

## 論 文 要 旨

氏 名	中津 由博
タイトル (日英併記)	<b>Effect of acetaminophen on osteoblastic differentiation and migration of MC3T3-E1 cells</b> (マウス頭蓋冠由来細胞 MC3T3-E1 細胞における、アセトアミノフェンの骨芽細胞分化と遊走能への影響)

## 論文の要旨 (日本語で記載)

主要な非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) の活性阻害を介してプロスタグランジン類の産生を抑制し、解熱・鎮痛・消炎作用を発揮するが、作用機序に起因する胃腸障害や喘息様発作などの副作用発現が問題となる。一方、COX 阻害活性が弱く、抗炎症作用を持たない解熱鎮痛薬 N-acetyl-p-aminophenol (APAP、アセトアミノフェン) は、前述の副作用発現頻度が低く、NSAIDs を投与しにくい患者にも使用される。その作用は主に、体内で代謝された産物が中枢で COX や transient receptor potential (TRP) チャネル、カンナビノイド受容体 CB1 等を介して発揮されると考えられているが、その詳細は不明である。一方、骨折治癒過程への COX 活性の関与等から NSAIDs や APAP と骨代謝との関連が古くから研究されていること、TRP チャネルやカンナビノイド受容体が細胞遊走の調節に関与することから、本研究ではマウス骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 を用い、骨芽細胞の分化や遊走能に対する APAP の効果について、TRP チャネル及び CB1 に着目して検討した。

MC3T3-E1 細胞を  $\beta$ -グリセロリン酸及びアスコルビン酸を添加した培地で培養すると骨芽細胞分化が誘導される。分化の程度をアルカリホスファターゼ活性の上昇を指標に調べたところ、APAP は骨芽細胞分化を濃度依存的に抑制した。その効果は、他の NSAIDs と比較したプロスタグランジン  $E_2$  産生の抑制効果とよく相関しており、COX 活性阻害を介することが示唆された。一方、細胞遊走能への影響を wound-healing assay 及び transwell migration assay にて検討したところ、いずれも  $15 \mu\text{g/mL}$  の APAP 存在下で移動が亢進していた。WST-8 キットを用いて細胞増殖試験を行ったところ、APAP は濃度依存的に細胞増殖を抑制していたことから、細胞遊走実験の結果は細胞増殖の影響を受けていないことが確認された。細胞遊走に対する効果を種々の COX 阻害薬と比較すると COX 阻害作用との相関性がなく、COX 以外の作用点を介した効果であると考えられた。そこで APAP の細胞遊走促進作用に対して、TRP チャネルや CB1 のアゴニスト及びアンタゴニストの効果を調べたものの、いずれも APAP 依存的な細胞遊走には影響しなかった。しかし、TRPV4 遺伝子の発現を siRNA によって抑制すると、APAP の細胞遊走促進効果が消失した。

以上の結果は、APAP が、治療で使用される範囲の濃度で中枢以外の細胞に影響すること、また MC3T3-E1 細胞では COX や TRPV1、TRPA1 チャネルや CB1 など既知の標的ではなく TRPV4 を介して遊走を促進することを示唆している。TRPV4 など COX 以外の標的を介した APAP の作用機序のさらなる解明により、臨床の場で頻用される同薬の、より安全で効果的な使用と新たな治療法への応用が期待される。

