

侵害受容チャネルに対する 薬物応答に関する研究



農学部共同獣医学科 獣医薬理学教育研究分野

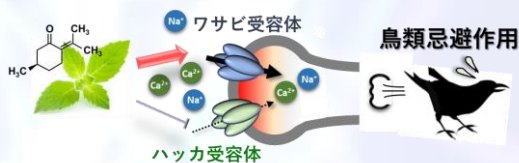
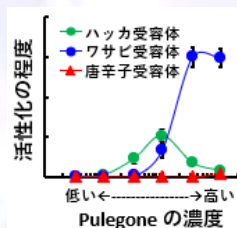
- プロジェクトメンバー
- グループリーダー
農学部・教授 太田利男
- 研究室メンバー
農学部・准教授 高橋賢次
- 大学院生・学部学生
生理学研究所・教授 富永真琴
- 助教 齊藤 茂

研究概要

動物忌避剤による忌避効果に侵害受容チャネルが関与していることを解明

- 生体には刺激性化学物質や有害物質に対して感受性を持つ様々な侵害受容チャネルが存在します。これらのチャネルは急性の痛み、炎症や神経の障害により生じる慢性の痛みの発生に関与しています。
- 本プロジェクトでは、動物忌避効果や職業性皮膚疾患に関わる分子基盤として、痛みや温度感覚に重要な役割を演じる侵害受容チャネルが関与していることを解明しました。
- ヒトや動物が暴露される様々な外因性刺激物質による薬理・毒性作用の解明につながる点で、画期的な研究です。
- 動物の行動を制御するために、現在様々な忌避剤が使われています。忌避剤はしばしば動物に対して不快感や侵害作用(痛み)を引き起こします。Pulegoneはペニーロイヤルミントに含まれる精油成分であり鳥類忌避剤として用いられていますが、その分子標的は不明でした。
- 侵害受容体には、唐辛子、ワサビ、ハッカの成分に対して感受性を持つものがあり、これまで当研究グループでは様々な動物種よりこれら受容体遺伝子をクローン化し、その機能を解析しています。
- この研究ではPulegoneによる作用について、動物より摘出した神経、侵害受容チャネル遺伝子を発現させた培養細胞および個体レベルで調べました。

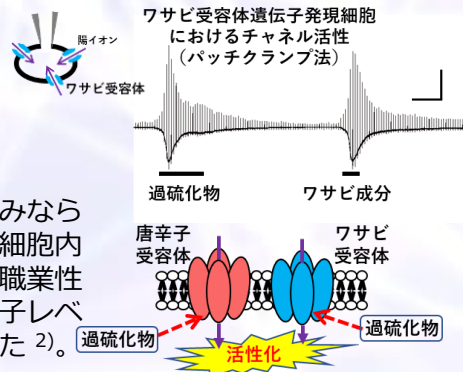
鳥類忌避剤Pulegoneは、暴露される濃度により異なった侵害受容チャネルを活性化させました。即ち、低濃度ではハッカ受容体(●)を、高濃度ではワサビ受容(●)を活性化させました。一方、唐辛子の受容体(▲)に対しては殆ど作用を示しませんでした。更に、ニフトリへのPulegoneの投与により急性の疼痛行動が生じ、この作用はワサビ受容体の阻害薬により減弱しました。



これらの結果から、Pulegoneによる鳥類忌避作用に侵害受容チャネルのうちワサビ受容体が関わっていることを分子、細胞及び個体レベルで明らかにすることに成功しました¹⁾。

- 過硫酸塩は強力な酸化作用を持つ硫黄化合物であり、工業用物質として広く用いられています。この化合物の曝露により、職業性喘息や鼻炎、接触性皮膚炎などの疾患が引き起こされます。
- 過硫酸塩による病態発生における分子基盤について調べました。

過硫酸塩はマウス及びヒトの侵害受容体のうち、ワサビ受容体のみならず唐辛子受容体も刺激すること、更にその作用点がこの受容体の細胞内ドメインにあることを遺伝子変異体解析より明らかにしました。職業性皮膚疾患を引き起こす硫黄含有化合物の毒性発現メカニズムを分子レベルで解明し、その治療標的として侵害受容チャネルを同定しました²⁾。



1. Majikina A, Takahashi K, Saito S, Tominaga M, Ohta T. Involvement of nociceptive transient receptor potential channels in repellent action of pulegone. *Biochemical Pharmacology* 151 89-95 2018. 10.1016/j.bcp.2018.02.032
2. Shimada T, Takahashi K, Tominaga M, Ohta T. Identification of molecular targets for toxic action by persulfate, an industrial sulfur compound. *Neurotoxicology* 72 9-37 2019. 10.1016/j.neuro.2019.02.003.