

令和7年4月21日
国立大学法人 富山大学
日本ケミファ株式会社

報道機関 各位

体内環境を弱アルカリ性に保つクエン酸塩が抗がん薬によって誘発される末梢神経障害の予防または治療に有効であることを発見

■ ポイント

- ・体内環境を弱アルカリ性に保つことが、抗がん薬パクリタキセルによって誘発される機械的アロディニア※に対し、予防および治療効果を示すことを動物実験において明らかにしました。
- ・化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN : Chemotherapy-induced peripheral neuropathy）の発症を回避する上で、有力な選択肢を臨床現場に提供できることが期待されます。

■ 概要

富山大学学術研究部薬学・和漢系 応用薬理学研究室の歌大介准教授および日本ケミファ株式会社の中村英生研究員らの研究グループは、体内環境を弱アルカリ性に保つことで、パクリタキセルによって誘発される機械的アロディニアの発症が抑制されることを動物実験において実証しました。体内でアルカリ化作用を示すクエン酸塩をパクリタキセル投与前から適用した場合、機械的アロディニアの発症が抑制されました。また、発症初期に適用した場合、それ以上症状が重症化することを抑制したことから、CIPN の予防または治療に対して有望であることを見出しました。

本研究成果は、「International Journal of Molecular Sciences」に 2025 年 4 月 3 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

CIPN はがん化学療法のうち、タキサン系製剤（パクリタキセル、ドセタキセル）、白金製剤（オキサリプラチン、シスプラチン）、ビンカアルカロイド系製剤（ビンクリスチン）およびプロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブ）などの抗がん剤投与後の患者において認められる副作用です。CIPN の主な症状は、手や足の末端を中心とするしびれや痛みを特徴とし、重症化すると日常生活に支障をきたします。その結果、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させるだけでなく、抗がん剤の減量や中止を余儀なくされ、がん治療の予後にも影響を及ぼすことから、臨床上の課題とされています。一方で、CIPN の詳細な機序等は不明な点も多く、有効な治療方法も確立されていないのが現状です。

これまでの研究から、CIPN の発症にはミクログリア、アストロサイト、マクロファージ

などの免疫細胞を介した神経炎症が関与していることが報告されています¹⁻³。そこで、歌准教授および中村研究員らの研究グループは、神経の炎症によって局所的な pH の低下が生じている可能性に注目し、パクリタキセル投与により誘発される CIPN の予防または治療に対する生体内のアルカリ化の有効性について検討しました。

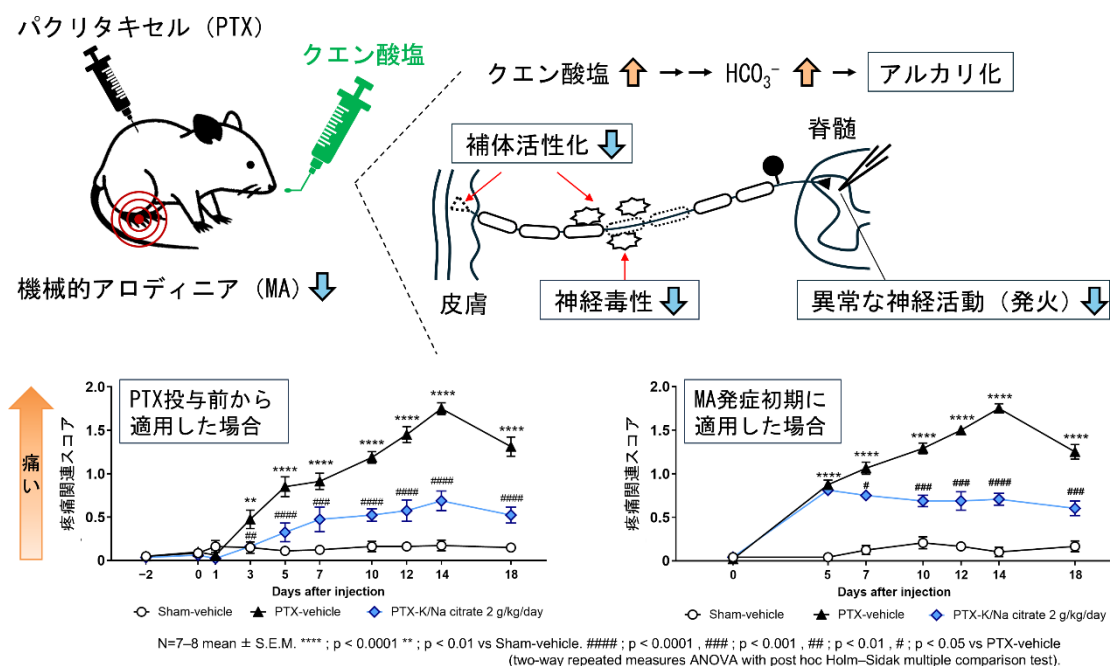
■ 研究の内容・成果

本研究では、マウスにパクリタキセルを投与し、足裏へのフィラメントによる触刺激を与えることで、機械的アロディニアのモデルを作製しました。その結果、パクリタキセルを投与していないマウスと比較して、足を振る・舐めるといった過敏な疼痛様反応が増加し、機械的アロディニアの発症が確認されました。

図1に示すように、このモデル動物に対して、体内でアルカリ化作用を示すクエン酸塩をパクリタキセル投与前から投与したところ、パクリタキセル投与により誘発される機械的アロディニアの発症が抑制されました。また、症状が出始めた段階でクエン酸塩を投与したところ、それ以上症状が重症化することを抑制しました。

これらの効果の背景には、パクリタキセルによる神経毒性からの保護作用や、補体活性化の抑制が関与していることが示唆されます。その結果として、脊髄後角神経における異常な神経発火が抑制され、機械的アロディニアの発症が軽減されたと考えられます。

図1 本研究成果の概要



■ 今後の展開

本研究の成果により、体内環境を弱アルカリ性に保つことが、パクリタキセルによって発症する機械的アロディニアに対して、予防および治療効果を示すことが明らかになりました。将来的にはその有効性を臨床試験において実証していきたいと考えています。

また、パクリタキセル以外の抗がん薬（オキサリプラチン、ビンクリスチン、ボルテゾミブ）が誘発する末梢神経障害に対しても、クエン酸塩を投与前から適用することで有効性が確認されており、これらの研究成果に基づき特許出願も行いました。さらなる研究を継続することで、CIPNに悩むより多くの患者さんのQOL改善に貢献できるものと考えています。

本研究は、日本ケミファ株式会社および JSPS 科学研究費補助金（19K09323、22K09020）の助成・支援を受けて行われたものです。

【用語解説】

※機械的アロディニア

健常者であれば痛みと感じない程度の刺激が痛みとして感じられる病態であり、特に触刺激（接触、軽度の圧迫、衣類による摩擦等）で起こるアロディニアを機械的アロディニアという。

【参考文献】

1. Zhang, H. et al. J. Pain. 13, 293-303 (2012).
2. Ruiz-Medina, J. et al. J. Pain. 17, 75-85 (2013).
3. Zhang, H. et al. J. Pain. 17, 775-786 (2016).

【論文詳細】

論文名：

Potassium/Sodium Citrate Attenuates Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy

著者：

Daisuke Uta*, Hideki Nakamura, Kengo Maruo, Kanoko Matsumura, Yohei Usami, Toshiaki Kume

掲載誌：

International Journal of Molecular Sciences

DOI：

<https://doi.org/10.3390/ijms26073329>

【特許情報】

<国際出願番号> PCT/JP2024/006184

<出願日> 2023（令和 5）年 2 月 21 日

<国際公開番号> W02024/177100

<公開日> 2024（令和 6）年 8 月 29 日

<発明者> 歌 大介、橋本 諭志、中村 英生、國上 敏浩

<特許出願人> 日本ケミファ株式会社、国立大学法人富山大学

<発明の名称> 化学療法誘発末梢神経障害の治療又は予防のための医薬

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系

准教授 歌 大介

TEL : 076-434-7511(直通) Email : daicarp@pha.u-toyama.ac.jp

日本ケミファ株式会社

経営企画部 広報チーム

TEL : 03-3863-1213 FAX : 03-3864-5940

Email : ir@chemiphar.co.jp