

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がん治療による神経系合併症（認知機能障害と痛み）の緩和に関する研究
2. 研究開発代表者： 山内照夫（聖路加国際病院 腫瘍内科）
3. 研究開発の成果

### I. がん治療の合併症としての認知機能障害

A) pNF-Hを用いた血液バイオマーカーの有用性検証と重症度評価

B) 認知機能の心理物理評価方法の確立

C) 脳MRI volumetryを用いた脳白質量の定量化

上記A)～C)は、術前・術後補助化学療法乳がん患者の同一患者群を対象に臨床試験を実施し、2016年3月で症例登録を終了した。15/35例の化学療法終了者の中間解析結果を国際学会に抄録提出した。

D) 神経保護薬を用いた認知機能障害の予防法の開発

乳がん補助化学療法患者を対象として臨床試験の研究計画を申請しIRBで承認され、患者登録を開始した。

E) 乳がん患者のがん治療による神経系合併症（認知機能障害と痛み）に対する活性化プログラムの開発

化学療法を受ける乳がん患者を対象にヨガを取り入れた活性化プログラムを作成し、その実施可能性を評価し、プログラムが安全で有用であったことを論文発表した。

F) 炎症系サイトカインに着目した化学療法誘発性中枢神経傷害の機序解明

婦人科がん患者を対照にメタボリック症候群関連サイトカイン（レジスチン、レプチン、アディポネクチン）と炎症性サイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-6）を併せて計測し、Body Mass Index、術後の痛みの強さ・オピオイド使用量、サイトカインレベルの相関を調べた。IL-6→レジスチン→疼痛の強さの関係性がみられた。

### II. 化学療法誘発性末梢神経障害性疼痛

A) 化学療法誘発性末梢神経障害の発症・重症化と治療薬反応性を規定する遺伝子多型解析によるオーダーメイド医療基盤整備と新規鎮痛薬の候補分子探索

肥満患者の疼痛重症度が高いことから、がん性疼痛患者のメタボリック症候群関連分子の中でも特に我々が遺伝子多型（一塩基多型）調査の先行研究によって疼痛重症化と関連していることを見出していたレプチン受容体、アディポネクチン受容体1型、ヴァスピン、レジスチンの遺伝子多型を調査した。その結果、レジスチン遺伝子多型が神経障害性疼痛発症と関連する傾向を示した。

B) 化学療法誘発性末梢神経障害による日常生活への影響の実態調査

研究計画申請を行い、IRBで承認された。患者リクルートとアンケート・インタビューによるデータ収集を開始した。

C) 化学療法誘発性末梢神経障害に対する反復経頭蓋大脳磁気刺激療法（rTMS）の有用性検証

乳がんおよび婦人科がんの計9名の患者に対してrTMSによる除痛効果および安全性を評価した。重大な有害事象は認めていない。また、追加配賦によって運動誘発電位測定機器（オプション追加）を購入し、得られるデータの精密化を図った。

### III. 化学療法誘発性/がん性脊髄障害の病態解明

A) がん脊椎転移による脊髄損傷、ならびに化学療法誘発性脊髄障害を対象とした脊髄画像解析

追加配賦を受けて立ち上げたプロジェクトである。がん脊椎転移による脊髄損傷を起こした患者を対象に疼痛及び運動障害の脊髄画像解析による重症化因子の同定を実施した。

## 4. その他