

西山 仁 論文内容の要旨

主論文

Chronic Visceral Hypersensitivity Renders Defecation More Susceptible to Stress via a Serotonergic Pathway in Rats.

(ラットにおける慢性内臓過敏はセロトニン経路を介してストレスに対する排便反応を助長する)

Nishiyama Hitoshi, Mizuta Yohei, Isomoto Hajime, Takeshima Fuminao, Omagari Katsuhisa, Miyahara Yoshiyuki, Murata Ikuo, Kohno Shigeru.

Digestive Diseases and Sciences. Vol. 49, No. 5, pp. 763-769, 2004.

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系 専攻
(指導教授：河野 茂 教授)

【緒言】

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) の病因・病態には腸管運動異常をはじめ複数の因子の関与が考えられ、最近では内臓知覚の感受性亢進が注目されている。また、下痢型 IBS において 5-HT₃ 受容体遮断薬が腸管運動・知覚異常に効果的であることが報告されている。一方、ストレスが消化管運動に影響を及ぼすことはよく知られており、IBS はストレスによる病状の悪化がしばしば経験される脳腸関連の代表的疾患でもある。しかし、ストレスの大腸運動に及ぼす影響における慢性内臓過敏の意義はいまだ明らかにされていない。そこで我々は、慢性内臓過敏が排便・大腸通過時間に影響を与えるか、ストレスによる排便・大腸輸送能の促進を助長するか、その効果はセロトニン経路を介しているかについて、ラットモデルを用いて検討した。

【対象と方法】

(1) Al-Chaer らの報告に基づき慢性内臓過敏モデルを作成した。生後 8 日目の SD ラットを 2 群に分け、慢性内臓過敏 (CVH) 群は PTCA 様バルーン (3×20 mm) を肛門から挿入し、60 mm Hg で 1 分間の拡張刺激を 30 分間隔で 2 回施行した。コントロール群は肛門を軽く触れるのみとし、これを 2 週連日繰り返した。その後 2 週間は両群とも無処置とした。(2) 慢性内臓過敏の検証は、直腸内バルーンに対する abdominal withdrawal reflex (AWR) にて生後 5 週後に行った。エーテル麻酔後、バルーンカテを肛門から挿入しテープで固定し、1 時間後に 4 段階 (25, 50, 75, 100 mm Hg) の拡張

張圧を加えた。バルーン拡張は 20 秒間、5 分間隔で 3 回繰り返して平均値を比較した。AWR スコアは無反応：0，頭部微動：1，腹筋収縮：2，腹部挙上：3，弓なり：4 とした。(3)排便量の測定開始までは飲食に自由アクセスとし、1 ゲージ 3 匹のラットにより 60 分間の総排便重量を測定した。内臓過敏，ストレス，セロトニン受容体作動薬および拮抗薬の組み合わせにより 8 群に分けて比較した。(4)大腸輸送能の測定は、7 週齢で盲腸へのカテーテル（内径 0.64 mm ポリウレタンチューブ）留置術を施行し、術後 72 時間以降に 24 時間の絶食後、意識下で検討した。カテーテルを介して $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ を 0.2mL ($0.5 \mu\text{Ci}$) 注入し、90 分後に全大腸を摘出し 10 等分した。それぞれの放射線活性をガンマカウンターで測定し、geometric center を算出した。(5)ストレス負荷には wrap restraint stress を用いた。エーテル麻酔下で上肢、上躯幹の wrapping を行い、覚醒後より排便量や大腸通過時間を測定した。(6)セロトニンレセプター作動薬として 5-HT クレアチンサルフェート、拮抗薬としてグラニセトロンを用いた。グラニセトロン (1.0 mg/kg) は、ストレス負荷 30 分前に皮下投与した。

【結果】

(1)生後 35 日目の平均体重は両群に有意差を認めなかった。(2)直腸の組織像 (HE 染色) は両群に明らかな病理学的差異を認めなかった。(3)AWR スコアは ANOVA 検定にて CVH 群で有意に高く、t 検定では 25 mm Hg 以外で有意差を認めた。(4)排便量は、ストレスフリーの状態では両群に差を認めなかったが、WRS を負荷した場合、CVH 群で有意な増加が見られた。(5)5-HT 投与により、両群とも排便量は増加し、ストレス負荷と同様のパターンを示した。(6)グラニセトロンを前投与すると、ストレスにより増加した排便量はコントロール群も CVH 群も有意に抑制され、両者で有意差がなくなった。(7)大腸輸送能はストレスフリーにおいて両群で差を認めなかった。WRS を負荷した場合、コントロール群に比べて CVH 群で有意差はないがやや促進した。

【考察および結語】

慢性内臓過敏はセロトニン経路を介して大腸運動に対するストレスの影響を助長すると考えられた。ストレスによる排便反応の増強はグラニセトロン前投与により抑制されたこと、グラニセトロンが blood brain barrier を通過しにくいこと、5-HT 投与がストレス負荷と類似の結果を呈したことを考慮すると、本 CVH モデルにおいては末梢レベルで 5-HT₃ レセプターシステムの sensitization が存在すると推測された。ただし、5-HT 投与による反応は注射というストレスの影響が加味されている可能性も否定できない。ストレスによる排便反応の増強メカニズムの解明には、局所のセロトニン量やそのレセプター解析が必要と思われる。本研究による結果と、IBS では内臓知覚の感受性亢進が見られることを考え合わせると、IBS のストレスによる便通異常の過度な悪化には慢性内臓過敏が関与していると推測された。