



# ラット胃に発現しているNMDA受容体NR2Dサブユニットは迷走神経切除後に増加する

*Vagotomy upregulates expression of the NMDA receptors NR2D subunit in the stomach*

佐竹(渡辺)佳菜子<sup>\*1\*2</sup>・菅野 武史<sup>\*2</sup>・西崎 知之<sup>\*2</sup>・三輪 洋人<sup>\*3</sup>  
(Kanako Satake(Watanabe)) (Takeshi kanno) (Tomoyuki Nishizaki) (Hiroto Miwa)

大島 忠之<sup>\*3</sup>・太城 力良<sup>\*1</sup>  
(Tadayuki Oshima) (Chikara Tashiro)

兵庫医科大学麻酔科学教室<sup>\*1</sup>  
兵庫医科大学第2生理学教室<sup>\*2</sup>  
兵庫医科大学内科学(上部消化管科)<sup>\*3</sup>



## 背景と目的

イオン透過型グルタミン酸受容体であるN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体は中枢神経系でさまざまな役割を果たしている。最近、腸管神経叢におけるNMDA受容体の発現や機能が指摘されており<sup>1)</sup>、下部食道括約筋のrelaxationへの影響や受容体のup-regulationが腸管のhypersensitivityに関連する報告などがある<sup>2)3)</sup>。しかし、胃における発現や機能はいまだ不明のままである。そこで本研究では、胃に発現しているNMDA受容体サブユニットを同定し、胃の蠕動運動障害モデルとして迷走神経切除術を行い、NMDA受容体サブユニット発現に対する影響を調べた。



## 方法

深麻酔下にてラットの迷走神経前胃枝を同定し、食道から離断した(迷走神経切除術)。48時間後に胃の膨張を確認し、サンプリングした。NMDA受容体サブユニット(NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B)メッセン

ジャー RNA (mRNA)はreal-time PCR法で、蛋白質はウェスタンブロッティング法にて定量化した。胃におけるNR2DサブユニットmRNA, 蛋白質の局在はそれぞれ*in situ* hybridization, 免疫組織化学染色法により同定した。



## 結果

正常ラットの胃はNR2Bサブユニット以外のすべてのNMDA受容体サブユニットmRNAが発現し

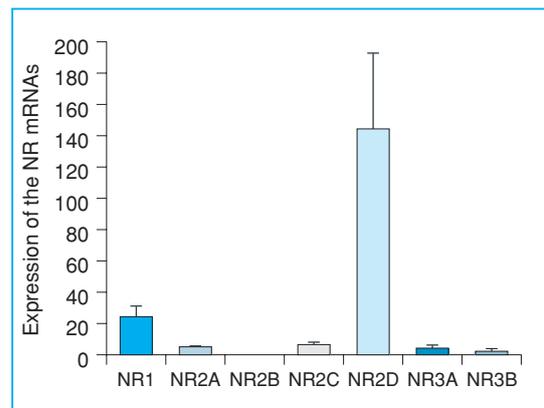


図1. ラット胃に発現するNMDA受容体サブユニットmRNA

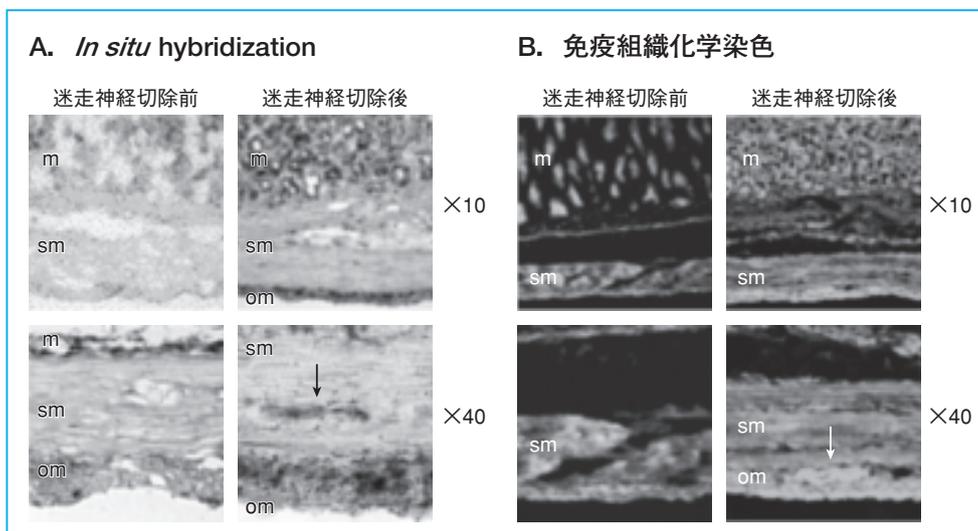


図2. 迷走神経切除前, 切除後のラット胃のNR2DサブユニットmRNA・蛋白質の局在  
m: 粘膜, sm: 平滑筋, om: 外膜, 矢印: 筋層間神経叢

ていた(図1)。注目すべきことに, NR2DサブユニットmRNAの発現を顕著に認めた。そこでNR2Dサブユニットに着目し, NR2DサブユニットmRNA・蛋白質の発現, 局在に対する迷走神経切除の影響を調べた。NR2DサブユニットmRNA・蛋白質の発現は迷走神経切除後に有意に増加した。*In situ* hybridization(図2A), 免疫組織化学染色法(図2B)により, NR2DサブユニットmRNA・蛋白質は胃粘膜細胞, 筋層間神経叢, 外膜に発現増加が確認できた。



## 考 察

本研究結果は, ラット胃においてNR2Bサブユニット以外のすべてのNMDA受容体サブユニットmRNAが発現しており, 特にNR2DサブユニットmRNAの発現が多いことを示している。迷走神経切除後にNR2DサブユニットmRNA・蛋白質の発現が増大し, 胃粘膜細胞, 筋層間神経叢, 外膜で著明であった。NR2DサブユニットはNR2Aサブユニット, NR2Bサブユニットと同様にNR1サブユニットと複合体を作り, 機能的NMDA受容

体を形成することが知られている<sup>4)</sup>。このNR1/NR2D型NMDA受容体の特徴として, NR1/NR2A型やNR1/NR2B型NMDA受容体と比べてイオン透過性が低いことやシナプス以外に局在することが報告されている<sup>5)</sup>。本研究結果は, 迷走神経終末より放出されるアセチルコリンがNR2Dサブユニット発現調節に関与する可能性を示唆する。また, 迷走神経切除により胃の運動性低下が誘発されるという事実を考慮すると, 筋層間神経叢NR2Dサブユニットは胃の運動調節に重要な因子であるかもしれない。このことは, NR2Dサブユニットを標的とした胃機能障害に対する新規治療法の糸口を提示している。

## 文 献

- 1) Moroni F, Luzzi S, Franchi-Micheli S, et al: The presence of N-methyl-D-aspartate-type receptors for glutamic acid in the guinea pig myenteric plexus. *Neurosci Lett* **68**: 57-62, 1986
- 2) Hinoi E, Takarada T, Ueshima T: Glutamate signaling in peripheral tissues. *Eur J Biochem* **271**: 1-13, 2004
- 3) Skerry TM, Genever PG: Glutamate signaling

- in non-neuronal tissues. *Trends Pharmacol Sci* **22** : 174-181, 2001
- 4) Chen PE, Wyllie DJ : Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. *Br J Pharmacol* **147** : 839-853, 2006
- 5) Misra C, Brickly SG, Farrant M : Identification of subunits contributing to synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in Golgi cells of the rat cerebellum. *J Physiol* **524** : 147-162, 2000