

どのような研究をしているのですか？

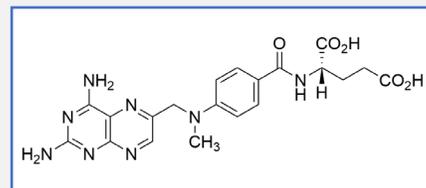
# ～抗がん薬投与による副作用を和らげる方策を探しています～

## 抗がん薬

- 細胞障害性抗がん薬
- ホルモン療法薬
- 分子標的薬
- 免疫チェックポイント阻害薬

古くから用いられ、今なお多くのがん治療に欠かせない薬物ですが、様々なつらい副作用を発現し、時にこの副作用ががん治療の妨げとなる場合があります

## メトトレキサート (MTX)

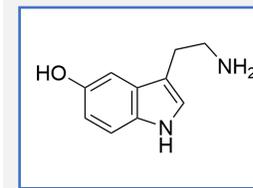


- 細胞障害性抗がん薬のひとつ
- 関節リウマチ治療薬としても用いられている

- 造血器系、消化器系への毒性が観察される

MTXを低用量で用いた患者の40%以上に、また高用量で用いた患者ではほぼ100%消化管粘膜炎が発現すると報告されています

## セロトニン (5-HT)



- 約90%以上が消化管粘膜の細胞で作られ、存在する
- 循環系、神経系、平滑筋など様々な部位で多彩な生理作用を示す

消化管での5-HT動態の変動が抗がん薬による副作用の消化器障害、特に悪心・嘔吐の発現に深く関与しています

## これまでMTX投与による消化管障害の実態を解明してきました



MTX

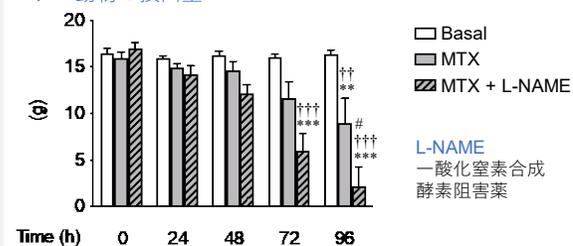
MTX投与量・投与方法を検討し、薬効評価に応用できる適切なモデルを確立しました

MTX投与は

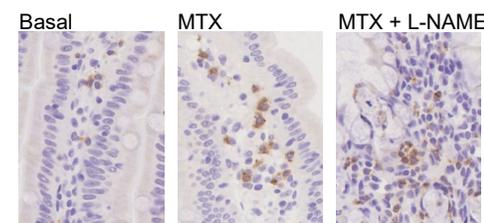
- 健康状態を悪化させました\*
- 小腸粘膜組織障害・炎症反応を引き起こしました\*
- 組織障害進行メカニズム(内因性一酸化窒素の防御的役割)を明らかにしました\*
- 小腸5-HT合成系を亢進させました\*\*

(Shiga S, Machida T et al., *J Pharmacol Sci*. 2020; Machida T et al., *Pharmacology* 2020)

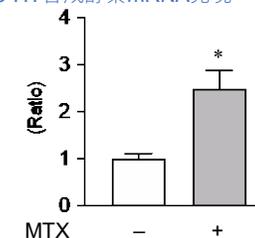
モデル動物の摂餌量\*



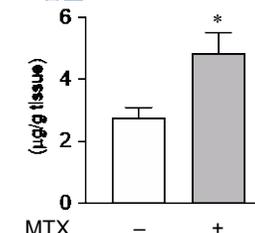
小腸炎症細胞染色像\*



小腸5-HT合成酵素mRNA発現\*\*



小腸5-HT含量\*\*

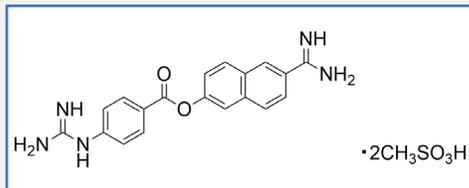


消化器障害  
健康状態の悪化

何を明らかにしましたか？

# ～抗がん薬投与による副作用を和らげる候補薬物を発見しました～

## 候補薬物 ナファモスタットメシル酸塩



- 1980年代に日本の製薬企業が開発した
- 合成プロテアーゼ阻害作用を有する
- 急性膵炎症状の改善や播種性血管内凝固症候群の治療などに応用されている

この薬の作用メカニズムの観点から抗がん薬誘起性消化器障害の治療にも使えるかもしれないと考えました

## ドラッグリポジショニング (DR)

既存の薬物を再評価して、新たに別の疾患や症状などに対する医薬品として利用すること

### DRのメリット

- 既に人体への安全性が確認されている
- 開発費用が安価である、治療費も安価で済む
- 開発期間を短縮できる

## ナファモスタットの効果を検証しました



MTX

STOP!

ナファモスタット

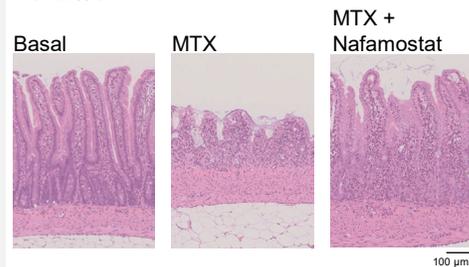


消化器障害  
健康状態の悪化

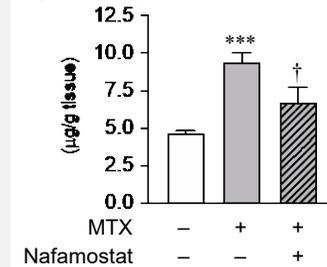
ナファモスタットはMTX投与による

- 小腸粘膜組織障害を緩和しました\*
- 小腸5-HT合成系亢進を抑制しました\*\*
- 摂餌量、飲水量、体重減少を改善しました

小腸組織像\*



小腸5-HT含量\*\*



ナファモスタットは、抗がん薬投与による消化器障害を緩和させる薬物として再評価 (DR) される価値があることを見出しました

薬のつらい副作用のため、必要な薬物療法を諦めるようなことがなくなるように今後も研究を進めていきます