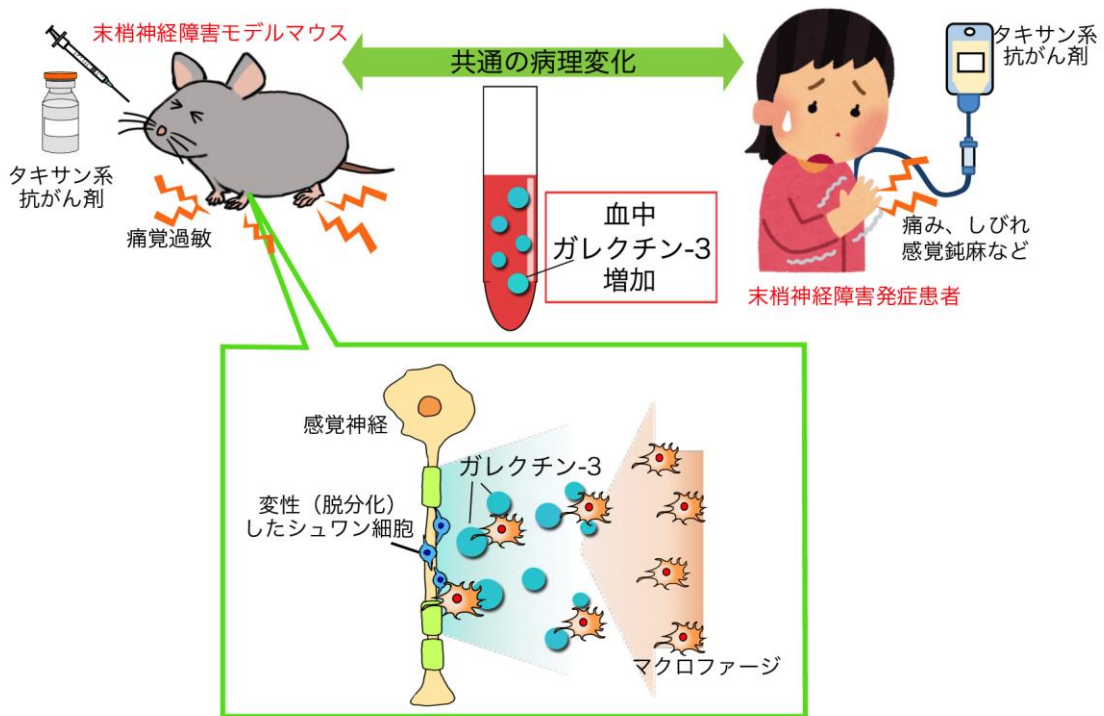


抗がん剤副作用の発症原因を新たに同定 —新規の根本的予防・治療法の開発に向けて—

概要

タキサン系抗がん剤（パクリタキセルやドセタキセル）は、乳がんなどの治療で中心的に使用される薬剤ですが、手足の先がしびれたり痛くなる「末梢神経障害」という副作用を高頻度で起こします。しかし、有効な予防法や治療法はなく、重症化するとがん治療を予定通り続けられなくなることもあり、大きな問題となっています。京都大学医学研究科（医学部附属病院薬剤部）今井哲司 講師、小柳円花 同博士課程大学院生（薬学研究科博士課程学生）、中川貴之 同准教授、松原和夫 同教授（名誉教授）らは、同附属病院腫瘍内科 川口展子 特定病院助教との共同研究で、この副作用の原因となる病理変化を新たに同定しました。本研究では、タキサン系抗がん剤の末梢神経障害を発症する乳がん患者およびマウスの血液中でガレクチン-3 という生体内物質が増えていること、さらに、そのガレクチン-3は感覚神経を覆っているシュワン細胞から血中へと分泌されていることを発見しました。また、血中に分泌されたガレクチン-3は、マクロファージ（免疫細胞）を感覚神経の周囲に呼び寄せ、炎症を発生させることで痛みを引き起こしていることを突き止めました。これらの発見をもとに、重症化すればがん治療を中断するしかなかったこの副作用に対する、新しい予防法や治療法の開発が進むと期待されます。

本成果は、2021年2月20日に米国の国際学術誌「Cancer Research」にオンライン掲載されました。



1. 背景

近年、新しい抗がん剤が次々と開発されていますが、依然として第一選択として使用されるタキサン系抗がん剤の副作用を抑えて安全に使用することも、がん薬物療法においては重要な課題です。末梢神経障害は、タキサン系抗がん剤の投薬を受ける患者の 50%以上で発症する副作用です。末梢神経障害が重症化するとタキサン系抗がん剤の減量あるいは投与中止となり、がん治療成績に深刻な影響を及ぼします。これまで、この副作用の予防/治療のため、神経を保護できる化合物が候補薬として開発されてきましたが、まだ実用化には至っていません。今の所、末梢神経障害による痛みを抑制するために鎮痛薬などが使用されていますが、著しい効果を示すものではありません。唯一、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチンが有効性を示すことが確認されましたが、あくまで対症療法薬としての位置付けであり、末梢神経障害の発生を予防したり治療できるものではありません。このように、抗がん剤による末梢神経障害の根本的な回避策が未だ確立されない背景には、その発症メカニズムが十分に解明されていないことが挙げられます。

そこで、京都大学医学研究科（医学部附属病院薬剤部）今井哲司 講師、小柳円花 同博士課程学生らは、同附属病院腫瘍内科 川口展子 特定病院助教と共同で研究を推進し、これまでに注目されていなかった感覚神経軸索を被覆（髄鞘化）するシュワン細胞に焦点をあて、患者とモデルマウスで共通した末梢神経障害の発症メカニズムを新たに同定しようと試みました。

2. 研究手法・成果

まず、ラットの末梢感覚神経組織からシュワン細胞という神経軸索を髄鞘化する細胞群を単離・培養し、タキサン系抗がん剤（パクリタキセルやドセタキセル）を処置することで生じる変化を観察しました。その結果、シュワン細胞はタキサン系抗がん剤の処置に応答して、細胞の形や性質を変化させ（脱分化）、同時にガレクチン-3 という分子を分泌するようになることが明らかとなりました。また、タキサン系抗がん剤を反復投与した末梢神経障害モデルマウスを用いた検討から、シュワン細胞を由来とし、血中でガレクチン-3 濃度の増加が起こることが分かりました。本研究で特に重要なポイントは、こうしたモデルマウスで観察された血中ガレクチン-3 濃度の増加が、タキサン系抗がん剤の末梢神経障害を発症する乳がん患者の血液検体でも同様に確認されたことにあります。

また、マウスから採取した神経細胞やシュワン細胞を用いた検討から、血中に分泌されたガレクチン-3 が、血中を循環する免疫細胞のマクロファージを感覚神経周囲に誘引して神経炎症反応を惹起することを見出しました。さらに、ガレクチン-3 を欠損したマウスや、ガレクチン-3 の阻害剤を投与されたマウスでは、タキサン系抗がん剤によって引き起こされるマクロファージの神経への集積や痛み行動が抑制されることを確認しました。これらのことから、タキサン系抗がん剤の投与に応答して、神経周囲に存在するシュワン細胞から分泌されたガレクチン-3 が、マクロファージによる神経炎症応答を引き起こし、これが末梢神経障害の一因であることが新たに明らかとなりました。

これまでのモデル動物を用いた研究から、タキサン系抗がん剤の末梢神経障害発症に関わる多くの病理変化や原因分子が検討されてきました。しかしながら、患者においても共通して確認される現象は少なく、こうした現状が、末梢神経障害の原因治療・予防法の開発を遅らせる要因ともなっています。本研究成果により、抗がん剤の末梢神経障害に対する根本的な予防・治療法の新規開発が進むことが期待されます。

3. 波及効果、今後の予定

本研究成果に基づき、京都大学医学研究科医学研究支援センターの協力の下、約 2,500 種類の医薬品および化合物をスクリーニングして、末梢神経障害の新規予防・治療薬候補を探索しました。その結果、タキサン系抗がん剤によるシュワン細胞の脱分化や、ガレクチン-3 分泌を強力に抑制する候補薬を複数同定することに成功しています。さらに、タキサン系抗がん剤の末梢神経障害モデルマウスにおいて、痛み行動を抑制することも確認しています。今後、これらの候補薬が末梢神経障害の新規予防・治療薬として有効か検証を重ね、実臨床での使用につなげたいと考えています。さらに現在、血中ガレクチン-3 濃度を測定することにより、末梢神経障害の重症度を定量化する方法の開発にも取り組んでいます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、喫煙科学研究財団、京都大学学術研究支援室「いしずえ」の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：神経伝達物質であるセロトニンやノルアドレナリンが神経に再取り込みされるのを防ぐ薬剤である。日本では、うつ病治療に加え、糖尿病性神経障害や線維筋痛症、慢性腰痛症などに伴う疼痛治療にも使用される。

軸索：神経細胞の細胞体から延びる細長い突起状の線維のことで、情報・信号の出入力を担っている。

シュワン細胞：末梢神経系において、神経軸索を被覆する形で髄鞘を形成する細胞群である。シュワン細胞は、神経伝導を円滑化したり、ダメージを受けた神経細胞を修復・再生する能力を有する。

脱分化：生体内では、未熟な細胞が成熟化（分化）することで個々の細胞に特有な性質を獲得し、それらが集まって組織を形成して機能している。脱分化とは、成熟した細胞が未熟な状態に変遷することで、そうした特有の細胞形質が失われることである。

<研究者のコメント>

近年、新規メカニズムを有する抗がん剤が多数開発されていますが、依然として第一選択として使用されるタキサン系抗がん剤の副作用を抑えて治療完遂率を向上させることも、がん薬物療法においては重要な課題です。我々の研究成果が、安全かつ効果的ながん治療の推進に役立つと嬉しいです。

<論文タイトルと著者>

タイトル Pro-nociceptive roles of Schwann cell-derived galectin-3 in taxane-induced peripheral neuropathy (シュワン細胞由来ガレクチン-3 のタキサン系抗がん剤誘発末梢神経障害における役割)

著者 Madoka Koyanagi, Satoshi Imai, Mayuna Matsumoto, Yoko Iguma, Nobuko Kawaguchi-Sakita, Takeshi Kotake, Yuki Iwamitsu, Mpumelelo Ntlogwa, Ren Hiraiwa, Kazuki Nagayasu, Mamiko Saigo, Takashi Ogihara, Atsushi Yonezawa, Tomohiro Omura, Shunsaku Nakagawa,

Takayuki Nakagawa and Kazuo Matsubara

掲 載 誌 Cancer Research

D O I 10.1158/0008-5472.CAN-20-2799