

# Basic mechanisms of visceral pain originating from gastrointestinal tract

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/30262">http://hdl.handle.net/2297/30262</a>

## 【研究紹介】

## 消化管の痛みの解明をめざして

## Basic mechanisms of visceral pain originating from gastrointestinal tract

金沢大学医薬保健研究域医学系機能解剖学  
(解剖学第二)

尾 崎 紀 之

## はじめに

## 消化管の痛みの特徴

消化管の痛みは腹痛として自覚され頻度が高く、医療機関を受診する大きな理由となっている。消化管の痛みには、皮膚の痛みとは異なった次のような特徴がある。

1. 痛みを引き起こす適刺激が皮膚の侵害受容器とは異なり、必ずしも組織損傷を伴わない。消化管の痛みを引き起こす刺激として、バルーンによる管腔臓器の伸展、腸間膜の牽引、虚血、炎症などがある。
2. 痛みの原因から離れた部位に関連痛を伴うことがある。
3. 境界が不明瞭で局在性が無く、痛みの原因部位に一致しないことがある。
4. 発汗、心拍数、血圧の変動など、自律神経系反射や情動の変化を伴う。

本稿では、消化管の痛みの特徴を理解する上で重要な、内臓の一次知覚神経の脊髄への投射様式や、解析に必要な動物モデルについて概説し、次にその動物モデルを用いて明らかになってきた消化管の痛みの特有のメカニズムについて、我々の研究報告を例にとり述べる。

## 1. 内臓痛の受容伝達に関わる無髄一次知覚神経の形態的特徴

電気生理学的に機能を同定した後根神経節内の単一神経細胞にトレーサーを注入することにより、皮膚、内臓、筋からの無髄一次求心性神経終末の脊髄内分布が明らかにされてきている<sup>2,3</sup>。内臓の知覚神経は脊髄内に投射した後、吻尾方向に多くの分節にわたって広がり、一部は反体側にまで投射し、多数の脊髄内の二次ニューロンとシナプスを形成していた。このことは、消化管に代表される内臓痛の局在性の無さや自律神経反射を伴うことへの形態学的背景となるものかもしれない。

## 2. 内臓痛のモデル動物

ヒトにおいて消化管のバルーンによる伸展や、腸間膜の牽引は、内臓に不快感や痛みを引き起こすことが知られている。実験動物においても結腸・直腸へのバルーン伸展は、疼痛の程度に応じた腹筋の緊張や心拍数、血圧の変動などの内臓運動反射を引き起こし、これを指標として内臓痛の定量ができることがわかってきた。直腸のバルーン伸展による内臓運動反射の定量は、内臓痛の動物モデルとして、内臓痛メカニズムの解析や鎮痛薬の開発、さらには潰瘍性大腸炎などの結腸・直腸の疾患に伴う痛みの解析のために広く用いられてきた<sup>4</sup>。

一方、下部消化管に比べ、われわれ日本人になじみの深い上部消化管、とくに胃の痛みの解析を行った研究は少ない。胃の構造・形態が複雑であることや、口や肛門から離れていてアプローチが難しく適切な動物モデルが開発されていなかったことなどが理由と考えられる。われわれは、パロスタットによる胃の伸展はヒトにおいて再現性良く、胃の痛みや不快感を引き起こすこと、機能的胃腸症の患者ではバルーン伸展によって痛みや不快感を引き起こす閾値

が低く、胃の痛覚過敏が起きているとの報告<sup>5</sup>に基づき、バルーン伸展による胃の痛みの動物モデルを開発した。ラットの胃をバルーンで伸展した時の僧帽筋からの筋電図の変化は、バルーンの内圧に応じて増大し、しかも受動的回避行動を調べた実験から、胃のバルーン伸展は実験動物において痛みか不快感をもたらすことが明らかとなり、本モデルは定量性と再現性のある胃の痛みの動物モデルとして利用できることが明らかとなった<sup>6</sup>。

## 3. 胃潰瘍の痛みにおける神経成長因子の関与

胃潰瘍の痛みのメカニズムを明らかにするため、ラットに実験的に胃潰瘍を作成し、バルーン伸展による胃の痛覚の変化を調べた。その結果、胃潰瘍を作成した動物では対照群に比べてバルーン伸展刺激に対して強い筋電図の変化を示し、実験的胃潰瘍は胃の痛覚過敏を引き起こすことが明らかとなった(図1)<sup>9</sup>。

潰瘍などの炎症が胃の痛覚過敏を引き起こすメカニズムとして胃の知覚神経の興奮性が変化しているか調べるため、胃の知覚神経の単一神経記録を行った。大内臓神経に含まれ、バルーン伸展によって活動電位を発生する胃の知覚神経は、ブラディキニン、プロスタグランジンE<sub>2</sub>、セロトニン、塩化カリウム、ヒスタミンからなる炎症性メディエーターの投与により興奮性の亢進がみられた(図2)<sup>7</sup>。また迷走神経に含まれる胃の知覚神経は血小板活性化因子によって興奮することがわかり<sup>8</sup>、炎症性メディエーターによる知覚神経の興奮や感作が胃の痛覚過敏に関与していることが推察された。

胃の知覚神経の興奮性が増すメカニズムを調べるために、胃の知覚神経の電位依存性ナトリウムチャンネルの変化を調べた。電位依存性ナトリウムチャンネルは活動電位の軸索伝播や、細胞膜の興奮性の調節にかかわることが知られている。特にNav1.8などのTTX非感受性チャンネルによる電流は、皮膚の侵害受容ニューロンや内臓に分布する一次知覚神経ニューロンで記録され<sup>9,10</sup>、プロスタグランジン

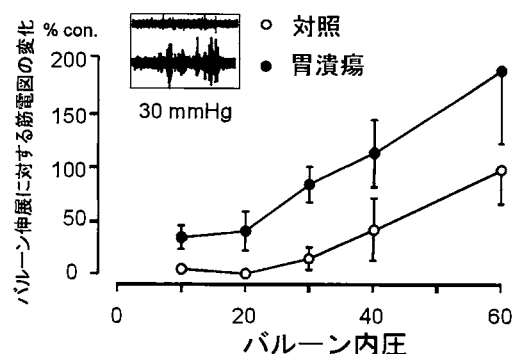


図1. 胃をバルーン伸展した時の内臓運動反射。僧帽筋からの筋電図の変化として定量化した。対照群に比べ、潰瘍群では筋電図の変化が大きく、胃の痛覚過敏が見られた。

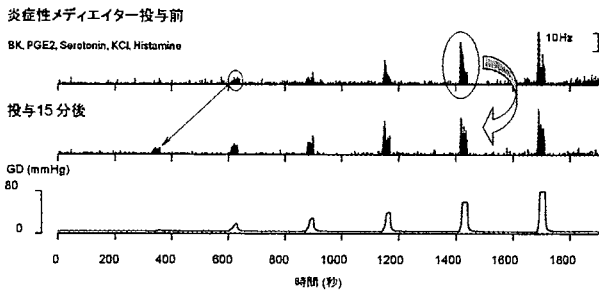


図2. 胃をバルーン伸展したときの、大内臓神経に含まれる胃の知覚神経の活動電位。一秒間当たりの活動電位の数をヒストグラムとして表した。胃の知覚神経にはバルーンの内圧の強さに応じて発火数を増すものがあった。炎症性メディエーターの投与は、バルーン伸展した時の活動電位の数を増加させ、閾値を低下させ、知覚神経を感作した。

E2やセロトニンなどの炎症性メディエーターによって、リン酸化を介して増強されることが示されている<sup>10)</sup>。

胃にトレーサーを注入することで同定した胃の知覚神経を迷走神経節状神経節、脊髄後根神経節に求め、ホールセルパッチクランプ法で、電位依存性ナトリウム電流の測定を行った。胃潰瘍を作成すると、回復の早いTTX非感受性成分が増え、またTTX感受性成分についても回復が早まることがわかった。これらナトリウムチャネルの興奮性の亢進は、胃の知覚神経の興奮性の亢進、感作を引き起こし、胃潰瘍の痛みに関わっていると考えられる<sup>9)</sup>。

神経成長因子は成体において知覚神経の興奮性の維持、調節にかかわっていることが報告されている<sup>12)</sup>。そこで、私たちは胃の知覚神経の興奮性に神経成長因子が及ぼす影響を調べた。神経成長因子は、回復の早いTTX非感受性のナトリウム電流を増大させることで、知覚神経の不活化からの回復を早め、知覚神経の興奮性を亢進させた<sup>13)</sup>。さらに、実験的胃潰瘍は、胃の組織に神経成長因子を発現させ、神経成長因子の中和抗体やTrkAの阻害薬であるK252Aは、潰瘍によって亢進した胃の痛覚を抑制したことから、実験的胃潰瘍でみられる胃の痛覚過敏には神経成長因子によるナトリウムチャネルの活性化を介した知覚神経の感作が関与していることが明らかとなった。

#### 4. 潰瘍に痛みにおけるイオンチャネルの関与

知覚神経の終末に発現するイオンチャネルは、末梢組織への侵害刺激を知覚神経の活動電位に変換する機構として重要と考えられ、ATP受容体であるP2Xや、TRPチャネル、酸感受性イオンチャネルASICsの侵害受容への関与が報告されている<sup>2)</sup>。我々の実験でも、実験的胃潰瘍の痛みには、プリン受容体のP2X3またはP2X2/3の活性化が関与していることが示されている。

#### 5. ストレスによる機能性胃腸症モデル動物の開発とその解析

痛みなど消化管に起因する症状を呈するものの明らかな病変のない疾患として、機能性胃腸症 (FD) や過敏性腸症候群 (IBS) がある。ラットにストレスを加えると腸に痛覚過敏が起こることが報告され、IBSのモデルとして提唱されたが、ストレスが胃の痛覚に及ぼす影響は未だ明らかでない。IBSの発症要因として、ストレスによる結腸の運動や痛覚の異常が重要と考えられ、それには副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) の関与が考えられている<sup>14)</sup>。そこで私たちはストレスが胃の痛覚に及ぼす影響を調べ、FDのモデル動物の作成を試み、その痛覚過敏におけるCRFの関与を調べた。

ラットに水回避ストレスを反復負荷し、バルーン伸展によって胃の痛覚の変化を調べたところ、水回避ストレスは胃の痛覚を亢進させることがわかった。このときの胃の組織には肉眼的にも組織学的にも明らかな病変はみられなかった。またCRF拮抗薬 ( $\alpha$ -helical CRF) は水回避ストレス後の亢進した胃の痛覚を抑制した。水回避ストレスは明らかな病変はきたさないが胃の痛覚過敏を引き起こし、本モデルは機能性胃腸症の解析に有用と思われる。また本モデルでみられた胃の痛覚過敏にはCRFが関与し、機能性胃腸症のメカニズムとして重要と思われる。

#### おわりに

消化管の痛みは、消化管の疾患に伴って頻繁にみられるが、そのメカニズムはさまざまな点で皮膚の痛みとは異なっている。機械刺激や化学物質、内因性の物質に対する知覚神経の反応性や興奮性の変化の解明は、消化管の疾患に伴う痛みのメカニズムを理解するうえで重要と思われる。近年、機能性胃腸症や過敏性腸症候群など、原因となる病変が明らかでないにもかかわらず、消化管に由来する痛みや不快感を訴える機能性消化管障害が問題となっている。これらの効果的な治療のために、消化管の痛みに関わる因子やメカニズムの解明が重要であり、研究の一層の進展が期待される。

#### 文 献

- 1) Bielefeldt K and Gebhart GF: Visceral pain: basic mechanisms. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th edition. Edited by McMahon SB, Koltzenburg M, Elsevier, Churchill Livingstone. 2006, p721-736.
- 2) Sugiura Y, Terminal organization of C-fiber afferents related with nociception or non-nociception., Pain Research, 17: 1-13, 2002.
- 3) Ling LJ, Honda T, Shimada Y, Ozaki N, Shiraiishi Y, Sugiura Y: Central projection of unmyelinated (C) primary afferent fibers from gastrocnemius muscle in the guinea pig. J Comp Neurol 461: 140-150, 2003.
- 4) Ness TJ, Gebhart GF, Visceral pain: a review of experimental studies. Pain 41: 167-234, 1990.
- 5) Mertz H: Review article: visceral hypersensitivity. Aliment Pharmacol Ther 17: 623-633, 2003.
- 6) Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, Gebhart GF, Models of gastric hyperalgesia in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283: G666-676, 2002.
- 7) Ozaki N, Gebhart GF, Characterization of mechanosensitive splanchnic nerve afferent fibers innervating the rat stomach. Am J Physiol, 281: G1449-G1459, 2001.
- 8) Ozaki N, Sengupta JN, Gebhart GF, Mechanosensitive properties of gastric vagal afferent fibers in the rat. J Neurophysiol, 82: 2210-2220, 1999.
- 9) Bielefeldt K, Ozaki N, Gebhart GF, Experimental ulcers alter voltage-sensitive sodium currents in rat gastric sensory neurons. Gastroenterology, 122: 394-405, 2002.
- 10) Bielefeldt K, Ozaki N, Gebhart GF, Mild gastritis alters voltage-sensitive sodium currents in gastric sensory neurons in rats. Gastroenterology, 122: 752-761, 2002.
- 11) Gold MS, Zhang L, Wrigley DL, Traub RJ, Prostaglandin E(2) modulates TTX-R I(Na) in rat colonic sensory neurons. J Neurophysiol, 88: 1512-1522, 2002.
- 12) Mendell LM, Neurotrophin action on sensory neurons in adults: an extension of the neurotrophic hypothesis. Pain Suppl 6: S127-S132, 1999.
- 13) Bielefeldt K, Ozaki N, and Gebhart GF, Role of nerve growth factor in modulation of gastric afferent neurons in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284: G499-G507, 2003.
- 14) Tache Y, Kiank C, Stengel A, A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders. Curr Gastroenterol Rep 11: 270-277, 2009.