

機能性胃腸障害の治療標的分子

富山大学大学院医学薬学研究部・内科学第三講座

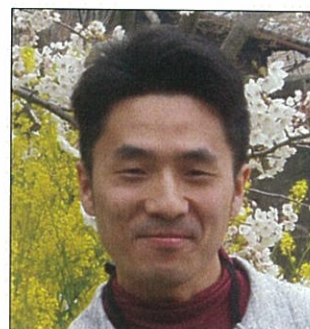
三原 弘、杉山 敏郎

機能性消化管疾患には心窩部痛や上腹部膨満感を慢性的に自覚する機能性ジスペプシア（一般に言う神経性胃炎に相当するが、この保険病名は存在しない）、下痢・便秘・腹痛を繰り返す過敏性腸症候群などが含まれる。機能性ジスペプシアは頻度の高い疾患で、日本人を対象としたアンケートでも4人に1人に見られる。しかし、内視鏡検査を繰り返しても全く異常がみつからない。消化管は胃に食物が入ると、それを感知して弛緩（適応性弛緩）し、減圧させるため、一定量の食物を蓄積できる。その後、収縮し、さらに下部消化管に送り出す。その際には消化管にある筋肉（消化管平滑筋）を弛緩させる抑制性運動神経が重要な役割を担い、一酸化窒素（NO）などの弛緩物質を放出することで連動した消化管運動を制御している。機能性ジスペプシア患者では適応性弛緩がみられず、少ない食事量で不快と感じる。この弛緩には、迷走神経を介した反応も含まれるが、抑制性運動神経障害による弛緩異常も関与しており、機能性ジスペプシアの一部はNO遊離障害が原因である可能性が推測される。

Transient Receptor Potential (TRP) イオンチャネルは、温度、化合物、機械刺激などによって活性化される、非選択的陽イオン透過性のイオンチャネルである。現在、7つのサブファミリー、ヒトでは27種類が同定され、様々な細胞機能を果たしている。その一つである TRPV2 は、機械刺激、高温、化合物により活性化される。私たちは抑制性運動神経細胞に機械伸展刺激に応答する TRPV2 が局在すること、さらに TRPV2 が消化管の“伸び”を感じて神経細胞内の Ca^{2+} の流入を促進し、さらに NO 放出を介して、平滑筋の弛緩を惹起することを明らかにしてきた (Mihara et al., J Neuroscience, 2010)。

TRPV2 の消化管における遺伝子発現とタンパク質の局在を検討した。マウス小腸標本から TRPV2 の遺伝子を RT-PCR 法によって検出され、TRPV2 タンパク質発現を筋間層神経叢標本で特異的抗体を用いて観察すると、神経の約半数に TRPV2 が発現していた。腸管神経は一次感覚神経、抑制性運動神経、活動性運動神経、介在神経に分類されるが、一次感覚神経の 80%、抑制性運動神経の 90%に TRPV2 が局在していることが明らかとなった。腸管神経に存在している TRPV2 の機能を Ca^{2+} イメージング法と、電気生理学的解析で確認した。NO の遊離を Griess 法で解析すると TRPV2 活性化剤によって小腸からの NO 遊離が有意に増加した。さらに、腸管蠕動運動を制御する輪状筋収縮弛緩を摘出小腸で記録し、TRPV2 活性化剤を投与すると濃度依存的に自発収縮が抑制された。この結果を *in vivo* で確認するために、マウス胃内に色素試験薬を入れて、一定時間での小腸への移動度を調べてみると、通常では、ほとんど小腸遠位まで色素試験薬は移動しないが、TRPV2 活性化剤を同時に胃内に加えると有意に色素試験薬が遠位小腸まで移動した。このことから、TRPV2 活性化剤が抑制性運動神経を刺激し、NO 遊離を促し、遠位小腸の弛緩を介して小腸内容物の移動が促進すると推定された。以上の結果から、腸管の抑制性運動神経に存在している TRPV2 が機械伸展刺激や内因性 TRPV2 活性化物質（リゾリン脂質の一種）を感知して、一酸化窒素の放出を介して消化管弛緩を引き起こし、消化管内容物の肛門側への素早い移動をもたらしていると考えられた。TRPV2 を介する消化管弛緩のメカニズムが破綻すると、消化管の動きに異常をきたすと予想され、消化管機能性疾患の一部が TRPV2 機能異常として説明できる可能性があり、TRPV2 を標的分子として、その機能を調節できる薬剤の開発は機能性消化管疾患の新しい治療薬開発につながる可能性が期待できる。食道、胃、結腸の抑制性運動神経にも同様に TRPV2 が存在しており、食道、胃、結腸疾患においても、治療標的となりうる事が予想される。

略歴 (三原 弘) 2011年4月



連絡先: 〒930-0194 富山市杉谷2630
富山大学医学部第三内科
TEL 076-434-7301
FAX 076-434-5027

誕生日: 1978年1月21日

学歴: 2010年 富山大学、医学博士
2002年 富山医科薬科大学医学部医学科卒業

職歴: 2011年 富山大学第三内科講座 医員
2008年-2010年 生理学研究所・岡崎統合バイオサイエンスセンター（細胞生理
研究部門）特別共同利用研究員
2002年-2008年 初期・後期研修医（富山大学附属病院、厚生連高岡病院、富
山市民病院、高岡市民病院）

研究分野: 消化器病学、Transient Receptor Potential channels, 機能的消化管疾患、腫瘍学、
炎症性腸疾患

所属学会: 日本内科学会（専門医）、消化器病学会（専門医）、消化器内視鏡学会（専門医）、日本消
化管学会（認定医）、日本生理学会（会員）、日本神経科学学会（会員）