

平成 21 年 4 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590724
 研究課題名（和文）カプサイシン感受性神経と食道運動機能からみた非びらん性胃食道逆流症の病態解明
 研究課題名（英文）A study on the pathogenesis of non-erosive gastro-esophageal reflux disease -relationship with function capsaicine-sensitive and esophageal motor function-

研究代表者
 足立 経一（ADACHI KYOICHI）
 島根大学・医学部・教授
 研究者番号：50192969

研究成果の概要：

内視鏡検査を行っても逆流性食道炎を認めないにもかかわらず、胸やけなどの逆流症状がみられる非びらん性胃食道逆流症（NERD）において、逆流症状の出現が食道粘膜傷害の発生に抑制的に働いている可能性を明らかにするために、食道感受性と食道運動の観点から研究を行った。まず、ラットにおいて、酸逆流モデルと酸・十二指腸液逆流モデルを作成し、食道粘膜の炎症の指標として IL-1 β 、食道の感受性の指標として CGRP、サブスタンス P 発現をみたところ、IL-1 β の発現とサブスタンス P の発現には負の相関がみられ、食道の炎症が食道の感受性に何らかの影響を与えていることが明らかとなった。さらに、新生児期に腹腔内に多量にカプサイシンを投与することで CGRP 欠損ラットを作成し、そのラットにおいて酸逆流モデルを作成し、食道感受性の低下によって酸によっておこる粘膜傷害が正常ラットに比して早期に形成される可能性を明らかにしており、今後その成果をまとめて英文誌に投稿予定である。

また、NERD の長期経過観察についての臨床研究を行い、NERD 例の大半が 5 年後には胸やけ症状が消失しているが、5 年後に逆流性食道炎例となっている例が約 1 割存在し、その頻度は全く胸やけ症状のない正常者の 2 倍であること、逆流性食道炎の約半数は 5 年後も逆流性食道炎例であるがその他の例においては食道粘膜傷害が消失することを明らかとし、英文誌に掲載されている。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2007 年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 2008 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：非びらん性胃食道逆流症，CGRP，カプサイシン感受性神経，サブスタンス P

1. 研究開始当初の背景

胃食道逆流症 (GERD) は内視鏡的に下部食道粘膜にびらん・潰瘍を認める逆流性食道炎患者と胸やけなどの逆流症状を有するにも関わらず内視鏡的には明らかなびらん・潰瘍を認めない非びらん性GERD (NERD) に分けられている。私共は、一般住民に近い健診受診者を対象とした検討で、GERD患者が日本人においても約2割存在しこのうちの60%がNERDであることを明らかとした (Mishima I, et al. Scand J Gastroenterol, 2005)。GERD例では逆流症状のためによりQOLが障害されており社会活動に与える影響が問題となっているが、NERDにおいては酸分泌抑制薬による治療に抵抗例が多いことが問題となっている。

食道は胃からの酸逆流を感知し蠕動運動によって酸を胃へ排出する機構を有しており、NERD例においてはわずかな胃からの逆流を食道が感知し、それに伴って食道二次蠕動が誘発され、逆流物が食道から速やかに胃へと排出されるために食道粘膜に傷害が発生していない可能性がある。食道には、一次求心性神経であるカプサイシン感受性神経の存在が知られている。カプサイシン感受性神経末端にはパニロイド受容体 (TRPV1) が存在し、その神経終末にはカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が蓄えられており刺激により放出される。この神経をカプサイシンにて繰り返し刺激を行なうとカプサイシン投与に反応して放出されるCGRPやサブスタンスPが枯渇するなどの機序により脱感作がおこること、また、カプサイシンにて前処置を行なった際に他の疼痛刺激に対して応答しなくなるなどが知られている。したがって、持続的に酸の逆流が生じるとカプサイシン感受性神経終末からのCGRPやサブスタンスPの放出量が低下し、胸やけなどの自覚症状が生じないため、酸の逆流時に食道二次蠕動がおこらなくなり、長時間にわたって食道が酸に暴露され、粘膜傷害が形成されていき、短時間の間歇的な食道粘膜への酸の暴露では症状出現後、食道蠕動運動が誘発され、速やかに酸が胃へ排出されるため食道粘膜傷害が形成されない可能性がある。すなわち、逆流症状が速やかに出現し、それに伴い食道の二次蠕動がおこるため、NERD例では逆流症状がみられても食道の粘膜傷害が形成されない可能性があると考えられる。しかしながら、逆流症状の出現が食道運動を誘発するため粘膜傷害形成に保護的に働いているといった観点からの研究は行なわれていなかった。

2. 研究の目的

胃食道逆流症 (GERD) のうち、胸やけなどの逆流症状を有するにも関わらず内視鏡的に下部食道に粘膜傷害を認めない非びらん性GERD (NERD) の病態には未だ不明な点が多い。NERD例の長期経過観察を行っても逆流性食道炎例に移行する例はごくわずかであり、NERD例においてはわずかな胃からの逆流を食道が感知し、それに伴って食道二次蠕動が誘発されるため、逆流物が食道から速やかに胃へと排出されるために食道粘

膜に傷害が発生していない可能性がある。本研究の目的は、逆流症状の出現が食道運動を誘発するため粘膜傷害形成に保護的に働いているか否かを、食道の感受性と食道運動の観点から明らかとすることである。

3. 研究の方法

ラットを用いた検討

ラットにおいて慢性逆流性食道炎モデルを工夫し酸単独および酸・十二指腸液逆流のモデルを作成し、炎症の程度によって食道知覚に關係する TRPV1, CGRP, サブスタンス P, CGRP の受容体であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体 (CRLR), 受容体活性修復蛋白 1 (RAMP1) の発現の程度に差がみられるか否かを免疫組織学的および分子生物学的手法を用いて測定する。

次に、新生児期に腹腔内に大量にカプサイシンを投与することによって作成可能なCGRP欠損ラットの酸逆流モデルを作成し、カプサイシン感受性神経からのCGRPの放出が食道粘膜傷害の形成に与える影響を検討する。これによって、カプサイシン感受性神経からのCGRPやサブスタンスPの発現すること、すなわち食道知覚が食道粘膜傷害の形成に抑制的に作用しているか否かを検討する。

ヒトを対象とした検討

正常者、NERD患者、逆流症状を有する逆流性食道炎患者、逆流症状のない逆流性食道炎患者の4群を設定し、内視鏡下食道粘膜生検組織でのCGRP量、サブスタンスPを測定する。次に、食道内に0.1規定の塩酸を注入し酸で食道を刺激した際の内視鏡下食道粘膜生検組織でのCGRP・サブスタンスP量の変化と酸刺激時の食道運動機能の変化について検討を行う。

4. 研究成果

ラットを用いた検討

ラットにおいて、酸逆流モデルと酸・十二指腸液逆流モデルを作成し、食道粘膜の炎症の指標としてIL-1 β 、食道の感受性の指標としてCGRP、サブスタンスP発現をみたところ、IL-1 β の発現とサブスタンスPの発現には負の相関がみられており、食道の炎症が食道の感受性に影響を与えていることが明らかとなった。さらに、新生児期に腹腔内に多量にカプサイシンを投与することで得られるCGRP欠損ラットにおいて酸逆流モデルを作成し、食道感受性の低下によって酸によっておこる粘膜傷害が正常ラットに比して早期に形成される可能性を明らかにしており、今後その成果をまとめて英文誌に投稿予定である。

ヒトを対象とした検討

NERD 患者を対象として長期経過について臨床研究を行い、NERD 例の大半が 5 年後には胸やけ症状が消失しているが、5 年後に逆流性食道炎例となっている例が約 1 割存在し、その頻度は全く胸やけ症状のない正常者の 2 倍であること、逆流性食道炎の約半数は 5 年後も逆流性食道炎例であるがその他の例においては食道粘膜傷害が消失することを明らかにし、英文誌に掲載された。正常者、NERD 患者、逆流症状を有する逆流性食道炎患者、逆流症状のない逆流性食道炎患者の 4 群における酸刺激前後の食道運動機能の変化についての検討は現在も症例を重ねて検討中である。この検討を行う過程で、NERD 患者の治療にも広く用いられている消化管運動改善薬の食道運動に対する検討を行い、消化管運動改善薬が作用するのは、食道蠕動の下 2/3、すなわち平滑筋部の蠕動であることを明らかにし、海外学会で発表を行い、現在英文誌に投稿中である。また、各種降圧薬の食道運動に及ぼす影響についての検討の成果についても海外学会で発表を行い、現在英文誌に投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(英文誌 14 件)

1. Suyama Y, Adachi K, Notsu Y, Satoh E, Nariai Y, Hashimoto Y, Sumi A, Kawaguchi M, Ishimura N. Efficacy of corrected rapid turnover protein increment index (CRII) for early prediction of improvement of nutrition status in patients with malnutrition. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, in press
2. Danjo A, Yamaguchi K, Fujimoto K, Saitoh T, Inamori M, Ando T, Shimatani T, Adachi K, Kinjo F, Kuribayashi S, Mitsufuji S, Fujiwara Y, Koyama S, Akiyama J, Takagi A, Manabe N, Miwa H, Shimoyama Y, Kusano M. Comparison of endoscopic findings with symptom assessment systems (FSSG and QUEST) for gastroesophageal reflux disease in Japanese centres. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009 Feb 11. [Epub ahead of print]
3. Sato S, Mishiro T, Miyake T, Okamoto E, Furuta K, Azumi T, Oshima N, Takahashi Y, Ishihara S, Adachi K, Amano Y, Kinoshita Y. Prophylactic administration of antibiotics unnecessary following ultrasound-guided biopsy and ablation therapy for liver tumors: Open-labeled randomized prospective study. *Hepatology Research* 39: 40-46, 2009, 査読あり
4. Mishima Y, Amano Y, Okita K, Takahashi Y, Moriyama N, Ishimura N, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion* 77: 166-72, 2008, 査読あり
5. Azumi T, Adachi K, Furuta K, Nakata S, Ohara S, Koshino K, Miki M, Morita T, Tanimura T, Ashizawa N, Kinoshita Y. Esophageal Epithelial Surface in Patients with GERD: An Electron Microscopic Study. *World Journal of Gastroenterology* 14, 5712-5716, 2008, 査読あり
6. Miyake T, Sato S, Okamoto E, Ishine J, Oshima N, Azumi T, Mishiro T, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Amano Y, Kinoshita Y: Ferucarbotran expands area treated by radiofrequency ablation in rabbit livers. *Journal of Gastroenterology*

- and Hepatology 23: e270-274, 2008, 査読あり
7. Honda C, Adachi K, Arima N, Tanaka S, Yagi J, Morita T, Tanimura T, Furuta K, Kinoshita Y: Helicobacter pylori infection dose not accelerate the age-related progression of arteriosclerosis: A 4-year follow-up study. Journal of Gastroenterology and Hepatology 23: e373-378, 2008, 査読あり
 8. Furuta K, Sato S, Miyake T, Okamoto E, Ishine J, Ishihara S, Amano Y, Adachi K, Kinoshita Y: Abnormal liver function in Crohn's disease related to location of disease lesions. Inflammatory bowel diseases 14: 138-139, 2008, 査読あり
 9. Azumi T, Adachi K, Arima N, Tanaka S, Yagi J, Koshino K, Miki M, Furuta K, Kinoshita Y: Five-year follow-up study of patients with reflux symptoms and reflux esophagitis in annual medical check-up field. Internal Medicine 47: 691-696, 2008, 査読あり
 10. Furuta K, Sato S, Miyake T, Okamoto E, Ishine J, Ishihara S, Amano Y, Adachi K, Kinoshita Y: Anti-tumor effects of cimetidine on hepatocellular carcinomas in diethylnitrosamine-treated rats. Oncology Reports 19: 361-368, 2008, 査読あり
 11. Joh T, Miwa H, Higichi K, Shimatani T, Manabe N, Adachi K, Wada T, Sasaki M, Fujiwara Y, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y: Validity of endoscopic classification for non-erosive reflux disease. Journal of Gastroenterology 42: 444-449, 2007, 査読あり
 12. Furuta K, Adachi K, Arima N, Yagi J, Tanaka S, Miyake T, Miki M, Azumi T, Koshino K, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y: Study of arteriosclerosis in spatients with hiatal hernia and reflux esophagitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 22: 1732-1736, 2007, 査読あり
 13. Miwa H, Nakajima K, Yamaguchi K, Fujimoto K, Veldhuyzen VAN Zanten SJ, Kinoshita Y, Adachi K, Kusunoki H, Haruma K: Generation of dyspeptic symptoms by direct acid infusion into the stomach of healthy Japanese subjects. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 26: 257-264, 2007, 査読あり
 14. Amano Y, Kushiyama Y, Yuki T, Takahashi Y, Chinuki D, Ishimura N, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, Kinoshita Y: Predictors for squamous re-epithelization of Barrett's esophagus after endoscopic biopsy. Journal of Gastroenterology and Hepatology 22: 901-907, 2007, 査読あり
- 〔学会発表〕（国際学会 8 件）
1. Adachi K, Morita T, Tanimura T, Ohara S, Koshino, Furuta K, Sumi A, Nariai Y, Hashimoto Y, Moriyama Y, Fujii H, Kawaguchi M, and Kinoshita Y.

- Gastro-esophageal reflux events during the feeding of half-solid nutrient in patients with PEG. 30th ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) congress, Florence, Italy, 2008
2. Furuta K, Adachi K, Koshino K, Kinoshita Y. The effect of antihypertensive drugs on the segments of esophageal body contraction. 11th World Congress of the ISDE (International Society for Disease of esophagus), Budapest, Hungary, 2008
 3. Koshino K, Adachi K, Furuta K, Kinoshita Y. The effect of nizatidine and itopride hydrochloride on the segments of esophageal body contraction. 11th World Congress of the ISDE (International Society for Disease of esophagus), Budapest, Hungary, 2008
 4. Furuta K, Sato S, Ishine J, Okamoto E, Tobita H, Miyake T, Ishihara S, Amano Y, Adachi K, Maruyama R, Kinoshita: Predictive factors for severity of liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis: usefulness of measurement of arteriosclerosis indicators. Digestive Disease Week 2008, San Diego, USA, 2008
 5. Suyama Y, Notsu Y, Fukuma E, Kawaguchi M, Hashimoto Y, Itakura M, Iijima K, Omura K, Imaoka R, Hibara C, Adachi K: Efficacy of corrected RTP increment index (CRII) for the early detection of improvement of nutrition status in patients with low nutrition status. 29th ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) congress, Prague, Czech Republic, 2007
 6. Moriyama Y, Kawaguchi M, Hashimoto Y, Urakawa A, Fujii H, Adachi K: Efficacy of health food supplement for the patients treated by palliative care team. 10th Congress of the European Association for Palliative Care, Budapest, Hungary, 2007
 7. Furuta K, Sato S, Miyake T, Okamoto E, Isshine J, Ishihara S, Amano Y, Adachi K, Kinoshita Y: Inhibition of the development of hepatocellular carcinoma by cimetidine in diethylnitrosamine-treated rats. Digestive Disease Week 2007, Washington, USA, 2007
 8. Azumi T, Adachi K, Arima N, Tanaka S, Yagi J, Koshino K, Miki M, Furuta K, Kinoshita Y: The natural history of non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) in Japan: A prospective study. Digestive Disease Week 2007, Washington, USA, 2007
- 〔図書〕 (計 3 件)
1. 足立経一. バレット食道の胃食道逆流症における位置付けと症状の特徴は何か? これならわかるバレット食道. (木下芳一 監修), ヴァンメディカル, 東京, pp37-43, 2008
 2. 木下芳一, 足立経一: 胃食道逆流症. コアカリ対応 よくわかる病態生理学 3 消化器疾患 (森脇久隆編), 日

- 本医事新報社，東京，pp19-23，2007
3. 木下芳一，足立経一，三木雅治，谷村隆志，越野健司，安積貴年，古田賢司：
これでわかる NERD の診療のすべて
(木下芳一，足立経一編)，南江堂，
東京，2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

足立 経一 (ADACHI KYOICHI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：50192969