

胃拡張刺激時の弛緩反応における カプサイシン感受性知覚神経の役割

Role of capsaicin-sensitive afferent neurons in receptive relaxation in response to gastric distension in rats

谷口 真樹・間下 祐次・加藤 伸一・竹内 孝治
(Masaki Taniguchi) (Yuji Mashita) (Shinichi Kato) (Koji Takeuchi)

京都薬科大学薬物治療学教室



はじめに

機能的胃腸症 (functional dyspepsia ; FD) は消化管に器質的疾患を認めないものの、胃痛、腹部不快感、腹部膨満感、食後早期の満腹感、食欲低下、嘔気、嘔吐、胸焼けなどの上部消化器症状が持続的・断続的に認められる疾患である。FDの発症には胃排泄遅延、胃受容弛緩反応の異常、胃酸分泌異常、消化管知覚過敏や心理的要因などが複雑に関与するものと考えられているが、いまだその詳細については明らかではない。FDの臨床症状はさまざまであり、胃受容弛緩の不全に基づく膨満感や知覚過敏など、それらの多くは知覚神経系の異常に起因することが考えられる。本研究では、胃拡張刺激時の弛緩反応におけるカプサイシン感受性知覚神経の役割について検討を行った。



実験材料および方法

1. 実験動物

実験動物は雄性Sprague-Dawley系ラット (220~260g ; 日本チャールズ・リバー社) を18時間絶食後に使用した。

2. 胃内容量測定

ウレタン麻酔下に、ポリエチレン製バルーンを十二指腸起始部に入れた小切開部より胃内に挿入し、前胃に固定した。30分後、胃内圧を2 mmHgずつ、14mmHgまで段階的に上昇させ、それぞれの圧力で2分間持続させた条件下における胃内容量をバロスタット (Biotex社製) により測定した。カプサイシンは胃内に10分間適用し、その前後における各胃内圧に対する胃内容量の変化を検討した。知覚神経麻痺は、実験実施2週間前にカプサイシン (計100mg/kg) を連続3日間皮下投与することにより行った。



結果

1. 正常および知覚神経麻痺ラットにおける胃拡張刺激による弛緩反応

正常ラットにおいて、胃拡張刺激は圧力依存的に胃内容量の増加、すなわち受容弛緩を引き起こし、14mmHgの胃内圧における胃内容量は 6.40 ± 0.10 mLに達した。同様な現象は知覚神経麻痺ラットにおいても観察されたが、その程度は正常ラットと比較して有意に小さく、14mmHgの胃内圧における胃内容量は 5.80 ± 0.15 mLであった。

2. 弛緩反応に対するカプサイシンの影響

カプサイシン (1 mg/mL) の胃内適用は胃拡張

刺激による弛緩反応を有意に増大させた(図1)。このカプサイシンによる弛緩反応の増大は知覚神経麻痺によってほぼ完全に消失した。同様に、このカプサイシンの作用は迷走神経切断、NO合成酵素阻害薬であるL-NAME(20mg/kg)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体拮抗薬であるCGRP₈₋₃₇(18μg/kg/hr)、インドメタシン(5mg/kg)およびプロスタグランジン(PG)EP受容体拮抗薬であるONO-8711(30mg/kg)の前処置によっても有意に抑制された。しかし、これらの処置単独では、知覚神経麻痺の場合とは異なり、胃拡張刺激による受容弛緩に有意な影響を与えなかった。



考 察

内臓知覚過敏を呈するFD患者では、胃拡張刺激に対する感受性が亢進していることが知られている。内臓知覚過敏の患者は主として内臓痛を主徴とし、胃拡張刺激による痛みを増強させるだけでなく、飽満感や膨満感などの痛みを伴わない症状も増強することなどから、多種類の求心性経路の感受性が亢進しているものと考えられている¹⁾。実際、FD患者および健常人における胃受容機能

の比較試験より、FD患者における胃受容機能の低下は、カプサイシン感受性知覚神経などの知覚神経過敏が関与していることが報告されている²⁾。

今回、筆者らはウレタン麻醉ラットにおいて胃拡張刺激による弛緩反応がカプサイシンの胃内適用により有意に増大することを認めた。胃拡張刺激による弛緩反応は知覚神経麻痺ラットでも観察されるが、その程度は正常ラットと比較して有意に小さく、またカプサイシンによる受容弛緩の増大は知覚神経麻痺により完全に消失した。これらの結果は、胃拡張刺激による弛緩反応が少なくとも一部カプサイシン感受性知覚神経を介していることを示唆している。同様な知見は、モルモット摘出胃を用いた*in vitro*実験系でも認められており³⁾、さらに臨床においても、カプサイシンが胃底部の弛緩を引き起こすことが報告されている⁴⁾。

Holzerらはラット胃体部標本を用いた検討において、カプサイシンがサブスタンスP遊離を介したコリン作動性収縮と非アドレナリン・非コリン作動性弛緩の両作用を示すことを報告している⁵⁾。今回、筆者らもカプサイシンが胃受容弛緩反応を増大させること、またこの反応がCGRP受容体拮抗薬により抑制されることを観察している。また、カプサイシンの増大作用はニューロキニン1受容

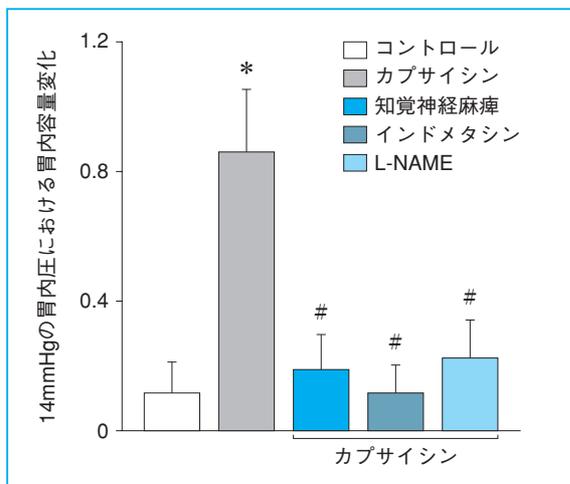


図1. カプサイシンによる胃受容弛緩の増大作用に対する知覚神経麻痺およびインドメタシン、L-NAMEの影響

*p<0.05 vs. コントロール, #p<0.05 vs. カプサイシン

拮抗薬によっては影響を受けないことも確認している(データ未発表)。これらの結果より、本実験で観察された胃拡張刺激による弛緩反応にはサブスタンスPを介する収縮性要因は関与しておらず、主としてCGRPを介した弛緩性機構によって調節されているものと推察される。

CGRPは、胃をはじめとする消化管において、粘膜血流や粘液分泌の増大を介して粘膜保護作用を発揮するが、このような作用はNOによって少なくとも一部仲介されていることが知られている。本研究においても、カプサイシンによる受容弛緩の増大はCGRP受容体拮抗薬のみならず、NO合成酵素阻害薬によっても有意に抑制されており、カプサイシンの受容弛緩の増大においてもCGRP/NO系が関与しているものと推察される。

ところで、カプサイシンの胃粘膜保護作用はインドメタシンの前処置により著明に減弱することが報告されており、カプサイシンの作用における内因性PGの関与が推察される。本研究においても、インドメタシンならびにEP₁受容体拮抗薬の前処置が、カプサイシンによる受容弛緩の増大を有意に抑制することを観察した。この結果は、知覚神経を介する内臓知覚にEP₁受容体が関与しているという報告と一致している⁹⁾。知覚神経の活性化におけるPGの役割については必ずしも明らかになっていないが、おそらく知覚神経の感受性増大などに寄与しているものと考えられている。いずれにしても、カプサイシンによる受容弛緩の増大にはCGRP/NOに加えて、PG/EP₁受容体も関与しているものと推察される。

FD患者は胃受容機能に異常が認められることが多く、またこのような異常の原因として迷走神経の活動不全が指摘されている。実際、FD患者における食後鼓張症や腹部膨満感は迷走神経切断術を受けた患者でも認められ、また不快感の閾値は健常人と比較してFD患者や迷走神経切断術を受けた患者では低下していることが報告されてお

り⁷⁾、FDの病態に迷走神経が関与していることが示唆される。本研究において、迷走神経切断はカプサイシンによる受容弛緩の増大を有意に抑制した。この結果は、迷走神経性の知覚神経がカプサイシンによる受容弛緩の増大に関与していることを示唆している。しかし、本研究では胃拡張刺激による受容弛緩自体には迷走神経切断は何ら影響を与えなかった。この点については現段階では不明であるが、ウレタン麻酔などによる神経活動性の低下による影響なのかもしれない。実際、NO合成酵素阻害薬やインドメタシンなども胃受容弛緩自体には何ら影響を与えなかった。これらの点についてはさらなる検討が必要であると思われる。



結 論

胃拡張刺激による受容弛緩において、カプサイシン感受性知覚神経は促進的に作用していることが判明した。また、この知覚神経を介する作用には、内因性CGRP、NOおよびPG/EP₁が関与しているものと推察される。

文 献

- 1) Vandenberghe J, Vos R, Persoons P, et al : Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity ; Sensitisation of pain specific or multimodal pathways? Gut 54 : 914-919, 2005
- 2) Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, et al : The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. Gastroenterology 101 : 999-1006, 1991
- 3) Uno H, Arakawa T, Fukuda T, et al : Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in gastric adaptive relaxation in isolated guinea-pig stomachs. Digestion 58 : 232-239, 1997
- 4) Lee KJ, Vos R, Tack J : Effects of capsaicin on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. Aliment Pharmacol Ther 19 : 415-425, 2004

- 5) Holzer P, Seitz H, Lembeck F : Effect of capsaicin on gastric corpus smooth muscle of rat *in vitro*. Eur J Pharmacol **162** : 29-36, 1989
- 6) Moriyama T, Higashi T, Togashi K, et al : Sensitization of TRPV1 by EP₁ and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. Mol Pain **1** : 3, 2005
- 7) Troncon LE, Thompson DG, Ahluwalia NK, et al : Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. Gut **37** : 17-22, 1995