

(松永知恵) 論文内容の要旨

主 論 文

Serotonin receptors are involved in the vagal afferent transmission of exogenous ghrelin-evoked appetite sensation mediated through C-fibers

(セロトニン受容体は迷走神経求心性C線維を介するグレリン誘発の食欲に関与している)

松永知恵

(ACT MEDICA NAGASAKIENISIA・in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：蒔田直昌教授)

緒 言

グレリンは内因性摂食促進ホルモンで、空腹時に胃の X/A-like 細胞から放出され、迷走神経の胃枝の求心性 C 線維を介して摂食を誘発する。しかし、内因性グレリンがどのようにして迷走神経の求心性 C 線維の終末部に入力し、求心性に脳へ伝達されるのか、詳しい機序はいまだ解明されてない。一方、摂食や消化・吸収で誘発される生理的反応だけでなく、病原微生物による感染・炎症、抗がん剤や放射線照射による消化管粘膜上皮の侵襲や障害の情報も、迷走神経求心性神経によって脳へ運ばれ、消化や代謝機能や防衛反応を惹起する。このとき C 線維終末部への情報伝達は、胃・腸管基底顆粒細胞由来のセロトニン(5-HT)と、求心性神経の C 線維終末部にある 5-HT₃ 受容体に関与することが解っている。本研究は、1) 外因性グレリンによる摂食促進に内臓迷走神経がどのように関与するのか、2) 外因性グレリンによる摂食促進に求心性 C 線維がはたして関わっているのか、3) 外因性グレリンの摂食促進作用に胃・腸基底顆粒細胞由来と思われる 5-HT が関与している可能性について究明した。

対象と方法

実験には、室温 25±1°C、12 時間/12 時間の明暗サイクル(8:00 点灯)、自由摂食・自由飲水可能な個別ゲージで飼育した Wistar 系ラット(雄、体重 300~450g)を用いた。生理食塩水に希釈溶解したグレリンを、ラット腹腔内に投与し、その後誘発する摂食行動を観察した。動物は毎日、5 分程度のハンドリングと、実験と同じ点灯 2 時

間後（10:00）に生理食塩水（0.5ml）を腹腔内に投与し、実験条件に慣れさせた。腹部内臓の求心性 C 線維を化学的除去するために、グレリン投与実験の 2 週間以前にネンブタール麻酔下で、Capsaicin を 1 回目は 6mg/kg、翌日に 2 回目の Capsaicin 30mg/kg を腹腔内に投与した。迷走神経切除はグレリン投与実験の 1 ヶ月前にペントバルビタール（60mg/kg,ip）麻酔下で肝臓・門脈枝と、胃枝をそれぞれ選択的に切除した。さらに、この両者を組み合わせた切除を行った。実験は体重と摂食量が回復した後に行った。グレリンは 10:00（点灯 2 時間後）に投与し、摂食量を 1 時間後、2 時間後、3 時間後、24 時間後（翌日の 10:00）に測定した。5-HT₃ 受容体アンタゴニストであるラモセトロン（45 μg/kg）は、生理食塩水に希釈溶解後、グレリン投与の 20 分前に腹腔内に投与し、同様にグレリン投与後の摂食量を調べた。

結 果

1. 外因性グレリンの腹腔内投与は、投与後 1 時間以内に、用量依存性に摂食量を増加させた。2. Capsaicin による迷走神経 C 線維の化学的除去は、グレリン誘発の摂食促進効果を完全に阻止した。3. 迷走神経胃枝の外科的切除は、グレリン誘発の摂食促進を完全に阻止し、肝臓・門脈枝の切除はこれを有意に減弱した。4. ラモセトロンの前投与はグレリン誘発の摂食促進効果を有意に抑制した。5. グレリン投与のみならず、本実験の全ての前処理は 24 時間摂食量に、全く影響を及ぼさなかった。

考 察

1. グレリンの摂食促進効果は極めて短時間に発生し、2 時間以上は続かない。このことは摂食抑制作用を持つ CCK（満腹時に放出される）とともに、摂食の前と後の短期間の精妙な摂食行動の調節に関与し、長期間（24 時間もしくはそれ以上）の摂食行動の調節には別の機構が働く可能性を示唆している。2. 外因性グレリンの効果が、胃枝の切除で消失し、肝臓・門脈枝の切除で減弱することは、1) 胃の迷走神経求心性神経は、胃の空腹状態を監視し、内因性グレリンの放出をパラクリン的に受容し、2) 肝臓・門脈枝の迷走神経求心性 C 線維は胃だけでなく、腸管などから放出され、最終的に門脈血流中に巡ってきたグレリン情報を感じて、より精巧な摂食行動の調節に寄与する可能性を示しているかも知れない。3. グレリンの摂食促進効果が 5-HT₃ 受容体アンタゴニストによって阻害されることは、胃・腸管基底顆粒細胞（クロム親和性顆粒細胞や肥満細胞など）がグレリンの働きを直接的か間接的かは不明ながら、修飾する機序が存在する可能性を示唆している。