

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06127・19K21243

研究課題名（和文）温度感受性受容体を介した消化管蠕動制御の分子機構の解明と機能性消化管障害への応用

研究課題名（英文）TRP channel is associated with regulating colonic peristalsis

研究代表者

井上 健（Inoue, Ken）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：10613945

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：温度感受性Transient Receptor Potential（以下TRP）チャネルは、温度のみならず化学的・物理的刺激を感受する受容体として知られているが、消化管粘膜に発現するTRPチャネルについての知見は限られている。私たちは、ラット大腸を用いた腸管蠕動評価モデルにおいて、メントール、低温水を投与することで腸管蠕動が抑制されることを明らかにした。これまでに臨床研究において、メントール、低温水が大腸の蠕動を抑制することを明らかにしてきたが、その結果を証明する結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後はこれらの成果を発展させ、TRPチャネルを介した消化管蠕動制御のメカニズムを明らかにする。さらに、消化管運動異常と関連の高い機能性消化管障害におけるTRPチャネルの役割を検討し、その病態を明らかにし、TRPチャネルを標的とした治療の開発に向けた基礎研究を行い、今後の臨床応用へと発展させたい。

研究成果の概要（英文）：L-menthol, the major constituent of peppermint oil, is reported to be safe and useful as an antispasmodic agent during colonoscopy. L-menthol sprayed directly onto the colonic mucosa was reported to suppress colonic peristalsis. Mildly cool temperatures and the cooling agent menthol activate the TRPM8 ion channel. We hypothesized that mildly cool temperatures and the l-menthol regulate colonic peristalsis through the TRP channel. In this study, colonic motility was evaluated by intraluminal pressure and video imaging of rat proximal colons in an organ bath. Percentages of PF, PPA, and AUC were calculated for each period as the ratio to before drug treatment. This study showed that TRP channel is associated with regulating colonic peristalsis.

研究分野：消化器内科

キーワード：腸管蠕動

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低温水の冷感と、メントールの清涼感は同じ受容体を介して伝達される

低温水の冷感、ミントオイルの主成分であるメントールの清涼感、皮膚がこれらを感じる時の神経の受容体が同じであることが報告された(Science, 2002)。この共通の受容体は、TRP チャネルの一つである TRPM8 であり、活性化することで神経因性疼痛や内臓痛を減少させる。またメントールはこの受容体の一つである TRPV1 の活性を抑制することで痛みを和らげることが報告された。また、これらの受容体は、消化管粘膜にも発現していることが明らかになった(PNAS, 2013)。

TRP チャネルと生体活動に関しては未だ不明な点が多い

前述の TRP チャネルは、温度だけでなく、視覚や味覚、あるいは痛みや酸などの外部からの複数の刺激により活性化される。また内臓の動きを感知するセンサーとしても働くなど、多様な生体機能に関与していることが報告され、近年、大変注目を集めている。本研究で注目した TRPV1 は、43℃以上の温度感覚、疼痛や消化管蠕動に関与しており、TRPM8 は冷感、痛覚などに関与していることが報告されている。しかし、この TRP チャネルと生体活動、特に消化管における役割に関しては未だ不明な点が多い。

メントールが消化管の蠕動を抑制することを明らかにした

私たちは、これまでにメントールを大腸粘膜に直接散布することで、腸管の蠕動が有意に抑制されることを報告した(Inoue et al. Endoscopy, 46:196-202,2014)。

機能的消化管障害の病因の解明と、新規治療が必要である

近年、消化管運動異常、内蔵知覚過敏、ストレスなどが多角的に関連すると考えられている機能的消化管障害に対する関心が高まっている。増加傾向にあり、有病率は 10-15%と報告されている。腹痛や、便秘異常などの慢性的な消化器症状がありながら、病態は明らかではない。治療方法も確立しておらず、患者の健康関連 QOL の低下が問題となっている。

メントールによる消化管蠕動制御のメカニズムと、機能的消化管障害への関与

メントールがどのように消化管蠕動を抑制するのか。消化管運動異常と内蔵知覚過敏などが多角的に関連すると考えられている機能的消化管障害患者において、メントールの作用がどのようになっているのか。その疾患における病因にいかに関連しているのか。これらが本研究課題の核心をなす問いである。

2. 研究の目的

メントールが消化管蠕動を制御するメカニズムの解明

われわれは、メントールを大腸粘膜に散布することで大腸蠕動が抑制されるということを確認した。メントールが消化管蠕動を制御するメカニズムの解明を検討する。これらは本研究独自のものである。

機能的消化管障害の病態解明と新規治療法の開発

近年増加傾向である機能的消化管障害におけるメントールの効果を検討する。消化管蠕動、内臓知覚過敏に関連する新たな治療の開発に向けた基礎研究を行い、今後の臨床応用への発展が期待できる点に、本研究の創造性がある。

3. 研究の方法

ラット大腸を用いた腸管蠕動抑制評価

ラット腸管(近位結腸)を用いた腸管蠕動抑制評価モデルを確立した。ビデオ画像を用いた時空

マップと、マイクロチップ圧トランスデューサーを用いた管腔内圧チャートにて、腸管蠕動抑制の評価を行う方法を確立した。方法、Sprague-dawley rat (7-12w♂)、頸椎脱臼ののち近位結腸を3 cm取り出し、システムに接続し、ビデオカメラで撮影。撮影と同時に圧トランスデューサーによる腸管内圧の測定を開始。先端は肛門側より約1 cmの位置に固定。下記項目の測定を継続して行うことが可能となった。測定項目、AUC (c mH20-sec) 管腔内圧チャートの積分値、PPA (c mH20) 各収縮波の最高内圧の平均値、PF (回/min) 1分毎に発生する収縮波の回数。

4. 研究成果

上記モデルにて、メントールが有意に腸管蠕動を抑制することを確認できた。メントールがTRPチャンネル刺激薬であることから、現在、TRPチャンネルと腸管蠕動の関連を念頭に研究を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----