を呈する末梢神経障害（CIPN）を高率に誘発する。CIPNは患者のQOLを低下させるだけでなく、がん化学療法の減量や中止に至ることもあり、臨床上問題となっている。しかし、その発症機序は未だ不明な点も多く、有効な予防法や治療法は確立されていない。その原因の1つとして、これまで用いられてきたCIPN動物モデルやその評価系が必ずしも適切ではなかったことが挙げられる。そこで本研究では、CIPNの症状を適切に評価できるCIPN動物モデルを再検証するとともに、その評価方法を構築した。さらに、CIPNに対する予防/治療薬を開発することを目標に、L-OHPによるCIPN動物モデルで認められる末梢血流障害が末梢神経障害に関わっているとの仮説のもと、血管拡張作用を有する既承認医薬品からCIPN予防/治療薬候補を探索するドラッグ・リポジショニング研究を実施し、以下の新知見を得た。</p> <p>第一章 オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスの作製と評価系の確立</p> <p>L-OHPによるCIPN動物モデルはこれまでも多数報告されているが、L-OHPの単回または数回の反復投与によるものが多く、機械刺激や温度刺激に対する過敏応答（疼痛）は生じるものの、CIPN患者で見られる感覚障害や神経伝導速度の低下等が認められない、あるいは評価されていないことが多く、ヒトへの外挿性が低いことが問題点として挙げられる。そこで本研究では、これらを検査できるCIPN動物モデルとその評価方法を確立するため、L-OHPの用量や投与間隔、投与期間等を再検討するとともに、痛みだけでなく感覚障害を評価できる行動試験、神経伝導速度などの生理学的試験、組織学的検討などを組み合わせ、CIPNを総合的に評価した。L-OHP（2～5 mg/kg）の単回または数回の腹腔内投与により、既報通り、機械過敏応答（von Freyフィラメントテスト）や冷過敏応答（アセトンテスト）が認められたが、熱感覚障害（Hargreavesテスト）や神経伝導速度の低下、神経軸索の変性等は認められなかった。一方、比較的高用量のL-OHP（10 mg/kg）を週1回8週間反復腹腔内投与したモデルでは、投与初期から持続的な機械過敏応答や冷過敏応答が誘発されるだけでなく、投与6～8週後から熱感覚障害や触覚障害（adhesive removalテスト）が認められた。またこれらの異常感覚に対して、神経障害性疼痛治療薬としてCIPN患者にも用いられるCa²⁺チャンネル$\alpha_2\delta$サブユニット阻害薬プレガバリンおよびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬デュロキセチンの効果を検討したところ、誘発痛である機械過敏応答や冷過敏応答は有意に抑制されたが、熱感覚障害に対する効果は認められなかった。また、L-OHP反復投与8週間後には、末梢血流量や神経伝導速度の低下、神経軸索変性といった所見が観察された。以上、今回のL-OHPの用量・投与スケジュールであれば、CIPN患者と同様、疼痛だけでなく感覚障害も誘導され、感覚神経の機能障害や、神経軸索障害などの組織学的所見も観察できるCIPNを評価するのに適した動物モデルおよび評価系になると考えられる。</p> <p>第二章 オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルにおける血管拡張薬の有効性の評価</p>			

CIPNの症状緩和に、末梢循環改善薬や血流に影響する漢方薬、温熱療法などが用いられることがある。第一章において、L-OHPの反復投与により末梢血流量が低下することを明らかにしたが、その末梢血流障害と末梢神経障害の関係は明らかでない。そこで本研究では、血管拡張作用を有する既承認薬のL-OHP誘発末梢神経障害に対する有効性を評価した。まず、L-OHP反復投与後、経時的に末梢血流速度を測定したところ、L-OHPの累積投与量の増加とともに末梢血流の低下が観察された。さらに神経軸索内の微小血管数の減少が認められ、本CIPNモデルにおいて末梢血流障害が生じていることが確認された。そこで、作用機序の異なる3種類の血管拡張薬としてホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害薬タダラフィル、プロスタグランジンE₁誘導体リマプロスト、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンをそれぞれ単回投与すると、低下した血流量が回復するとともに、冷過敏応答が有意に抑制された。一方、機械過敏応答に影響は見られず、冷過敏応答のみが軽減された。一方、タダラフィルを飼料に配合し、L-OHP投与前から長期間予防的に投与開始すると、L-OHP反復投与による末梢血流量の低下、冷過敏応答だけでなく、機械過敏応答も有意に抑制された。さらに、これら疼痛だけでなく、L-OHP反復投与8週間後に認められる熱感覚障害や神経伝導速度の低下、神経軸索内微小血管の減少や神経軸索障害も抑制された。また、L-OHP投与2週間後にタダラフィルを治療的に投与開始したところ、冷および機械過敏応答が抑制されたが、その効果は部分的であった。これらの結果から、タダラフィルによる末梢血流障害改善作用により、痛みが一過性に緩和されるだけでなく、その予防的投与により感覚障害や神経軸索障害も抑制され、CIPNの進行そのものが抑制されたと考えられる。

以上、本研究において、L-OHPによるCIPN動物モデル及び評価系を改良し、痛みだけでなくCIPNの主症状である感覚障害（しびれ・感覚障害など）を検出できるL-OHP投与スケジュールと一連の新規評価系を構築した。さらに、これらの手法を用いて、L-OHPの反復投与によって生じる末梢血流障害が、CIPNの発症や進行に寄与していることを明らかとし、血管拡張薬により末梢血流障害を改善することで末梢神経障害が抑制されるという新たな治療戦略を提唱した。本研究で用いた血管拡張薬は、現在、臨床使用されている既承認医薬品であり、本研究成果はL-OHPによるCIPNに対する有効な予防/治療薬の開発に直結すると考える。

(論文審査の結果の要旨)

幾つかの抗がん薬は極めて深刻な末梢神経障害 (CIPN) を誘発し、がん化学療法の大きな制限因子となる。申請者は、オキサリプラチン (L-OHP) によるCIPN動物モデル及び評価系を改良し、痛みだけでなくCIPNの主症状である感覚障害を検出できる新規評価系を構築した。さらに、これらの手法を用いて、L-OHPの反復投与によって生じる末梢血流障害が、CIPNの発症や進行に寄与していることを明らかとし、血管拡張薬により末梢血流障害を改善することで末梢神経障害が抑制されるという新たな治療戦略を提唱した。本研究で用いた血管拡張薬は、現在、臨床使用されている既承認医薬品であり、本研究成果はL-OHPによるCIPNに対する有効な予防/治療薬の開発に貢献する可能性を提示している。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年2月5日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。