

抗がん剤による末梢神経障害に対する保護薬の検索に関する研究

しびれや痛みを伴う末梢神経障害は、抗がん剤のパクリタキセル（タキソール）やオキサリプラチン（エルプラット）が投与された患者さんで高頻度に発現する副作用であり、これらの抗がん剤の用量規制毒性となっています。重篤な神経障害が起こればパクリタキセルやオキサリプラチンが奏功していても治療を断念せざるをえなくなります。このため、末梢神経障害の予防もしくは治療のための有効な対策を確立することは安全かつ有効な抗がん剤治療に大きく貢献することになります。

パクリタキセルによる末梢神経障害を軽減する目的で、これまでにビタミン B₁₂ 製剤や牛車腎気丸、芍薬甘草湯などの漢方製剤が使用されてきましたが、いずれも十分な効果は得られていません。私たちは九州大学病院薬剤部、日本臓器製薬株式会社との共同研究において、ラットを用いたパクリタキセル誘発末梢神経障害モデルで鎮痛薬のノイロトロピンが有効であることを報告しました。

現在、卵巣がんや子宮がんパクリタキセルを含む抗がん剤治療を受けておられる患者さんを対象としてノイロトロピンの有効性について臨床試験において評価を行っています。

私たちは九州大学病院との共同研究において、ラットにおける *in vivo* でのパクリタキセル神経障害モデル（図 2-3）および脊髄後根神経節細胞を使った *in vitro* でのモデルを作成し、ある種の鎮痛薬がパクリタキセルによる神経突起の伸展抑制作用に拮抗し、神経障害を抑制することを見出しました（図 2-4）。



図 2-3. ラットにおける *in vivo* でのパクリタキセル神経障害モデル
パクリタキセルを週 1 回投与し、4 週後に足の裏をフィラメントにより刺激し、痛覚閾値の低下を調べました。

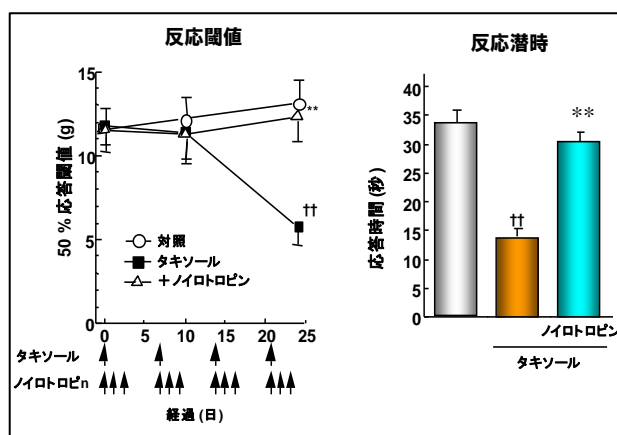


図 2-4. パクリタキセル神経障害モデルにおけるノイロトロピンの保護作用

【発表論文】

- 1) Kawashiri T, Egashira N, Itoh Y, Shimazoe T, Ikegami Y, Yano T, Yoshimura M, Oishi R. Neurotrophin reverses the paclitaxel-induced neuropathy without affecting anti-tumour efficacy. *Eur J Cancer* 45: 154-163, 2009.
- 2) Takeshita M, Banno Y, Nakamura M, Otsuka M, Teramachi H, Tsuchiya T, Itoh Y. The pivotal role of intracellular calcium in oxaliplatin-induced inhibition of neurite outgrowth but not cell death in differentiated PC12 cells. *Chemical Res Toxicol* 24: 1845-1852, 2011.