

大槽内TRHが誘発する胃運動亢進における肥満細胞およびプロスタグランジンの役割

Role of gastric mast cells and prostaglandins in gastric hypermotility induced by intracisternal TRH

金本 孝樹^{*1*2}・川久保啓司^{*1*2}・松本 主之^{*1}
(Koki Kanamoto) (Keishi Kawakubo) (Takayuki Matsumoto)

Yvette Taché^{*3}・飯田 三雄^{*1}
(Mitsuo Iida)

九州大学大学院医学系研究科病態機能内科学(第二内科)^{*1}
筑前山田赤十字病院内科消化器科^{*2}
カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)^{*3}



背景と目的

ストレス状態では延髄のTRH (thyrotropin-releasing hormone) 受容体が活性化され、迷走神経刺激を介した胃酸分泌や胃運動の過剰亢進により、胃粘膜障害が惹起される。TRHのstable analogであるRX77368のラット大槽内大量投与は急性胃粘膜病変をきたすが¹⁾、少量投与(1.0~2.5 ng)は迷走神経刺激を介するプロスタグランジン(PG)産生増加や粘膜血流増加などにより、逆に胃粘膜保護作用を発揮し¹⁾⁻³⁾、これらの機序はいわゆるadaptive gastric cytoprotectionの作用機構に含まれることが明らかにされている⁴⁾。この胃粘膜血流増加はカプサイシン感受性知覚神経刺激とこれに伴うカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)・一酸化窒素(NO)産生に依存し³⁾、また、mast cell stabilizerの前処置で抑制される⁵⁾ことから、肥満細胞脱顆粒が関与することが知られている。しかしながら、胃運動に対して、これらの機構が促進因子か否かは明らかでない。そこで、われわれはラット大槽内RX77368が誘発する胃運動亢進における肥満細胞と内因性PGの役割を検証した。



方法

Raybouldらの方法⁶⁾に従い、絶食したウレタン麻酔下の雄性SDラットを用い、カニューレ法にて胃内圧を測定した。カニューレを胃内に留置後、RX77368の2.5および10 ngを60分間隔で順に大槽内投与した。その間の胃内圧の変化をコンピューターで記録し、内圧・時間量(area response ; AR)と最大胃内圧(peak response ; PR)の増加を計測した。



結果

大槽内RX77368(2.5, 10 ng)は用量依存的に内圧・時間量と最大胃内圧を増加させ、迷走神経切離の前処置はこれらの増加をほぼ完全に抑制した。Mast cell stabilizersの前処置はこれらの増加を有意に抑制した(図1)。インドメタシン(IM : 5 mg/kg ip)ないしONO-8713(ONO : EP-1 antagonist)の前処置は、単独では胃運動に影響を与えなかったが、大槽内RX77368が誘発する胃運動亢進を有意に増幅した(図2)。

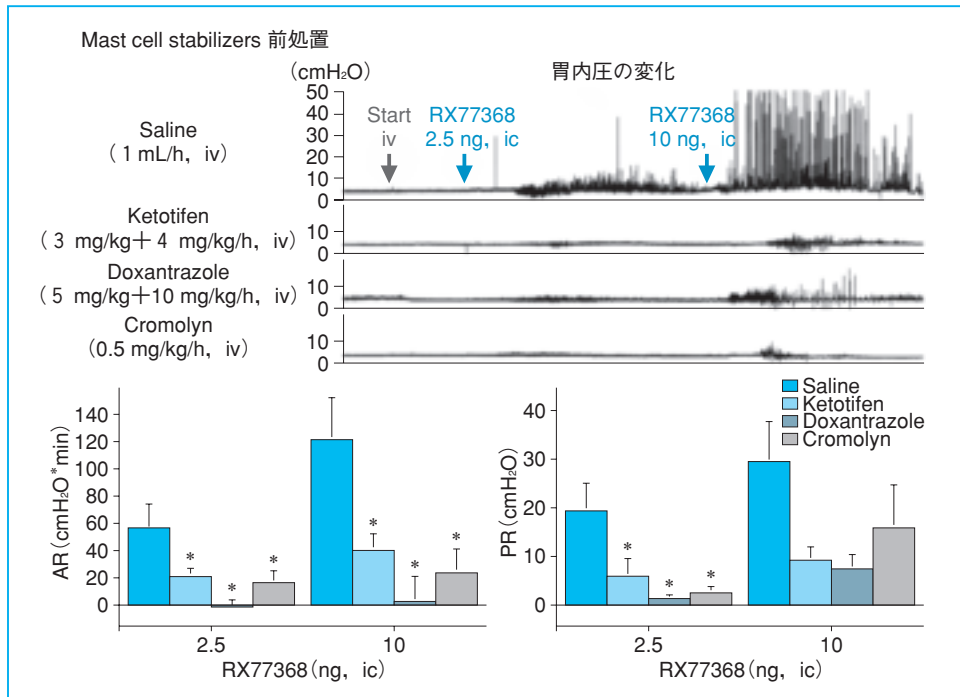


図1. Mast cell stabilizers前処置の効果

AR: 内圧・時間量, PR: 最大胃内圧

(*p<0.05 vs. Saline)

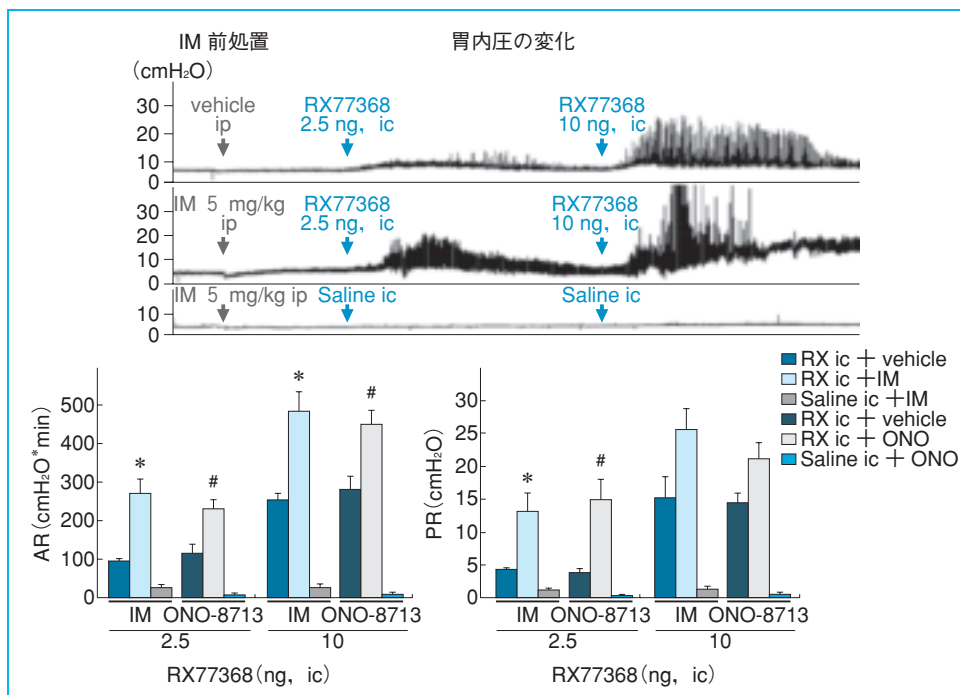


図2. インドメタシン(IM: 5 mg/kg ip)およびONO-8713(ONO: EP-1 antagonist)前処置の効果

(* # p<0.05 vs. vehicle)



考 察

大槽内RX77368が誘発する迷走神経を介した胃運動亢進は、肥満細胞脱顆粒に依存し、内因性PGは主にEP-1受容体を介してこの亢進に対して抑制的に働くことが示唆された。高用量のIMが胃運動の過剰亢進を引き起こし、胃粘膜障害を惹起することが知られているが、今回の実験では、単独では胃運動亢進を示さない低用量のIMがストレス状態における胃運動亢進を増幅した。したがって、NSAIDsは低用量でも運動機能異常に伴う臨床症状を増悪する可能性が示されたことは興味深い。



結 論

大槽内RX77368投与が誘発する迷走神経を介した胃運動亢進に、肥満細胞脱顆粒が関与し、内因性PGは主にEP-1受容体を介してこの亢進に対して抑制的に働くと考えられる。

謝 辞

ONO-8713を提供いただきました小野薬品工業株式会社に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Tache Y, Yoneda M ; Central action of TRH to induce vagally mediated gastric cytoprotection and ulcer formation in rats. *J Clin Gastroenterol* **17** : S58-S63, 1993
- 2) Yoneda M, Tache Y : Central thyrotropin-releasing factor analog prevents ethanol-induced gastric damage through prostaglandins in rats. *Gastroenterology* **102** : 1568-1574, 1992
- 3) Tache Y, Yoneda M, Kato K, et al : Intracisternal thyrotropin-releasing hormone-induced vagally mediated gastric protection against ethanol lesions ; central and peripheral mechanisms. *J Gastroenterol Hepatol* **9** : S29-S35, 1994
- 4) Kaneko H, Kato K, Ohning G, et al : Medullary thyrotropin-releasing hormone mediates vagal-dependent adaptive gastric protection induced by mild acid in rats. *Gastroenterology* **109** : 861-865, 1995
- 5) Kawakubo K, Akiba Y, Adelson D, et al : Role of gastric mast cells in the regulation of central TRH analog-induced hyperemia in rats. *Peptides* **26** : 1580-1589, 2005
- 6) Raybould HE, Holzer P, Reddy SN, et al : Capsaicin-sensitive vagal afferents contribute to gastric acid and vascular response to intracisternal TRH analog. *Peptides* **11** : 789-795, 1990