

α₇型ニコチン受容体を介した潰瘍性大腸炎治療薬の開発に関する研究

従来より、ニコチン受容体 (nAChR) は主に神経や筋接合部に分布していることが知られていたが、近年ではマクロファージにα₇型 nAChR (α₇nAChR) の存在が明らかとなり、迷走神経の活性化を介して、抗炎症作用を示すことが報告されている。一方、ニコチンと潰瘍性大腸炎の関連については、喫煙者で発症率が低いことや、ニコチン注腸やニコチンパッチの有用性が報告されていたが、その副作用のため臨床応用までは達していなかった。そこで本研究では、がん化学療法に対する制吐薬として既に使用され安全性が確立されている tropisetron がα₇nAChR に対して作用することに着目し、tropisetron の新たな薬効を見出すことを目的として、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 腸炎マウスモデルを用いて検討した。その結果、DSS を7日間自由飲水させることによる下痢や血便の症状、好中球浸潤の指標である MPO 活性の増悪及び大腸組織の傷害が tropisetron により抑制された。また、選択的α₇nAChR 刺激薬、阻害薬を用いた検討から、この腸炎抑制効果がα₇nAChR を介していること、その下流のメカニズムとして IL-6 及び IFN-γ の抑制を介していることが示唆された。さらに、α₇nAChR は大腸マクロファージにも発現していることが明らかとなり、tropisetron が腸炎抑制効果を発揮するための重要な役割を果たしている可能性が考えられた。これらの結果は、tropisetron の安全な新規潰瘍性大腸炎としての可能性を示唆するものであり、今後の展開が期待される。

