

26PA-am175

ホルマリン惹起性疼痛に対するエテンザミドの作用メカニズム

○圓山 智嘉史¹, 室賀 翔太¹, 濱中 美菜子¹, 山口 千春¹, 二階堂 隆人¹, 藤丸 由紀子¹, 櫻井 孝信¹, 浅野 年紀¹, 高岡 彰子¹ (¹大正製薬)

【目的】エテンザミド (ETZ) は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) に分類される解熱鎮痛消炎剤であり、古くから多くの一般用医薬品に配合されてきたが、その作用機序については十分に解明されていない。我々は痛みの病態に着目し、ETZ の作用機序を解明するため、薬理的な検討を行った。

【方法・結果】はじめに、シクロオキシゲナーゼ (COX) 活性に及ぼす影響を検討したところ、ETZ は COX-1 及び COX-2 を阻害しなかった。そこで、痛みに関連する受容体等 (84 種類) への親和性を検討した。その結果、ETZ はセロトニン (5-HT) 受容体ファミリーの 5-HT_{2B} 受容体に対して選択的に結合し、阻害活性を示した。

次に、SD 系雄性ラット (8 週齢) を用い、ホルマリン誘発性疼痛に及ぼす影響を経口投与及び脊髄内投与において検討した。その結果、ETZ は投与経路にかかわらず、ホルマリンによる第 2 相の疼痛行動を抑制した。さらに、脊髄後角における c-fos 発現を免疫染色法により確認したところ、ホルマリン投与により誘発される脊髄 c-fos 発現の増加が、ETZ の経口投与により抑制された。

【考察・結論】5-HT_{2B} 受容体は脊髄後角に分布し、痛みの神経伝達に関与していることが知られている。我々は、痛み関連受容体との親和性の検討において、ETZ が 5-HT_{2B} 受容体阻害作用を示すこと、ETZ の経口投与がホルマリン試験における脊髄後角での c-fos の発現を抑制すること、さらには、ホルマリン試験における疼痛行動を ETZ の経口投与並びに脊髄内投与により抑制することを確認した。このことから、ETZ は痛みの伝わりに関与する脊髄後角で 5-HT_{2B} 受容体を阻害することにより、鎮痛作用を示す可能性が示唆された。