

# 27O-pm02S

パロキセチンによる P2X7 受容体活性増強作用と炎症増悪化の可能性

○井山 翔太<sup>1</sup>, 田沼 靖一<sup>1</sup>, 月本 光俊<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京理大薬)

【目的】パロキセチンは、選択的セロトニン再取り込み阻害作用をもつ抗鬱薬であるが、最近、中枢神経系において P2X 受容体のサブタイプの一つである P2X4 受容体を阻害することが報告された。一方、P2X7 受容体は、マクロファージにおいて細胞死の誘導や炎症性サイトカインの産生により炎症を誘導する。本研究では、パロキセチンによる P2X 受容体活性への影響について検討するため、マウスマクロファージ J774.1 を用いてパロキセチンによる P2X7 受容体の活性への影響について検討を行った。また盲腸結紮穿孔手術によりセプシスモデルマウスを作成し、パロキセチンの炎症に対する影響を検討した。

【結果・考察】J774.1 細胞において P2X7 受容体リガンドである ATP (1-3 mM) 処置により細胞死が生じた。パロキセチン単独では毒性を示さない濃度において、パロキセチンを ATP と共処置することによって P2X7 受容体依存性細胞死が顕著に増加した。また ATP 刺激により P2X7 受容体依存的に誘導される IL-1 $\beta$  産生がパロキセチン前処置により顕著に増加した。一方、P2X7 受容体非依存性に誘導される IL-6 産生は、パロキセチン処置によって増加しなかった。一方、P2X7 受容体活性化による小孔形成は、パロキセチンにより変化は認められなかったが、パロキセチン処置によって P2X7 受容体活性を介した持続的なカルシウムの流入が増大した。さらに、セプシスモデルマウスにおけるパロキセチン投与群では、腹腔内での炎症性サイトカインが増加する傾向にあった。また、血中の肝障害および腎障害バイオマーカー、肺への好中球浸潤がパロキセチン処置により増加することが示唆された。以上より、パロキセチンは、P2X7 受容体活性の増強を介して炎症を増悪させる可能性が示唆された。