

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10648

研究課題名(和文) 脳腸相関制御による大腸運動の解明—新規大腸運動機能改善剤の開発に向けて—

研究課題名(英文) Elucidation of regulatory mechanism for colonic motility

研究代表者

柴田 近 (Shibata, Chikashi)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：30270804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸運動異常は、QOLを低下させる疾患を引き起こすことから、大腸運動制御機構の解明が求められている。本研究は、食虫目スンクスを用いて、小型の埋め込み型strain gauge force transducerで胃及び大腸収縮運動と行動を同時に24時間連続観察できる実験系を確立した。その結果、排便の際には必ず巨大伝搬性収縮波が観察され、排便の前後に高確率で摂食や飲水が見られることを明らかにした。また、消化管ホルモンのモチリンは大腸運動を刺激しなかったが、セロトニンやノルアドレナリン受容体阻害剤であるヨヒンピンは巨大伝搬性収縮波及び排便を引き起こすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スンクスで認められた巨大伝搬性収縮波はヒトやイヌで排便時に起こることはすでに認められており、また、食事摂取直後の排便はヒトやイヌで報告されている胃結腸反射がスンクスでも存在する可能性を示している。さらに、ヨヒンピンの巨大伝搬性収縮波と排便の誘発効果はイヌで知られている。このようにスンクスの大腸運動メカニズムはヒトやイヌに類似していることから、ヒトへのトランスレーショナル研究に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Elucidation of regulatory mechanism for colonic motility is important, because abnormal colonic motility is associated with diseases impairing patients' quality of life. We established system to measure gastric and colonic motility by means of strain gauge force transducers and watch behavior simultaneously for 24 hours in Suncus murinus. Giant migrating contractions always accompanied with defecations, and feeding and drinking were frequently observed immediately before and after defecations. Intravenous administration of motilin, a gastrointestinal hormone having stimulatory effects on gastric motility, had no effects on colonic motility. While yohimbine, an antagonist for adrenergic receptors, stimulated giant migrating contractions with defecations. These results indicate that regulatory mechanism for colonic motility in Suncus murinus is similar to humans and dogs and Suncus murinus is useful for translational research.

研究分野：消化器外科

キーワード：大腸運動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

下痢や便秘など、大腸運動異常が関与する病態・疾患は多く、特に大腸運動異常がその発症に関与する過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) は社会的に問題となっている。IBS から分かるように、胃や小腸運動に比べて大腸運動は中枢神経系の影響 (脳腸相関) を受けやすいが、その制御機構には不明な点が多い。その理由の一つに大腸運動研究に適した動物モデルが存在しないことがある。これまでの基礎研究ではイヌが用いられることが多かったが、イヌを用いての研究では行なえることが限られている。ヒトへの応用が可能な比較的小さな動物モデルがあれば、遅れている大腸運動制御機構の解明が進み、ヒトへの臨床応用に向けて前進できる。小型哺乳類で食虫目のトガリネズミ (以下スunks) の消化管運動、特に胃運動がヒトと類似していることが報告されている。このような経緯を経て、スunksを用いて大腸運動制御機構を解明することを着想した。

2. 研究の目的

本研究では、近年消化管運動の小型モデル動物として有用性が示されているスunksを用いて、脳腸相関による大腸運動調節機構を明らかにし、ヒトへのトランスレーショナル研究につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 意識下・無拘束下でのスunks大腸運動長時間測定の実験

麻酔下でスunksの胃及び大腸漿膜表面にひずみゲージフォーストランスデューサーを縫着し、一定の回復期間後に食後期及び空腹期の消化管運動を意識下・無拘束下での測定を試みた。また、大腸運動と排便の関係を行動観察により検討した。

(2) 24時間のスunks大腸運動測定及び行動観察

上記の方法でスunksの大腸運動を長時間安定して測定できることを確認した後に、意識下・無拘束下で24時間連続して消化管運動を測定した。飼育条件は、明期12時間(8:00 - 20:00)、暗期12時間(20:00 - 8:00)とし、食事と飲水は自由摂取とした。また、並行して暗視機能カメラを用いてケージ内を撮影し、摂食、飲水と排便を観察し、大腸運動との関連性を検討した。

(3) スunks大腸運動調節因子の探索

スunksの胃及び大腸にひずみゲージフォーストランスデューサーを縫着し、静脈内カテーテルを介してモチリン、セロトニン及び2-アドレナリン受容体拮抗剤のヨヒンピンを投与し、大腸運動に対する効果を検討した。また、スunksの胃と大腸の輪状筋標本(幅2-3mm、長さ10-15mm)を作製し、Krebs溶液で満たしたオーガンバス内に吊るし等尺性収縮を測定し、モチリンとセロトニンの胃及び大腸に対する作用を検討した。

4. 研究成果

(1) 意識下・無拘束下でのスunks大腸運動長時間測定の実験

スunksの大腸において、排便時にそれ以外の収縮波に比べて非常に波高の高い収縮が観察された。これはイヌ等で報告されているGiant migrating contractions (GMCs) に相当すると考えられる。このGMCs及び排便は、胃の空腹期伝播性収縮(migrating motor complexes: MMCs)の不規則収縮期(Phase III)で多く認められた。

(2) 24時間のスunks大腸運動測定及び行動観察

スunksのGMCsを含む大腸運動は活動期である暗期に活発な傾向を認めた(図2)。また、摂食、飲水、排便、全ての行動が暗期、特に暗期の終了間際に高頻度で認められた(図3)。摂食と飲水は短時間にまとまって認められ、その度に排便が起こり、排便には必ずGMCsが伴っていた(図2)。

図2 スunks胃及び大腸の24時間収縮運動

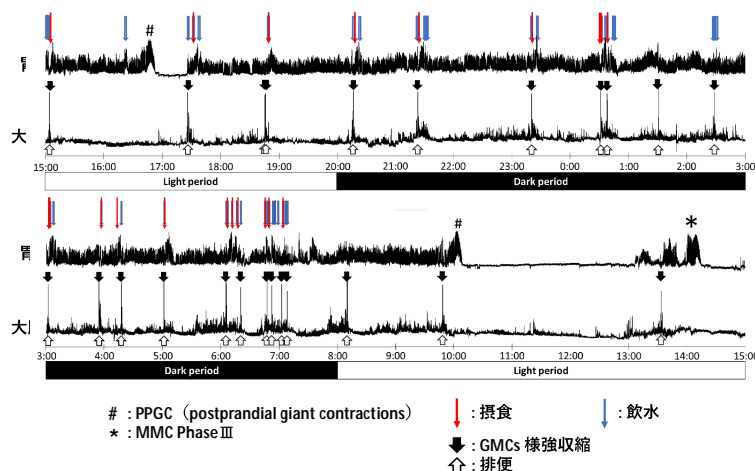
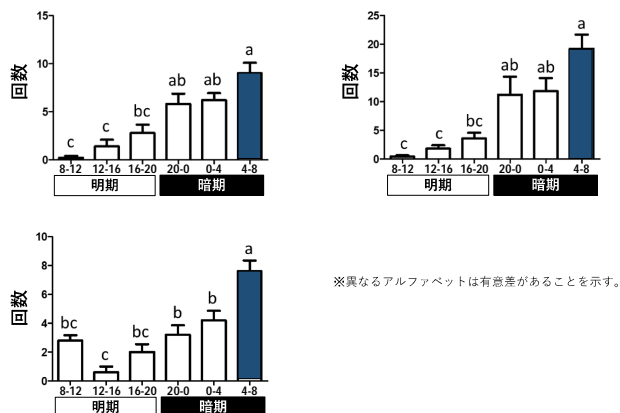


図3 摂食、飲水及び排便の回数



(3) スンクス大腸運動調節因子の探索

空腹期 MMC の Phase III におけるモチリンの静脈内投与は胃の Phase III 様強収縮を惹起した一方、大腸運動に影響は見られなかった。オーガンバス実験においてモチリンは胃の平滑筋収縮を刺激したが、大腸に対して効果を示さなかった (図 4)。セロトニン静脈内投与すると、胃では Phase III 収縮が誘導され、大腸では GMC と排便が惹起された (図 5B)。オーガンバス実験では、セロトニン投与によって胃、大腸共に収縮が誘発された (図 5A)。ヨヒンピンの静脈内投与は胃で Phase III 収縮を惹起し、大腸では GMCs と排便を引き起こした (図 6)。

図4 モチリンの胃及び大腸運動に対する作用

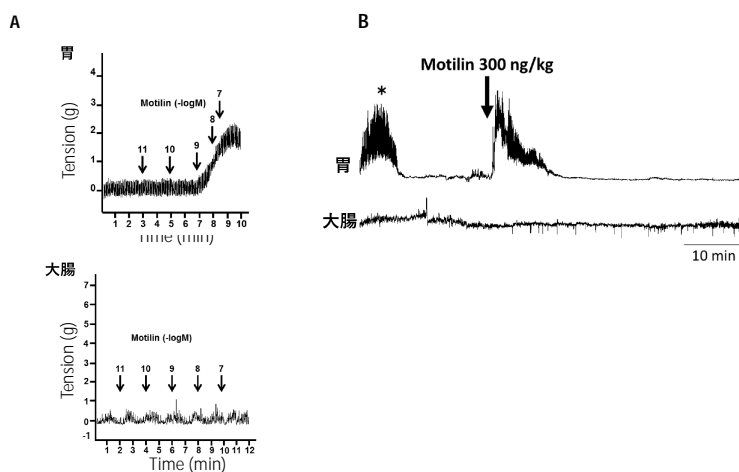


図5 セロトニンの胃及び大腸運動に対する作用

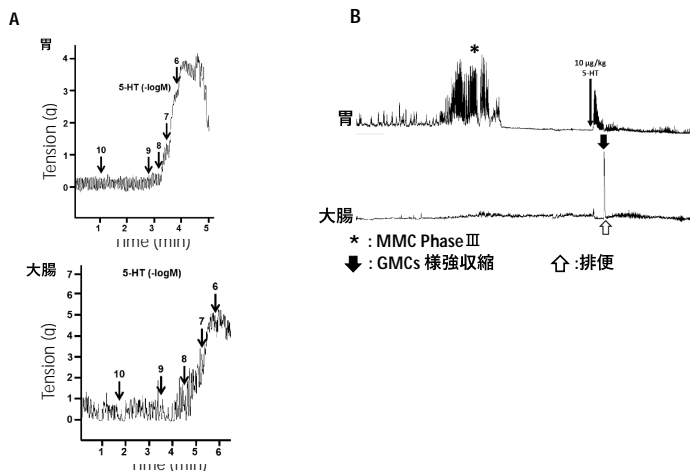
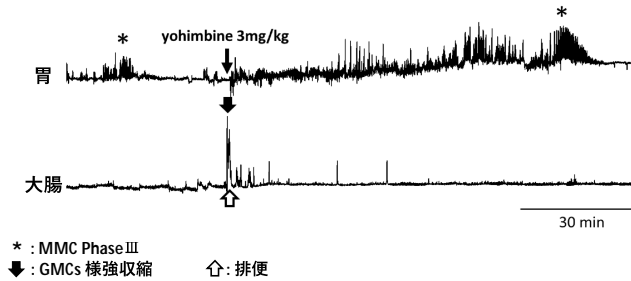


図6 α 2アドレナリン受容体アンタゴニストの胃及び大腸運動に対する作用



(4) 考察

本研究において、スunksで排便時にイヌの GMCs に相当すると考えられる波形が認められた。また、スunksの活動（摂食、飲水）が暗期、特に暗期の終了間際に高頻度で認められ、それに伴って排便や GMCs が同時期に起こることも明らかとなった。これらは本研究で初めて明らかになった現象である。また、摂食直後から大腸運動が亢進する現象はヒトやイヌでは胃結腸反射と呼ばれているが、スunksでも胃結腸反射が存在する可能性を示している。胃結腸反射の制御は排便の制御に直結することから、スunksにおいて胃結腸反射の制御機構を検討することはヒトでの大腸運動、排便の制御へと臨床応用できる可能性が高い。研究後半では、大腸運動の制御機構を検討した。その結果、消化管ホルモンの1つであるモチリンは、意識下研究、オーガンバス実験（in vitro 研究）共に大腸運動に対する効果は認められなかった。セロトニンは意識下の研究で GMC と排便を誘発し、オーガンバス実験で大腸に収縮を惹起した。ヨヒンピンは意識下の研究で GMCs と排便を引き起こした。これらの結果は、これまでの大腸運動研究で用いられることの多かったイヌと比較すると、スunksでは制御機構において共通な部分と異なる部分があることを示している。すなわち、イヌにおいては、モチリン、セロトニン、ヨヒンピン、全て大腸運動を亢進させる効果があるのに対し、モチリンの効果はスunksでは認められなかった。このように本研究の結果は新規性の高い内容が多く、ヒトへの応用に向けたトランスレーショナル研究として大変有望であると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林優輝、坂田一郎、小川仁、柴田近、坂井貴文
2. 発表標題 スunksを用いた大腸運動の基盤的研究
3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小川 仁 (Ogawa Hitoshi) (00312570)	東北医科薬科大学・医学部・准教授 (31305)	
研究分担者	坂井 貴文 (Sakai Takafumi) (40235114)	埼玉大学・理工学研究科・教授 (12401)	
研究分担者	坂田 一郎 (Sakata Ichiro) (80610831)	埼玉大学・理工学研究科・准教授 (12401)	