

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460955

研究課題名(和文) 脳内オレキシンシグナル低下はIBSの病態を引き起こす

研究課題名(英文) Role of brain orexin in the pathogenesis of irritable bowel syndrome

研究代表者

奥村 利勝 (Toshikatsu, Okumura)

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：過敏性腸症候群(IBS)の主要病態である内臓知覚過敏の中枢メカニズムを解明することを目的とした。内臓知覚はラットの直腸にバルーンを装着し伸展させることで内臓痛を生じさせる実験系で検出した。オレキシンの脳室内投与は内臓知覚鈍麻を誘導すること。モルヒネ、levodopaやグレリンによる内臓知覚鈍麻はこのオレキシンによる内臓知覚鈍麻作用を利用していること。オレキシンによる内臓知覚鈍麻作用は脳内ドパミン、アデノシン、カンナビノイドシグナルを介していることが明らかにできた。これらの結果からオレキシンシグナルの低下はドパミンなどを介して内臓知覚過敏を誘導し過敏性腸症候群の病態形成に深く関与すると考えた

研究成果の概要(英文)：We tried to clarify the brain mechanism to regulate visceral sensation. Visceral sensation was evaluated by colonic distension-induced abdominal withdrawal reflex (AWR) in conscious rats. Intracisternal injection of orexin-A dose-dependently increased the AWR threshold volume, suggesting that orexin acts centrally to induce an visceral antinociceptive action. The orexin-induced visceral antinociception mediate the morphin-, levodopa or brain ghrelin-induced visceral antinociception because orexin 1 receptor antagonist could significantly blocked the morphine-, levodopa- or ghrelin-induced visceral hyposensitivity. The orexin-induced visceral hyposensitivity was potently blocked by either dopamine D1 or D2 antagonist, adenosine A1 antagonist or cannabinoid CB2 antagonist, suggesting that the dopaminergic, adenosinergic or cannabinoid signaling may mediate the orexin-induced visceral antinociception.

研究分野：消化器内科

キーワード：内臓知覚 オレキシン 中枢神経 ドパミン アデノシン カンナビノイド

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は、中枢神経系がどのように胃腸機能調節に関わるかについての基礎研究を、この25年継続研究し、Gastroenterology3編を含む約40の脳腸相関に関わる英文原著論文を公表して来た。オレキシンが摂食亢進作用を有すと公表された1998年からこの15年間はオレキシンに関する研究を続け、論文を公表してきた。オレキシンは中枢神経系に作用して胃酸分泌や消化管運動を迷走神経依存性に促進させる。また、これまでの他の研究者から、オレキシンは睡眠覚醒リズムの調節に深く関与すること、オレキシンの作用低下が抑うつ状態を引き起こすことなどから、オレキシンの脳内シグナルの低下が消化器機能低下、食欲低下、睡眠障害、うつ状態などの臨床の現場で見る機能的消化管障害患者の病態を一元的に説明できる可能性を申請者は提唱した(J Gastroenterol Hepatol 2011)。しかし機能的消化管障害の主要病態である内臓知覚過敏のメカニズムにオレキシンが関与するのは明らかにされていない。それ以前に内臓知覚制御の中枢メカニズムは全く未解明と

## 2. 研究の目的

「脳内オレキシンシグナルの低下がIBSなどの機能的消化管障害を引き起こす」この仮説を検証することが本研究の最終目的である。IBSの主要病態である内臓知覚過敏にオレキシンが影響を及ぼすか否か明らかにすることを目的にした。

## 3. 研究の方法

既報に従い、無麻酔ラットにおいて大腸伸展刺激を加え、この時の腹壁筋電図をvisceromotor responseとして計測し内臓知覚過敏を評価する測定系を確立した。脳室内、腹腔内、皮下に様々なペプチドや薬剤を投与して、その内臓知覚に及ぼす影響を検討した。

## 4. 研究成果

(1)脳室内オレキシン投与の内臓知覚に及ぼす影響を調べた。既に英文原著論文(Okumura T et al., Brain Res 2015)として公表したように、外因性に脳室内投与したオレキシンAは用量依存性に直腸伸展刺激に対する内臓痛の閾値を増加させた。この変化はオレキシンAを末梢投与したり、オレキシンBの中枢投与では再現されなかった。更に、モルヒネやlevodopaによる直腸伸展刺激に対する内臓痛の閾値亢進(鎮痛効果)は脳内にオレキシン受容体1拮抗薬SB334867の前投与でブロックされた。以上成績からオレキシンは中枢神経

系に作用して脳内オレキシン1受容体を介して内臓知覚を鈍麻(鎮痛効果)させること、この効果は内因性のオレキシンにも認められることを世界に先駆けて見いだした。

(2)内臓知覚調節に関わるドーパミン、アデノシン、の役割を検討した。ドーパミン、アデノシンは体性痛に関与することが明らかにされているが、その内臓知覚調節における役割は未解明であった。ドーパミン、アデノシンのagonistの脳室内投与は内臓知覚を鈍麻させることが明らかになり、これらの分子は脳内で内臓知覚調節に関与することが明らかにできた。そこで、これらの分子がオレキシンによる内臓知覚鈍麻作用メカニズムに関与するを検討した。オレキシンの脳室内投与による内臓知覚鈍麻作用は、ドーパミンD1, D2 antagonist, アデノシンA1 antagonistによりブロックされることが明らかになった。(Okumura T et al., Neurosci Lett 2015, J Neurol Sci 2016)。

(3)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。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AWR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、ドーパミンD1受容体拮抗薬SCH23390、アデノシンA1受容体拮抗薬DCPXの前処置により影響を受けなかったが、ドーパミン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、最近我々の報告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、ドーパミン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。(Okumura et al., Brain Res 2018)。

(4)Cannabinoid (CB)は特異的受容体であるCB1及びCB2受容体を介して内臓知覚を鈍麻

させることが報告されている。orexin や ghrelin による内臓知覚鈍麻作用に CB が関与するか否かを検討した。CB<sub>1/2</sub> agonist, WIN 55212 や 0-Arachidonoyl ethanolamine の末梢投与は容量依存性に AWR 閾値を上昇させ、我々の実験系でも CB 神経系を賦活化すると内臓知覚が鈍麻することが確かめられた。Orexin の脳室内投与による内臓知覚鈍麻は CB1 及び CB2 受容体拮抗剤の末梢投与によりブロックされたが、ghrelin の脳室内投与による内臓知覚鈍麻作用は CB2 受容体拮抗剤によってブロックされも CB1 受容体拮抗剤ではブロックされなかった。受容体が中枢なのか末梢なのかを明らかにするために、受容体拮抗剤を脳室内投与して同様な検討を行った。CB2 受容体拮抗剤は末梢投与の 50 分の 1 の容量を脳室内投与しても orexin 及び ghrelin による内臓知覚鈍麻作用をブロックした。以上の成績より orexin 及び ghrelin による内臓知覚鈍麻作用は少なくとも中枢の CB2 受容体を介するメカニズムが推定される。(Okumura T et al., J Pharmacol Sci 2018 in press)

(5)パーキンソン病は黒質線条体のドパミン作動神経の機能低下による神経変性疾患であるが、便秘が高率に出現するなど消化器系の障害も伴う場合がある。しかしながらドパミン作動神経系が内臓知覚に及ぼす影響については明らかにされていない。脳内ドパミン作動系が内臓知覚調節に関与するのか、そのメカニズムについて検討した。ドパミン D1 agonist や D2 agonist の脳室内投与は容量依存性に AWR 閾値を上昇させ、脳内 D1 および D2 受容体刺激は内臓知覚鈍麻作用を有することが明らかになった。更に、Levodopa の投与は皮下投与でも脳室内投与でも内臓知覚を鈍麻させたが、中枢投与は 1000 分の 1 の容量で有意な変化を認め、Levodopa は中枢神経に作用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 levodopa 脳室内投与による内臓知覚鈍麻作用は D2 antagonist でブロックされたが D1 antagonist では効果がなかった。既に我々は神経ペプチドである orexin や ghrelin が中枢神経系を介して内臓知覚鈍麻作用を有することを報告したが、D2 antagonist は orexin や ghrelin による内臓知覚鈍麻作用をブロックした。更に levodopa による内臓知覚鈍麻が orexin 受容体拮抗剤によりブロックされた。以上の成績からドパミン作動神経は内臓知覚調節に深く関与し、orexin や ghrelin の内臓知覚調節メカニズムはこのシステムを利用していることが示唆された。(Okumura T et al., J Pharmacol Sci 2016)

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 9 件 )

Okumura T, Nozu T, Kumei S, Ohhira M. Role of the cannabinoid signaling in the brain orexin- and ghrelin-induced visceral antinociception in conscious rat. J Pharmacol Sci in press

Okumura T, Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Ohhira M. Ghrelin acts centrally to induce an antinociceptive action during colonic distension through the orexinergic, dopaminergic and opioid systems in conscious rats. Brain Res. 2018, 1686: 48-54.

Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Lovastatin inhibits visceral allodynia and increased colonic permeability induced by lipopolysaccharide or repeated water avoidance stress in rats. Eur J Pharmacol. 2018 Jan 5;818:228-234.

Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;33(1):232-239.

Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Repeated water avoidance stress induces visceral hypersensitivity: Role of interleukin-1, interleukin-6, and

peripheral corticotropin-releasing factor. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;32(12):1958-1965. doi: 10.1111/jgh.13787.

Okumura T, Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Miyagishi S, Ohhira M. Levodopa acts centrally to induce an antinociceptive action against colonic distension through activation of D2 dopamine receptors and the orexinergic system in the brain in conscious rats. J Neurol Sci 362:106-10, 2016

Okumura T, Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Miyagishi S, Ohhira M. Levodopa acts centrally to induce an antinociceptive action against colonic distension through activation of D2 dopamine receptors and the orexinergic system in the brain in conscious rats. J Pharmacol Sci. 2016. 130(2):123-7.

Okumura T, Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Miyagishi S, Ohhira M. Antinociceptive action against colonic distension by brain orexin in conscious rats. Brain Res 1598:12-7, 2015

Okumura T, Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Miyagishi S, Ohhira M. Involvement of the dopaminergic system in the central orexin-induced antinociceptive action against colonic distension in conscious rats. Neurosci Lett 605: 34-8, 2015

## 6 . 研究組織

### (1)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

### (2)研究分担者

桑井 志麻 (KUMEI, Shima)

旭川医科大学・大学病院・医員

研究者番号：00548969

高草木 薫 (TAKAKUSAKI, Kaoru)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：10206732

野津 司 (NOZU, Tsukasa)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30312367