

論文内容の要旨

miR-15b mediates oxaliplatin-induced chronic neuropathic pain through BACE1 down-regulation

miR-15b は BACE1 の発現抑制により、オキサリプラチン誘発性慢性神経障害性疼痛を仲介する

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 黒木直美

British Journal of Pharmacology (2017 年 掲載予定)

【背景】オキサリプラチンは白金製剤に分類される抗癌薬であり、用量規定毒性として高頻度に神経障害性疼痛を引き起こすことが知られているが、その分子的なメカニズムは十分解明されておらず、効果的な予防法や治療法は確立していない。また、疼痛は化学療法中止後にも残存することがあるため、重要な治療標的である。一方、低分子 RNA の一種であるマイクロ RNA は様々ながんや神経障害性疼痛との関連が近年示されているが、抗癌薬誘発性の疼痛への関与は全く明らかにされていない。従って、我々はオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛におけるマイクロ RNA の関与を検討した。

【方法】6週齢オスの Sprague-Dawley ラットにオキサリプラチン 2 mg/kg を 5日間連続腹腔内投与することにより、神経障害性疼痛モデルを作製した。機械的アロディニアを von Frey 繊維により評価した。miR-15b と BACE1 の第 5 腰髄後根神経節(DRG)における発現を定量的 PCR とイムノブロットング法によりそれぞれ測定した。miR-15b の機能を調べるため、miR-15b を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを健常ラットの第 5 腰髄後根神経節 (L5 DRG) に注入した。miR-15b が BACE1 を直接標的としているか調べるため、ルシフェラーゼアッセイを使用した。レーザーマイクロダイセクション法を用いて、L5DRG 神経における miR-15b と BACE1 の局在を確認した。

#### 【結果】

機械的アロディニアはオキサリプラチン初回投与後 7 日目から認められ、少なくとも 28 日目まで持続した。L5 DRG において、miR-15b はオキサリプラチン初回投与後 28 日目に上昇していた。さらに、miR-15b のターゲットとして BACE1 をルシフェラーゼアッセイにより同定し、DRG 神経において miR-15b と BACE1 が共発現していることを見出した。miR-15b の過剰発現は BACE1 の発現を抑制すると共に、機械的アロディニアを誘発した。BACE1 阻害薬である LY2886721 の腹腔内投与は用量依存性に機械的アロディニアを引き起こした。

#### 【考察】

miR-15b は DRG 神経において、オキサリプラチン投与後遅発性に増加した。また、miR-15b を過剰発現させると機械的アロディニアを引き起こしたことから、miR-15b はオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛の慢性症状に寄与している可能性が考えられる。BACE1 の阻害薬が機械的アロディニアを誘発したことから、miR-15b による BACE1 の発現抑制はオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛に少なくとも部分的に関与していると考えられる。実際に miR-15b が標的とする BACE1 の 3'-UTR 配列は哺乳類で保存されており、miR-15b による BACE1 調節の重要性が示唆される。また、オキサリプラチン投与後、BACE1 の発現は miR-15b の発現上昇と並行して減少していた。BACE1 は髄鞘化を含む神経機能に関連した様々な基質を切断することが知られている。一方、BACE1 の発現は髄鞘を有さないと考えられる小型 DRG 神経においても認められることから、BACE1 は髄鞘化だけではなく、末梢感覚神経の侵害受容にも寄与している可能性が示唆された。

#### 【結語】

本研究において、一次感覚神経における miR-15b の発現上昇は、BACE1 の発現抑制を介してオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛に寄与している可能性が示唆された。