

29P-1014

オキサリプラチン誘発性末梢神経障害と生体中グアニジノコハク酸濃度変化による影響

○三枝 大輔¹, 石田 綾子¹, 高橋 舞¹, 芝 可奈子¹, 菅原 大貴¹, 津久井 佑梨¹, 山岸 佑輔¹, 三村 享¹, 鈴木 直人¹, 富岡 佳久¹(¹東北大院薬)

【目的】大腸がん治療に用いられるオキサリプラチン(L-OHP)は、有害事象として末梢神経障害(PN)の発現頻度が非常に高い抗悪性腫瘍薬である。しかしながら PN 発現メカニズムは未だ解明されておらず、これを予測・予防することは患者 QOL において非常に重要である。一方、グアニジノコハク酸(GSA)は尿素回路から生合成される化合物であり、尿毒素として腎障害や神経障害など様々な病態に関与することが示されている。そこで本研究では、L-OHP 投与による PN 発現に GSA 濃度変化が関与している可能性を検討するため、L-OHP 投与 PN 誘発モデルマウスを作製し、GSA 濃度変化が PN 発現にもたらす影響を解明することを目的とした。

【方法】PN 誘発モデルマウスは、L-OHP 単回投与(3, 6, 12 mg/kg)後 cold plate 試験による痛みの評価法を指標とし作製した。マウスは行動実験後速やかに脱血及び還流を行い、生体組織、血漿及び尿を採取した。生体組織中 GSA の測定には、当研究室にて既に確立した LC/MS/MS による定量法を用いた。またこれに加え、細胞内 GSA 濃度変化に関与する化合物及び尿素回路に関連する化合物 17 種の変動についても、LC/MS/MS を用いて測定を行った。

【結果・考察】Cold plate 試験において、control マウスと比較し L-OHP 投与マウスにおいて、痛みの指標である足を挙げる行動及び足を舐める行動が有意に増加した。本結果より PN 発現が誘発されていることが示され、モデルマウスとしての有用性が示された。また、生体中 GSA を測定した結果、control マウスと比較し L-OHP 投与マウスにおいて、肝臓、腎臓、血漿及び尿中において有意に増加していることが示された。本研究により、L-OHP 投与による PN 発現には、GSA 濃度の上昇が関与している可能性が示唆された。