

トウガラシの辛味は胃腸でも味わう：消化管疾患とカプサイシン受容体

城西国際大学薬学部薬理学研究室
教授 堀江俊治

緒言

近年、味覚受容の分子生物学的解明が急速に進展し、新しい味覚受容体が発見されている。味覚は舌だけでなく、胃腸でも味わい、消化管全域に対してよい影響を与えていることが報告されつつある。味覚を受容するメカニズムのうち、辛味受容メカニズムはいち早く見いだされ、transient receptor potential (TRP) イオンチャネルスーパーファミリーを構成するカプサイシン受容体 (パニロイド受容体) TRPV1 が辛味受容を担当しているということがわかってきた。TRPV1 はトウガラシ辛味成分カプサイシンの辛味を受容するが、その他にもコショウ、ショウガやサンショウなどの香辛料の辛味受容にも関与している。口腔内で「辛い」を感じることは、実は味覚受容器を刺激することによるものではなく、知覚神経を直接刺激することによって起こっている。この TRPV1 発現知覚神経は口腔内だけではなく、消化管全域に存在しており、その機能が明らかにされつつある。

カプサイシンの胃粘膜保護作用

興味深いことに、シンガポールにおける疫学的調査によると、普段の食事でチリペッパーの摂取量が多い人には胃潰瘍患者が少ないということが明らかにされた。また、健康人ボランティアにおいてチリペッパーを前服用しておく、アスピリンによる胃・十二指腸潰瘍の発生が抑制されることも報告されている。これらの報告により、トウガラシは胃に対して保護的に働くということが明らかとなってきた。実験動物ラットを用いた基礎研究からも、カプサイシンが顕著に胃損傷・胃潰瘍発生を抑制することがいくつか報告されている。このカプサイシンの胃粘膜保護作用は、TRPV1 遮断薬の前処置やカプサイシン感受性知覚神経の除神経処置により消失することから、カプサイシンは知覚神経上の TRPV1 を活性化することにより胃粘膜保護作用を示すことがわかった。

胃にある一次知覚神経が、過剰な酸の浸潤による消化管環境の非常事態を感知すると、速やかに中枢神経系に情報伝達すると同時に、軸索-軸索反射を介して末梢組織へ神経伝達物質を放出し胃粘膜防御機構を賦活化する。すなわち、カプサイシン感受性知覚神経上の TRPV1 が活性化するとカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) やタキキニンの遊離、また他の防御物質であるプロスタグランジンや一酸化窒素 (NO) などの産生が引き起こされ、それらが協調し合って胃粘膜血流増加や胃粘液分泌亢進など、さまざまな胃粘膜防御機構を増強することによって、胃粘膜を保護し修復していると考えられる。

消化管における TRPV1 発現知覚神経の分布とその主な役割

消化管の知覚神経は大きく分けて、細胞体を筋間神経叢あるいは粘膜下神経叢に持つ内在性知覚神経と、細胞体を脊髄後根神経節あるいは節上神経節にもつ外来性知覚神経に分類される。この中で、平滑筋層、筋間神経叢、粘膜下層や粘膜層に分枝を持つような外来性知覚神経がカプサイシン感受性を有する。

胃から直腸にいたる消化管のほぼ全域で、壁内神経叢や筋層、粘膜下層の外来性神経線維に TRPV1 が発現していた。胃粘膜層では TRPV1 神経が胃腺に沿うように管腔側に向かって走っており、胃粘膜の表層にある被蓋上皮細胞の近くまで到達していた。胃の求心性一次知覚神経は胃管腔内の胃酸や化学物質に反応すると考えら

れており、胃粘膜における TRPV1 発現神経線維はこれら酸や辛味性化学物質を受容するアンテナ的な役割を担っていると考えられる。TRPV1 発現神経線維は粘膜下層の血管周囲と筋間神経叢に豊富に存在していた。これらの結果は、カプサイシン感受性 TRPV1 発現神経線維が胃粘膜血流と平滑筋運動を調節しているというこれまでの知見をサポートしている。

消化管の知覚過敏

ヒトにおいて、自律神経の失調によって大腸が異常収縮し、痙攣を起こしたようになる痙攣性便秘が起きることがある。また、便秘とは反対の下痢症の中にも、蠕動運動の過剰亢進が大きな引き金となっているケースもある。このような消化管運動異常による便秘や下痢では、高頻度で腹痛を伴っており、これには消化管知覚過敏の関与が考えられる。近年、過敏性腸症候群の患者の直腸 S 状部の粘膜生検標本において TRPV1 免疫反応性が健常者と比べて 3.5 倍に増加することが報告され、この TRPV1 の発現上昇が痛覚過敏に関与することが示唆された。また、炎症性腸疾患の患者の結腸組織検体においても TRPV1 免疫反応性の増大が認められている。

デキストラン硫酸惹起大腸炎モデルマウスにおいて、カプサイシン結腸内投与による疼痛反射が増加することも報告されている。生後 10 日後のラットに 0.5%酢酸を結腸内投与しアダルトになったところで実験に供したところ、消化管の組織的変化は観察されなかったが、消化管壁への圧刺激による疼痛反射反応が増大することが報告された。この痛覚感受性増大にも TRPV1 増大の関与が示されている。このように、消化管の痛覚過敏には TRPV1 の増大が関与していると考えられる。

結語

トウガラシは、健胃薬として食欲増進、消化促進などの薬理作用を持つとされているが、この作用点はカプサイシン受容体 TRPV1 であろうと思われる。トウガラシの辛味は舌で味わうものであるが、TRPV1 の消化管における分布から考えると、辛味は口から肛門までの消化管全域で受容していると考えられる。このように、トウガラシの辛味は消化管全域で味わって、消化管機能にいい影響を及ぼしているともいえる。辛味摂取をうまく利用すれば、消化管機能が活性化され、健康増進につながると考えられる。

医薬品開発においては、鎮痛を目標としてカプサイシン受容体 TRPV1 遮断薬の開発が進んでいる。また、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、気管支喘息、偏頭痛、過活動膀胱において共通してみられる知覚過敏にも TRPV1 の増大が示唆され、その症状改善薬が模索されている。このようにカプサイシン受容体 TRPV1 は、新しい創薬ターゲットとして今注目を集めている。

略 歴

堀江 俊治 (ほりえ しゅんじ)

教授、薬学博士

城西国際大学薬学部薬理学研究室

〒283-8555 千葉県東金市求名1番地

E-mail: shorie@jiu.ac.jp

- 1985年 富山医科薬科大学薬学部卒業
- 1987年 富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了(薬用資源学講座 森田直賢教授)
- 1988年 千葉大学薬学部助手(薬品化学研究室 渡辺和夫教授)
- 1997年 千葉大学薬学部講師
- 2000年 千葉大学薬学部助教授(薬効薬理学講座 村山俊彦教授)
- 2001年 千葉大学大学院薬学研究院助教授
- 2002~2003年 文部科学省在外研究員
(英国ロンドン大学医学部クィーンマリー校神経科学センター)
- 2005年 城西国際大学薬学部教授 現在に至る

研究分野

薬効薬理学、和漢医薬学、免疫組織化学

学会活動

日本薬学会(学会誌編集委員)、日本薬理学会(評議員)、和漢医薬学会(評議員、学会誌編集委員)、日本生薬学会(評議員、学会誌編集委員)、サプリメント医療薬学研究会(世話人)、日本潰瘍学会(評議員)、日本消化管学会、日本神経消化器病学会、日本香辛料研究会、The International Society for Autonomic Neuroscience

