

# 30L-am05

脊髄疼痛伝達機構におけるアンジオテンシン II 代謝物の役割

○根本 互<sup>1</sup>, 小瀉 佳輝<sup>1</sup>, 青木 聡美<sup>1</sup>, 川田 悠貴<sup>1</sup>, 嶋脇 佳子<sup>1</sup>, 日野 栞<sup>1</sup>, 中川西 修<sup>1</sup>, 八百板 富紀枝<sup>1</sup>, 只野 武<sup>2</sup>, 丹野 孝一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東北薬大・薬理, <sup>2</sup>金沢大院医薬保・環境健康科学)

【目的】当研究室ではこれまでに、マウスの脊髄クモ膜下腔内 (i.t.) に投与されたアンジオテンシン II (Ang II) が scratching、biting、licking などの疼痛関連行動を誘発し、この疼痛関連行動は AT1 受容体を介した p38 MAPK の活性化に依存して引き起こされることを明らかにしている (*Mol. Pain*, 2013, **9**:38)。本研究では Ang II の代謝産物である Ang III および Ang (1-7) の脊髄疼痛伝達機構における役割について検討を行った。

【方法】実験には体重 24g の ddY 系雄性マウスを使用した。Ang II および Ang (1-7) は無麻酔下で直接 i.t. へ投与し、薬物の併用実験は i.t. 同時投与により検討した。脊髄背側部における p38 MAPK のリン酸化の測定にはウエスタンブロッティング法を用いた。また、脊髄における受容体の発現分布は、還流固定後マウスの脊髄標本を作製した後、顕微測光法により解析した。

【結果及び考察】Ang III は Ang II よりも強力な疼痛関連行動および p38 MAPK のリン酸化を引き起こした。これらの Ang III の作用は AT1 受容体拮抗薬 losartan により抑制された。一方、Ang (1-7) は疼痛関連行動を引き起こさず、Ang II による疼痛関連行動および p38 MAPK のリン酸化を抑制した。Ang (1-7) の受容体である Mas 受容体は脊髄の灰白質全体にほぼ均一に発現しており、Ang (1-7) の Ang II に対する抑制作用は Mas 受容体拮抗薬 A779 により阻害された。

以上の結果より、Ang III は AT1 受容体を介して疼痛関連行動を引き起こすのに対し、Ang (1-7) は Mas 受容体を介して Ang II の AT1 受容体を介した疼痛関連行動に拮抗的に作用することを明らかにした。