

GS03-3 急性膵炎・膵臓痛動物モデルを用いた病態解析：T型 Ca^{2+} チャネルおよび TRPチャネルの役割

○寺田 侑加^{1,2}, 坪田 真帆¹, 関口 富美子¹, 和田 恭一², 栗原 健², 高田 充隆³, 川畑 篤史¹

¹近畿大・薬・病態薬理, ²国循セ・薬剤部, ³近畿大・薬・臨床薬剤情報

膵炎や膵がんに伴う痛みは患者の QOL を著しく低下させるが、現在、必ずしも十分な対応はなされていない。特に、慢性膵炎患者における長期に亘る痛みの治療では、オピオイド類以外の有効な鎮痛薬の開発が望まれている。我々は、cerulein 反復投与により誘起される急性膵炎マウスにおける膵臓痛を上腹部関連痛覚過敏として評価するモデルと、麻酔下のマウスやラットの膵管に活性物質を逆行性注入し、脊髄後角における ERK リン酸化や Fos 発現を評価する実験系を用いて膵臓痛の情報伝達に関与する分子メカニズムを解析してきた。その結果、膵炎に伴って膵組織中で活性化される trypsin などの proteinase による proteinase-activated receptor-2 (PAR2) の活性化とそれに続く TRPV1 の活性化、さらに内因性硫化水素 (H_2S) による $\text{Ca}_v3.2$ T 型 Ca^{2+} チャネルの活性化が膵臓痛の発症に関与することを既に明らかにしている。今回は、上記モデルを用いて、TRPA1 チャネルが PAR2 および H_2S の下流分子として膵臓痛の発症に関与し、膵炎発症時には $\text{H}_2\text{S}/\text{Ca}_v3.2$ および PAR2/TRPV1 チャネル系を介する痛みのシグナルを増強すること、さらに、calcineurin 阻害薬である tacrolimus が、膵組織において TRPV1 を介する侵害受容ニューロンの興奮を増強し、cerulein 誘起膵炎に伴う膵臓痛を促進することを見出した。以上の知見より、膵臓痛の発症に関与するメカニズムと新たな治療標的分子について考察する。