

(様式2)

2023年度SUMS 学科横断的共同研究費助成・研究成果報告書

研究代表者氏名： 大井 一弥

所属・職： 薬学科・教授

研究実施構成員
氏名・所属・職名

研究代表者：大井 一弥	薬学科	教授
研究分担者：有馬 寧	鍼灸サイエンス学科	教授
平本 恵一	薬学科	准教授
上田 祥子	看護学科	助教授
田中 章太	薬学科	助手

抗がん薬であるイリノテカン投与による色素沈着発現に対する基礎と臨床の融合研究

1. 研究開始当初の背景

我が国では近年、高齢化を主な要因として、がん患者数は増加しており、それに伴い抗がん薬の使用も増加傾向にある。がん化学療法では、毛髪や皮膚、爪などで外見の変化を生じさせることがあるが、これまで、医療現場において重要視されるものではなかった。しかし、外見が変化することは、患者にとって心理的・社会的に苦痛となるものであるという認識が広がり、「医学的・整容的・心理社会的支援を用いて、外見の変化を補完し、外見の変化に起因するがん患者の苦痛を軽減するケア」として定義されるように、アピアランスケアの重要性が増してきている。

我々は、抗がん薬による皮膚の色素沈着に着目し、フルオロウラシル (5-FU) 投与において、色素沈着発現メカニズムを研究してきた。その過程において、イリノテカン投与によるマウス足裏の特異的な色素沈着発現を確認した。

2. 研究の目的

基礎研究において、イリノテカン投与による足裏の特異的な色素沈着発現メカニズムの解明を行う。また、臨床研究により、イリノテカンの使用レジメンで治療を行う患者を対象として、化学療法における色素沈着発現の現状調査を行う。

3. 研究の方法

Hos:HRM-2 マウスを使用し、週6回、計4週間イリノテカン (20mg/kg) を投与することで、マウスの足裏に色素沈着を発現させた。

- ① 美白効果が確認されているトラネキサム酸を併用し、イリノテカンによる足裏の色素沈着発現への抑制効果を検討した。
- ② イリノテカンを 5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg と異なる濃度で投与し、足裏の色素沈着発現の違いを検討した。また、投与濃度 20mg/kg においては、異なる投与間隔 (週2回、週3回、週6回) で実験群を構成した。
- ③ イリノテカンとは異なる作用機序を示す 5-FU、シタラビンおよびイリノテカンに類似した作用機序を示すエトポシドで実験群を構成し、各種抗がん薬における足裏の色素沈着発現への影響を検討した。

4. 研究の成果

- ① トラネキサム酸との併用では、足裏の色素沈着発現の抑制は見られなかった。
- ② 異なる投与濃度と投与間隔による足裏の色素沈着発現は、肉眼的観察において、濃度依存性に色素沈着発現が強くなることが示唆された。
- ③ イリノテカンと異なる作用機序の 5-FU、シタラビン、エトポシドにおける足裏の色素沈着発現を比較した結果、肉眼的観察においてエトポシドのみ、イリノテカンと同程度の色素沈着発現を確認した。

以上の結果から、イリノテカンによる足裏の色素沈着発現は、プラスミンやプロスタグラン

ジンによるメラノサイトの活性化によるものではないことが示唆された。また、濃度の上昇や投与回数の増加に伴う薬剤の蓄積により、足裏の色素沈着が強く発現することが、肉眼的観察で示唆された。さらに、トポイソメラーゼ I を阻害するイリノテカンと、トポイソメラーゼ II 阻害薬エトポシドでは、肉眼的観察において、イリノテカンと同程度の色素沈着発現が見られたことから、トポイソメラーゼ阻害薬に足裏の色素沈着発現の解明の鍵があることが示唆された。

5. 今後の課題と展望

今回確認した色素沈着発現は、肉眼的観察に留まっており、今後、色素沈着発現に関わるメラニンやチロシナーゼを ELISA 法やウェスタンブロット法で測定することで、足裏の色素沈着発現レベルを確認する予定である。また、今回新たに、エトポシドにおいても、足裏の色素沈着発現を確認できた。エトポシドにおいてもイリノテカン同様に濃度の上昇や投与回数の増加による色素沈着への影響が現れるか検討する必要がある。さらに、先行研究の 5-FU による色素沈着発現は、メラニン生成経路の上流にある ACTH や cAMP、ROS の上昇を確認している。今後、イリノテカンやエトポシドにおいても同様の生理的変化が生じているかを確認する予定である。

6. 参考文献

- 1.) Fujito A, Ooi K, et al. ACTH/cAMP-Mediated Skin Pigmentation Caused by 5-Fluorouracil Administration. *Biol Pharm Bull.* 46(7):955-963. 2023.
- 2.) Fujito A, Ooi K, et al. The Mechanism of 5-Fluorouracil-Induced Hyperpigmentation in HRM-2 Hairless Mice: Focus on the Increase of Blood Vessels. *Biol Pharm Bull.* 47(1):311-317. 2024.

(様式2)

SUMS 学科横断的共同研究費助成・研究成果報告書

研究代表者氏名： 三輪 高市

所属・職： 薬学科・教授

研究実施構成員

氏名・所属・職名

三輪高市・薬学科・教授

有馬寧・鍼灸サイエンス学科・教授

郡山恵樹・薬学科・教授

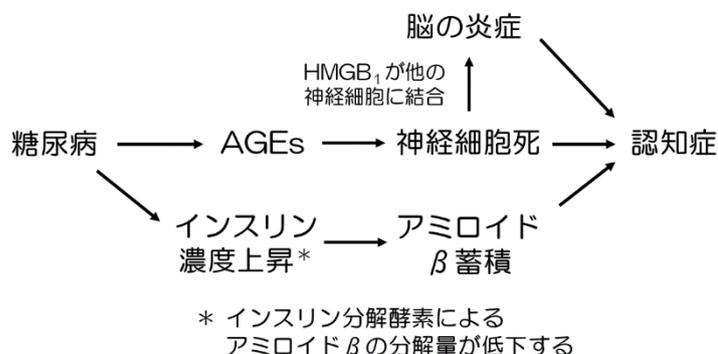
草川裕也・リハビリテーション学科・准教授

高血糖負荷による中枢神経機能障害への影響とその改善のためのメカニズムの解明

1. 研究開始当初の背景

我が国の人口高齢化にともない、認知症をはじめとする脳神経変性疾患患者や糖尿病患者はますます増加傾向にある。認知症のリスク因子の1つとして高血糖が挙げられており、糖尿病患者は認知症になりやすいという報告が相次いでいる。しかし、それらの発症の分子メカニズムを証明した論文は皆無である。我々は、糖が神経障害および神経細胞死を引き起こす可能性のひとつとして糖がタンパク質と形成する終末糖化産物（AGEs）に着目している（図1）。

図1 糖尿病による認知症発症メカニズムの仮説



2. 研究の目的

糖尿病における神経障害は重大な障害をもたらす。

その中、中枢における高血糖の神経障害の影響は、身体障害と精神障害と幅広く QOL などに影響する。医療福祉の総合大学である当大学において、まさに学科を超えた研究テーマとして適した課題であると考えて、共同研究を発足させた。

3. 研究の方法

本研究グループは、それぞれの研究室の持っている研究技術を用いて「高血糖負荷による中枢神経機能障害への影響とその改善のためのメカニズムの解明」を検討した。

三輪研究室および有馬研究室では、2型糖尿病モデルマウスを使用して、高血糖による認知機能の影響を、1) 行動薬理学手法、2) 病態生理学的手法・免疫染色手法を用いて検討した。

郡山研究室では、視神経を用いた in vivo モデルにおいて、グリセルアルデヒドの眼球内投与により、網膜内での toxic AGEs (TAGE) の検出および、その局在、β-チューブリンの異常凝集を生化学的アッセイ、免疫染色によって検討した。

草川研究室では、認知症との関連が報告されている骨形成タンパク質（BMP）について、中枢神経機能障害への影響を明らかにすることを目的に、健常成体ラット（生後7週齢 Wistar 系雄ラット）脳における BMP4、5、6、7 の発現分布を解析した。

4. 研究の成果

三輪研究室では、II型糖尿病モデル（C57BL/6J マウスにストレプトゾトシン、ニコチンアミド処置）を作成し、高血糖の中樞機能に対する影響を評価した。その結果、糖負荷群で高血糖に由来すると考えられる行動異常が、1) 運動機能における認知障害（ロータロッド試験にて評価）、2) 短期記憶や遂行機能における認知障害（八方迷路にて評価）で認められた。炎症などに対して有効性を示しているラムナン硫酸（アオサ抽出物）はこれらの障害に対して改善傾向を示した。有馬研究室では、三輪研究室で実施した行動薬理試験に用いた動物の脳標本について評価を行っている。その結果、糖負荷群で、1) 海馬の萎縮が認められ、また、2) AGEの蓄積（AGE抗体を用いた免疫染色により確認）や3) 活性化ミクログリアの発生（IBa1抗体を用いた免疫染色により確認）を認めている。ラムナン硫酸はこれらの障害に対して改善傾向を示した。

郡山研究室では、糖の中間代謝物であるグリセルアルデヒドが中枢神経系に対し毒性が高いことを証明してきた。グリセルアルデヒドによるAGEs化を起こしやすいタンパク質として、細胞骨格タンパク質であるβチューブリンを見出し、それらが引き起こす神経機能障害について解析を進めてきた。グリセルアルデヒドの眼球内投与によって網膜内にTAGEが形成されること、また、β-チューブリンの異常凝集を認められることが分かった。

草川研究室では、海馬全体にわたってBMPが発現していることを確認した。抗体に対する反応性の違いによるところもあると思われるが、BMP4とBMP6において強い反応が認められた。記憶に関係するニューロンが存在するといわれているアンモン角と歯状回に注目すると、BMP4、BMP5、BMP6の発現が認められたが、BMP7は認められなかった。また、成体脳でもニューロンが生み出されるといわれている歯状回においては、顆粒細胞にBMP4、BMP6が強く認められ、記憶に関与している可能性が示唆された。研究は初期段階であるため、今後は認知症モデル動物を対象に、脳におけるBMPの発現分布を解析し、記憶や認知症への作用を検討していきたい。

5. 今後の課題と展望

高血糖によって中枢神経機能障害が引き起こされ、その障害は可塑的で対応・治療によって回復する可能性が示唆された。しかし、障害についての詳細な作用機序は未だ明らかになっていないため、作用機序を解明するための更なる検討が必要である。また、臨床で使用されている医薬品などのこれらの障害に対する有効性を検証することによって、新たな治療法や治療薬の開発につながることを期待している。

6. 参考文献

- 1) Launer LJ, et al: Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND) ; a randomized open-label substudy. : Lancet Neurol 10, 969-977, 2011
- 2) M. Sato, N. Ma, T. Miwa : Effect of glucose loading on cognitive function in streptozotocin-induced hyperglycemic mouse model ; The Japanese Society of Psychiatric Pharmacy 6 (2), 88-96, 2023
- 3) H. Ooi, Y. Koriyama: Toxic advanced glycation end-product-dependent Alzheimer's disease-like alternation in the microtubule system. Curr Alzheimer Res. ページ未決定, 2024
- 4) 古川 絢子, 大井 勇秀, 郡山 恵樹, 毒性終末糖化産物 (TAGE) に起因するアルツハイマー病発症の可能性とその制御. Precision Medicine 839, 75-78, (2023)

研究代表者氏名：森 尚義

所属・職：薬学科・准教授

研究実施構成員

氏名・所属・職名

研究代表者	森 尚義	薬学科	准教授
研究分担者	大井 一弥	薬学科	教授
〃	渡部 秀樹	看護学科	教授
〃	中西 健二	医療福祉学科	准教授
〃	藤澤 豊	薬学科	助手

皮膚の状態がフェンタニル製剤の経皮吸収に及ぼす影響

1. 研究開始当初の背景

がん性疼痛の薬物治療は、WHO 方式の除痛ラダーを用いて痛みを評価し、経口薬から開始することを原則とする。良質な疼痛コントロールを行うことは、がん性疼痛を有する患者の生活の質を保つために非常に重要であるが、病状の増悪や経口摂取困難が生じることにより、ときに状況に応じて経皮吸収型製剤への変更が考慮される。ところが、一般的に経皮吸収型製剤の体内動態は個人差が大きく、臨床現場では「鎮痛薬を経口薬から経皮吸収型製剤に変更すると鎮痛効果が保てない」「経皮吸収型製剤の用量を増量したにもかかわらず鎮痛効果が十分に得られない」といった声が聞かれる。

これまで、がん性疼痛を有する患者における、経皮吸収型製剤の効果をみる研究は進展しなかった。その要因として、緩和ケア領域における倫理的課題と、麻薬が有する安全管理の二つが挙げられる。緩和ケア領域において、がん性疼痛を有する患者を対象とした臨床評価のための採血は、学術目的の不必要な侵襲であるという批判的評価がある。また、唯一の経皮吸収型製剤である経皮吸収型フェンタニル製剤は麻薬であり、医薬品としての厳格な管理が求められるのはもちろんのこと、機器分析における試薬としてのフェンタニル標準品の入手が極めて困難となっており、これらの課題が研究の進展の妨げとなっていたものと考えられる。

2. 研究の目的

がん性疼痛のコントロールに格差を生じさせる要因として、がん性疼痛を有する患者の皮膚状態に着目し、個人差が招く経皮吸収型フェンタニル製剤の患者間薬効格差を解明する着想に至った。本研究は、がん性疼痛を有する患者の善意に基づき、多職種連携により基礎研究と臨床研究を融合させることで、緩和ケア領域における倫理的課題と、麻薬が有する安全管理の両方の課題を克服し、がん性疼痛治療にまったく新しい知見をもたらすことを最大の目的としている。

3. 研究の方法

鈴鹿医療科学大学附属桜の森病院に通院・入院中の経皮吸収型フェンタニル製剤使用患者を対象とし、皮膚計測機器である Tevamer[®]と Corneometer[®]を用いて、貼付部位付近の「①経表皮水分喪失（不感蒸泄）(Transepidermal water loss: TEWL)」と「②角層水分量」の測定値を得る。経皮吸収型フェンタニル製剤貼替直前に採血（1 mL）を行い、外部委託（※）により「③血清中フェンタニル濃度の測定値」を得る。がん性疼痛を有する患者から聴き取りを行い、「④疼痛評価」を行う。得られた「①TEWL 値」「②角層水分量」「③血清中フェンタニル濃度」「④疼痛評価」の数値に「⑤経皮吸収型フェンタニル製剤の貼付量」を加え、すべての相関性を統計的に解析する。

解析の結果をもとに、がん性疼痛のコントロールに影響する因子を探る。一方で、血清中フェンタニル濃度と疼痛評価に相関性が認められなかったときは、薬物療法とは別に、がん性疼痛のコントロールを不安定にする何らかの因子の存在が示唆される。このとき、病態および心理社会的背景について考察し、新たな疼痛評価の方法を探る。

研究への協力はがん性疼痛を有する患者の自由意思によるものとし、研究目的や方法、結果の処理について文書を用いて説明する。個人が特定されないよう配慮する。また、調査への協力の有無による不利益が生じないこと、調査結果は研究の目的以外には使用しないこと、データの管理は記号化、数値化などの方法を採用することにより個人が特定されないよう十分に配慮する旨、文書を用いて説明する。個人情報保護に関する法律を遵守し、知り得た個人情報の管理を徹底する。本研究は、鈴鹿医療科学大学臨床研究倫理審査委員会の承認を経て実施した（承認番号 474）。

※ 麻薬の輸入規制により、機器分析における試薬としてのフェンタニル標準品を入手できなくなったこと、麻薬であるフェンタニル標準品を自ら化学合成することには強い法的規制がかかることから、血清中フェンタニル濃度測定を臨床検査として実施できる株式会社 LSI メディエンスと委託契約を締結した。

4. 研究の成果

2023年4月から2024年3月までの1年間で、鈴鹿医療科学大学附属桜の森病院に通院・入院された経皮吸収型フェンタニル製剤使用患者のうち、本研究の同意を得られた患者は2名のみであった。このため、本報告書作成時点では2例のCase Reportsとなる。

<症例1>

年齢：80歳代 性別：女性 身長：148 cm 体重：41 kg BMI：18.7
病名：上顎がん 貼付部位：背中
臨床検査値：血清総蛋白 6.8 g/dL アルブミン 1.9 g/dL
①TEWL値 (Avg TEWL Robust) 1.93 g/m²/h
②角層水分量 (Hydration Avg) 51.5
③血清中フェンタニル濃度 1.3 ng/mL
④疼痛評価 NRS 2
⑤経皮吸収型フェンタニル製剤の貼付量 4 mg/日

<症例2>

年齢：70歳代 性別：男性 身長：164 cm 体重：48 kg BMI：17.8
病名：消化管間質腫瘍 (GIST) 貼付部位：腕
臨床検査値：血清総蛋白 5.2 g/dL アルブミン 2.6 g/dL
①TEWL値 (Avg TEWL Robust) 16.25 g/m²/h
②角層水分量 (Hydration Avg) 22.54
③血清中フェンタニル濃度 0.1 ng/mL 未満
④疼痛評価 NRS 0
⑤経皮吸収型フェンタニル製剤の貼付量 0.5 mg/日

通常、フェンタニルは、血清中フェンタニル濃度0.8~1.0 ng/mL以上で鎮痛効果を発揮し、2.0 ng/mL以上になると呼吸抑制の危険性が生じるとされている。症例1は適切な血清中フェンタニル濃度が維持されていることが示唆された。一方、症例2は血清中フェンタニル濃度が治療域に達していなかったにもかかわらず、疼痛コントロールは良好であった。推測の域を超えないが、症例2では薬物療法とは別に、心理社会的な安定が良好な疼痛コントロールに寄与したことが示唆された。

5. 今後の課題と展望

本研究の目的を達成するために必要な症例数を10例と設定している。現時点では、鈴鹿医療科学大学附属桜の森病院単施設を想定しているが、状況に応じて他施設共同研究への展開も視野に入れている。症例の集積には難航が予測されるが、がん性疼痛治療の本質的な問題を解決する一助となるものと考え、今後も本研究を推進する予定である。

6. 謝辞

本研究にご協力いただいた患者の方々と、鈴鹿医療科学大学附属桜の森病院の医療スタッフのみなさまに感謝申し上げます。

7. 参考文献

「フェントス®テープ」医薬品インタビューフォーム、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、2023年10月改訂（第22版）