

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15557

研究課題名(和文) 脊髄の排便中枢における新たな生理活性物質の網羅的な探索と排便制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Searches for neurotransmitters in the spinal defecation center

研究代表者

新家 清惟(内藤清惟)(Naitou, Kiyotada)

鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・准教授

研究者番号：30794903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：これまで明らかにしてきたグレリン、ノルアドレナリン、ドパミンに続いて、脊髄排便中枢で作用する神経伝達物質の検索を行った。その結果、セロトニン、ソマトスタチン、GABA、 α -メラノサイト刺激ホルモンなどの神経伝達物質が、脊髄排便中枢において大腸運動に影響を与えることを明らかにした。セロトニン、ソマトスタチン、 α -メラノサイト刺激ホルモンに関しては、その作用メカニズムについて検討した。これらの研究成果を、英文の科学論文および国内・国際学会にて発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、脊髄排便中枢で作用する神経伝達物質が複数明らかになった。これまで知られていなかった、脊髄排便中枢で作用する神経伝達物質が明らかになったことで、脊髄排便中枢における排便制御メカニズムの一端が明らかになった。このことは、中枢神経系による排便制御の仕組みを解明するために必要な基礎的な情報を提供し、この分野の研究の進展に貢献するものだと考えている。また、本研究の成果は、ストレス性の腹痛や下痢など、中枢神経系が深く関わる排便障害の病態を解明するために必要となる、基礎的な情報を提供しており、社会的な意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, searches for the neurotransmitter, which acts in the spinal defecation center, were performed. As results, we found that serotonin, somatostatin, GABA and alpha-melanocyte-stimulating hormone act in the spinal cord and affect colorectal motility. We performed further investigations about effects of serotonin, somatostatin and alpha-melanocyte-stimulating hormone. These results were published as scientific papers and presented at academic conferences.

研究分野：排便生理

キーワード：脊髄排便中枢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、「外出ができない・うつ病になりやすい」など、著しい QOL の低下をもたらすことから、ストレスによって引き起こされる排便障害である過敏性腸症候群が大きな問題となっている。過敏性腸症候群では消化管に器質的な変化が認められないことから、脳や脊髄といった中枢神経系に原因があると想定されている。そのため、過敏性腸症候群の病態を解明するためには、中枢神経系による大腸運動の調節メカニズムを知る必要があると思われる。中枢神経系による排便の制御には、脳にある上脊髄排便中枢と脊髄の腰仙髄部にある脊髄排便中枢が重要な役割をもつと考えられている。脳にある上脊髄排便中枢が脊髄の排便中枢を促進性または抑制的に制御し、脊髄の排便中枢が自律神経系を介して大腸の運動を制御していると考えられている。しかしながら、上脊髄排便中枢と脊髄排便中枢の詳細については、今のところ不明な部分がかかり残されているのが現状である。

2. 研究の目的

中枢神経系による大腸運動の調節メカニズムの解明が遅れている理由として、中枢神経系における基礎的な情報が不足していることが挙げられる。例えば、どのような神経伝達物質が中枢神経系での大腸運動制御に関わっているのか、などである。そこで本研究では、中枢神経系による大腸運動の制御メカニズムを解明するために、中枢神経系で大腸運動の制御に関わる神経伝達物質について、脊髄を中心として網羅的に検索し、中枢神経系による大腸運動の制御メカニズムにおける基礎的な情報を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

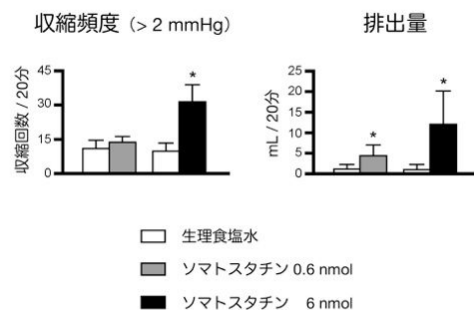
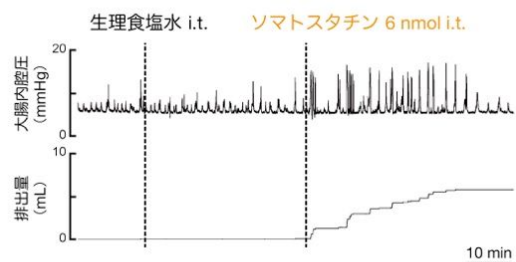
本研究では、これまでの研究で利用してきた、麻酔下ラットの結直腸の運動を記録できる *in vivo* 実験系を用いて検討を行った。麻酔をしたラットの結直腸にカニューレをつなぎ、マリオットボトルを用いて一定の圧力で生理食塩水を結直腸に供給し、結直腸の収縮によって押し出される生理食塩水の圧力と排出量を記録した。この実験系を用いて、脊髄に様々な生理活性物質を投与し、大腸運動が変化するかを記録することで、脊髄排便中枢で作用する伝達物質のスクリーニングを行った。さらに、スクリーニングによって作用が認められた物質に関して、その作用についてより詳細な検討を行った。

4. 研究成果

(1) これまでの研究で明らかにした、ノルアドレナリン、ドパミンに続き、これらと同じモノアミンの一つであるセロトニンが脊髄で作用して、大腸運動を亢進することを明らかにした。そこで、脊髄におけるセロトニンの作用機序を検討したところ、脊髄に投与したセロトニンは、5HT₂ および 5HT₃ 受容体を介して仙髄の副交感神経系を活性化することで、大腸運動を促進していることが明らかとなった。さらに、脊髄のセロトニンが脳から投射する神経によって分泌されることから、脊髄排便中枢に投射するセロトニン作動性の神経を含む脳領域の検索を行った。その結果、延髄縫線核群から投射する神経によって脊髄排便中枢にセロトニンが分泌されることで、大腸運動が亢進することが明らかとなった。

(2) ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンに続いて、ペプチド性の神経伝達物質のスクリーニングも行った。その結果、ソマトスタチンが脊髄排便中枢において大腸運動を促進する作用があることを明らかにした。そこで、ソマトスタチンの脊髄における作用メカニズムを検討した。脊髄排便中枢に投与したソマトスタチンによって大腸の運動が顕著に亢進したが、静脈内に投与しても大腸運動は変化しなかった。このことから、ソマトスタチンは末梢ではなく、中枢で作用していることが明らかとなった。胸髄を切断して脳と脊髄排便中枢の連絡を絶った状態でも、ソマトスタチンの作用がみられたことから、ソマトスタチンは脊髄排便中枢に直接作用することで、大腸運動を活性化していると考えられた。脊髄排便中枢から大腸へのシグナルを伝達する神経を特定するため、腰髄の交感神経である結腸神経と、仙髄の副交感神経である骨盤神経を切断して実験を行った。その結果、ソマトスタチンは骨盤神経を活性化することで大腸運動を促進していることが明ら

ソマトスタチンによる大腸運動亢進作用

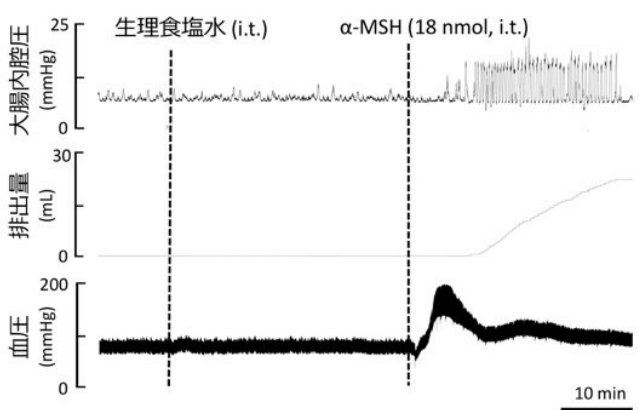


かとなった。

ソマトスタチンは、脊髄において痛み の伝達に関わることが知られている。過敏性腸症候群では、排便障害とともに腹部の不快感・痛みが主要な症状となっているが、過敏性腸症候群における排便障害と痛み の関連性は明らかになっていない。今回の結果から、ソマトスタチンが痛み の伝達だけでなく、大腸の運動の制御にも関わることが明らかとなった。このことは、過敏性腸症候群における排便障害と腹部の不快感・痛み の両方に、ソマトスタチンが関わっている可能性を示唆している。

(3) ペプチド性の神経伝達物質のスクリーニングの結果、ソマトスタチンに続いて α -メラノサイト刺激ホルモンが大腸運動を促進することが明らかとなった。そこで、 α -メラノサイト刺激ホルモンの作用メカニズムについて詳細な検討を行った。生理食塩水を脊髄排便中枢のある L6-S1 領域に投与しても大腸の運動は変化しなかったが、 α -メラノサイト刺激ホルモンを投与したところ大腸の運動が亢進した。しかし、 α -メラノサイト刺激ホルモンを静脈内投与しても大腸運動の

α -MSHの脊髄内投与 (i.t.)



亢進はみられなかったこと、胸髄を切断した状態でも脊髄に α -メラノサイト刺激ホルモンを投与すると大腸運動が亢進したことから、 α -メラノサイト刺激ホルモンは脊髄排便中枢に直接作用していることが明らかとなった。そこで、脊髄排便中枢から大腸へ情報を伝えている神経を特定するため、交感神経の結腸神経と副交感神経の骨盤神経を切断した状態で α -メラノサイト刺激ホルモンを脊髄に投与した。その結果、脊髄に投与した α -メラノサイト刺激ホルモンは仙髄の副交感神経系を活性化することで大腸運動を促進していることが分かった。

α -メラノサイト刺激ホルモンは摂食の制御に関わるホルモンとしてよく知られている。脊髄における α -メラノサイト刺激ホルモンの供給元として、摂食の制御に深く関わる視床下部の弓状核が報告されている。これらのことから、本研究の結果は摂食と排便の関わりについて示唆する新しい知見だと考えられる。

(4) 脊髄排便中枢における伝達物質の作用メカニズムの検討の過程において、GABA が脊髄排便中枢の活性化を抑制していることが示唆された。脊髄排便中枢にセロトニンを供給する延髄縫線核群を電気刺激しただけでは大腸運動は変化しなかったが、脊髄排便中枢に GABA の受容体拮抗薬を投与した状態で延髄縫線核群を電気刺激すると大腸運動が亢進した。このことから、脊髄排便中枢において GABA がセロトニンの作用と拮抗的に働いており、排便を抑制的に制御していると考えられる。脊髄排便中枢に GABA を供給する神経として延髄縫線核群の神経が考えられる。延髄縫線核群から投射する神経は、セロトニン作動性の神経だけでなく、GABA 作動性の神経も含まれているため、延髄縫線核群の電気刺激によって、下行性に GABA が放出されたのではないだろうか。従って、延髄縫線核群は排便中枢に対して排便の促進だけでなく、抑制にも関わっていることが示唆された。

(5) 脊髄排便中枢に作用することが明らかになったノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンは、痛みを引き起こす侵害刺激によって活性化する下行性疼痛抑制系の伝達物質としてよく知られている。そこで、大腸への侵害刺激によって活性化した下行性疼痛抑制系から放出されるノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンによって、大腸運動が亢進するのではないかと考えた。侵害刺激物質であるカプサイシンを結直腸に投与したところ大腸運動が亢進し、この作用に脊髄排便中枢のセロトニン、ドパミンが関わることが明らかになった。このことから、下行性疼痛抑制系が痛み の制御だけでなく、大腸運動の制御にも関わることが示唆された。このことから、排便障害とともに腹部の不快感・痛みが主要な症状となっている過敏性腸症候群の病態において、中枢神経系におけるセロトニン、ドパミンを介する神経回路が、重要な意味をもつ可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Horie Kazuhiro, Shiina Takahiko, Naitou Kiyotada, Nakamori Hiroyuki, Horii Yuuki, Shimaoka Hiroki, Shimizu Yasutake	4. 巻 31
2. 論文標題 Characterization of peristaltic motility in the striated muscle portion of the esophagus using a novel in vivo method in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13518 ~ e13518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Naitou Kiyotada, Nakamori Hiroyuki, Horii Kazuhiro, Kato Kurumi, Horii Yuuki, Shimaoka Hiroki, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 315
2. 論文標題 Descending monoaminergic pathways projecting to the spinal defecation center enhance colorectal motility in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G631 ~ G637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00178.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wang Ban, Murakami Yuri, Ono Maiki, Fujikawa Saki, Matsuyama Hayato, Unno Toshihiro, Naitou Kiyotada, Tanahashi Yasuyuki	4. 巻 315
2. 論文標題 Muscarinic suppression of ATP-sensitive K ⁺ channels mediated by the M3/Gq/11/phospholipase C pathway contributes to mouse ileal smooth muscle contractions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G618 ~ G630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00069.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sawada Rika, Nakamori Hiroyuki, Naitou Kiyotada, Horii Kazuhiro, Horii Yuuki, Shimaoka Hiroki, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 6
2. 論文標題 Local regulatory mechanism to coordinate colorectal motility in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13710 ~ e13710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamori Hiroyuki, Naitou Kiyotada, Horii Yuuki, Shimaoka Hiroki, Horii Kazuhiro, Sakai Hiroki, Yamada Akihiro, Furue Hidemasa, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 314
2. 論文標題 Medullary raphe nuclei activate the lumbosacral defecation center through the descending serotonergic pathway to regulate colorectal motility in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G341 ~ G348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00317.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamori H., Naitou K., Sano Y., Shimaoka H., Shiina T., Shimizu Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Exogenous serotonin regulates colorectal motility via the 5-HT2 and 5-HT3 receptors in the spinal cord of rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13183 ~ e13183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimaoka Hiroki, Kawaguchi Takayuki, Morikawa Kahori, Sano Yuuki, Naitou Kiyotada, Nakamori Hiroyuki, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 68
2. 論文標題 Induction of hibernation-like hypothermia by central activation of the A1 adenosine receptor in a non-hibernator, the rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 425 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0543-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naitou Kiyotada, Shiina Takahiko, Nakamori Hiroyuki, Sano Yuuki, Shimaoka Hiroki, Shimizu Yasutake	4. 巻 68
2. 論文標題 Colokinetic effect of somatostatin in the spinal defecation center in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 243 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-017-0524-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiroyuki Nakamori, Kiyotada Naitou, Yuuki Horii, Hiroki Shimaoka, Kazuhiro Horii, Hiroki Sakai, Akihiro Yamada, Hidemasa Furue, Takahiko Shiina, Yasutake Shimizu	4. 巻 317
2. 論文標題 Roles of the Noradrenergic Nucleus Locus Coeruleus and Dopaminergic Nucleus A11 Region as Supraspinal Defecation Centers in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G545-G555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00062.2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kazuhiro Horii, Yuka Ehara, Kiyotada Naitou, Hiroyuki Nakamori, Takahiko Shiina, Yasutake Shimizu
2. 発表標題 The mechanism of sexually dimorphic responses of colorectal motility by noxious stimulation in rats
3. 学会等名 9t FAOPS congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Horii, Y. Ehara, K. Naitou, H. Nakamori, T. Shiina, Y. Shimizu
2. 発表標題 Sex differences in the regulation of colorectal motility via descending pain inhibitory pathway in rats
3. 学会等名 FNM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井和広、江原優花、内藤清惟、中森裕之、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの下行性疼痛抑制経路を介した大腸運動制御における雌雄差
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井和広、江原優花、内藤清惟、中森裕之、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 侵害刺激による大腸運動の促進反応に性差がみられるメカニズムの解明
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中森裕之、内藤清惟、堀井和広、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの大腸運動を制御するモノアミン関連神経核
3. 学会等名 第60回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中森裕之、内藤清惟、堀井和広、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットのモノアミン関連神経核による脊髓排便中枢を介した大腸運動制御
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井和広、江原優花、中森裕之、内藤清惟、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの痛みによる大腸運動制御における脊髓内伝達物質の性差
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyotada NAITOU, Hiroyuki NAKAMORI, Takahiko SHIINA, Yuuki SANO, Hiroki SHIMAOKA, Kazuhiro HORII, Yasutake SHIMIZU
2. 発表標題 Identification of neurotransmitters acting on the spinal defecation center in rats.
3. 学会等名 The International Society for Autonomic Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kiyotada NAITOU, Takahiko SHIINA, Hiroyuki NAKAMORI, Kazuhiro HORII, Yasutake SHIMIZU
2. 発表標題 Colokinetic effect of somatostatin on the spinal cord in anesthetized rats.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤 清惟、中森 裕之、堀井 和広、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 脊髄排便中枢におけるソマトスタチンによる大腸運動亢進メカニズムの検討
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromi UEDA, Mitsuya SHIRAIISHI, Hiroyuki NAKAMORI, Takahiko SHIINA, Yasutake SHIMIZU, Kiyotada NAITOU
2. 発表標題 Analysis of the effect of intraspinal administration of alpha-melanocyte-stimulating hormone on colorectal motility.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植田大海、白石光也、中森裕之、椎名貴彦、志水泰武、内藤清惟
2. 発表標題 脊髄排便中枢における -MSHによる大腸運動促進メカニズムの検討
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
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
--	---------------------------	-----------------------	----