

Oxaliplatin による冷感誘発末梢神経障害と 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

申請者氏名：山本 健

【論文内容の要旨】

抗がん薬 Oxaliplatin でほぼ全例に発現する副作用として、冷感刺激によって誘発される末梢神経障害があり、その改善・回避が喫緊の課題となっている。そこで本研究は、Oxaliplatin によって誘発される冷感刺激過敏反応に対する Transient Receptor Potential (TRP) A1 と電位依存性カルシウムチャネル (Cav) $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの関与について検討を行った。

温度感受性イオンチャネルである TRP サブファミリーのうち、TRPA1 は冷感刺激受容体の 1 つと考えられている。ラットに Oxaliplatin を腹腔内投与した結果、経時的な冷感刺激過敏反応の出現が観察され、それに一致した脊髄後根神経節 (DRG) における TRPA1 タンパク質の発現量の増加と共に、TRPA1 mRNA 陽性細胞率の増加が免疫組織化学法および蛍光免疫染色法によって認められ、mRNA 陽性細胞率は小型細胞において顕著であった。加えて TRPA1 ノックダウンモデルラットでは、冷感刺激過敏反応の抑制と TRPA1 タンパク質発現量の減少が観察された。一方、脊髄後角表層に発現している Cav $\alpha_2\delta-1$ サブユニットは神経障害性疼痛の発症に深く関与することが推察されている。そこで、Oxaliplatin 腹腔内投与 4 日後に、Cav $\alpha_2\delta-1$ サブユニットに結合して作用を阻害する pregabalin を投与したところ、Oxaliplatin による冷感刺激過敏反応が抑制された。さらに、Oxaliplatin 投与により脊髄 Cav $\alpha_2\delta-1$ mRNA およびタンパク質発現量の増加、蛍光免疫染色法による検討で脊髄後角における Cav $\alpha_2\delta-1$ 発現量の増加を認めた。

以上の結果から、Oxaliplatin による冷感刺激過敏反応への TRPA1 と Cav $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの関与が明らかとなった。このことから、Oxaliplatin に誘発される末梢神経障害に対して、Cav $\alpha_2\delta-1$ サブユニットの遮断薬に加え、TRPA1 を選択的に遮断・抑制する薬剤も効果があることが示唆される。

【審査結果の要旨】

本研究の成果は、特に TRPA1 を選択的に遮断・抑制する薬剤の Oxaliplatin による末梢神経障害に対する治療薬としての可能性を示唆し、がん治療と患者 QOL 向上への貢献が期待されるものである。また、既報の他論文などとも問題のある重複は認められなかった。さらに、公開発表会や口頭試問において研究に関する十分な知識や能力を有することを認めた。以上より、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると判定した。

平成 28 年 9 月
(主査) 濱本 知之
(副査) 堀口 よし江
(副査) 水谷 顕洋