

所属	薬学部医療薬学科病態薬理学研究室	氏名	川畑 篤史
----	------------------	----	-------

課題名	抗老化物質ビタミンCの欠乏と高齢者の痛みに関する研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	関口 富美子	薬学部医療薬学科病態薬理学研究室	准教授
	坪田 真帆	薬学部医療薬学科病態薬理学研究室	講師

## 研究概要

抗老化物質として知られるビタミンC (VC, アスコルビン酸) は生体内の様々な生理機能に関与し VC 欠乏により壊血病が発症するほか、老化が加速し慢性閉塞性肺疾患を含む様々な病態が悪化する。我々は、内因性ガスメッセンジャー硫化水素 (H<sub>2</sub>S) が Ca<sub>v</sub>3.2 T型カルシウムチャネル (Ca<sub>v</sub>3.2) の機能増強を介して体性痛、内臓痛および化学療法誘起末梢神経障害に関与することを明らかにしているが、この Ca<sub>v</sub>3.2 は VC により直接阻害されることが報告されている。このため、VC 欠乏状態が Ca<sub>v</sub>3.2 の機能を変化させ、種々の痛みの強度に影響を及ぼす可能性が考えられるが、VC 生合成系を欠くヒトとは異なり、マウスは VC を生合成できるので食餌制限によって VC 欠乏状態のマウスを作ることができない。そこで我々は、VC 生合成に必須である酵素 GNL/SMP30 を欠損させたマウス (GNL/SMP30-KO マウス)を用いて、VC 欠乏状態が体性痛や内臓痛および化学療法誘起末梢神経障害にどのような影響を及ぼすかを検討した。

## 研究成果

野生型マウスにおける H<sub>2</sub>S 供与体 NaHS の足底投与誘起体性痛および結腸内投与誘起関連痛覚過敏、抗がん剤パクリタキセル誘起末梢神経障害は、VC または T型カルシウムチャネル阻害薬によって抑制された。GNL/SMP30-KO では、VC 摂取制限により、血漿および組織のアスコルビン酸レベルが劇的に低下し、NaHS 足底内投与誘起体性痛、結腸内投与誘起関連痛覚過敏およびパクリタキセル誘起末梢神経障害を増強した。以上より、VC が高齢者で認められる種々の疼痛調節に重要な役割を果たすことが明らかとなり、アンチエイジング戦略における VC 摂取の重要性が示唆された。

## 研究発表

## ①原著論文

Matsui, K., Tsubota, M., Fukushi, S., Koike, N., Masuda, H., Kasanami, Y., Miyazaki, T., Sekiguchi, F., Ohkubo, T., Yoshida, S., Mukai, Y., Oita, A., Takada, M., Kawabata, A.

Genetic deletion of Ca<sub>v</sub>3.2 T-type calcium channels abolishes H<sub>2</sub>S-dependent somatic and visceral pain signaling in C57BL/6 mice.

*J. Pharmacol. Sci.*, **140**, 310-312, 2019

Tsubota, M., Uebo, K., Miki, K., Sekiguchi, F., Ishigami, A., Kawabata, A.

Dietary ascorbic acid restriction in GNL/SMP30-knockout mice unveils the role of ascorbic acid in regulation of somatic and visceral pain sensitivity.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **511**, 705-710, 2019

Tomita, S., Sekiguchi, F., Deguchi, T., Miyazaki, T., Ikeda, Y., Tsubota, M., Yoshida, S., Nguyen, H.D., Okada, T., Toyooka, N., Kawabata, A.

Critical role of  $Ca_v3.2$  T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice.

*Toxicology*, 413, 33-39, 2019

## ②学会発表

Dietary ascorbic acid restriction in GNL/SMP30-knockout mice unveils the role of ascorbic acid in regulation of  $Ca_v3.2$ -dependent pain.

Kawabata, A., Tsubota, M., Uebo, K., Miki, K., Sekiguchi, F., Ishigami, A.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI)

6-Prenylnaringenin and its derivative, KTt45, are mixed T-type  $Ca^{2+}$  channel inhibitors/CB2 receptor agonists: antinociceptive activity in neuropathic and visceral pain models.

Sekiguchi, F., Kasanami, Y., Onishi, R., Tsubota, M., Miyazaki, T., Hiramoto, S., Okazaki, K., Nguyen, H.D., Okada, T., Toyooka, N., Yoshida, S., Ohkubo, T., Kawabata, A.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI)

Critical role of  $Ca_v3.2$  T-type calcium channels in  $H_2S$ -dependent somatic and visceral pain signaling in mice.

Matsui, K., Fukushi, S., Koike, N., Yamagata, A., Tsubota, M., Mukai, Y., Oita, A., Takada, M., Kawabata, A.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI)

Distinct effects of T-type  $Ca^{2+}$  channel blockers and genetic deletion of  $Ca_v3.2$  on somatic and visceral hypersensitivity.

Kawabata, A.

International Calcium Channel Meeting 2019

## ③その他

### 総説

関口富美子、川畑篤史

前立腺がん細胞における  $Ca_v3.2$  T型カルシウムチャネルの役割.

日薬理誌., 154, 97-102, 2019

坪田真帆、川畑篤史

硫化水素による  $Ca_v3.2$  を介する疼痛シグナルの調節.

日薬理誌., 154, 128-132, 2019