



オベスタチンは意識下ラットにおいて 上部消化管の食後期運動をCRF 1型および CRF 2型受容体を介して抑制する

Obestatin inhibits gastroduodenal motility in conscious fed rats via the CRF type 1 and type 2 receptors in the brain

安宅 弘司^{*1*2}・乾 明夫^{*3}・浅川 明弘^{*3}・加藤 郁夫^{*4}・藤宮 峯子^{*2}
(Koji Ataka) (Akio Inui) (Akihiro Asakawa) (Ikuo Kato) (Mineko Fujimiya)

大幸薬品株式会社研究所^{*1}
滋賀医科大学解剖学講座^{*2}
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会行動医学講座^{*3}
北陸大学薬学部生物薬品化学教室^{*4}



背景と目的

オベスタチン(obestatin)は、摂食ならびに消化管機能を抑制しグレリンの作用に拮抗する新規ペプチドとして、2005年にZhangらによってマウスのグレリン前駆体遺伝子から同定された¹⁾。しかしながら、オベスタチンの抑制効果についてはその効果を否定する報告もあり²⁾いまだ結論をみていない。そこでわれわれは、意識下ラットでの胃・十二指腸運動測定モデル^{3,4)}を使って、オベスタチンの効果を検証することを目的としてこの実験を行なった。



方法

Wistar Hannover GALASラット(200~250g)に脳室内投与用のカテーテルを留置し、1週間後に消化管内圧測定用のカテーテルを胃幽門部ならびに十二指腸に、かつ静脈内投与用のカテーテルを鎖骨下静脈に留置した。1週間の術後回復期間の後、18時間絶食を施したラットの消化管内圧を意識下で測定した。胃幽門部については% MI、

十二指腸についてはMMC(migrating motor complex)の発現を指標として、食後期と空腹期の両方で静脈内投与オベスタチンの抑制作用を評価した。別の実験においては、corticotropin-releasing factor(CRF)1型または2型受容体拮抗薬を脳室内投与し、オベスタチンの抑制効果に対する影響を評価した。加えて、カプサイシンによる選択的迷走神経遮断を施したラットにおけるオベスタチンの抑制効果についても検討を行った。



結果

静脈内投与オベスタチンは、胃・十二指腸の空腹期運動には影響を及ぼさなかった(図1)。一方、食後期においては、投与後30分から90分の間で胃の% MIを濃度依存的に減少させ、十二指腸のMMCの発現時間を延長させた(図2)。これらオベスタチンの抑制効果は選択的CRF1型受容体拮抗薬(NBI27914)、または選択的CRF2型受容体拮抗薬(antisauvagine-30)の脳室内投与により阻害された。また、十二指腸に対するオベスタチンの抑制効果はカプサイシン処理ラットでは消失

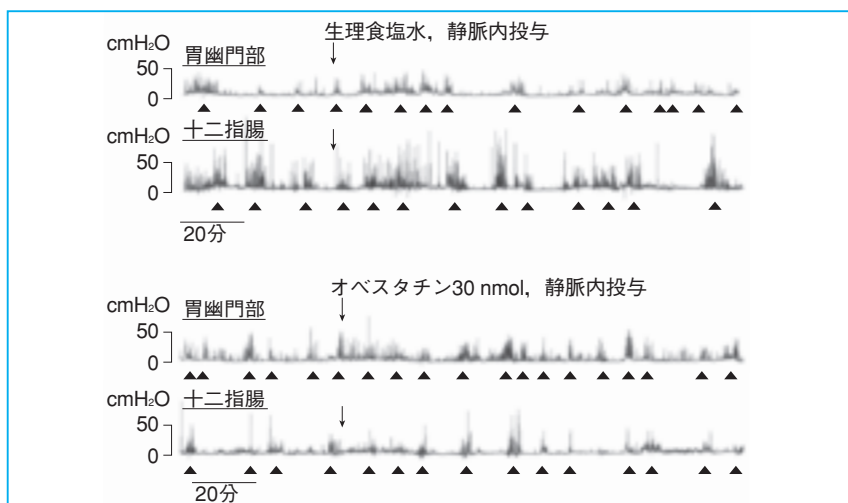


図1. オベスタチンの空腹期運動に対する影響

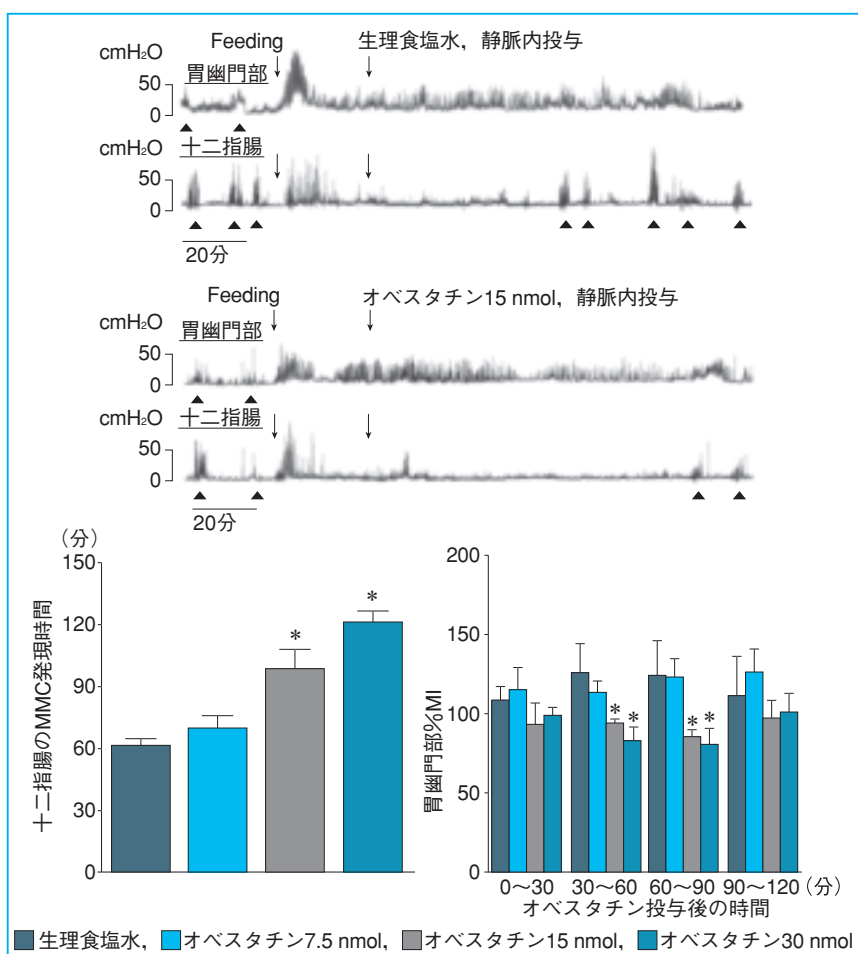


図2. オベスタチンの食後期運動に対する影響

*p<0.01

していたが、胃に対する抑制効果は持続していた。



考 察

今回の実験において、オベスタチンは意識下ラットにおける食後期の胃・十二指腸運動を抑制した。十二指腸に対するオベスタチンの抑制効果については、胃より分泌された末梢でのオベスタチンが求心性迷走神経を介し脳内のCRF1型ならびに2型受容体を刺激することにより発現する可能性が考えられる。一方、胃に対するオベスタチンの抑制効果は、胃より分泌されたオベスタチンが脳内へ移行し、CRF1型ならびに2型受容体を刺激することにより発現する可能性が考えられる。胃と十二指腸でのオベスタチンの抑制効果の情報伝達系の解離、さらに、下部消化管運動に関与しているとされるCRF1型受容体の上部消化管運動への関与については、さらなる研究での

考察が必要である。

文 献

- 1) Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al : Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* **310** : 996-999, 2005
- 2) Gourcerol G, Taché Y : Obestatin--a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* **19** : 161-165, 2007
- 3) Fujimiya M, Itoh E, Kihara N, et al : Neuropeptide Y induces fasted pattern of duodenal motility via Y_2 receptors in conscious fed rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **278** : G32-38, 2000
- 4) Fujino K, Inui A, Asakawa A, et al : Ghrelin induced fasted motor activity of the gastroduodenal tract in conscious fed rats. *J Physiol* **550** : 227-240, 2003