

Oxaliplatin による急性末梢神経障害と Transient Receptor Potential Ankyrin 1, 電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta-1$ に関する研究

山本 健

【緒言】

Oxaliplatin は第三世代の白金錯体系抗悪性腫瘍薬であり、特有の副作用として投与直後より冷感刺激に対して過敏となる末梢神経障害が知られている。末梢神経障害は、重篤化すると薬物治療の中止を余儀なくされるため、臨床上の大きな問題となっている。抗悪性腫瘍薬により誘発される末梢神経障害の発症機序として、これまでに温度感受性チャネルである Transient Receptor Potential (TRP) Ankyrin 1 (TRPA1) や、電位依存性カルシウムチャネル (voltage-dependent calcium channel: Ca_v) $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの関与等、いくつかの報告がなされているが、oxaliplatin 誘発による末梢神経障害に関しては、詳細な機序は特定されていない。

そこで本研究では、oxaliplatin 誘発による急性末梢神経障害に及ぼす TRPA1 の影響について、ラットの脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) を用いて評価した。さらに、痛みの伝達に重要な働きを持つ脊髄の変化にも着目し、 $Ca_v\alpha_2\delta-1$ サブユニットの発現に及ぼす oxaliplatin の影響についても併せて検討した。

【結果および考察】

1. Oxaliplatin 誘発による冷感刺激過敏反応に対する TRPA1 の関与

ラット足底部の冷感刺激により発生する逃避反応を指標として、oxaliplatin の作用を行動学的に検討した結果、oxaliplatin は用量依存的に逃避反応の発現率を増加させた。また *in situ* hybridization histochemistry (ISHH) 法を用い、

DRG における TRPA1 mRNA 発現の変化について経時的に検討したところ、oxaliplatin は投与後 1~4 日目にかけて発現量を有意に増加させた (Fig.1)。さらに投与後 2~7 日目にかけては、TRPA1 タンパク発現の有意な増加も認められた。このタンパクの増加は、冷感刺激による逃避反応の増加とほぼ同様に推移した。さ

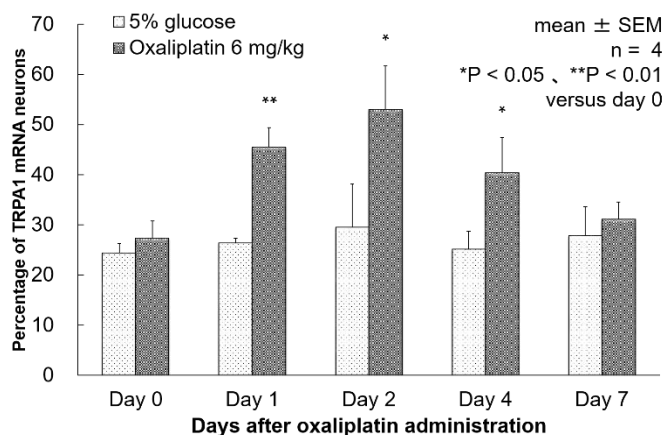


Fig.1 Oxaliplatin が TRPA1 mRNA 発現に及ぼす影響 (ISHH 法)

らに ISHH 法及び蛍光免疫染色法による検討の結果から、oxaliplatin による TRPA1 mRNA 発現の増加は、主に DRG 小型細胞で生じていることが明らかとなった。これらの結果から、oxaliplatin は求心性感覚神経である C 線維において TRPA1 を増加させることにより、冷感刺激に対する過敏反応の形成、維持に参与している可能性が示唆された。

2. Oxaliplatin 誘発による冷感刺激過敏反応に対する $Ca_v\alpha_2\delta-1$ サブユニットの関与

Oxaliplatin 誘発による冷感刺激過敏は、 $Ca_v\alpha_2\delta-1$ サブユニットに高い親和性を示す pregabalin の処置により有意に抑制された。また oxaliplatin は、ラット脊髄において $Ca_v\alpha_2\delta-1$ サブユニット mRNA 及びタンパクの発現をいずれも増加させた (Fig.2)。さらに、蛍光免疫染色法を用いた検討により、この増加は脊髄

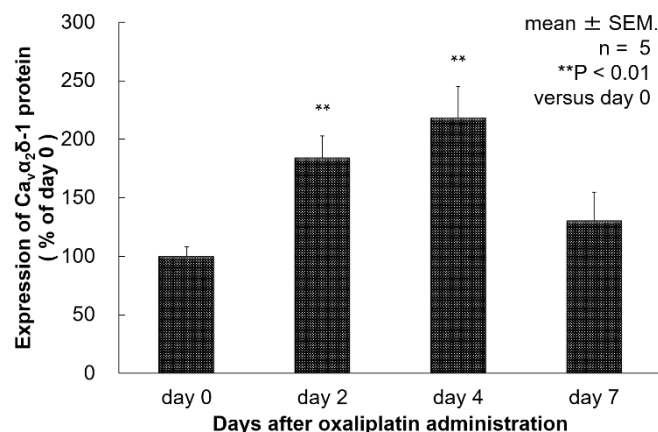


Fig.2 Oxaliplatin が $Ca_v\alpha_2\delta-1$ タンパク発現に及ぼす影響

後角の表層に限局していることが明らかとなった。これらの結果から、oxaliplatin 誘発による冷感刺激過敏には $Ca_v\alpha_2\delta-1$ サブユニットが関与しているが、脊髄後角の表層は求心性感覚神経が入力する部位であることから、特に感覚神経に対する選択性が冷感刺激過敏の形成に重要であることが推測された。

【結論】

Oxaliplatin は、冷感刺激過敏反応の成立に符合して DRG における TRPA1 の発現を増加させたとともに、感覚神経の入力部位である脊髄後角表層の $Ca_v\alpha_2\delta-1$ サブユニットも増加させた。これらの知見は、oxaliplatin 誘発による末梢神経障害の発症機序の解明や、新規治療薬の開発に寄与する情報となる。

【本研究の誌上発表】

1. Yamamoto K et al., Transient receptor potential ankyrin 1 that is induced in dorsal root ganglion neurons contributes to acute cold hypersensitivity after oxaliplatin administration, *Mol Pain*, 11(1):69 (2015).
2. Yamamoto K et al., Oxaliplatin administration increases expression of the voltage-dependent calcium channel $\alpha_2\delta-1$ subunit in the rat spinal cord, *J Pharmacol Sci*, 130(2), 117 - 122 (2016).