

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

1-1：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：化学療法誘発性認知機能障害（ケモブレイン）とせん妄

担当責任者

山内 英子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 部長  
住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授（部長）  
下條 信威 筑波大学 医学医療系臨床医学域 救急・集中治療部 講師  
齋藤 繁 群馬大学 大学院医学系研究科・麻酔神経科学 教授  
緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所  
障害者健康増進・スポーツ科学支援センター センター長

研究協力者

名取 亜希奈 聖路加国際大学 聖路加国際病院 腫瘍内科 フェロー  
喜多 久美子 聖路加国際大学 聖路加国際病院 乳腺外科 クリニカルフェロー  
周尾 卓也 聖路加国際大学 研究センター 主任研究員

研究要旨

リン酸化ニューロフィラメント重鎖（pNF-H）は中枢神経系有髄線維の髄鞘に含まれるタンパク質で脱髄に伴って血中に漏出する。我々はこれまで、pNF-Hが外傷性脊髄損傷での神経障害のバイオマーカーとなること、化学療法の投与クール数とpNF-H陽性症例数が正相関することを報告してきた。本研究では、乳癌患者を対象に化学療法施行毎のpNF-Hの動態を経時的に追跡し、pNF-Hのケモブレイン重症度指標としての妥当性を検証する。がん手術後に発症するせん妄ではpNF-HとTNF $\alpha$ を計測し中枢神経系の炎症と神経細胞死の関連を明らかにする。

A. 研究目的

がんの生存率の改善に伴い、治癒率の向上をめざしたがん医療から、がんサバイバーシップを考慮に入れたがん医療という次のステップへ移行する時代が訪れつつある。がん治療のために副作用と闘いながら化学療法を終え、制がん効果は認められたもののその後長期にわたる副作用に悩む患者も少なくない。特に乳癌は生命予後が他の癌腫よりも比較的長く、発症年齢も若いいため、がんサバイバーの生活の質をより良くすることが求められている。そのような長期にわたる障害の一つとして近年、化学療法後に認知機能障害が生じることが知られるようになった。がん化学療法に伴う認知機能障害（Chemotherapy-induced cognitive impairments:CICI、通称ケモブレイン）に関する要因は未だ解明されていないが、メタア

ナリシス研究[1]により「注意集中力、実行機能、情報処理速度、言語、運動機能、視空間機能、言語記憶、視覚記憶」などの認知機能に化学療法を含めた抗がん治療が影響するという仮説が支持されている。最近の研究では画像検査としてケモブレイン患者にはMRIで白質変化・脱髄所見が認められるとの報告[2,3]がある。また、化学療法終了1か月後に脳灰白質の萎縮が認められるが、1年後には回復するとの報告[4]もある。化学療法が脳実質に何らかの変化を与えるとのエビデンスが蓄積しつつある状況である。

一方でリン酸化ニューロフィラメント重鎖（phosphorylated neurofilament heavy chain:pNF-H）という神経軸索の特異的構成タンパクが、様々な中枢神経障害に際し末梢血液中に漏出し、その濃度をELISA法によって測定することで、損

傷を受けた神経組織の量を推定できるとの報告[5,6]がなされている。また、脊髄損傷モデルマウスでも経時的な pNF-H の変化が観察され、治療薬としてミノサイクリンの有用[5]が示されている。我々は、2013年に当院の早期乳癌患者を対象として行った横断的パイロットスタディで、化学療法の蓄積投与量が増えると、pNF-H 陽性となる患者の割合が増えることを明らかにした[7]。この結果は化学療法によって中枢神経の軸索が障害されることを示唆していると考えられる。

そこで本研究ではケモブレインは化学療法による白質変性・脱髄が発症の原因の一つであるという仮説に基づき、pNF-H とケモブレインの相関を調べるものである。pNF-H が中枢神経障害の予測マーカーや診断ツールとして使えるのであれば、将来的には治療介入へとつながると期待される。

## B. 研究方法

当院乳癌外科および腫瘍内科に通院中の術前または術後補助化学療法を開始する予定の乳癌患者のうち同意の得られた患者を対象とする。再発転移症例は除外する。pNF-H 採血は通常の化学療法時に行う採血（開始前と3コース毎と化学療法後約一か月後）と同時に行う。認知機能検査は化学療法開始前と終了1か月以内に担当者が付き添いながら行う。必要な血液検体は血液量8mlであり、得られた検体は凍結保存し、外部検査機関において測定（受託測定）する。検査は株式会社SRLで行う。臨床経過と合わせ、認知機能検査、血液検査の結果、画像を記録する。pNF-H 陽性群と陰性群の2群に分け、認知機能検査との相関および、後述する関連研究として頭部MRI所見との変化を調べ、pNF-H との相関関係を統計解析する。（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」「疫学研究に関する倫理指針」など各指針を順守して人権擁護に配慮する。

研究協力にあたり、研究への参加は自由意志である。また、患者の個人情報保護され、データは匿名化し扱う。

## C. 研究結果

2015年2月24日時点で、7名が研究参加に同意し、化学療法開始前の頭部MRIおよび認知機能障害を施行した。pNF-H 採血も計画に準じて3週毎に経時的に測定している。化学療法終了後との比較研究であり、まだ化学療法を終了した症例はいないためデータ解析は未施行である。二年間で100例の登録を目標としており、現在月4例前後で参加症例のリクルート継続中である。

## D. 考察

前研究において、神経障害の血清マーカーである pNF-H と化学療法の蓄積投与量は相関がありうる可能性が示唆されたが、横断研究であり同一症例での pNF-H の化学療法に伴う経時的変化は未検討である。また前研究では、pNF-H の値と、認知機能検査結果との相関は示されず、一因として用いた認知機能検査の内容がケモブレインの評価には適していなかった可能性が考えられた。そこで、本研究では化学療法症例に経時的に pNF-H 採血を行い変化を観察するとともに、認知機能検査の内容を見直し現在ケモブレインに用いる評価法として標準的とされている3種類の検査ツール（TMT, COWA, HVLIT-R）を用いて評価を行う。化学療法に伴う pNF-H の変化とケモブレインとの相関は、報告例がなく、本研究により新たな知見が得られる可能性は高い。さらに、pNF-H 関連の神経障害は前述の通り治療介入の研究が既になされており、ケモブレインと pNF-H との相関が解明されることにより、ケモブレインへの治療介入の糸口が見つかる可能性が期待される。

## E. 結論

乳癌患者のサバイバーシップ向上のために、ケモブレインの解明が寄与するところは大きく、機序解明や治療介入への発展を目指して、本研究を継続してゆく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1348-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2775. Epub 2015 Jan 14.

### 2. 学会発表

- 1) Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H. The potential role of pNF-H, a biomarker of white matter damage in central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairments. (Abstract 9581) American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, USA, 2014. (Jun. 1, 2014)

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

引用：

[1] Jansen, C.E. 2005 A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. Cancer

[2] Deprez, S. 2011 Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. Hum Brain Mapp

[3] Deprez, S. 2012 Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive function. J Clin Oncol.

[4] McDonald BC. 2010 Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer; a prospective MRI study, Breast Cancer Res Treat

[5] Ueno T. 2011 Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury. Spinal Cord

[6] Hayakawa K, 2012 Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. Spinal Cord

[7] Natori A. 2015 Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. Clin Cancer Res. 2015 Mar 15;21(6):1348-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2775. Epub 2015 Jan 14.

資料1：説明資料「ケモブレインの謎を解く」