

オキサリプラチン誘発性末梢神経障害 バイオマーカー

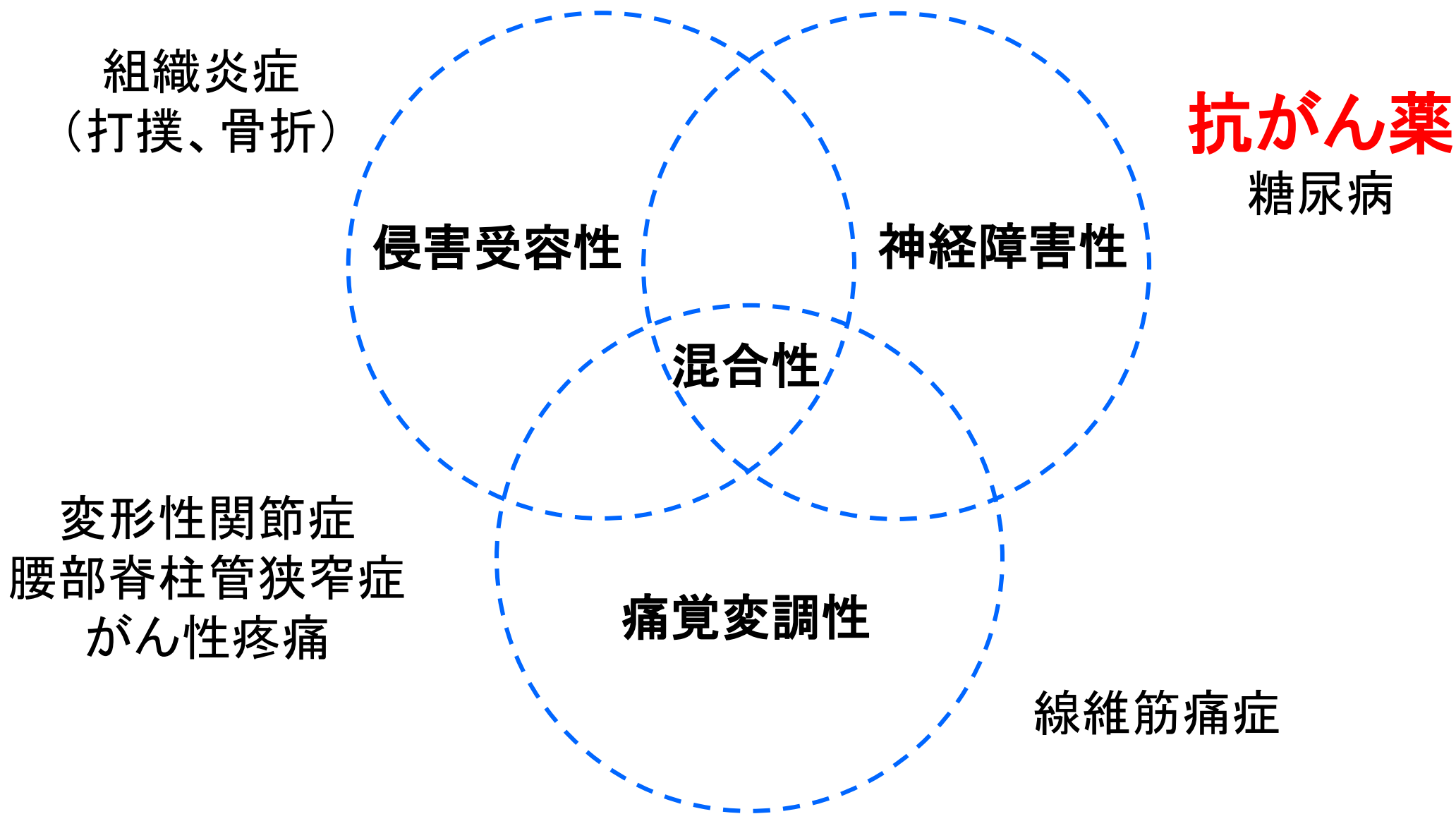
日本医科大学 医学部 薬理学
講師 坂井 敦

2022年12月8日

**本発明は
AMED「慢性の痛み解明研究事業」に
おいて研究開発された成果になります。**

本発明の背景

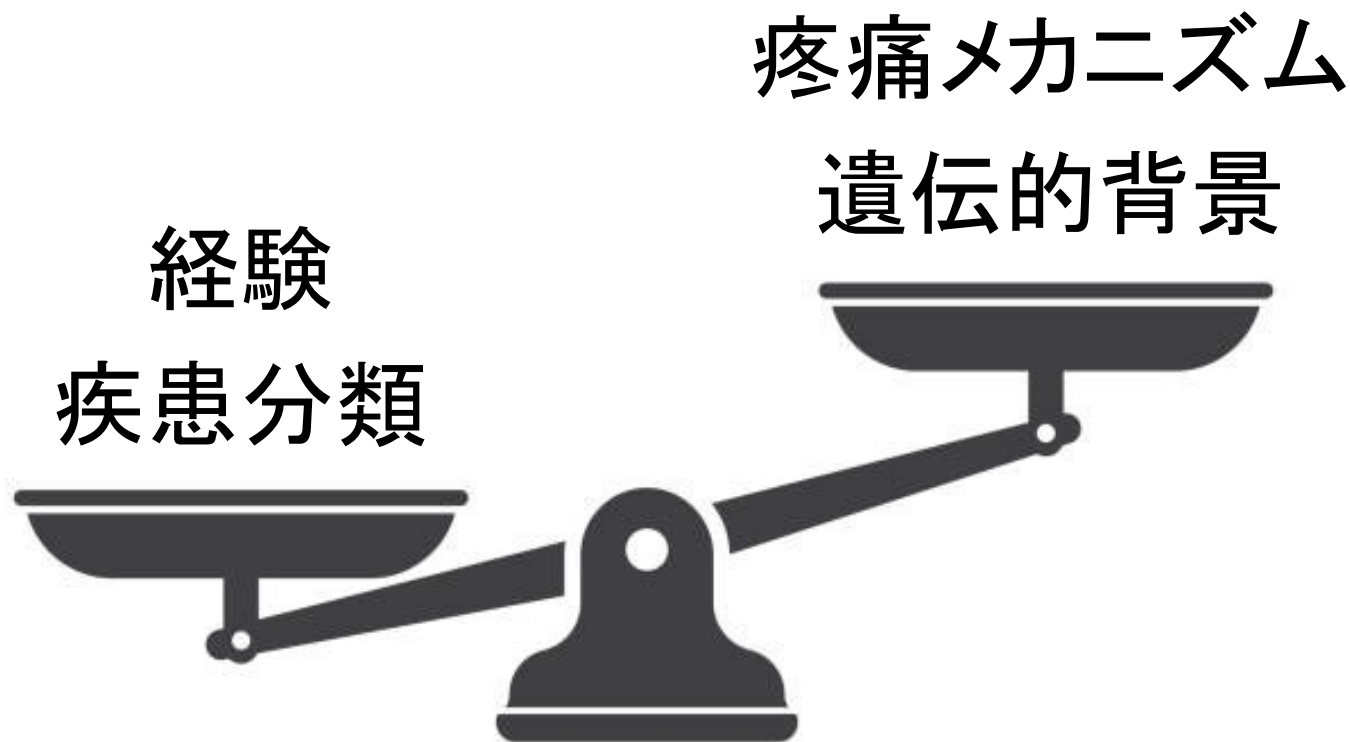
慢性疼痛の要因



個々の患者における痛み

同様の原疾患であっても、
痛みの性質・程度
治療反応性
経過・予後
は大きく異なる。

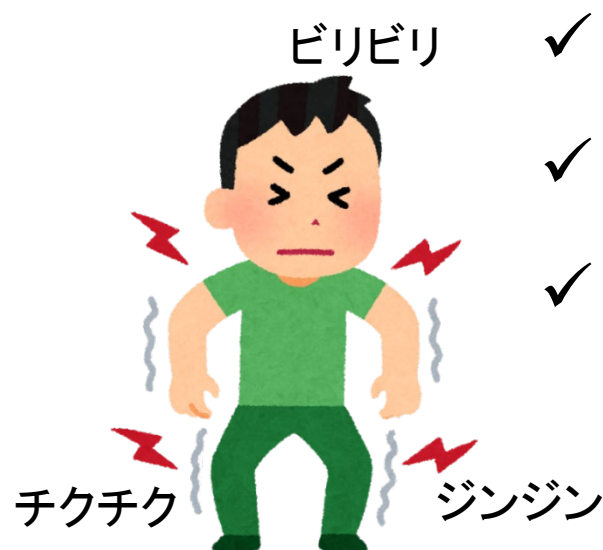
現状の疼痛治療



未だ十分な治療に至っていない

神経障害性疼痛

体性感覚系の障害に起因する難治性の慢性疼痛



- ✓ 罹患率1-7% (先進国)
- ✓ QOLを著しく損なう
- ✓ 既存の鎮痛薬の効果は
不十分かつ様々な有害作用

オキサリプラチン誘発性 末梢神経障害

- 大腸がんの標準療法薬（FOLFOX療法など）
- 末梢性神経障害性疼痛を必発（用量規定毒性）
- がん治療の最適化に不可欠
- 約3割もの患者で慢性化
→がんサバイバーのQOL向上に不可欠

従来技術とその問題点

神経伝導速度やMRI検査

ゲノム解析

血中タンパク質

治療中における神経障害の重症度評価
実用化されているものは存在しない

従来技術とその問題点

神経伝導速度やMRI検査

検査が繁雑であり、患者の負担も極めて大きい。
検査時点での神経障害を評価するのみ

従来技術とその問題点

ゲノム解析

一塩基多型などの遺伝的素因を調べる

その時点における患者の状況は全く反映されない

従来技術とその問題点

血中タンパク質

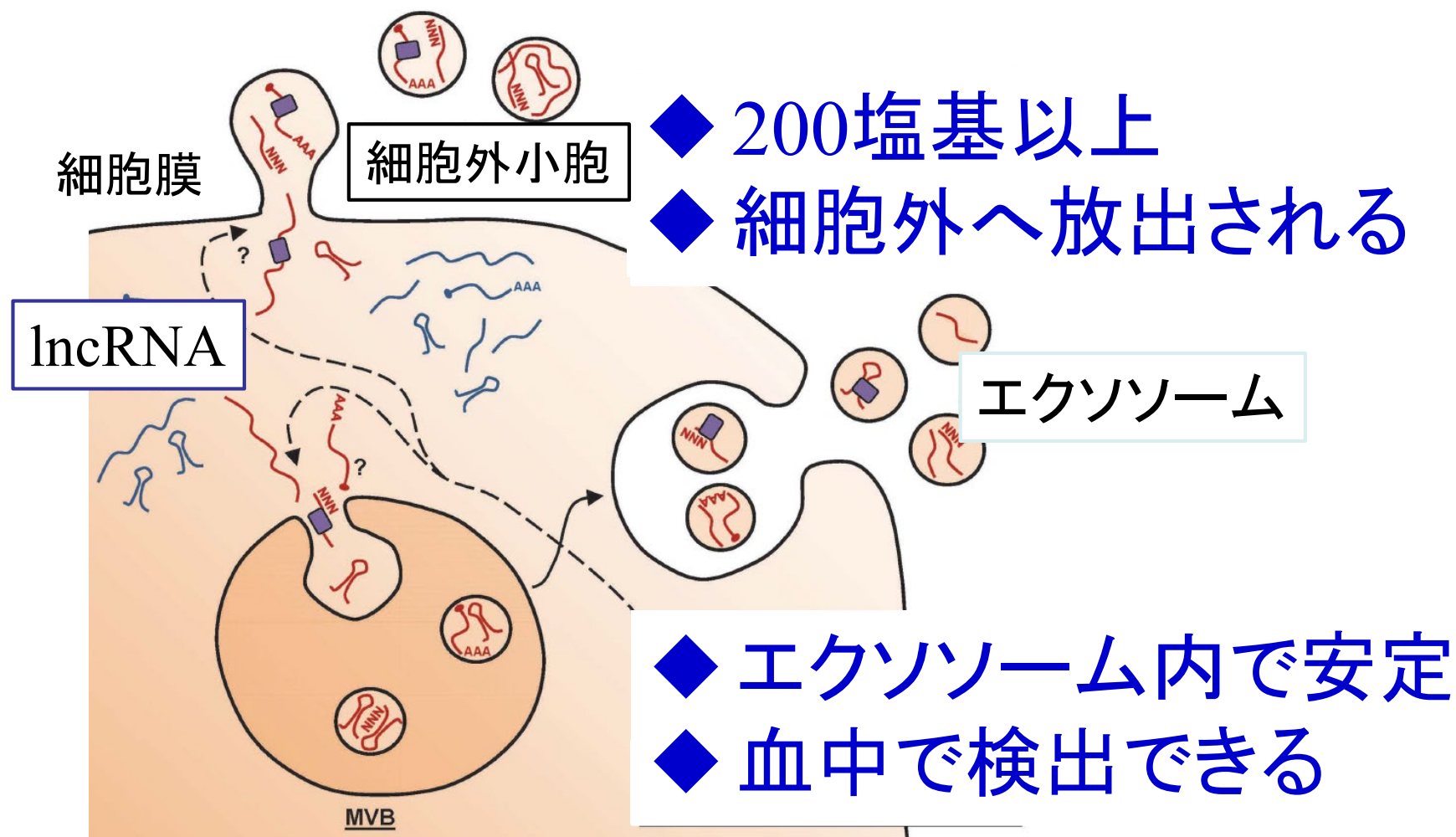
検査時点での神経障害を評価するのみ
神経の状態を反映するものでなく、精度が低い

治療中における神経障害の重症度評価
実用化されているものは存在しない

本発明の概要

末梢感覚神経から放出され、
血中で検出される長鎖非コードRNA
を慢性の末梢神経障害
バイオマーカーとして活用する。

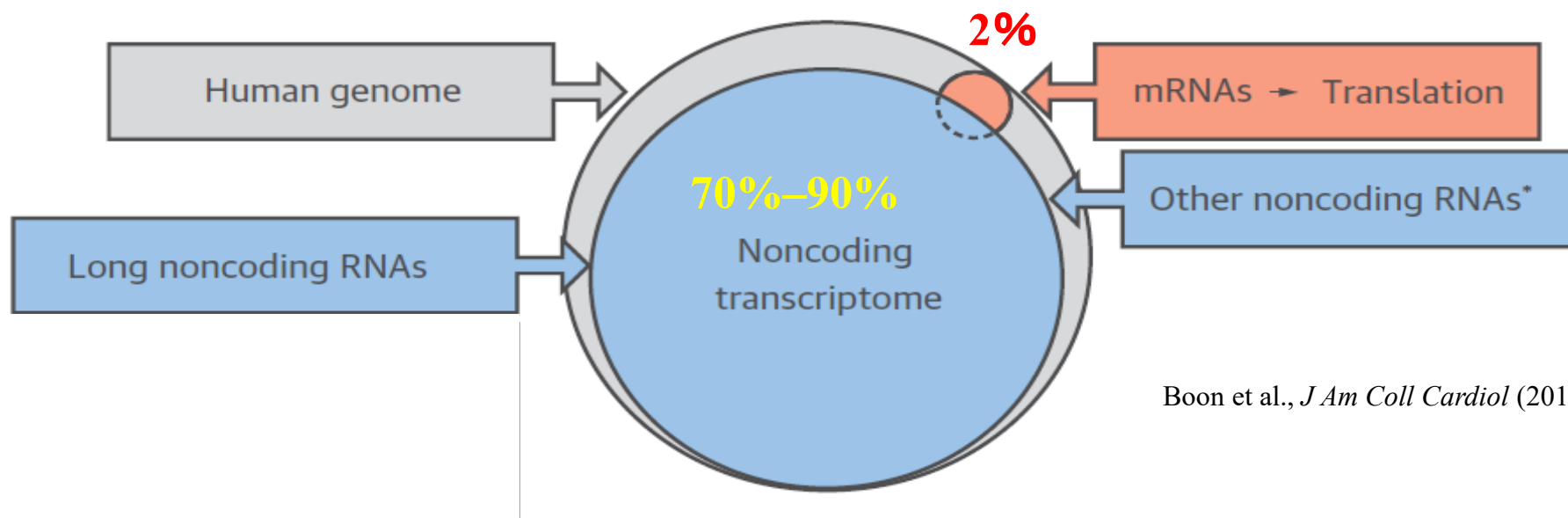
長鎖非コードRNA (lncRNA)



van der Grein SG and Nolte-'t Hoen EN *Front Immunol.* (2014)

長鎖非コードRNA (lncRNA)

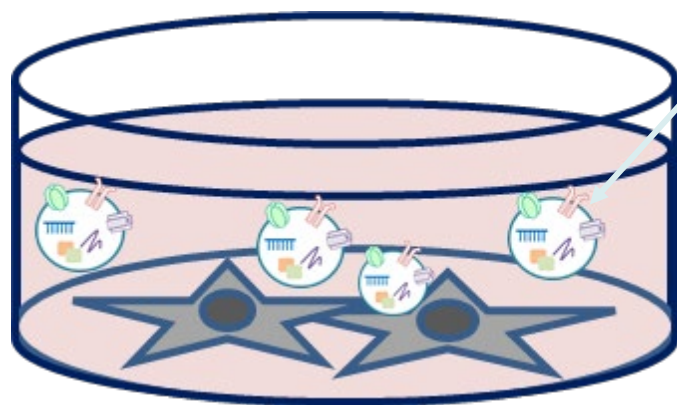
- ◆ タンパク質をコードしないRNA (>200塩基)
- ◆ ヒトに約30,000種存在
- ◆ 臓器特異的発現分布



一次感覚神経特異的なlncRNAを血中で検出

バイオマーカー候補lncRNAの同定

オキサリプラチン



細胞外小胞 (EV)

細胞外lncRNA

ヒトiPS細胞由来一次感覚神経

IncRNA血中含量の解析法

採血後、血漿分離（一般検査）



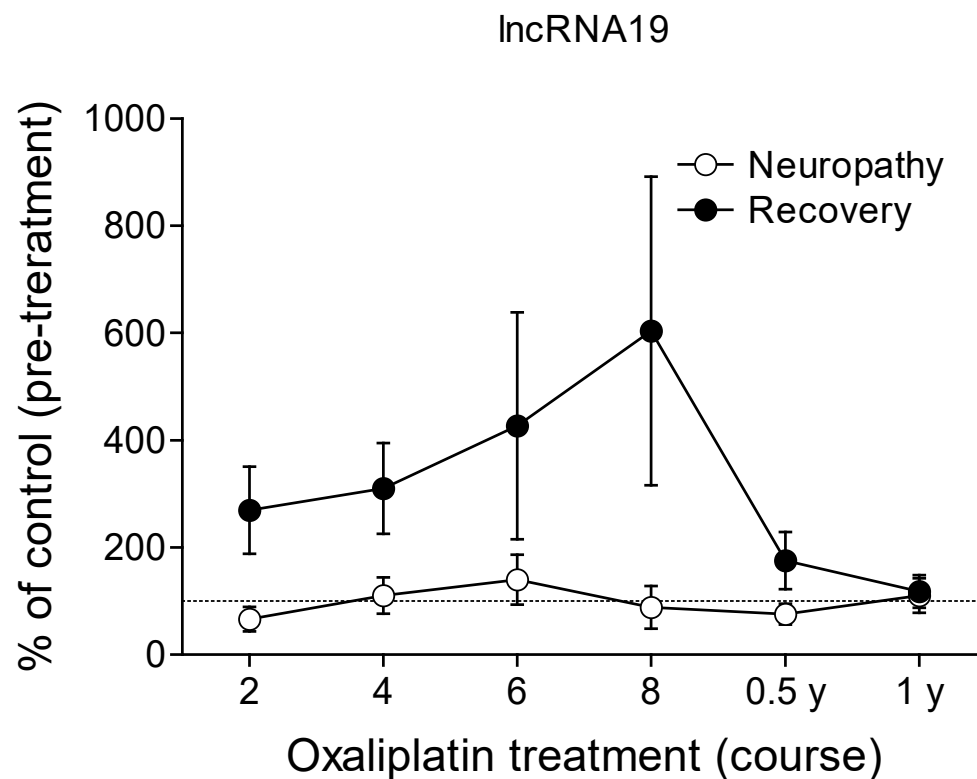
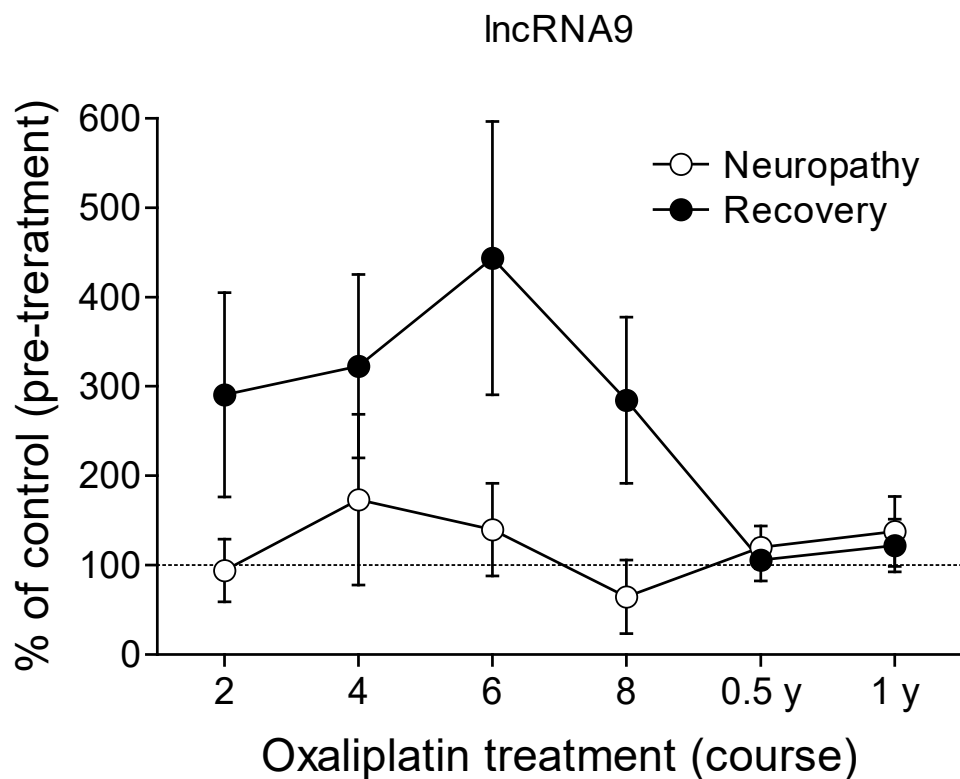
凍結保存



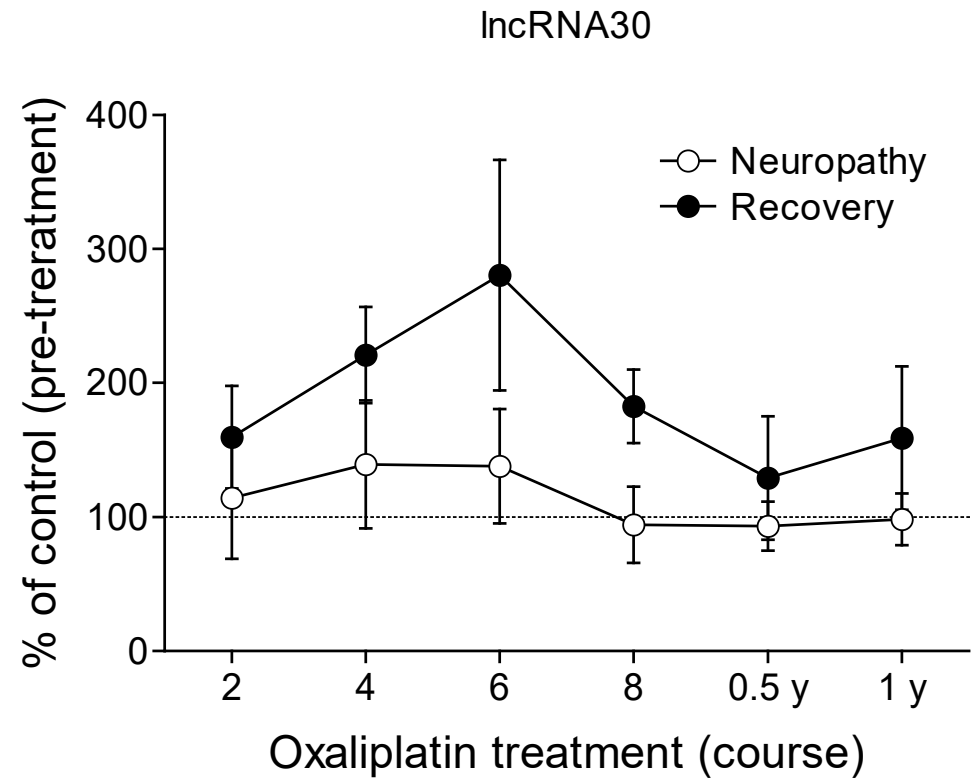
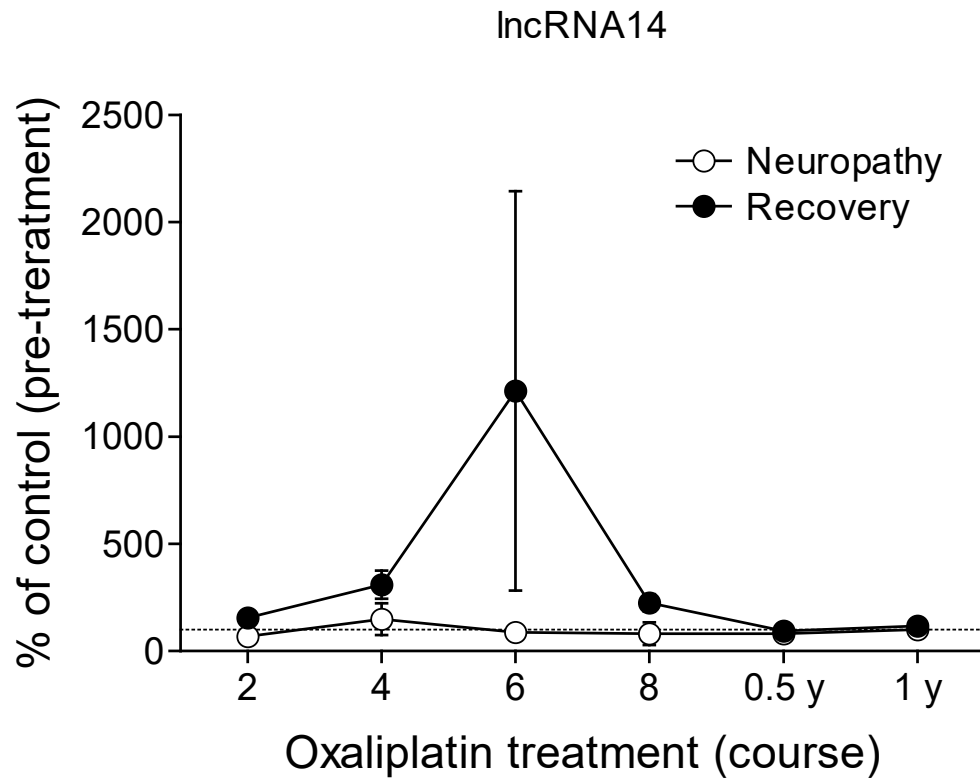
定量的PCRによる解析

（1遺伝子あたりの必要血漿量~20ul）

患者における血中含量の経時変化 (定量的PCRによる解析)



患者における血中含量の経時変化 (定量的PCRによる解析)



新技術の特徴・従来技術との比較

- これまで不可能であった、神経障害の慢性化を予測することが可能になった。
- 感覚神経自体の状態を直接、評価することが可能である。
- 疾患の進行とリンクした経時的な解析が容易

想定される用途

- ✓ 治療法選択（OXPに対する代替薬選択の根拠）
- ✓ 予後予測（先制医療の実施）
- ✓ 治験における患者の層別化
- ✓ その他の末梢神経障害性疼痛への応用

実用化に向けた課題

- 症状とlncRNAとの関連は不明
- 症例数が少ない
- 感度・特異度に向上の余地

企業への期待

患者層別化に有効であると考えられ、

- 末梢神経障害やそれに起因する疼痛の
治療薬を考えている企業
- 検査試薬を製造している企業

を対象としたライセンスまたは共同研究を希望

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : オキサリプラチン誘発性末梢神経障害バイオマーカー
- 出願番号 : 特願2021-179438
- 出願人 : 学校法人日本医科大学
- 発明者 : 坂井 敦、山田 岳史、他

お問い合わせ先

**学校法人日本医科大学
知的財産推進センター 都甲 吏恵**

TEL 03-5814-6637

FAX 03-3822-2834

e-mail nms-tlo@nms.ac.jp