

論文の内容の要旨

氏名：赤坂竜太

博士の専攻分野名称：博士（歯学）

論文題名：舌の癌性疼痛発症における protease-activated receptor 2 の役割

舌癌患者の多くは舌癌発症初期において、舌に感覚異常を起こすことは少ないが、舌癌の進展に伴い難治性の舌異常疼痛が発症し、さらに QOL の低下を引き起こす。しかしながら、舌癌発症メカニズムには不明な点が多いことから、臨床の現場において舌異常疼痛のコントロールに難渋する場合が多い。口腔癌浸潤に伴い、周囲組織における炎症や末梢神経傷害あるいは癌細胞からサイトカイン、ケモカイン、神経ペプチド、オータコイドなど様々な分子の放出が生じると報告されている。また、癌細胞または間質細胞が各種プロテアーゼやグリコシダーゼを産生分泌し、その結果として細胞外マトリックスを分解して正常細胞間を移動し、細胞外マトリックスへの接着、分解や移動を繰り返すことによって癌が浸潤すると考えられている。特に、癌細胞から放出されるプロテアーゼの一つとして知られているトリプシンは、癌組織において増加し、癌の浸潤に対して重要な働きを有する可能性があると考えられている。

Protease-activated receptor (PAR) は特定のプロテアーゼを内因性リガンドとする三量体 G タンパクと共役した 7 回膜貫通型受容体である。現在、4 つの PAR ファミリーがクローニングされているが、なかでもトリプシン、トリプターゼ、VIIa 因子や Xa 因子などによって活性化される PAR2 は生体内に広く分布し、様々な機能の制御に関与している。PAR2 アゴニストの足底部投与によって疼痛関連行動や痛覚過敏が惹起され、脊髄後角表層において Fos 発現が誘導されることから、PAR2 シグナル増強は異常疼痛発症の重要な因子になることが強く示唆される。例えば、PAR2 は transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) 陽性の一次ニューロン末梢端に発現し、PAR2 シグナル増強によって TRPV1 感受性の増大を引き起こすことが痛覚過敏の原因になることが示されている。また、癌細胞から分泌されるサイトカインである TNF- α や IL-1 β は、PAR2 の発現を増加させることが知られている。以上のことから、口腔癌浸潤に伴い癌細胞から分泌されるトリプシンが一次侵害受容ニューロンに発現する PAR2 を活性化し、口腔癌による異常疼痛を発症させる可能性がある。しかしながら、その詳細は不明である。そこで本研究では、扁平上皮癌 (SCC) 細胞の舌接種による舌癌モデルラットを作製し、同モデルラットに発症する舌機械痛覚過敏に対する PAR2 の役割を検討した。

SCC 細胞接種 2 日目から 7 日目において、溶媒を舌左側縁部に接種した PBS 群と比較して SCC 細胞を舌左側縁部に接種した SCC 群で機械刺激に対する逃避反射閾値 (MHWT) の有意な低下を認めた。SCC 細胞接種後 7 日間、舌左側縁部への PAR2 の選択的アンタゴニストである FSLLRY-NH2 の投与を行ったラットでは、SCC 細胞接種後 7 日目の MHWT 低下が有意に抑制された。SCC 細胞接種 7 日目、舌に投射する三叉神経節ニューロンにおける PAR2, TRPV1, P2X₃, TRPA1, Nav1.8 または TRPV2 発現を確認した。SCC 細胞接種 7 日目において舌に投射する PAR2 陽性であった三叉神経節ニューロン数は、PBS 群と比較して有意に増加し、その増加は SCC 細胞接種後 7 日間の舌左側縁部への FSLLRY-NH2 投与により有意に抑制された。さらに、SCC 細胞接種 7 日目において舌に投射する PAR2 陽性で TRPV1, P2X₃ または Nav1.8 陽性であった三叉神経節ニューロン数は、PBS 群と比較して有意に増加し、その増加は SCC 細胞接種後 7 日間 FSLLRY-NH2 の舌左側縁部への連続投与により有意に抑制された。一方、舌に投射する PAR2 陽性かつ TRPA1 陽性であった三叉神経節ニューロン数は、PBS 群と比較して有意に増加したが、その増加は FSLLRY-NH2 の舌左側縁部への投与により抑制されなかった。SCC 細胞接種によっては舌に投射する PAR2 陽性かつ TRPV2 陽性の三叉神経節ニューロン数には、変化が見られなかった。

PAR2 は、さまざまな組織に発現しているが、末梢神経系ではアウエルバッハ神経叢や一次侵害受容ニューロンに発現が認められる。トリプシンをはじめとするプロテアーゼおよびその分解産物は、口腔癌、子宮癌、膵臓癌、胃癌などの微小環境において豊富に存在し、発癌および癌性異常疼痛に重要な役割を果たしていることが報告されている。また、プロテアーゼは癌微小環境における一次侵害受容ニューロン末梢端に発現する PAR2 を直接活性化するだけでなく、そのペプチド分解産物によっても活性化される。トリプシンは癌細胞が主な供給源であるが、上皮細胞もまたトリプシンの供給源となり得る。さらに、胃癌組織に囲まれた血管壁や口腔癌組織内の線維芽細胞にもトリプシンの発現が確認され、胃癌患者の血清中トリプシン量も増加していることが報告されている。ヒト癌細胞から放出されるプロテアーゼの曝露は一次ニューロンにおける PAR2 発現を増強させる。このような報告から、癌微小環境における癌および非癌細胞からのトリプシンをはじめとしたプロテアーゼの持続的放出は、

癌患者における癌性機械アロディニアに関連した一次侵害受容ニューロンの長期的興奮性増強に寄与する可能性がある。本研究では、舌への SCC 細胞接種による舌癌発症後、舌癌発症部に機械アロディニアが生じるとともに、舌に投射する PAR2 陽性の三叉神経節ニューロン数が有意に増加した。さらに、PAR2 拮抗薬の舌癌発症部投与は舌癌による機械アロディニアを抑制した。よって、舌癌組織の微小環境において増加するトリプシンをはじめとしたプロテアーゼおよびその分解産物が PAR2 シグナルを介して一次侵害受容ニューロンの興奮性を増大することにより、舌癌発症部に機械アロディニアが生じたと考えられる。

以上、舌に投射する一次侵害受容ニューロンにおいて、舌癌微小環境における癌および非癌細胞から持続的に放出されるトリプシンをはじめとしたプロテアーゼが PAR2 シグナルを介して TRPV1, P2X₃ や Nav1.8 を含む疼痛関連イオンチャネルの発現を増強することで、舌癌による機械アロディニアが発症することが示唆された。今後、PAR2 が難治性癌性疼痛の治療ターゲットになり得ると考えられる。