

論 文 要 旨

氏 名	中川 文雄
タイトル (日英併記)	Modification of TRPV4 activity by acetaminophen (アセトアミノフェンによる TRPV4 活性の修飾)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>アセトアミノフェン (APAP) は、酸性非ステロイド性抗炎症薬と比較してシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用が弱く、COX 阻害薬に特徴的な副作用を発現しにくいことから、解熱鎮痛薬として広く用いられている。APAP は中枢において、その代謝産物である N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) が transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) や TRP ankyrin 1 (TRPA1)、カンナビノイド受容体 1 などの活性化を介して作用を発揮することが報告されているものの、その詳細な作用機序は明らかとなっていない。最近我々は APAP が TRPV4 を介して細胞遊走能を修飾することを見出したことから、本研究では TRPV4 も APAP の新たな標的分子である可能性について調べるため、APAP が TRPV4 のカルシウム (Ca²⁺) チャネル機能に及ぼす作用を検討した。</p> <p>細胞内 Ca²⁺ 濃度変化は、Fura-2-acetoxymethylester (AM) で標識した細胞の蛍光画像を 2 波長励起蛍光顕微鏡で取得し、F340/F380 比として測定した。用いた細胞における関連遺伝子の mRNA 発現は細胞から調製した総 RNA を逆転写反応および PCR 解析 (RT-PCR) に供して検討した。外来性 TRPV4 を安定的に発現する細胞株は、内在性に TRPV4 を発現していない HeLa 細胞に TRPV4 発現用プラスミドをトランスフェクトし、G418 を含む選択培地での限界希釈法にて樹立した。</p> <p>RT-PCR 法にて TRPV4 の強い発現と TRPV1 の弱い発現を認めたラット副腎褐色細胞腫由来細胞株 PC12 において、APAP 及び AM404 はいずれも単独で細胞内 Ca²⁺ 濃度変化を起こさなかったが、TRPV4 選択的作動薬 GSK1016790A による細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇を抑制した。また、TRPV4 を発現しないヒト細胞株 HeLa にマウス TRPV4 を遺伝子導入し、安定的に外来性 TRPV4 を発現する HeLa 細胞株を樹立後、細胞内 Ca²⁺ 濃度を測定したところ、外来性 TRPV4 発現細胞でのみ、GSK1016790A による細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇と APAP による抑制効果を認めた。</p> <p>以上の結果は、APAP が TRPV4 に対して抑制的に作用することを示唆しており、TRPV4 が APAP の新たな分子標的である可能性を示唆するものである。解熱鎮痛剤として広く使用される APAP の詳細な作用機序の解明をさらに進めることにより、臨床におけるより適切な使用法の確立や、標的分子の関与する疾患の治療への応用が期待される。</p>	