

27L-pm01S

パクリタキセル誘発末梢神経障害における炎症反応の関与

○堤 国章¹, 要 幸典², 川尻 雄大³, 白石 遥², 江頭 伸昭^{1,3}, 増田 智先^{1,3} (¹九大院薬, ²九大薬, ³九州大病院薬)

[背景] 呼吸器系や婦人科系のがん種に幅広く使用されているパクリタキセル (PTX) は高頻度で末梢神経障害を引き起こし、臨床現場で大きな問題となっている。しかし、PTX による末梢神経障害の発現メカニズムは十分に明らかになっていない。一方、近年、神経因性疼痛や糖尿病性末梢神経障害などに末梢神経での炎症反応が関与していることや Toll-like receptor 4 (TLR4) がこの炎症反応に関与することが報告されている。そこで今回、PTX 誘発末梢神経障害の発現機序の解明のために炎症反応の関与について検討を行った。

[方法] 雄性 SD ラットに PTX 4 mg/kg を 4 回隔日投与することによって機械的アロディニアを発現させ、末梢神経障害モデル動物を作製した。行動評価は von Frey test により行った。炎症反応については、脊髄後根神経節 (DRG) において CD68 陽性マクロファージの免疫染色を行い、マクロファージの神経組織への遊走を評価した。さらに、ケモカイン CCL3, 4 mRNA を RT-PCR 法で評価した。

[結果] 機械的アロディニアの発現のピークである投与開始 8 日目において、CD68 陽性マクロファージの DRG 細胞周囲への遊走が認められた。これに先立ち、Day 2 において DRG 細胞でマクロファージの遊走を引き起こすケモカインである CCL3, 4 mRNA の有意な増加も確認された。また、TLR4 阻害剤を PTX 投与 30 分前に投与することにより、DRG 細胞へのマクロファージの遊走ならびに機械的アロディニアの有意な抑制が認められた。

[結論] PTX 誘発末梢神経障害の発現には、DRG 細胞におけるケモカインの発現の誘導と、それに続くマクロファージの遊走による炎症反応、さらにその上流として TLR4 が関与している可能性が示唆された。