

GS03-1 ストレプトゾトシン誘発性糖尿病性神経障害性疼痛に対する Angiotensin (1-7) の抑制効果

○山縣 涼太¹, 根本 互¹, 小湯 佳輝¹, 中川西 修¹, 丹野 孝一¹

¹東北医薬大薬

[背景] 本研究室ではこれまでに streptozotocin (STZ) 誘発性 1 型糖尿病モデルマウスにおける脊髄内 angiotensin (Ang) II 産生系の活性化とそれに伴う AT1 受容体を介した p38 MAPK の活性化が、糖尿病性神経障害性疼痛の発症に寄与していることを見出している [Mol. Pharmacol., 90:205-213 (2016)]。さらに、Ang II の N 末端代謝物である Ang (1-7) が Mas 受容体に作用することにより Ang II 誘発性疼痛関連行動を抑制することを明らかにしている [Eur. J. Pain, 18:1471-1479 (2014)]。そこで、本研究では糖尿病性神経障害性疼痛に対する Ang (1-7) の効果について検討を行った。

[結果及び考察] STZ 誘発性糖尿病マウスで認められる痛覚過敏は、Ang (1-7) の i.t. 投与によって抑制された。Ang (1-7) の抗痛覚過敏作用は、Mas 受容体アンタゴニスト A779 により拮抗された。加えて、STZ マウスの脊髄背側部ではリン酸化 -p38 MAPK、-ERK 1/2 および -JNK の発現が増加していた。中でも、Ang (1-7) の i.t. 投与は p38 MAPK のリン酸化のみを顕著に抑制した。また、Ang (1-7) の抗リン酸化作用は A779 によって有意に拮抗された。脊髄後角において Mas 受容体は、神経細胞およびミクログリアにおいて発現していたが、アストロサイトには存在しなかった。以上の結果より、Ang (1-7) は Mas 受容体を介した p38MPAK リン酸化の阻害により STZ 誘発性痛覚過敏を抑制することが明らかとなった。