

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 山口 喜一郎

学位論文題目： **Distinct TRPV1- and TRPA1-based mechanisms underlying exaggerated oral ulcerative mucositis-induced pain by 5-fluorouracil.**

審査委員（主査）教授 竹内 弘 印

（副査）教授 吉岡 泉 印

（副査）教授 富永和宏 印

論文審査結果の要旨

がん患者の多くは化学療法中に、食欲不振や白血球減少などの副作用と並んで口内炎を頻発する。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る場合が少なくない。化学療法中に口内炎が発症する病態生理学的メカニズムに関する基礎研究の報告は多いが、口内炎誘発疼痛の発生活機序を示す報告はなく、有効な疼痛治療法も確立されていない。そこで申請者の山口氏らは、がん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に本研究を行った。

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）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。次に申請者らが開発した口腔内疼痛の解析法を用いて、疼痛関連分子 transient receptor potential (TRP)チャネルに着目しながら、自発痛と機械痛覚過敏への同分子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 の投与のみでは口内炎を引き起こさなかったため、5-FU 最終投与から 2 日後に、酢酸処理を施すことで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浸潤白血球数の減少、細菌コロニー数の増加、及び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が増悪していた。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。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 は自発痛を抑制したが、TRPA1 阻害薬 HC-030031 は自発痛に対して無効であった。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、がん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より効果的であることを示唆する。

本研究内容に関して、申請者の山口喜一郎氏に対し、主査と 2 名の副査から、各実験方法から得られたデータの解釈や意義について質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。