

福田浩敏 論文内容の要旨

主 論 文

Ghrelin Enhances Gastric Motility Through Direct Stimulation of Intrinsic Neural Pathways and Capsaicin-sensitive Afferent Neurones in Rats

(ラットにおいてグレリンは壁内神経回路の直接的刺激とカプサイシン感受性求心性神経を介して胃運動を促進する)

H. Fukuda, Y. Mizuta, H. Isomoto, F. Takeshima, K. Ohnita, K. Ohba, K. Omagari,
K. Taniyama, S. Kohno

(福田浩敏、水田陽平、磯本 一、竹島史直、大仁田賢、大場一生、大曲勝久、
谷山紘太郎、河野 茂)

Scandinavian Journal of Gastroenterology. Vol. 39, pp. 1209-1214, 2004.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂教授)

緒 言：

1999年、成長ホルモン放出促進因子受容体の内因性リガンドであるグレリンが胃から同定された。グレリンは成長ホルモン放出や摂食促進作用に加え、胃運動を亢進させることが報告されている。この作用は迷走神経を介することが推測されているが、その機序は完全には解明されていない。我々はラットを用いて、胃排出能および小腸輸送能に及ぼすグレリンの影響、およびその作用におけるカプサイシン感受性知覚神経の関与、さらに *in vitro* motility に対するグレリンの効果などを検討した。

対象と方法：

1) 対象およびカプサイシン処置

7-8週齢SDラット(200-250mg)を用いた。エーテル麻酔下にアトロピン(0.2mg/kg, ip)投与後、カプサイシンを25mg/kg皮下投与、さらに10時間後、24時間後に50mg/kg反復投与した。1週間後にカプサイシンの効果を確認して、以下の実験に用いた。

2) 固形物の胃排出能

固形物の胃排出能は、重量を確認した固形食に自由にアクセスさせ、2時間後に固形食を回収し摂食量を算出するとともに、グレリン20 μ g/kgまたは同量の生食を経静脈投与した。その1時間後に胃を摘出して、胃内容物を乾燥して重量を測定した。固形食の胃排出能 = (1 - 残存胃内容量/摂食量) \times 100 で算出した。

3) 無カロリー液体の胃排出能と小腸輸送能

無カロリー液体の胃排出能と小腸輸送能を意識下で測定した。経咽頭的に胃内に挿入したカテーテルを介して、 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ を $0.3 \mu\text{Ci}$ (1.5mL) 注入し、グレリン $20 \mu\text{g/kg}$ または同量の生食を経静脈投与した。その 15 分後に胃および小腸を摘出し、小腸は 10 等分した。胃および各小腸内の放射活性を γ カウンターで測定し、無カロリー液体の胃排出能 = (小腸内の放射活性/胃および小腸内の全放射活性) $\times 100$ 、無カロリー液体の小腸輸送能 = Σ (全活性に対する各サンプルの放射活性比率 \times サンプルナンバー) として算出した。

4) *In vitro* motility

胃および空腸を摘出し、胃体部、胃前庭部、空腸から $10 \times 5\text{mm}$ の縦走条片を作製した。オーガンバス内に 1g 負荷で懸垂し、基本収縮活動、カルバコール (10^{-7}M) 誘発収縮反応、壁内神経電気刺激 (60V, 1ms, 1-10Hz) における運動反応をグレリン (10^{-9} - 10^{-6}M) 添加前後で比較した。

結 果 :

1) 胃排出能と小腸輸送能

胃排出能は、固形食、液体ともに生食投与群に比べてグレリン投与群で有意に亢進した (固形食 : $43.0 \pm 3.8\%$ vs $67.8 \pm 3.5\%$ 、液体 : $72.0 \pm 2.8\%$ vs $87.4 \pm 3.2\%$)。液体の小腸輸送能も、グレリン投与により有意に促進した (5.4 ± 0.3 vs 6.3 ± 0.2)。

2) カプサイシン処置の胃排出能に及ぼす影響

カプサイシン処置における固形食の胃排出能は、生食投与群とグレリン投与群で有意差を認めなかった ($51.1 \pm 5.7\%$ vs $59.8 \pm 3.7\%$)。

3) *In vitro* motility

胃体部、胃前庭部、空腸条片に対してグレリン (10^{-9} - 10^{-7}M) を 3 分毎に累積的に投与したが、いずれも基本収縮能の有意な変化は起こらなかった。胃体部条片のカルバコール誘発収縮反応においても、グレリン投与による影響は認められなかった。胃体部条片の壁内神経電気刺激に対する収縮反応は、グレリン (10^{-6}M) 投与により有意に増強した。

考 察 :

グレリンは固形食の胃排出能、無カロリー液体の胃排出能および小腸輸送能を促進した。しかし、カプサイシン処置により固形食胃排出能は生食群とグレリン群で有意差を認めず、グレリンによる胃運動促進作用はカプサイシン感受性知覚神経を介することが示唆された。また、胃空腸条片の基本収縮活動およびカルバコール誘発収縮反応はグレリンの影響を認めなかったが、胃体部条片の壁内神経電気刺激に対する収縮反応はグレリン添加により増強したことより、グレリンは壁内神経回路に対して収縮促進的に作用する可能性が示唆された。