

S1-1. ホルモンからのアプローチ

鹿児島大学大学院心身医療科¹, 滋賀医科大学第1解剖学²

浅川 明弘¹, 藤宮 峯子², 乾 明夫¹

モチリンは十二指腸を中心とした消化管に存在し、空腹期において、消化管の平滑筋に対して、直接、或いは迷走神経を介して作用し、胃から始まり順次回腸に向けて伝播していく、一連の強力な収縮運動に関与している。1999年に成長ホルモン放出促進因子受容体の内因性リガンドであるグレリンが、胃から同定された。グレリンは28個のアミノ酸より成るペプチドで、脂肪酸による修飾を特徴としている。グレリンとその受容体は、モチリン及びその受容体との間での構造上の相溶性が高く、グレリンが新たなモチリンペプチドファミリーの一員であることが示唆される。グレリンは中枢及び末梢投与により摂食促進、胃排出亢進作用を示し、胃十二指腸の空腹期強収縮運動を誘発する。視床下部の neuropeptide Y (NPY) の発現はグレリン投与により増加し、摂食促進、空腹期強収縮運動はそれぞれ NPY Y1 受容体アンタゴニスト、抗 NPY 抗体により拮抗される。また、グレリンの静脈内投与は、迷走神経胃枝の電気活動を抑制し、迷走神経切断やカプサイシン処理は摂食促進作用を低下させる。一方、脂肪酸による修飾のないデスアシルグレリンの投与は、脂肪酸によって修飾されたグレリンとは逆に上部消化管の空腹期強収縮運動の頻度を減少させ、この作用は corticotropin releasing factor (CRF) type2 受容体のアンタゴニストにより拮抗される。グレリンの消化管運動調節作用は、グレリンおよびその受容体が消化管運動異常に関係する、様々な疾患に対しての創薬のターゲットとなる可能性を示唆している。本シンポジウムでは、消化管の主要な臓器である胃において同定されたグレリンの作用を中心に概説し、グレリンに関する最近の知見と peptide YY (PYY), pancreatic polypeptide (PP) についても言及する。

S1-2. 消化管の内臓知覚と運動からの視点

—セロトニンは消化管の知覚と運動に関与する—

長崎大学大学院医歯薬総合研究科生理学¹, 長崎大学理事²

松本 逸郎¹, 谷山紘太郎²

胃・腸管にとり込まれた食物が内臓求心性情報元となり脳は自律神経遠心性線維やホルモンを介し消化、吸収、代謝に関わる内臓諸器官を連繋よく統合的に調節する。消化管には薬物や病原菌をはじめ有害物も混入するのでそれらを監視し、排除又は摂食しないための防衛能も備わっている。知覚センサーは胃・腸管の粘膜上皮組織に汎く分布するクロム親和性細胞(enterochromaffin cell: EC細胞)などの内分泌細胞や味覚細胞で、消化管内腔の生理的刺激に感応し生理活性アミンやホルモンを粘膜固有層側に放出する。内臓からの求心性情報は主に迷走神経が担う。我々の観察では酸性線維芽細胞増殖因子(acidic fibroblast growth factor: aFGF)またはグラム陰性菌成分であるリポポリサッカライド(LPS)は迷走神経求心性線維を介してそれぞれ発熱と摂食抑制を起こし、セロトニン3型レセプター(5-HT_{3r})アンタゴニストはaFGF誘発の発熱とLPS誘発の摂食抑制を軽減した。よってEC細胞は消化管内腔の病態生理的刺激に応答し内包する5-HTを放出し、5HTは粘膜固有層に終末部を延ばす迷走神経求心性線維の5-HT_{3r}を介して延髄に入力し反射弓を形成し、視床下部へも投射し摂食抑制や炎症反応としての発熱などの病態生理的応答を惹起すると考えられる。消化管の運動は蠕動などの正常な運動の他に嘔吐や下痢なども含まれる。運動機能に関わるレセプターは壁内コリン作動性神経上に3種類存在する。運動に対して5-HT_{1r}はブレーキ的に、5-HT_{4r}はアクセル的にバランスを保って生理的運動を司っている。しかし5-HTの放出量が増加するとアクセル的5-HT_{3r}が作動して運動の異常昂進が起こる。