

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Endothelin receptor type A is involved in the development of oxaliplatin-induced mechanical allodynia and cold allodynia acting through spinal and peripheral mechanisms in rats

エンドセリン ET_A 受容体は脊髄と末梢組織においてラットにおけるオキサリプラチン誘発性の機械的アロディニアと冷感アロディニアの発症に関与する

日本医科大学大学院医学研究科 疼痛制御麻酔科学分野
大学院生 松浦 加恵

掲載誌：Molecular Pain, volume 17, 1-10, 2021 掲載

DOI: 10.1177/17448069211058004

オキサリプラチンは白金製抗癌剤で進行性大腸癌に用いられるが、副作用として機械的アロディニアや冷感アロディニアなど神経障害性疼痛を高頻度に引き起こし、効果的な治療法が無い。一方、エンドセリン（ET）は様々な痛みに関与しており、疼痛治療の治療標的として有望視されている。しかし、ET-1 の作用は、痛みの原因、受容体の種類、器官など複数因子によって異なっている。そこで筆者はラットのオキサリプラチン疼痛モデルを用いて、ET-1 受容体拮抗薬による予防効果について検討した。

6-7 週齢の S-D ラットにオキサリプラチン 5mg/kg 腹腔内投与し神経障害性疼痛モデルを作製し、機械的アロディニアは von Frey テストで、冷感アロディニアはアセトンテストで評価した。機械的アロディニアはオキサリプラチン投与後 2 時間から出現し、14 日間持続した。一方、冷感アロディニアはオキサリプラチン投与後 4 日目で消失した。次に、非選択的 ET 受容体拮抗薬であるボセンタン 50mg/kg をオキサリプラチン投与の 1 日前から 7 日後まで 1 日 1 回腹腔内投与したところ、機械的アロディニアはオキサリプラチン投与後 11 日まで抑制され、冷感アロディニアの発症も抑制された。次に ET_A 受容体選択的拮抗薬であるアトラセンタン 10mg/kg および ET_B 受容体選択的拮抗薬である BQ-788 10mg/kg をそれぞれオキサリプラチン投与 1 日前から 2 日連続で 1 日 1 回腹腔内投与したところ、アトラセンタン投与群では、機械的アロディニアがオキサリプラチン投与後 28 日間抑制され、冷感アロディニアも抑制された。一方で BQ-788 投与群では機械的アロディニアと冷感アロディニアともに抑制されなかった。さらに、アトラセンタン 50μg をオキサリプラチン投与 1 日前から 2 日連続で 1 日 1 回髄腔内投与したところ、機械的アロディニアはオキサリプラチン投与後 28 日間抑制されたが、冷感アロディニアは抑制されなかった。また、アトラセンタン 40μg をオキサリプラチン投与 30 分前に足底に皮下投与したところ、機械的アロディ

イニアは一時的に抑制されたのに対し、冷感アロディニアが顕著に抑制された。これらの結果は、オキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛に対し、①ET 受容体拮抗薬に予防効果があること、②疼痛緩和に ET_A 受容体が寄与すること、③脊髄における ET_A 受容体は機械的アロディニアに特異的に関与していること、④末梢における ET-1/ET_A 受容体シグナルは主に冷感アロディニアに関わることが明らかにされた。

第二次審査においては、種差による用量の違い、ET_B 受容体の働きと内因性オピオイドの関連、薬剤投与のタイミングと抗がん剤効果への影響、非選択的 ET 受容体拮抗薬とその効果減弱のメカニズム、神経障害性疼痛治療に向けての展望等につき幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は、オキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛に対し、ET 受容体拮抗薬の予防効果を示しただけで無く、疼痛に関与する ET の役割を従来に無い視点で解析したものであり、神経障害性疼痛に対する新たな治療戦略における方向性を示した有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。