

論文の要約

報告番号	甲 第 1022 号	氏名	吉村 真
学位論文題目	胃内酸性化によるモチリン誘発Phase III収縮抑制機構		
論文の要約			
<p>モチリンは空腹期伝播性収縮運動（MMC）の phase III 収縮を制御している消化管ホルモンである。空腹期において、血中モチリン濃度は MMC の周期と同期して推移し、血中モチリン濃度のピーク値が胃の phase III 収縮の後半と一致すること、モチリンの静脈内投与により胃に phase III 様収縮が惹起されること、モチリンの抗血清やモチリン受容体アンタゴニストの投与により胃の自発性 phase III 収縮の出現が阻害されることなどが知られる。それ故にモチリンは、空腹期における胃の MMC 発現に必須であると考えられる。一方、空腹期運動を制御する因子として胃酸が知られる。これまでに、ヒトやイヌを用いた研究において、胃内が強酸性の状況下では、モチリンの血中濃度が高いにも関わらず胃に自発性 phase III が出現しないこと、モチリンを静脈内に投与しても胃に phase III 様収縮が惹起されないことが知られる。これらの結果は、胃内強酸性条件下において、モチリンによる phase III 収縮惹起作用を抑制する機構が存在することを示唆している。しかし、胃内酸性化によるモチリンの phase III 収縮惹起作用の抑制機構に関する詳細は不明であり、モチリンの生理作用を理解するためには、胃内強酸性条件下でのモチリンによる phase III 収縮惹起作用の抑制機構の解明が必須である。そこで本研究は、モチリン及びその受容体が存在し、ヒトと同様な胃運動パターンを示すスunksを用い、胃内酸性化によるモチリン誘発 phase III 収縮に対する抑制機構を明らかにすることを目的とした。</p> <p>そこで本研究では、モチリン及びその受容体が存在し、ヒトと同様な消化管運動パターンを示すスunksを用い、胃内酸性化によるモチリン誘発 phase III 収縮に対する抑制機構を明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず、モチリン研究に使用可能な小型実験動物であるスunksにおいても、胃内酸性化により phase III の出現が阻害されるか確認した。胃内を酸性状況下にするためにヒスタミンを持続静注した結果、ヒスタミンの持続静注は、自発性 phase III の出現を阻害し、MMC サイクルを阻害した。また、ヒスタミンの持続静注は、モチリンによる phase III 収縮惹起作用を有意に抑制した。さらに、胃内酸性化とモチリンの phase III 収縮惹起作用との関係を明らかにするために生理食塩水 (pH 6.8) 及び酸性生理食塩水 (pH 1.5 - pH 2.5) を胃内に直接注入した。その結果生理食塩水 (pH 6.8) 及び pH 2.5 の生理食塩水の胃内持続中はモチリン誘発 phase III 収縮を抑制しなかったが、pH 2.0 以下の生理食塩水の胃内注入はモ</p>			

チリン誘発 phase III 収縮惹起作用を有意に抑制した。一方、pH 2.0 生理食塩水の十二指腸内持続注入は、モチリンによる phase III 収縮惹起作用には影響しなかった。これらの結果から、ヒトやイヌと同様にスunksにおいても胃内酸性化により phase III 収縮が抑制されること、その抑制メカニズムとして、十二指腸ではなく胃が重要であるということが示された。

次に、胃内酸性化のモチリン誘発 phase III 収縮の抑制機構への迷走神経の関与を明らかにするため、スunksに迷走神経切除術を施した。偽手術を施したスunksにおいて、pH 2.0 生理食塩水の胃内持続注入は、モチリンによる phase III 収縮惹起作用を有意に抑制した。一方、迷走神経切除術を施したスunksでは、pH 2.0 生理食塩水の胃内持続注入によるモチリン誘発 phase III 収縮に対する抑制作用が消失した。さらに胃内酸性化と迷走神経の関係を明らかにするために、胃内酸性化により迷走神経が活性化されるかどうか、求心性迷走神経の投射部位である延髄孤束核の c-Fos 発現を免疫組織化学法により検討した。その結果、偽手術を施したスunksにおいて、pH 2.0 生理食塩水の胃内持続注入群では、生理食塩水持続注入群と比較して延髄孤束核の c-Fos 陽性細胞数が有意に増加した。一方、迷走神経切除術を施したスunksにおいて、生理食塩水 (pH 6.8) 及び pH 2.0 生理食塩水を持続注入した両群において、延髄孤束核の c-Fos 陽性細胞数に差が認められなかった。これらの結果から、胃内酸性化は迷走神経を介してモチリン誘発 phase III 収縮を抑制していることが示唆された。

また、胃内の酸感知機構を明らかにするために、正常スunksの胃、小腸及び節状神経節から total RNA を抽出し、RT-PCR 法により酸センサーである TRPV1 の mRNA 発現を検討した。その結果、胃前庭部の筋層及び粘膜層、節状神経節で TRPV1 mRNA を検出したが、小腸ではその発現を確認できなかった。さらに、胃内酸性化によるモチリン誘発 phase III 収縮の抑制作用に対する TRPV1 の関与を明らかにするため、TRPV1 アンタゴニストである capsazepin を前処置後、pH 2.0 生理食塩水の持続注入によるモチリン誘発 phase III 収縮に対する抑制作用を検討した。その結果、capsazepin の前処置は、胃内酸性化によるモチリン誘発 phase III 収縮の抑制作用を阻害し、胃内酸性化によるモチリン誘発 phase III 収縮の抑制には TRPV1 が関与していることが示された。

以上まとめると、胃内酸性化は迷走神経に発現している TRPV1 を介してモチリンの phase III 収縮惹起作用を抑制しているという可能性が示唆された。