

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08410

研究課題名(和文)オレキシンを中心とした内臓知覚過敏の中枢機構解明とその過敏性腸症候群治療への応用

研究課題名(英文)Central mechanism of visceral sensation with special reference to brain orexin and its clinical application for irritable bowel syndrome

研究代表者

奥村 利勝 (Okumura, Toshikatsu)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：60281903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：内臓知覚はボールマンゲージに装着した無麻酔ラットの直腸にバルーンを装着し、段階的にバルーンを膨らませ直腸伸展させ、痛みはabdominal withdrawal reflex (AWR) を指標とした。AWRは腹筋筋電図により評価した。神経ペプチド オレキシンやグレリン、オキシトシンは中枢神経系に作用して脳内ドパミン、アデノシンやカンナビノイド、オピオイド神経系を介して内臓知覚を鈍麻させることが明らかになった。グレリンやオキシトシンによる作用はオレキシン神経経路を利用することも明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過敏性腸症候群(IBS)の主要病態に内臓知覚過敏がある。この発症メカニズムを解明し、病態を改善してIBSの治療を目指すことは合理的である。我々はオレキシンを中心とする内臓知覚調節の中枢メカニズムを網羅的に研究中である。神経ペプチド オレキシンやグレリン、オキシトシンは中枢神経系に作用して脳内ドパミン、アデノシンやカンナビノイド、オピオイド神経系を介して内臓知覚を鈍麻させることが明らかになった。グレリンやオキシトシンによる作用はオレキシン神経経路を利用することも明らかになった。脳内オレキシン神経を中心としたネットワークを刺激・活性化することで、内臓知覚を改善しIBSが治療できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Visceral hypersensitivity is a major pathophysiology in irritable bowel syndrome (IBS). Little had been known how brain controls visceral sensation. To improve therapeutic strategy in IBS, we should develop a novel approach to control visceral hypersensitivity. Orexin, ghrelin or oxytocin in the brain is capable of inducing visceral antinociception. Dopamine, cannabinoid, adenosine or opioid in the central nervous system (CNS) plays a role in the visceral hyposensitivity. Central ghrelin could induce visceral antinociception via the orexinergic signaling. Orexin induces visceral antinociception through oxytocin. From these evidence, we would like to make a hypothesis that orexin signaling in the brain may play a role in the pathophysiology in a part of patients with IBS who are frequently accompanied with visceral hypersensitivity. We would suggest that modified orexin signaling may lead a novel therapeutic option for IBS.

研究分野：消化器内科

キーワード：グレリン オレキシン オキシトシン 脳 内臓知覚 ラット オピオイド ドパミン

## 1. 研究開始当初の背景

慢性の腹痛がありながら、検査をしても何も異常が検出されない病態は機能性消化管疾患と定義される。過敏性腸症候群(IBS)は機能性消化管疾患の代表例である。一般人口の10-20%程度の有病率で、実際我々の大学病院の外来調査でも高頻度であった。生命予後には影響しないが、しばしば治療に難渋し、患者のQOLを著しく損なう。従って病態の解明と、それに基づく治療体系の構築が必要で、これは臨床医学的に重要であるだけでなく、医療経済学的にも社会の労働生産性の観点からも社会的利益が大きい。申請者はこの疾患の臨床や研究に深く関わり、日本消化器病学会のIBSガイドライン作成委員として、この10年あまりガイドライン策定にも関わっている。病態の根幹には脳腸相関が古くより示唆されているが、機能性消化管障害の病態に実際どのように中枢神経が関与しているかは未解明と断言できない。内臓知覚過敏とは、消化管の知覚が過敏になっていることであり、知覚閾値が低下しているもしくは、健常者も自覚する程度の刺激に対してより強く痛みを自覚することである。この痛み閾値の低さが内臓知覚過敏を示し、IBSを代表とする機能性消化管障害の患者の腹痛発現メカニズムの主要因と考えられている。この内臓知覚過敏には当然中枢神経系が深く関わっているが、その詳細な脳内メカニズムは不明である。

我々は、この内臓知覚調節メカニズム解明こそが、IBSの病態解明と、中核の治療法開発につながると考え、内臓知覚調節の中核メカニズム解明に10年前から取り組んできた。現在まで、神経ペプチドオレキシンが中枢神経に作用して内臓知覚鈍麻作用を有することを見出し報告している(Okumura et al., Brain Res 2015)。脳内オレキシンシグナルが内臓知覚調節に関与するとの事実は、オレキシンが過敏性腸症候群を代表とする機能性消化管障害の病態に深く関わる可能性を考えさせる。オレキシンシグナルが正常な場合(健常人)では正常な内臓知覚機能が維持され、直腸伸展による痛み閾値も正常閾にある。もし、オレキシンシグナルが低下したら、内臓知覚過敏の状態が誘導される可能性がある。更に、オレキシンは食欲促進、睡眠覚醒調整や抗うつ作用を有している事が多くの研究者より報告されている。オレキシンシグナルの低下は睡眠障害、食欲不振、うつ状態を引き起こす可能性が考えられる。内臓知覚過敏に加えて睡眠障害、食欲不振、うつ状態を併存しているのは、まさにIBS患者の臨床像である。以上から、脳内オレキシンシグナルの低下はIBSの病態メカニズムに関与することを提唱している。

## 2. 研究の目的

しかしながら、脳による内臓知覚鈍麻作用にオレキシン以外の神経ペプチドが関与していないのか、更に、内臓知覚調節に関与するオレキシンシグナルを調節する上位メカニズムは未解明で、どのようなトリガーがオレキシンシグナルを変化させ内臓知覚に影響を及ぼすのかは未解明の領域である。本研究では、他の神経ペプチドであるグレリンとオキシトシンに着目し、これらの中枢神経系を介する内臓知覚調節機構の有無を検討し、更に、これらがオレキシンシグナルに関与するのか明らかにしようとした。本研究が結実すれば、IBSの病態に立脚した全く新たな脳腸相関制御の観点からのIBS治療法を開発し、臨床応用につなげることができる極めて独自性と創

造性に富んだ研究課題である

### 3. 研究の方法

本研究ではオレキシン以外の神経ペプチドとしてグレリン、オキシトシンなどを候補分子として考え先ずはこれらの分子を含めた中枢神経に作用する分子の内臓知覚調節に与える影響を網羅的に解析する。そして新たな分子が内臓知覚調節に影響を与えたとしたら、オレキシンによる内臓知覚調節メカニズムに関与するのかを明らかにする。

内臓知覚の評価は我々の既報に従って評価する。ラット脳室にオキシトシンなどを投与し内臓知覚に及ぼす影響を検討する。内臓知覚への影響が考えられる分子については、それらが、オレキシンによる内臓知覚調節に関与するの否かを、特異的受容体拮抗剤を脳室内投与し、その効果を検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) グレリンによる中枢神経系を介した内臓知覚調節

グレリンは、視床下部や胃をはじめ、小腸、膵臓、心臓、腎臓、性腺など多彩な臓器で産生されるペプチドホルモンであり、成長ホルモン分泌、摂食行動、エネルギー代謝、心血管系保護など多岐にわたる生理機能を制御している。グレリンの消化管機能への作用は、迷走神経を介した胃腸運動促進、胃酸分泌亢進が知られているが、内臓知覚への作用はわかっていない。そこで、ラットを用いてグレリンを脳室内に投与し直腸伸展刺激による内臓痛覚に及ぼす影響を検討した。グレリンの末梢投与は、直腸伸展刺激における内臓知覚に影響を与えなかったが、大槽内投与は容量依存性に内臓知覚閾値を上昇させた。このグレリンの内臓知覚鈍麻作用は、末梢に作用するオピオイド選択的作動薬 Naloxone methiodide、ドパミン D1 受容体拮抗薬 SCH23390、アデノシン A1 受容体拮抗薬 DPCPX の前処置により影響を受けなかったが、ドパミン D2 受容体拮抗薬 スルピリド、選択的オピオイド受容体拮抗薬 Naloxone hydrochloride の前処置により消失した。さらに、上述したオレキシンの内臓知覚鈍麻作用との相互作用を検討するため、グレリンの脳室内投与前にオレキシン 1 受容体拮抗薬 SB334867 の脳室内投与を行ったところ、グレリンの内臓知覚鈍麻作用が消失した。以上の結果より、グレリンは中枢神経系に作用して内臓知覚鈍麻作用を有することが初めて明らかにできた。更に、このグレリンによる内臓知覚鈍麻作用に脳内オピオイド、ドパミン D2 やオレキシンシグナルが重要な役割を果たしていることが示唆された。

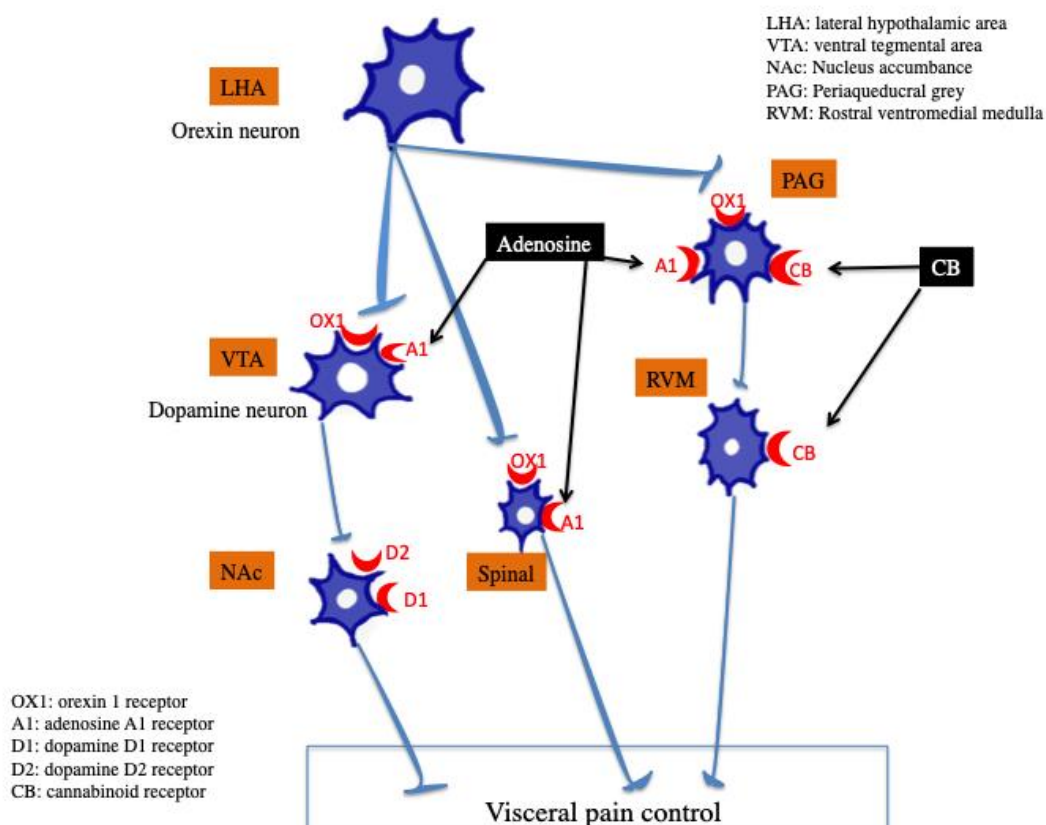
#### (2) オキシトシンと内臓知覚調節

オキシトシンは下垂体後葉から分泌されるホルモンであるが、末梢組織に作用する以外に、中枢神経系の伝達物質としても作用する。末梢組織では主に平滑筋の収縮に関与し、分娩時に子宮収縮させる。このため臨床では子宮収縮薬や陣痛促進剤をはじめとして、さまざまな医学的場面で使用されてきている。また、視床下部にあるニューロンから分泌され、下垂体後葉をはじめ様々な脳の部位に作用し機能を調節している。オキシトシンの受容体は中枢神経、子宮、乳腺のほか、腎臓、心臓、胸腺、膵臓、脂肪組織でも発現が確認されている。我々はこのオキシトシンが中枢

神経系に作用して内臓知覚に影響を及ぼすか検討した。オキシトシンの脳室内投与は容量依存性に AWR の閾値を上昇させた。一方オキシトシンの同量の抹消投与は AWR 閾値に影響を及ぼさず、オキシトシンは中枢神経系に作用して内臓知覚を鈍麻させることが明らかになった。このオキシトシンによる内臓知覚鈍麻作用は、中枢移行性の naloxon によってブロックされたが中枢移行性のない naloxon methiodide によってはブロックされず、中枢のオピオイド系を介して内臓知覚鈍麻作用を有することが明らかになった。このオキシトシンによる内臓知覚鈍麻作用がオレキシンやグレリンによる内臓知覚鈍麻作用に関与しているのかを明らかにするため、脳室内オレキシンやグレリン投与による内臓知覚鈍麻作用に及ぼすオキシトシン受容体拮抗剤の影響を検討した。オキシトシン受容体拮抗剤(L368, 899)の脳室内投与はオレキシンによる内臓知覚鈍麻作用をブロックしたが、グレリンによる作用には影響を及ぼさなかった。すなわち、オレキシンによる内臓知覚鈍麻作用は中枢のオキシトシン シグナルを利用して内臓知覚鈍麻作用を発揮することが明らかになった。

### (3) 中枢神経系による内臓知覚調節機構

これまでの我々の研究成果をもとに中枢神経系による内臓知覚調節機構を考察し、review article として公表した。下記図は neuropeptides (Okumura et al., 2021) に示した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 0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 Okumura Toshikatsu, Ishioh Masatomo, Nozu Tsukasa	4. 巻 86
2. 論文標題 Central regulatory mechanisms of visceral sensation in response to colonic distension with special reference to brain orexin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 102129 ~ 102129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2021.102129	査読の有無 無
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 Ishioh Masatomo, Nozu Tsukasa, Igarashi Sho, Tanabe Hiroki, Kumei Shima, Ohhira Masumi, Okumura Toshikatsu	4. 巻 173
2. 論文標題 Ghrelin acts in the brain to block colonic hyperpermeability in response to lipopolysaccharide through the vagus nerve	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108116 ~ 108116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2020.108116	査読の有無 無
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 Nozu Tsukasa, Miyagishi Saori, Nozu Rintaro, Takakusaki Kaoru, Okumura Toshikatsu	4. 巻 32
2. 論文標題 Losartan improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13819	査読の有無 無
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 Nozu Tsukasa, Miyagishi Saori, Ishioh Masatomo, Takakusaki Kaoru, Okumura Toshikatsu	4. 巻 887
2. 論文標題 Imipramine improves visceral sensation and gut barrier in rat models of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173565 ~ 173565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173565	査読の有無 無
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 Okumura Toshikatsu, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Igarashi Sho, Kumei Shima, Ohhira Masumi	4. 巻 714
2. 論文標題 Brain orexin improves intestinal barrier function via the vagal cholinergic pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134592 ~ 134592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134592	査読の有無 無
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 Igarashi Sho, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Kumei Shima, Saito Takeshi, Toki Yasumichi, Hatayama Mayumi, Yamamoto Masayo, Shindo Motohiro, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 182
2. 論文標題 Centrally administered orexin prevents lipopolysaccharide and colchicine induced lethality via the vagal cholinergic pathway in a sepsis model in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114262 ~ 114262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2020.114262	査読の有無 無
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 Okumura Toshikatsu, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Igarashi Sho, Kumei Shima, Ohhira Masumi	4. 巻 220
2. 論文標題 Adenosine A1 receptor agonist induces visceral antinociception via 5-HT1A, 5-HT2A, dopamine D1 or cannabinoid CB1 receptors, and the opioid system in the central nervous system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112881 ~ 112881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.112881	査読の有無 無
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 Okumura Toshikatsu, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Igarashi Sho, Kumei Shima, Ohhira Masumi	4. 巻 393
2. 論文標題 5-HT2A receptors but not cannabinoid receptors in the central nervous system mediate levodopa-induced visceral antinociception in conscious rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1419 ~ 1425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00210-020-01842-0	査読の有無 無
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 Nozu Tsukasa, Miyagishi Saori, Nozu Rintaro, Takakusaki Kaoru, Okumura Toshikatsu	4. 巻 32
2. 論文標題 Losartan improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13819	査読の有無 無
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 Okumura Toshikatsu, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Igarashi Sho, Kumei Shima, Ohhira Masumi	4. 巻 714
2. 論文標題 Brain orexin improves intestinal barrier function via the vagal cholinergic pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134592 ~ 134592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134592	査読の有無 無
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 Okumura Toshikatsu, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Igarashi Sho, Kumei Shima, Ohhira Masumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Adenosine A1 receptor agonist induces visceral antinociception via 5-HT1A, 5-HT2A, dopamine D1 or cannabinoid CB1 receptors, and the opioid system in the central nervous system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112881 ~ 112881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.112881	査読の有無 無
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 Okumura T, Nozu T, Ishioh M, Igarashi S, Kumei S, Ohhira M.	4. 巻 -
2. 論文標題 5-HT2A receptors but not cannabinoid receptors in the central nervous system mediate levodopa-induced visceral antinociception in conscious rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Okumura Toshikatsu, Nozu Tsukasa, Ishioh Masatomo, Igarashi Sho, Kumei Shima, Ohhira Masumi	4. 巻 714
2. 論文標題 Brain orexin improves intestinal barrier function via the vagal cholinergic pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134592 ~ 134592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134592	査読の有無 無
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0件

〔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	高草木 薫  (Takakusaki Kaoru)  (10206732)	旭川医科大学・医学部・教授    (10107)	
研究分担者	野津 司  (Nozu Tsukasa)  (30312367)	旭川医科大学・医学部・教授    (10107)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

#### 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関