

27L-pm03S

オキサリプラチン誘発急性末梢神経における TRPA1 の関与

○三宅 崇仁¹, 中村 彩希¹, 趙 萌¹, 浜野 智², 井上 圭亮², 沼田 朋大³, 高橋 重成², 白川 久志¹, 森 泰生², 中川 貴之^{1,4}, 金子 周司¹ (¹京大院薬・生体機能解析, ²京大院工・合成生物化学, ³福岡大医・生理, ⁴京大病院薬)

第三世代の白金製剤であるオキサリプラチン(OHP)には、特徴的な副作用として、投与直後から見られる急性末梢神経障害があると知られる。当研究室では以前、この急性末梢神経障害へのtransient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)とよばれるチャネルの関与を報告した(Zhao et al., 2012)。しかしオキサリプラチンによる末梢神経障害にTRPA1がどのように関与するのかは未解明であったため、本研究ではそのメカニズムの検討を行った。強制発現系を用いた実験にて、hTRPA1はOHP (1 mM)により開口することが観察され、それは抗酸化剤により抑制された。一方、hTRPA1はOHP (100 μ M)では直接開口しなかったものの、OHP (100 μ M)存在下でhTRPA1発現細胞を2時間培養すると、 H_2O_2 (10 μ M)への感受性が増大し、これはプロリン水酸化酵素(PHD)の作用を遺伝学的に抑制すると消失した。野生型マウス由来後根神経節(DRG)ニューロンにおいても、OHP (100 μ M)存在下で2時間培養することにより H_2O_2 (100 μ M)への感受性増大が観察され、TRPA1欠損マウス由来のDRGニューロンでは観察されなかった。 H_2O_2 (5%, 20 μ L/paw)足底投与によるマウスの疼痛様行動はOHP (5 mg/kg)腹腔内投与によって増悪し、TRPA1特異的阻害薬であるHC030031 (100 mg/kg)の腹腔内前投与で抑制された。また一連の*in vitro*、*in vivo*で観察されたOHP前処置による H_2O_2 への感受性増大は、OHP特有の代謝産物の一つであるシュウ酸を用いることによっても再現された。以上の結果より、OHPまたは代謝物のシュウ酸は、細胞内のPHDを阻害することで、TRPA1を脱水酸化し、その結果TRPA1の感受性が増大してOHPによる急性末梢神経障害が引き起こされることが示唆された。TRPA1の阻害はOHPによって引き起こされる急性末梢神経障害に対して有効な治療戦略となり得る。