

平成 30 年 9 月 5 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08961

研究課題名(和文) ラット機能性ディスぺプシアモデルにおけるPhosphodiesteraseの関与

研究課題名(英文) Phosphodiesterase 2A mediate visceral hypersensitivity in a rodent model of functional dyspepsia

研究代表者

近藤 隆 (Takashi, Kondo)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：90594870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：機能性消化管疾患の一つである過敏性腸症候群の病態に、消化管末梢神経細胞内のPDE2Aの発現変化が関与しているのではないかと仮定し実験を行った。結果、過敏性腸症候群モデルマウスでは後根神経節内のPDE2AのmRNAは過敏性腸症候群マウスにおいて有意に増加していた。さらに、PDE2Aの阻害薬を前投与したところ、直腸バルーン伸展刺激に対する疼痛反応が抑制された。従って、一次知覚神経におけるPDE2Aが過敏性腸症候群の内臓知覚過敏の病態に重要な役割を果たしている可能性があり、PDE2AはIBSの腹痛に対する新たな創薬ターゲットとなりうると思われる。

研究成果の概要(英文)：Our aim therefore was to investigate the expression of phosphodiesterase 2A (PDE2A) in primary afferent neurons in a mouse model of Irritable bowel syndrome (IBS) and examine its role in visceral hypersensitivity. PDE2A mRNA level in the dorsal root ganglion of IBS mice was significantly increased compared to control mice. Furthermore, intraperitoneal injections of the PDE2A inhibitor suppressed the response to colorectal distension in IBS mice. PDE2A in the primary sensory neuron may play an important role in chronic visceral hypersensitivity. These findings provide a new therapeutic target for the controlling chronic visceral hyperalgesia in IBS.

研究分野：神経消化器病

キーワード：機能性消化管障害 ホスホジエステラーゼ

1. 研究開始当初の背景

機能性消化管障害は、その患者が多いにもかかわらず有効な治療薬が存在せず、アンメットクリニカルニーズが高い疾患である。我々は、機能性ディスぺプシア (Functional dyspepsia: FD)、過敏性腸症候群 (Irritable bowel syndrome: IBS) を代表疾患とする機能性消化管障害に関する研究を一貫して行っており、その中で、IBS 病態類似モデルマウス、あるいは IBS 病態類似モデルラットを使用した病態メカニズムの解明に取り組んでいる。

機能性消化管疾患の一つである、過敏性腸症候群 (IBS) は器質的病変を伴わずに腹痛や・腹部不快感とそれに関連する便通異常を生ずる機能性腸疾患である。近年、便秘型 IBS の治療薬として注目されているグアニル酸シクラーゼ C (GC-C) 受容体アゴニストであるリナクロチドが新規の治療薬として登場した。リナクロチドは、腸粘膜上皮細胞上のグアニル酸シクラーゼ C 受容体 (GC-C) 受容体と結合し、細胞内の Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) を増加させることで亢進させることで、腸内腔の水分分泌を増加させる作用とともにだけでなく、腸管腸管の末梢神経に作用することで、腹痛をも軽減させることが報告されている。一方、ホスホジエステラーゼ 2A (PDE2A) は、細胞内の cGMP と Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の両方を制御する酵素であり、痛覚伝達の制御にも関連する分子としても報告されている。

2. 研究の目的

そこで今回、IBS の内臓知覚過敏の病態に、消化管末梢神経細胞内の PDE2A の発現が関連しているのかどうかにつき、IBS モデルマウスを用いて検討した。

3. 研究の方法

IBS マウスの作成

生後 10 日目の雄性 C57BL/6 マウスに 0.5% の acetic acid を経肛門的に注入することで、IBS 病態類似モデルマウス (IBS マウス) を作製した。

疼痛関連動作の測定

直腸バルーン伸展刺激 (バルーン内圧: 15, 30, 50, 70mmHg) に伴う内臓痛を、腹直筋の筋電図を内臓知覚過敏の指標として評価した。

Measurement of PDE level

24-28 週の IBS マウスの脊髄後根神経節 (DRG: L4-S1) における PDE2A, 3B, 5A, 9A を Real time-qPCR を用いて測定と評価を行った。

4. 研究成果

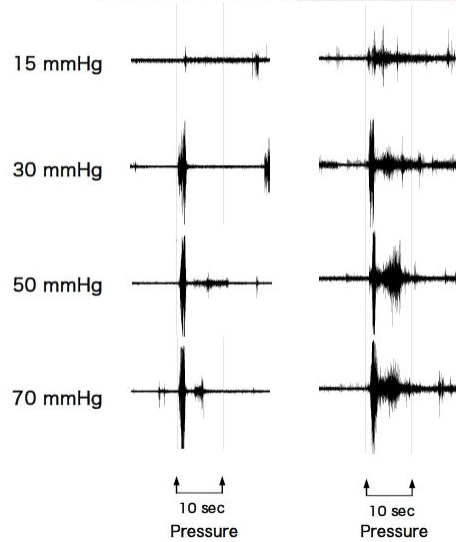
IBS モデルマウスではコントロールと比べ、直腸バルーン伸展刺激による腹直筋の筋

電図は有意に増強した ( $P < 0.01$ ) (図 1)。

A

大腸伸展刺激に伴う腹直筋の筋電図

Saline (Control) Acetic acid (IBS)



B

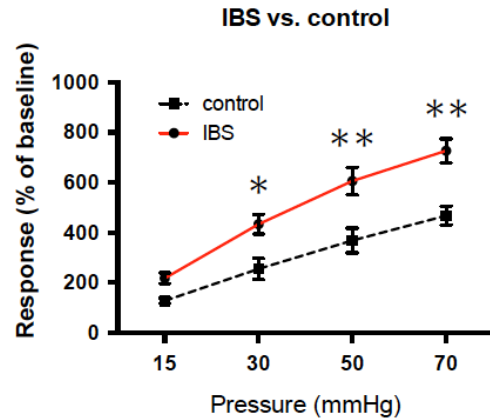
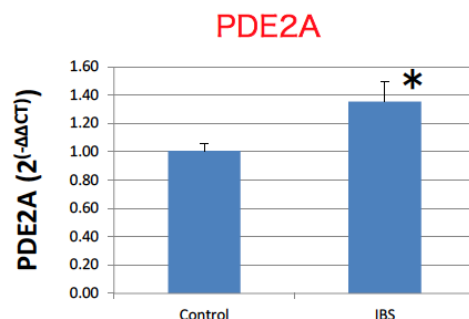


図 1. 大腸進展刺激に伴う腹直筋の筋電図 (A) と、その解析結果 (B)

脊髄後根神経節 DRG (L4-S1) 内の PDE2A mRNA は IBS マウスにおいて有意に増加していた ( $P < 0.05$ ) が、PDE3B, PDE5A, PDE9A には変化がなかった (図 2 A~D)。

A



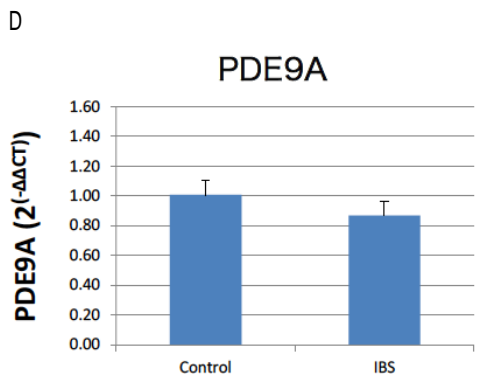
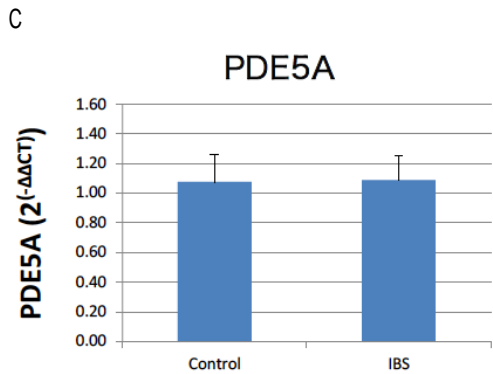
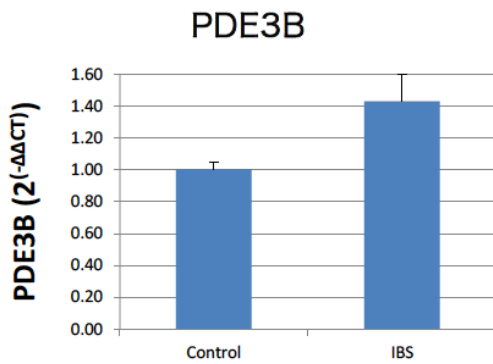


図 2 . 脊髄後根神経節内での PDE の発現

PDE2A の阻害薬である BAY60-7550 を腹腔内投与したところ、IBS マウスにおいて直腸バルーン伸展刺激に対する疼痛反応が抑制された。

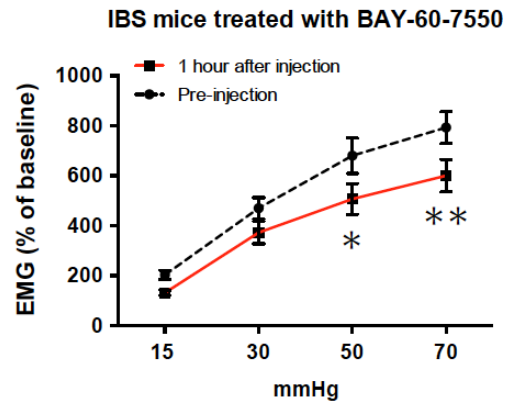
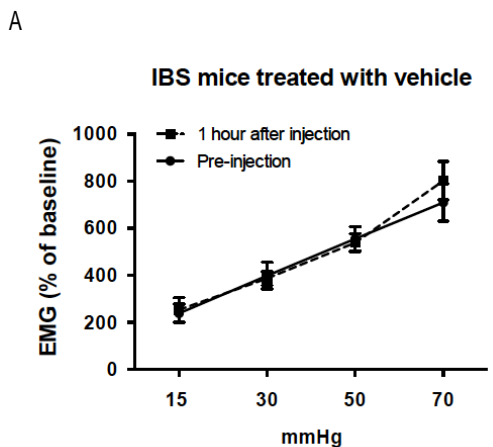


図 3. PDE2A 阻害薬投与後の大腸進展刺激に伴う腹直筋の筋電図変化 (A) と、その解析結果 (B)

要旨:

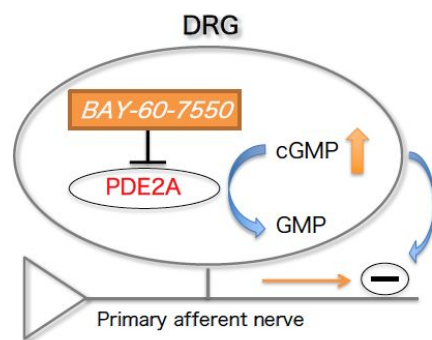
- 新生仔期の大腸への化学的刺激は、成長後に大腸伸展刺激に対する痛覚過敏を引き起こし、さらに後根神経節細胞内での PDE2A 産生が増加した。
- PDE2A 阻害薬 (BAY-60-7550) は、IBS マウスの大腸痛覚過敏を有意に抑制した。

結論:

- 一次知覚神経における PDE2A が IBS の内臓知覚過敏の病態に重要な役割を果たしている可能性がある。
- PDE2A は IBS の腹痛に対する新たな創薬ターゲットとなりうると思う。

考察

PDE2A 阻害薬が、一次知覚神経内で cGMP を上昇させることで、知覚過敏を抑制する可能性が示唆された (図 4)。



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Kondo T and Miwa H. The role of esophageal hypersensitivity in functional heartburn. Journal of

- Clinical Gastroenterology,  
51:571-578, 2017 (査読あり)
2. Kondo T, Sei H, Yamasaki T, Tomita T, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. A novel prostanoid EP1 receptor antagonist, ONO-8539, reduces acid-induced heartburn symptoms in healthy male volunteers: a randomized clinical trial. J Gastroenterol. 52(10):1081-1089, 2017 (査読あり)
  3. Miwa H, Koseki J, Oshima T, Hattori T, Kase Y, Kondo T, Fukui H, Tomita T, Ohda Y, Watari J. Impairment of gastric accommodation induced by water-avoidance stress is mediated by 5-HT2B receptors. Neurogastroenterol Motil. 28(5):765-78, 2016 (査読あり)

〔学会発表〕(計 3件)

1. 近藤 隆、大島 忠之、三輪 洋人 過敏性腸症候群における内臓知覚過敏とホスホジエステラーゼとの関連 日本潰瘍学会 2017.11 京都
2. 近藤 隆、山崎 尊久、河野 友彰、豊島 史彦、戸澤 勝之、池原 久朝、應田 義雄、富田 寿彦、大島 忠之、福井 広一、渡 二郎、J. Pasricha、三輪 洋人. 過敏性腸症候群モデルマウスにおけるホスホジエステラーゼ 2A と内臓知覚過敏との関連. 第 57 回日本消化器病学会大会 (JDDW2015) 2015.10 東京
3. Kondo T, Li Q, Liu L, Miwa H, Pasricha J Pankaj. Phosphodiesterase 2A Mediate Neonatal Inflammation Induced Visceral Hypersensitivity in a Mouse Model of Irritable Bowel Syndrome. Digestive Disease Week (DDW2015) 2015.5 Washinton, DC

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

近藤 隆 (KONDO, Takashi)  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 90594870

(2)研究分担者

大島 忠之 (OSHIMA, Tadayuki)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 00381814

三輪 洋人 (MIWA, Hiroto)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 80190833