

## 研究成果報告

研究課題 炎症性腸疾患、大腸がんにおける温度感受性 TRP チャンネルの役割に関する研究

研究期間 2014年4月1日～2017年3月31日

### 1)研究目的

炎症性腸疾患(IBD)や胃食道逆流症などの難治性消化管疾患の病態解明および予防・治療法の探索は重要な課題である。申請者らは、TRP チャンネルや 5-HT<sub>3</sub> 受容体の消化管炎症や内臓痛における役割について研究を行ってきた。本研究では、難治性腸疾患における TRP チャンネル、セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体の役割を解明することを目的として検討を行った。

### 2)実施内容

IBD および IBD 関連内臓痛における TRPM2 の関与、IBD の病態におけるセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体の役割、さらに胃食道逆流症の病態における TRPV1 の役割について検討した。

### 3)研究成果

酸化ストレスにより活性化される TRPM2 が、免疫細胞や知覚神経に発現し、IBD モデルおよびマウスにおける内臓痛覚過敏に関与していることを証明した。カプサイシンの受容体である TRPV1 が、マウス胃食道逆流性症モデルにおいて知覚神経に発現増大し、胃酸の逆流による TRPV1 の活性化が食道弛緩に関与していることを明らかにした。抗がん剤治療時に制吐薬として併用されている 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が、マウス抗がん剤誘起小腸傷害や IBD モデルに対して抑制効果を示すことを明らかにした。

以上より、TRPM2、TRPV1 およびセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体は、難治性消化管疾患の治療標的として有用であると考えられる。

### 4)研究組織

<本学>

研究代表者 加藤 伸一（京都薬科大学・薬学部・教授）

研究分担者 松本 健次郎（京都薬科大学・薬学部・准教授）

<共同研究先>

研究代表者 堀江 俊治（城西国際大学・薬学部・教授）

研究分担者 田嶋 公人（城西国際大学・薬学部・准教授）

## 成果発表

### 1)原著論文

Role of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels in visceral nociception and

hypersensitivity, Matsumoto K, Takagi K, Kato A, Ishibashi T, Mori Y, Tashima K, Mitsumoto A, Kato S, Horie S Experimental Neurology, 査読有, 285, p41-50, 2016.

5-HT<sub>3</sub> receptors promote colonic inflammation via activation of substance P/neurokinin-1 receptors in dextran sulphate sodium-induced murine colitis, Utsumi D, Matsumoto K, Amagase K, Horie S, Kato S, British Journal of Pharmacology, 査読有, 173, p1835-49, 2016.

Transient receptor potential cation channels in visceral pain, Matsumoto K, Kato S, Horie S, 日本薬学雑誌, 査読無, 146, p233-5, 2015.

Distribution of transient receptor potential cation channel subfamily V member 1- expressing nerve fibers in mouse esophagus, Matsumoto K, Hosoya T, Ishikawa E, Tashima K, Amagase K, Kato S, Murayama T, Horie S, Histochemistry and Cell Biology, 査読有, 142, p635-44, 2014.

2)産業財産権 該当なし

3)招待講演 該当なし

4)学会発表

内海大知、松本健次郎、天ヶ瀬紀久子、堀江俊治、加藤伸一：セロトニン/5-HT<sub>3</sub> 受容体 を標的とした消化管炎症制御への応用。日本薬学会第 136 年会（横浜），2016.3.

大谷 彩、松本健次郎、田嶋公人、天ヶ瀬紀久子、堀江俊治、加藤伸一：ラット消化管における TRPM2 チャンネルの発現と TNBS 誘起内臓痛覚過敏との関与。第 89 回日本薬理学会年会（横浜），2016.3.

宮本明日香、松本健次郎、天ヶ瀬紀久子、堀江俊治、加藤伸一：TRPM2 チャンネルの発現 と TNBS 誘起ラット内臓痛覚過敏との関与。第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪），2015.10.

那須円香、宇佐見龍逸、松本健次郎、天ヶ瀬紀久子、田嶋公人、堀江俊治、加藤伸一：Transient Receptor Potential Melastatin 2 チャンネルの発現とラット大腸炎モデルにおける内臓痛覚過敏への関与。日本薬学会第 135 年会（神戸），2015.3.

松本健次郎、田嶋公人、天ヶ瀬紀久子、加藤伸一、堀江俊治：大腸炎モデルラットの内臓 痛覚過敏状態における Transient Receptor Potential Melastatin 2 チャンネルの関与。第 42 回日本潰瘍学会（東京），2014.10.