

22O-am10S

マクロファージ活性化による炎症性サイトカイン産生への TRP チャネル阻害薬の効果

○那須 恵理香¹, 篠原 佑璃亜¹, 久米 保乃香¹, 月本 光俊¹ (¹東京理大薬)

【目的】敗血症は全身性炎症反応症候群であり、細菌感染に伴うリポ多糖(LPS)がマクロファージの TLR4 を活性化させ、炎症性サイトカイン産生を増加させることがその病態悪化に深く関与している。これまでに当研究室では、LPS 活性化マクロファージでの IL-6 および IL-1 β 放出が TRPV1 チャネル阻害薬によって抑制できることを報告している。また近年、TRPV4 および TRPM8 チャネルがマクロファージの炎症反応に関与していることが報告されている。そこで本研究では、LPS 活性化マクロファージでの炎症性サイトカイン放出への各 TRP チャネル阻害薬の効果を検討した。

【方法】マウスマクロファージ細胞株 J774.1 細胞を用い、各 TRP チャネル発現および IL-6、IL-1 β mRNA 発現は real-time RT-PCR により、IL-6 および IL-1 β 放出は ELISA により測定した。IL-1 β 発現および P2X7 受容体発現は western blotting により、細胞死は LDH assay により測定した。また、急性敗血症モデルとして BALB/c マウスに LPS を腹腔内投与し、3 時間後の血中 IL-6 濃度を ELISA により測定した。

【結果・考察】LPS 刺激により TRPV4 および TRPM8 チャネル発現は増加した。LPS 刺激により IL-6、IL-1 β mRNA 発現および IL-6 放出が増加し、さらに ATP 処置(P2X7 受容体刺激)により IL-1 β 放出が増加した。この IL-6 および IL-1 β 放出は、TRPV4 および TRPM8 阻害薬前処置により mRNA レベルで抑制された。しかし、TRPV4 阻害薬 GSK2193874 は LPS 刺激 3.5 時間後(ATP 刺激 30 分前)に処置すると、IL-1 β 放出を促進させ、ATP 刺激による LDH 漏出も増大させたことから、GSK2193874 による P2X7 受容体の ATP 感受性増大作用が示唆された。さらに、LPS 投与マウスでの血中 IL-6 濃度増加は TRPV4 および TRPM8 阻害薬の前投与により抑制された。以上より、TRPV4 および TRPM8 阻害薬が敗血症治療での新たな抗炎症薬候補となる可能性が示唆された。