

## GS03-2 Cyclophosphamide 誘起膀胱炎・膀胱痛マウスにおける硫化水素/T 型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル系の役割—下部尿路機能障害に対する新たな治療標的分子としての可能性—

○尾崎 友香<sup>1</sup>, 坪田 真帆<sup>1</sup>, 川畑 篤史<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大薬

下部尿路機能障害のうち、強い膀胱痛を伴う間質性膀胱炎(IC)/膀胱痛症候群(PBS)は原因不明の難治性疾患である。我々は、IC/PBS 様の症状を示す cyclophosphamide (CPA) 誘起膀胱炎マウスでは、膀胱組織内で発現誘導された cystathionine- $\gamma$ -lyase (CSE) によって産生される硫化水素 ( $\text{H}_2\text{S}$ ) による  $\text{Ca}_v3.2$  T 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの機能増強が、膀胱痛の発現に関与することを報告している。今回は、炎症シグナルの 1 つである NF- $\kappa$ B 系の CPA 誘起膀胱痛への関与と  $\text{Ca}_v3.2$  の機能を抑制的に制御することが知られている亜鉛の体内動態の変化が及ぼす影響を検討した。CPA 誘起膀胱痛は、T 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害薬 RQ-00311651、CSE 阻害薬  $\beta$ -cyano-L-alanine (BCA) のほか、NF- $\kappa$ B 阻害薬 ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) によって阻止された。PDTC は CPA による膀胱組織中 CSE 発現誘導を有意に抑制した。次に、長期間亜鉛欠乏食で飼育したマウスでは CPA 誘起膀胱痛が著しく増強され、これは塩化亜鉛あるいは T 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害薬 NNC 55-0396 の投与により抑制された。また、亜鉛キレーター N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmethyl)-ethylenediamine によっても膀胱痛が増強され、これも NNC 55-0396 により阻止された。以上より、CPA 誘起膀胱痛には NF- $\kappa$ B 系を介する CSE 発現誘導が関与すること、また生体内の亜鉛は恐らく  $\text{Ca}_v3.2$  の機能を制限することで CPA 誘起膀胱痛を抑制的に制御していることが示され、NF- $\kappa$ B/CSE/ $\text{H}_2\text{S}$ / $\text{Ca}_v3.2$  系が IC/PBS の治療標的になりうることが示唆された。