

## 2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

|       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| 研究課題  | メカニカルストレスに注目した化学療法誘発性末梢神経障害の解明        |
| キーワード | ① メカニカルストレス、② プロキネチシン、③ 化学療法誘発性末梢神経障害 |

### 研究者の所属・氏名等

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| フリガナ<br>氏 名                 | シノウチ リョウスケ<br>篠内 良介                                                                                                                                                                                                                                    |
| 配付時の所属先・職位等<br>(令和5年4月1日現在) | 昭和大学 薬学部 助教                                                                                                                                                                                                                                            |
| 現在の所属先・職位等                  | 昭和大学 薬学部 助教                                                                                                                                                                                                                                            |
| プロフィール                      | 昭和大学薬学部卒業後、昭和大学病院において薬剤師レジデントとして勤務した。この間、様々な症例における薬物治療を経験した。薬物治療の中で化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）は、十分な治療提供ができていないのを数多くの症例を通して目の当たりにした。この問題を解決するため、昭和大学大学院薬学研究科薬理学を専攻し、CIPN に対する新規医薬品の候補となる物質についての研究を行った。大学院修了後、昭和大学薬学部薬理学部門の助教として、CIPN に対する新規治療法の確立に向けて研究に従事している。 |

### 1. 研究の概要

化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）は、感覚神経の損傷によって発現する。また、生活の質を著しく低下させ日常生活に支障をきたす。特にタキサン系抗がん薬であるパクリタキセル（PTX）は、高頻度に CIPN が認められる。近年「さする」様な機械刺激（メカニカルストレス）の付与により、感覚神経を修復することが示唆された。感覚神経の修復は、CIPN の改善を示すうえで重要な指標である。申請者らは、PTX 誘発性 CIPN マウスに対し、独自に開発した機械刺激法により、しびれ・痛み・神経伝導速度を改善したモデルの作製に成功し、皮膚に対するメカニカルストレスの付与が感覚神経の修復に寄与することを解明した。本申請研究では、メカニカルストレスの付与による感覚神経の修復メカニズムをプロキネチシン（PROK）との関連から解明していく。この申請研究によってメカニカルストレスによる CIPN の新しいリハビリテーションの開発に結びつくことが期待される。

### 2. 研究の動機、目的

CIPN は有効な治療法がなく、患者の生活の質を著しく低下させ、PTX 投与の減量や治療中止を余儀なくされることがあるため、治療法の確立が急務である。

近年、「さする」様な機械刺激の付与により、感覚神経の修復につながる可能性が報告された（Sugio S et. al., FASEB J, 2017）。「さする」様な機械刺激とは、細胞や組織が体内で受けるメカニカルストレスを意味する。メカニカルストレスは、PIEZO チャネルや TRP チャネルなどのメカノセンサー受容器（機械受容器）の立体構造変化を介して細胞内の生化学的シグナルを活性化する（Freeberg MAT et. al., Am J Pathol, 2021）。さらに、感覚神経領域に広く分布している神経形成誘導タンパク質のプロキネチシン（PROK）が注目され（Moschetti G et. al., J Neuroinflammation, 2019）、メカニカルストレスの付与により

PROK の活性化を介して感覚神経を修復することが示唆された (Lui B et. al., Science, 2022)。

申請者は、リハビリテーションにより感覚機能が回復するのはメカニカルストレスの付与による PROK の活性化が感覚神経の修復に影響している可能性があると考えた。感覚神経の修復は、CIPN の改善を示すうえで重要な指標であり、皮膚に対するメカニカルストレスの付与による PROK の活性化を介した感覚神経の修復メカニズムは解明されていない。

申請者らは、PTX 誘発性 CIPN マウスに対し、独自に開発した機械刺激法により、しびれおよび痛みを改善したモデルの作製に成功し、皮膚に対するメカニカルストレスの付与が感覚神経の修復に寄与することを解明した。

以上の経緯より、皮膚に対するメカニカルストレスの付与が PROK の活性化を介して  $A\beta \cdot A\delta$  繊維のシュワン細胞によるミエリン形成および軸索形成と C 繊維の軸索形成による感覚神経の修復メカニズム何か？という動機に至った。

本申請研究の目的は、メカニカルストレスの付与による感覚神経の修復メカニズムを PROK との関連から  $A\beta \cdot A\delta$  繊維のシュワン細胞によるミエリン形成および軸索形成と C 繊維の軸索形成による感覚神経の修復メカニズムを解析し、CIPN に対する有用なリハビリテーションによる治療法としての可能性を提示することである。

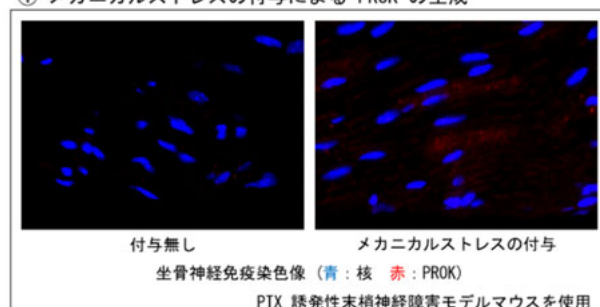
### 3. 研究の結果

本申請研究の目的は、メカニカルストレスの付与による感覚神経修復メカニズムをプロキネチシン (PROK) との関連から解明することである。

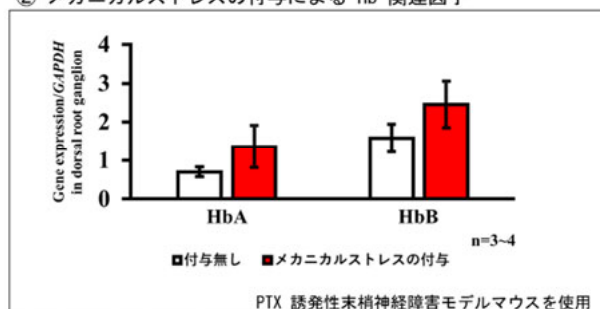
本申請研究では、

- ① 蛍光免疫組織化学染色法を用いて、坐骨神経の PROK の活性化を検討した。
- ② RNA-Seq 法を用いて、脊髄後根神経節の感覚神経修復因子を同定した。
- ③ 電子顕微鏡を用いて、坐骨神経のミエリン形態を解析した。

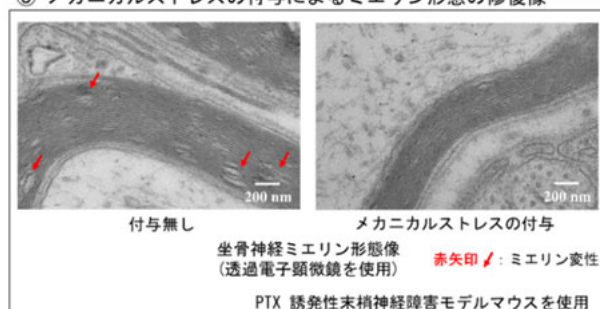
① メカニカルストレスの付与による PROK の生成



② メカニカルストレスの付与による Hb 関連因子



③ メカニカルストレスの付与によるミエリン形態の修復像



①では、皮膚に対するメカニカルストレスの付与により、PROK が生成することを明らかとした。②では、皮膚に対するメカニカルストレスの付与により、ヘモグロビン (Hb) 関連因子が感覚神経の修復に寄与することを示唆した。③では、皮膚に対するメカニカルストレスの付与により、ミエリン形態の修復像を確認した。

皮膚に対するメカニカルストレスの付与により、PROK が生成することを明らかとし、ミエリン形態の修復を促す可能性を示唆した。また、Hb 関連因子が PROK の生成または、ミエリン形態の修復に関与するか探索していく必要がある。CIPN は、感覚神経の損傷によって発現し、生活の質を著しく低下させ、日常生活に支障をきたす。感覚神経の修復は、CIPN の改善を示すうえで重要な指標である。この成果により、CIPN による手足のしびれや痛みの改善を示す可能性のある因子を同定したことは、大きな意義がある。これによって、CIPN による抗がん薬の減量や中止に終止符を打つ革新的なリハビリテーションによる治療が実現できる一歩となった。

今後は、感覚神経の修復メカニズムを Hb 関連因子との関係から解明していく。



#### 4. 研究者としてのこれからの展望

メカニカルストレスの付与により、脊髄後根神経節で Hb 関連因子を同定、および坐骨神経でミエリン形態の修復像を確認することができた。今後は、メカニカルストレスの付与による感覚神経の修復メカニズムを PROK と Hb 関連因子との関係から解明していく。加えて、Hb 関連因子が、坐骨神経のミエリン形態の修復に寄与するかどうかも解明していく。引き続き、CIPN による抗がん薬の減量や中止に終止符を打つ革新的なリハビリテーションの開発および薬物治療の創出に発展できるように尽力していく。

#### 5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、若手研究者奨励金を賜り誠に感謝申し上げます。本奨励金により、CIPN に対する革新的なリハビリテーションの開発および薬物治療の創出に繋がる研究を遂行することができました。日本私立学校振興・共済事業団の関係者様、ならびに支援者様の多大なるサポートに、心より感謝申し上げます。CIPN は有効な治療法がなく、患者の生活の質を著しく低下させ、PTX 投与の減量や治療中止を余儀なくされることがあります。CIPN で苦しんでいる患者を救えるための研究を続けていきたいと存じます。この課題を解決するために引き続き尽力していく所存です。