

令和6年12月5日

報道機関 各位

## 抗がん薬オキサリプラチンによって誘発される末梢神経障害に 対する治療薬・予防薬の開発に成功

### ■ ポイント

- ・下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (Pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide、以下 PACAP と省略)※<sup>1</sup>が抗がん薬オキサリプラチンによって誘発される冷アロディニア※<sup>2</sup>に関与していることを明らかにしました。
- ・PACAP の受容体である PAC1 受容体に対する低分子拮抗薬 PA-8 が、オキサリプラチン誘発冷アロディニアに対し、治療効果と予防効果を示すことを明らかにしました。

### ■ 概要

富山大学学術研究部工学系 生体情報薬理学研究室の高崎一朗准教授は、同大学の工学系生体機能性分子工学研究室の豊岡尚樹 教授、岡田卓哉 准教授、理学系 中町智哉 講師、および鹿児島大学との共同研究によって、オキサリプラチンを投与したマウスに誘発される冷アロディニアに脊髄後角における PACAP-PAC1 受容体シグナルが密接に関与することを明らかにしました。また、同グループが開発に成功した PAC1 受容体特異的低分子拮抗薬 PA-8 は、冷アロディニアに対し治療効果を示すこと、さらにはオキサリプラチンの投与する前に PA-8 を予め投与しておくことで冷アロディニアの発症を抑えることを発見し、予防薬としても有望であることを見出しました。

本研究成果は、「The Journal of Pain」に 2024 年 11 月 28 日 (木) (日本時間) にオンラインで掲載されました。

### ■ 研究の背景

化学療法誘発性末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy、以下 CIPN) は、タキサンまたはプラチナベースの化学療法を受けた癌患者に起こる神経障害の一種です。いったん CIPN を発症すると、その症状は持続し、生活の質が長期的にわたって著しく低下することがあります。オキサリプラチンは、FOLFOX (フルオロウラシル + 葉酸 + OXA) および FOLFOXIRI (FOLFOX + イリノテカン) 療法で、主に大腸癌の治療に使われる第 3 世代のプラチナ含有化学療法剤です。強力な抗癌作用を示す一方で、オキサリプラチンは患者の 80~90% に末梢神経障害を引き起こすことが知られています。オキサリプラチン治療に伴う特徴的な CIPN の症状は、治療開始後数時間または数日以内に現れる手足の冷感・異痛症です。さらに、患者の 10~30% に、疼痛や知覚異常などの長期神経障害が見られます。このような急性または慢性神経障害では、オキサリプラチンの用量を減らすか中止する必要

がある場合があります、その結果、抗癌療法の有効性を低下させる用量制限性の有害事象が発生する可能性があります。

現在のところ、CIPN 発症の詳細なメカニズムは完全に明らかにされておらず、また CIPN を治療あるいは予防する医薬品は見つかっておりません。高崎らの研究グループは、これまでに PACAP が PAC1 受容体を介して痛みの伝達に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきており、さらには PAC1 受容体に特異的な低分子拮抗薬 (PA-8) の開発にも成功してきました。このような背景のもと、我々はオキサリプラチン誘発の CIPN に PACAP-PAC1 受容体シグナルが関与するのかどうか、拮抗薬 PA-8 は CIPN の治療・予防において有効なのかどうかを検討しました。

#### ■研究の内容・成果

マウスにオキサリプラチンを投与し、足の裏へのアセトン付加による冷刺激を与えたところ、オキサリプラチンを投与していないマウスと比較して、足を振る・舐めるなどの過敏な応答が増加し、冷アロディニア反応を誘発しました (図 1)。オキサリプラチンを投与したマウスの後根神経節<sup>※3</sup>では PACAP の発現が上昇し (図 1)、主に小型の神経細胞で発現上昇していることが分かりました。PACAP の遺伝子を欠損したマウスでは冷アロディニアを発症しませんでした。

PAC1 受容体低分子拮抗薬 PA-8 をマウスの脊髄くも膜下腔内に投与したところ、オキサリプラチン誘発冷アロディニアは有意に抑制されました。したがって一次感覚神経で産生された PACAP が脊髄 PAC1 受容体を介して冷アロディニアに関与していることが明らかとなりました。

PA-8 の医薬品としての有用性を明らかにするため、全身投与 (腹腔内投与) を行ったところ、PA-8 は発症した冷アロディニアに対し治療効果を示しました。さらには PA-8 をオキサリプラチンの投与 30 分前、あるいは 30 分前に加えオキサリプラチンの投与後に 2 回投与したところ、冷アロディニアの発症を抑制することが明らかとなりました (図 1)。

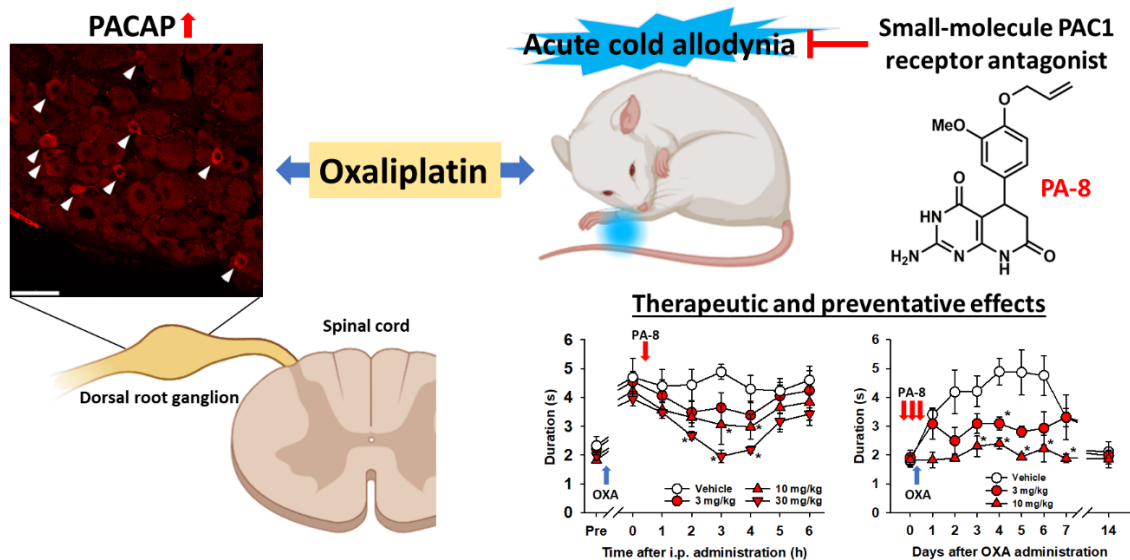


図1 本研究成果の概要

#### ■今後の展開

本研究の成果から、抗がん薬オキサリプラチンによって発症する冷アロディニアに PACAP-PAC1 受容体が関与することが明らかとなり、PA-8 は治療効果だけでなく予防効果も示すことが分かりました。その有効性を今後は臨床試験において実証していきたいと考えています。

#### 【用語解説】

※1) 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide、PACAP)

1989 年に、共同研究者である宮田篤郎博士（鹿児島大学名誉教授）により、ラット下垂体細胞の cAMP 上昇作用を指標とし、ヒツジの視床下部より単離・同定された 38 個のアミノ酸からなる神経ペプチド。中枢神経系だけでなく末梢神経系にも広く分布する多機能性ペプチドである。

※2) アロディニア

異痛症ともいう。通常では痛みとして感じない程度の刺激でも痛みを感じてしまう感覚異常のこと。たとえば、服が擦れただけでも痛く感じたり、冷たいものが強く感じられたりする。

※3) 後根神経節

脊髄後根（背根）にある神経節であり、末梢からの感覚情報の中継点として機能する神経細胞の集団。一次感覚神経の細胞体の集合である。

**【論文詳細】**

論文名：

Spinal pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and PAC1 receptor signaling system is involved in the oxaliplatin-induced acute cold allodynia in mice.

著者：

Ichiro Takasaki\*、Ryota Nagashima、Takahiro Ueda、Yuya Ashihara、Tomoya Nakamachi、Takuya Okada、Naoki Toyooka、Atsuro Miyata、Takashi Kurihara

(\*：責任著者)

掲載誌：

The Journal of Pain, DOI :

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2024.104751>

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

富山大学学術研究部工学系

准教授 高崎一朗

TEL : 076-445-6875    Email : takasaki@eng.u-toyama.ac.jp