

講演番号：3C21p07

講演日時、会場：3月26日 15:12～ C校舎21会場

アフリカ伝承薬成分 Voacangine はメントール受容体 TRPM8 の強力なアンタゴニストである
Voacangine, a component of an African traditional medicine, is a novel TRPM8 antagonist with high potency

○寺田 祐子¹、堀江 俊治²、高山 廣光³、渡辺 達夫¹ (¹静岡県大院薬食、²城西国際大薬、³千葉大院薬)

○Yuko TERADA¹, Syunji Horie², Hiromitsu Takayama³, Tatsuo Watanabe¹ (¹Univ. Shizuoka, ²Josai. Int. Univ., ³Chiba Univ.)

【背景・目的】 TRPM8 は、低温や menthol・icilin による冷感を受容するイオンチャネルである。TRPM8 は口腔内から消化器官・皮膚など、全身の感覚神経に発現している。TRPM8 は低温アロディニアや低温痛に関与することから、新たな鎮痛薬として、TRPM8 遮断薬が精力的に開発されている。これまで、天然由来の TRPM8 アンタゴニストはほとんど報告がないために、TRPM8 遮断薬の開発は合成品を基に進められてきた。しかし、既知化合物を改変するアプローチではその展開に限界があると考え、私たちは天然物から新骨格の TRPM8 アンタゴニストを探索してきた。

私たちは、*Voacanga africana* 中のアルカロイド voacangine が、TRPM8 を強力に阻害することを明らかにした。*V. africana* はアフリカに自生する樹木で、アフリカの伝承療法において、止瀉薬的に用いられている。

【方法】 マウス TRPM8 を発現させた HEK 細胞を用い、サンプルによる細胞内 Ca²⁺濃度の変化を FLEX station II (Molecular Devices) にて測定し、受容体活性を評価した。TRPM8 アゴニストに menthol と icilin を、合成アンタゴニストに BCTC と capsazepine、天然アンタゴニストに capsaicin と resiniferatoxin、cinnamaldehyde、arachidonic acid を使用した。また阻害様式の解析は、Schild plot により行った。

【結果・考察】 voacangine は、menthol・icilin による TRPM8 の活性化を濃度依存的に抑制した。voacangine の TRPM8 阻害様式を Schild plot により解析したところ、menthol を競合阻害し ($pA_2 = 5.07 \pm 0.12$, $K_B = 8.50 \pm 0.76 \mu\text{M}$, slope = 1.1 ± 0.0)、icilin を非競合的に阻害することがわかった。menthol、icilin に対する IC₅₀ はそれぞれ、9 μM 、7 μM であり、合成 TRPM8 アンタゴニストの capsazepine よりも強く、BCTC よりも少し弱い阻害作用を示した。また、天然物中では圧倒的に強い TRPM8 阻害活性を示した。

voacangine は *V. africana* に特有のアルカロイドであるが、これまでにアルカロイドの TRPM8 アンタゴニストは報告がなく、voacangine は新規骨格のアンタゴニストである。また、天然由来の TRPM8 競合アンタゴニストは全く報告がなく、合成品においても、そのほとんどが非競合アンタゴニストである。これらのことから、voacangine は menthol を競合阻害する非常に珍しい化合物であり、新たなタイプの TRPM8 遮断薬開発に貢献すると期待される。

TRPM8 antagonist, voacangine, menthol