

研究成果報告

研究課題 難治性消化管疾患の病態における TRP チャネルの関与

研究期間 2017年11月1日～2020年3月31日

1)研究目的

温度感受性 TRP チャネルは、様々な刺激に応答するセンサーとして機能していることが知られている。TRPM2 は過酸化水素などの酸化ストレスにより活性化され、種々の炎症応答の制御に関与している。また、TRPV6 は最も Ca^{2+} 透過性が高く、腸管からの Ca^{2+} 吸収を介して全身の Ca ホメオスタシスの調節に関与している。

術後麻痺性イレウス(P01)は消化管運動障害を主徴とする腹部手術の合併症である。炎症性腸疾患(IBD)は、原因不明の慢性炎症性疾患であり、わが国でも患者数は増加の一途を辿っている。

本研究では、P01 や IBD などの難治性消化管疾患の病態における TRPM2 および TRPV6 の役割について検討した。

2)実施内容

実験には、雄性 TRPM2 遺伝子欠損(TRPM2K0, 京都大学より供与)マウス、CRISPR-Cas9 システムにより新たに作製した TRPV6 遺伝子欠損マウス(TRPV6K0)およびその野生型(WT)マウスを使用した。

P01 モデルは、イソフルラン麻酔下に開腹し、回腸を露呈し、綿棒を用いて、回腸表面を縦走筋方向に外科的侵襲刺激(IM)を施行することにより作製した。腸管輸送能は FITC デキストラン法により測定した。マクロファージおよび好中球浸潤は、腸管凍結組織標本を作製し、免疫組織学的に解析した。IBD モデルは、2%DSS 溶液を7日間自由飲水することにより作製した。

3)研究成果

IM 処置は腸管輸送能を顕著に低下させたが、その低下は WT マウスと比較して TRPM2K0 マウスでは有意に抑制された。IM 処置は腸管筋層部における TRPM2 mRNA 発現を増大させた。WT マウスにおいて、IM 処置はマクロファージおよび好中球の筋層への浸潤を著明に増大させたが、これらの反応は TRPM2K0 マウスでは有意に抑制された。

DSS 処置は体重減少、下痢・下血を伴う大腸炎を惹起したが、その程度は WT マウスと比較して TRPV6K0 マウスでは有意に増悪した。

以上より、TRPM2 は P01 の病態形成に関与していること、一方 TRPV6 は IBD の病態に対して保護的に機能していることが明らかになった。

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 in surgical inflammation and dysmotility in a mouse model of postoperative ileus, Matsumoto K, Kawanaka H, Hori M, Kusamori K, Utsumi D, Tsukahara T, Amagase K, Horie S, Yamamoto A, Ozaki H, Mori Y, Kato S. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 査読有, 315, G104-G116., 2018.

Gastrointestinal Spice Sensors and Their Functions, Horie S, Tashima K, Matsumoto K, Yakugaku Zasshi. 査読有, 138, 1003-1009, 2018.

2)産業財産権 該当なし

3)招待講演 該当なし

4)学会発表 該当なし