

## 学位論文要約

氏名	山口 喜一郎
タイトル	<b>Distinct TRPV1- and TRPA1-based mechanisms underlying enhancement of oral ulcerative mucositis-induced pain by 5-fluorouracil</b>
論文の要旨	
<p>ガン患者の多くは化学療法中に副作用として口内炎を頻発する。この口内炎の強い痛みから、減薬や治療の中断が余儀なくされている。化学療法中の口内炎誘発疼痛の発生機序を示す報告はなく、そのため有効な疼痛治療法は確立されていない。そこで本研究ではガン化学療法中の口内炎誘発疼痛の細胞・分子メカニズム明らかにすることを目的とした。初めに代表的な化学療法薬の一つである 5-フルオロウラシル (5-FU) の投与後の口内炎増悪モデルラットの病態生理学的状態を評価した。次に我々が開発した口腔内疼痛の解析法を用いて、疼痛関連分子の transient receptor potential (TRP) チャネルに着目し、自発痛と機械痛覚過敏への関与と様々な薬物の効果を検討した。5-FU 投与は副作用として食欲不振、体重減少、白血球減少を引き起こしたが、健常口腔粘膜における疼痛関連行動には直接影響を及ぼさなかった。5-FU 自体では口内炎は引き起こされなかったため、5-FU 最終投与から 2 日後に、酢酸処理にて下唇粘膜部に口内炎を誘発した。生食投与群と比較して 5-FU 投与群では口内炎部への白血球浸潤減少、細菌コロニー数の増加、口内炎の肉眼的な増悪が観察された。加えて 5-FU 投与群では自発痛と口内炎部の機械痛覚過敏は増悪していた。抗菌薬処置にて自発痛と機械痛覚過敏の両方が抑制された。自発痛は、シクロオキシゲナーゼ阻害薬インドメタシン、TRPV1 阻害薬 SB-366791 により抑制されたが、TRPA1 阻害薬 HC-030031 は無効であった。一方、機械痛覚過敏は、HC-030031 により抑制されたが、インドメタシン、SB-366791 は無効であった。TRPA1 の機械的感作を引き起こす要因を調べるため、細菌毒素のリポポリサッカライド (LPS) 及び N-ホルミル化メチオニン (fMLF) を健常粘膜に局所投与したところ、TRPA1 を介した機械痛覚過敏を引き起こした。そこで細菌毒素の阻害薬として LPS 阻害薬ポリミキシン B 及び fMLF 受容体 FPR1 拮抗薬 Boc MLF を 5-FU 群の口内炎部に局所塗布したところ、機械痛覚過敏は抑制された。さらにポリミキシン B はプロスタグランジン E2 産生を抑制し、自発痛も抑制した。また TRP チャネル拮抗薬のルセニウムレッド及び TRPV1/TRPA1 チャネルポア通過麻酔薬 QX-314 の局所塗布は、自発痛と機械痛覚過敏を抑制した。これらの結果は、5-FU による白血球減少が口内炎部位への細菌感染を増加させ、シクロオキシゲナーゼ経路を介した持続的な TRPV1 活性による自発痛の増悪と、細菌毒素による TRPA1 機械的感作を介した機械痛覚過敏の増悪をもたらすことを示している。これら異なる疼痛メカニズムから、ガン患者の口内炎誘発疼痛に対する現行の治療の困難性が説明でき、TRPV1 と TRPA1 をターゲットにした治療法が効果的であることを示唆する。</p>	