

抗がん剤による神経障害ならびに下痢発現メカニズム解明における多施設共同研究 (第1報): 抗がん剤による温度感受性 TRP チャネルおよび 5-HT 受容体の変動
 ○酒井 寛泰¹, 中川 貴之², 松本 健次郎³, 荒川 和彦¹, 鈴木 雅美⁴, 葛巻 直子⁵, 佐野 元彦⁶, 川出 義浩⁷, 伊勢 雄也⁸, 池上 大悟¹, 趙 萌², 金子 周司², 堀江 俊治³, 徳山 尚吾⁹, 成田 年¹(¹星薬大・薬理, ²京大院薬・生体機能解析学分野, ³城西国際大薬・薬理, ⁴国がん研セ・がん患者病態生理研究分野, ⁵慶應大医・生理, ⁶埼玉医大総合医療セ薬, ⁷名古屋第二赤十字病院薬, ⁸日医大病院薬, ⁹神戸学院大薬・臨床薬学)

【目的】抗がん剤を用いる治療は、精神的、経済的負担だけではなく副作用が伴うため、患者の QOL が低下することは周知の事実である。抗がん剤の種類によって末梢神経障害を引き起こすものが多い。手足の指先のしびれ感等の様に体の表面に引き起こされる神経障害だけではなく、下痢や便秘等の消化管障害等も消化管内在性神経障害により誘発される可能性も考えられる。しかしながら、抗がん剤による末梢神経障害を誘発するメカニズムは未だ解明されていない。そこで、抗がん剤による末梢神経障害および下痢発現のメカニズムの解明を試みた。マウスにオキサリプラチン(OHP)(5 mg/kg)を腹腔内投与すると、投与2時間以内に冷刺激に対する過敏応答が惹起されたが、この時点では触刺激に対する過敏応答は認められなかった。さらに、OHP 投与2時間後に認められる冷過敏応答は、TRPA1 阻害薬 HC-030031 あるいは TRPA1 遺伝子欠損により消失した。なお、タキサン系抗がん剤パクリタキセルおよび白金製剤シスプラチンは、投与2時間後では、上記のような冷過敏応答および TRPA1 機能増強等は認められなかった。また、OHP を2週間連続投与すると、von Frey-test により痛覚過敏を引き起こした。一方、5-FU 投与においては投与4日後から明らかな下痢が認められ、消化管において内在性神経に発現しているセロトニン 5-HT₃ および 4 受容体の up-regulation が認められた。これらの結果から、OHP 投与により、投与数時間内において、DRG 神経の TRPA1 が選択的に機能増強され、特徴的な急性期ならびに慢性期の末梢神経障害の発生に寄与する可能性が示唆された。また、5-FU 投与では消化管内在神経の 5-HT₃ および 4 受容体の発現増強が下痢発現に関与することが示唆された。