

Orexin-Aは中枢神経系を介してエタノール性胃粘膜病変の形成を抑制する

Centrally-injected orexin-A prevents ethanol-induced gastric mucosal damage in rats

山田 裕人・高橋 伸彦・長峯 美穂・丹野 誠志・奥村 利勝

(Hiroto Yamada) (Nobuhiko Takahashi) (Miho Nagamine) (Satoshi Tanno) (Toshikatsu Okumura)

旭川医科大学総合診療部

神経ペプチドorexinは食欲や睡眠行動に密接に関与することが報告されている。われわれはこれまでorexin-Aが中枢神経系に作用して、迷走神経を介して胃酸分泌を亢進させることを見出し報告してきた¹⁾⁴⁾。

今回はさらに中枢性orexin-Aの胃粘膜恒常性維持における意義を明らかにする目的でorexin-Aの胃粘膜病変形成に及ぼす影響を検討した。実験には24時間絶食させたSDラットを用いた。胃粘膜病変は70%エタノールを1 mL胃内に投与して作成し、60分後の胃粘膜を評価した。Orexin-Aの脳質内投与は用量依存性に胃粘膜病変の形成を抑制した。しかし、同量のorexin-Aを末梢投与しても胃粘膜病変の形成には影響を及ぼさなかった。10 μ gのorexin-Aの脳室内投与は胃粘膜病変の形成を抑制したが、同量のorexin-Bは抑制効果がなかった。以上の成績からorexin-Aは中枢神経系に作用してエタノール性胃粘膜病変の形成を抑制することが明らかになった。加えて、orexin-AはOX1受容体に作用して効果を発揮することが示唆された。次に、orexin-Aによる抗潰瘍作用のメカニズムの解明を試みた。アトロピンまたはインドメタシンの前投与はorexin-Aによる胃粘膜病変形成抑制作用をブロックした。この成績は、迷走神経(コリン作動性神経)や胃粘膜内内因性プロスタ

グランジンがorexin-Aによる胃粘膜病変形成抑制作用に関与することを示唆した。

以上より、orexin-Aは中枢神経系に作用して迷走神経や胃粘膜内内因性プロスタグランジンを介して胃粘膜防御効果を発揮することがはじめて明らかにできた。

文 献

- 1) Takahashi N, Okumura T, Yamada H, et al : Stimulation of gastric acid secretion by centrally administered orexin-A in conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* **254** : 623-627, 1999
- 2) Yamada H, Okumura T, Motomura W, et al : Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochem Biophys Res Commun* **267** : 527-531, 2000
- 3) Okumura T, Takeuchi S, Motomura W, et al : Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun* **280** : 976-981, 2001
- 4) Yamada H, Takahashi N, Tanno S, et al : A selective orexin-1 receptor antagonist, SB334867, blocks 2-DG -induced gastric acid secretion in rats. *Neurosci Lett* **376** : 137-142, 2005