

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	川 田 大 輔
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Regulatable Transgene Expression for Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (邦題 ; HSVベクターによる導入遺伝子発現は化学療法誘発性末梢神経障害を抑制する)</p> <p>共 著 者 名</p> <p>川 田 大 輔, Zetang Wu</p> <p>Molecular Therapy Methods & Clinical Development 2017: Vol.6; 91-101</p> <p>研 究 目 的</p> <p>化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) は、がんの化学療法によって引き起こされる合併症であるが、現在のところ有効な予防法も治療法もないとされている。本研究において我々は、複製欠損型herpes simplex virus (HSV) に基づく調節可能なベクターを皮下接種することにより脊髄後根神経節に運ばれ、間欠的に発現するように調整された、神経栄養因子 neurotrophin-3 (NT-3) もしくは炎症反応を抑制させるサイトカインinterleukin-10 (IL-10) による、進行したパクリタキセル誘発性末梢神経障害に対する治療効果を調べた。</p>			

(1)

(2 枚目以降)

材 料 ・ 方 法

テトラサイクリン発現誘導システムに基づく、2種類のウイルスベクターを構築した。それぞれのウイルスベクターはドキシサイクリンの投与下において、一つはNT-3を発現し、もう一つはIL-10を発現するようにコントロールされた。パクリタキセル誘発性末梢神経障害の動物モデルとして、パクリタキセル（16mg/kg）を週に1回、5週間腹腔内投与されたラットを用いた。パクリタキセル投与2週間前に、2種類のウイルスベクターをそれぞれの足底部に皮下注射し、間欠的に遺伝子発現が起こるようにした。ラットは、NT-3発現ベクター投与群とIL-10発現ベクター群に分けられた。さらにそれぞれの群は、5つのグループに分けられた。第1グループは、ベクター、パクリタキセル、ドキシサイクリンいずれも投与しないコントロール群。第2グループはパクリタキセルのみ投与した群。第3グループはGFPのみを出現するようにコントロールされたコントロールベクターを投与し、パクリタキセル投与さらにドキシサイクリンを継続的に連日投与した群。第4グループは各ウイルスベクターを投与し、パクリタキセル投与、さらにドキシサイクリンを週4日間のみ投与した群。第5グループは各ウイルスベクターを投与し、パクリタキセル投与、さらにドキシサイクリンを継続的に連日投与した群とした。5回目のパクリタキセル投与後ドキシサイクリンの投与は終了し、1週間後に効果の評価を行った。評価方法として、ロータロッドテストによる感覚神経運動神経の協調運動障害の評価および電気生理学的評価として感覚神経の電気振幅、伝導時間を測定した。

成 績

NT-3発現ベクター投与群とIL-10発現ベクター群いずれにおいても、第1グループ（コントロール群）と比較して、第2グループ（パクリタキセル単独投与群）、第3グループ（コントロールベクター投与群）ともに、ロータロッドテスト成績が著明に低下し、また感覚神経の電気振幅および伝導時間も著明に障害を受けた。しかしながら、ウイルスベクターを投与した第4グループおよび第5グループにおいては、コントロール群と比較していずれの評価項目も差はなかった。ドキシサイクリンの間欠投与群（第4グループ）、持続投与群（第5グループ）間では結果に差は見られなかった。NT-3群とIL-10群においても差は見られなかった。

考 案

NT-3は神経栄養因子の1つであり、プログラムされた神経細胞死を防ぎ、様々な毒物による損傷から神経細胞を保護することが知られている。また、IL-10は炎症反応を抑える作用を持つサイトカインであり、NT-3と同様に神経保護作用を持つことが知られている。このような神経保護ペプチドは糖尿病、HIV感染、パクリタキセルなどの化学療法薬による神経障害から神経細胞を保護する作用が知られている。しかしながら、これらの神経保護ペプチドを臨床応用することは困難であった。これは目標の部位で効果濃度を保つことが難しく、また目標部位に、短時間しか存在し得ない神経保護ペプチドを届けることが困難であったためである。今回我々は、HSVベクターを用いることで目標部位である脊髄後根神経節にこれらの神経保護ペプチドを届けることに成功した。また、神経保護ペプチドを長期間作用させることは思わぬ副作用をもたらす可能性があり、必要な期間にのみ作用させる必要がある。そのため、ドキシサイクリンの投与下でのみ効果を出現させるテトラサイクリン発現誘導システムを用いてウイルスベクターの効果を制御した。

パクリタキセルは座骨神経において神経線維を変性させることで末梢神経障害を起こす。過去の報告からNT-3は、脳由来神経栄養因子受容体であるTrkC受容体を介して、Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT経路を活性化させることで末梢神経障害を防ぐと考えられる。また、IL-10はJak-Stat3シグナル伝達経路およびPI3K/AKT経路の双方を活性化させることで効果を発揮すると考えられる。

今回我々は、ドキシサイクリンを週に4日間投与した群と連日投与した群の間で効果の比較を行ったが、差は見られなかった。ドキシサイクリンの投与期間についてはさらなる研究が必要と考えている。

結 論

HSVウイルスベクターにより、脊髄後根神経節において間欠的に出現されるように制御されたNT-3およびIL-10は、パクリタキセルによって引き起こされる末梢神経障害の発症を防ぐ事が示された。今後、臨床への応用が期待される。

引 用 文 献

Liot G, et al. (2004). Neurotrophin-3-induced PI-3 kinase/Akt signaling rescues cortical neurons from apoptosis. *Exp. Neurol.* 187,38-46

Zhou Z, et al. (2009). Interleukin-10 provides direct trophic support to neurons. *J. Neurochem.* 110, 1617-1627.

参 考 论 文

Megumi Kanao, Hirotsugu Kanda, et al. Gene transfer of glutamic acid decarboxylase 67 by HSV vectors suppresses neuropathic pain induced by HIV gp120 combined with ddC in rats. *Anesthesia & Analgesia.* Jun;120(6):1394-404