

## 論文内容の要旨

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<sub>A</sub>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寄与する

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

Molecular Pain (掲載予定)

## 【背景】

オキサリプラチンは白金系抗癌剤で、進行性大腸癌に用いられる重要な薬である。副作用として機械的アロディニアや冷感アロディニアを特徴とする神経障害性疼痛を高頻度に引き起こすが、効果的な治療法が存在しない。エンドセリン (ET-1) は様々な痛みに関与しており、疼痛疾患の治療標的として有望視されている。しかしながら、ET-1 の作用は痛みの原因、受容体の種類 (ET<sub>A</sub> 受容体もしくは ET<sub>B</sub> 受容体)、器官 (脊髄もしくは末梢組織) など複数の因子によって大きく異なっている。そこで我々はラットのオキサリプラチン誘発性疼痛モデルを用いて、エンドセリン受容体拮抗薬による予防効果の可能性について調べた。

## 【方法と結果】

6-7 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットにオキサリプラチン 5mg/kg を単回腹腔内投与し神経障害性疼痛モデルを作製した。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、少なくとも 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。次にオキサリプラチン誘発性神経障害性疼痛に対するエンドセリン受容体拮抗薬の予防効果を調べるために、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 日目まで抑制された。また、冷感アロディニアの発症も抑制された。次に、痛みの予防に関与する受容体サブタイプを調べるために、ET<sub>A</sub> 受容体選択的拮抗薬であるアトラセタン 10mg/kg および ET<sub>B</sub> 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の 1 日前から 2 日間連続で 1 日 1 回腹腔内投与したところ、アトラセタン投与群では機械的アロディニアはオキサリプラチン投与後少なくとも 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、ET<sub>A</sub> 受容体選択的拮抗薬による鎮痛効果の作用部位を調べるために、アトラセタン 50 $\mu$ g をオキサリプラチン投与の 1 日前から 2 日間連続で 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。一方で、アトラセタン 40 $\mu$ g 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、機械的アロディニアは一時的にのみ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。

## 【考察】

脊髄における ET-1/ET<sub>A</sub> 受容体シグナルは、オキサリプラチン誘発性機械的アロディニアの発生に寄与することが示された。これは脊髄における ET-1/ET<sub>A</sub> 受容体を介した中枢感作が機械的アロディニアの発症に寄与しているのではないかと考えられる。実際、脊髄にお

ける中枢感作は慢性疼痛の基盤としてよく知られており、中枢感作の重要な誘導因子である脊髄のグルタミン酸伝達および NMDA 受容体の機能がオキシプラチンにより活性化することが報告されている。機械的アロディニアとは対照的に冷感アロディニアは脊髄の ET<sub>A</sub> 受容体を阻害しても抑制されなかった。脊髄における侵害情報処理は侵害刺激の様式によって異なることを考慮すると、脊髄における ET<sub>A</sub> 受容体は機械的アロディニアに特異的に関与していると考えられた。また、オキシプラチンによる血液脳関門の通過は限定的であることから、脊髄における ET-1 シグナルはオキシプラチンにより間接的に誘導される可能性が考えられた。一方、末梢における ET-1/ET<sub>A</sub> 受容体シグナルは機械的アロディニアには部分的にしか関与しておらず、主に冷感アロディニアに関わることが明らかになった。ET-1 は末梢の血管内皮細胞やケラチノサイトで産生され紫外線 B の照射による傷害や炎症性サイトカインの刺激によってそれぞれ放出されることが明らかになっている。実際これらの非神経細胞は侵害受容に寄与することが報告されている。オキシプラチンは末梢の非神経細胞からの ET-1 放出を刺激し、侵害受容性一次感覚神経の軸索末端に位置する ET<sub>A</sub> 受容体を活性化させることで、冷感アロディニアおよび機械的アロディニアを引き起こす可能性が示唆された。

**【結語】** ET<sub>A</sub> 受容体の阻害薬はオキシプラチン誘発性の神経障害性疼痛に対する新しい治療戦略になる可能性が示唆された。