機能性消化管障害における胃の運動障害および知覚過敏発症のメカニズム－ FD 動物モデルの解析からの知見を中心に－

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2020-10-29
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 奥田, 洋明, Okuda, Hiroaki
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00059770

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

【総説】

機能性消化管障害における胃の運動障害および知覚過敏発症のメカニズム －FD 動物モデルの解析からの知見を中心に－

Mechanisms of gastroparesis and gastric hyperalgesia in functional gastrointestinal disorders ; Observations from FD animal models

金沢大学医薬保健研究域医学系 機能解剖学
奥　田　洋　明

は　じ　め　に

国際疼痛学会は「痛み」を「実際に何らかの組織損傷が起こった時，あるいは組織損傷が起こりそうな時，あるいはそのような損傷の際に表現されるような，不快な感覚体験および情動体験」と定義している．痛みは主観的な症状であり，さらに心因的な要素の修飾を受けるため，痛みを感じている人が実際にどの程度痛いのかを他者が想定することは出来ない．そこに，疼痛治療の判断が難しい一面がある．痛みは大きく分類すると「体性痛」と「内臓痛」に分けられるが，このうち体性痛に関しては研究は進んでいるが，内臓痛はその複雑さからか不明な点が多い．

近年，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 (FGIDs, Functional gastrointestinal disorders) が注目を浴びている．FGIDsは口から肛門までの全ての消化管に起こる機能的な症状を呈する疾患を指す疾患概念であり，下腹部痛や下痢・便秘を訴える過敏性大腸症候群 (IBS, Irritable Bowel Syndrome) や胃痛や胃もたれを訴える機能性ディスペプシア (FD, functional dyspepsia)，胸やけや呑酸などの症状を訴える非びらん性胃食道逆流症 (NERD, Non-Erosive Reflux Disease) などがある．これらFGIDsの効果的な治療法の開発のためにも，消化管の運動異常や内臓痛のメカニズムの解明が重要になってきており，研究の進展が期待される．

本稿では，FDに焦点をあて，病態時における胃の運動機能の異常や知覚過敏について，動物モデルから得られた知見を筆者らが行った研究成果を交えて報告する．

消化管の痛覚伝達と運動

FGIDsにおいてみられる知覚過敏は胃痛や膨満感などの様々な症状に関与していると考えられているが，どのようなメカニズムで知覚過敏が惹起されるのかは明らかではない．そもそも内臓痛は体性痛と異なり，切る，刺すなどの組織損傷を引き起こす刺激では痛みを発生しない．管腔臓器の場合は消化管内圧の上昇を起こすような圧迫や壁の伸展により受容体が活性化されて痛みのシグナルが発生する．また，平滑筋の痙攣性収縮でも痛みが起こる．消化管からの痛みのシグナルは脊髄神経の感覚神経と迷走神経もしくは骨盤内臓神経に伴走する感覚神経により受容される．内臓痛は体性痛と比較して，それを伝える感覚神経線維の数が少なく，また，無髄であるC線維の割合が多いという特徴をもつ．体性痛と異なり複数の脊髄レベルに分散して入力されることが，痛みの局在がはっきりせず，漠然と感じられる理由の一つと考えられる．また，痛みに伴い，嘔気や発汗などの自律神経反射や筋性防御などの体性神経を介した内臓運動反射を伴う場合もある．活動電位はその後，脊髄視床路で視床まで，もしくは脊髄から外側腕傍核などの脳幹に上行する．視床に到達した後は大脳皮質の一次，二次体性感覚野に加えて辺縁系である島皮質，前帯状回，さらに前頭前野などを賦活し，腹痛や腹部不快感などの内臓痛覚と共に情動の変化を引き起こすとされている[1), 2)]．また，これらの中枢における辺縁系の活性化は中心灰白質の下行性疼痛抑制系を活性化させ，内因性オピオイドやセロトニン作動性神経，アドレナリン作動性神経などを介して内臓痛覚を抑制する．ただし，これら下降性疼痛抑制のメカニズムは主に体性痛の研究から判明した機構であり，内臓痛も同様であるかは不明である．

また，FGIDsの重要な臨床病態として，消化管運動の反応性が健常者と比較して亢進している傾向が示唆されている．消化管の運動や分泌吸収などは，消化管を構成する粘膜，輪走筋および縦走筋の協調により行われているが，それらは腸管神経系により支配されている[3)]．腸管神経系は食道から肛門までの消化管壁の内部にネットワークを構築し，縦走筋と輪走筋との間に位置する筋層間神経叢 (Auerbach's plexus; myenteric plexus) と粘膜下組織に位置する粘膜下神経叢 (Meissner's plexus; submucosal plexus) からなる．この腸管神経系の特徴として，局所的に自律機能を制御することのできる複雑な神経回路網を有している．すなわち，消化管は中枢神経系を介さずに，様々な物理的・化学的変化を検出し，その情報を統合し，出力を消化管平滑筋や内分泌細胞や外分泌腺を含む粘膜上皮などの各種効果器へ伝えて消化管機能を制御することができる．交感神経系や副交感神経系はこの自律的制御を修飾しているのみである．実際，ヒルシュスプリング病のような先天的に直腸と大腸の腸管神経叢が欠損している患者では，大腸運動はうまく機能しない．

FGIDsでは消化管の痛みの伝達経路の過敏化，自律神経系および腸管神経系の機能不全が関与している可能性が考えられる．

機能性ディスペプシア (FD, functional dyspepsia)

慢性的な胃の痛みや胃のもたれ，吐き気などが認められるが，上部消化管において潰瘍や炎症などの病理的な変化が見られない場合，FDが疑われる．FDは消化器の病気の中ではごくありふれたものでもあり，健康診断受診者の11から17%，また胃の症状が主訴である受診者の約半分はFDが疑われる[4]．胃潰瘍や十二指腸潰瘍が上部消化管診療の全盛であった頃には，内視鏡検査などで所見が認められなかったため，FDは，神経性胃炎やストレス性胃炎として言われていた可能性がある．FDは，食後のもたれ感や早期飽満感が強い食後愁訴症候群 (PDS, postprandial distress syndrome) と，胃の痛みを主症状とする心窩部痛症候群 (EPS, epigastric pain syndrome) に分類され，病悩期間は国際的な診断基準であるRome Ⅳ基準により6ヵ月以上前から症状があり，最近3ヵ月間活動性であると定義されている．

FDの病態は複雑であり，諸々の原因が複雑に関係して症状を引き起こしていると考えられている．特に関与が強いものとして，胃の運動機能の異常や知覚過敏，胃酸過多などが考えられている．FD患者では，胃適応性弛緩の異常もしくは十二指腸への排出異常といった運動機能の障害が認められ，胃の貯留機能と排出機能の協調が上手いこと働いていない．胃適応性弛緩の異常は，胃の上部が拡張しないためわずかの食事で満腹感を感じやすく，また，強酸性の環境を維持できないためタンパク質の消化不良を引き起こして胃もたれを生じせしめる．さらには，酸性の消化物が容易に十二指腸に入ってしまうため，吐き気や腹痛を誘発する．十二指腸への排出機能が害される場合は，胃の中に食べ物がとどまっている時間が長くなり，胃もたれを生じる．逆に，胃から十二指腸への排出速度が速くなることで腹痛が生じる場合もある．また，FD患者では胃壁の刺激に対する閾値の低下，すなわち知覚過敏の状態が認められる．内視鏡を用いたバルーン検査では，健常者が感じない程度のバルーン圧でもFD患者では不快感や膨満感を感じる．知覚過敏状態では，少量の食べ物が胃に入り胃の内圧がわずかに上昇しても早期の膨満感がもたらされる．また胃や十二指腸において，胃酸に対して過敏に灼熱感や痛みを感じ得る．

FDの病因

FDを惹起する要因として遺伝的素因や社会生活環境，食生活，過去の腸管感染症，胃の変形，ヘリコバクター・ピロリ感染が考えられている．遺伝的な素因に関してはC線維における神経伝達に関係するNav1.8や侵害受容体であるTRPV1，プロスタグランディン合成酵素の一つであるCOX1など，消化管の運動や胃酸分泌よりはむしろ，炎症や知覚受容に関与する遺伝子の多型が認められる．また，不安やストレスなどによる心因的な因子もFDを発症する要因の一つとしてあげられる[5]．ストレスは，FDだけではなく，多くの消化器疾患の発症，悪化，再発に関連すると考えられており，齧歯類を用いた研究では，ストレスが胃や結腸の平滑筋収縮の促進や結腸の痛覚過敏を誘発することが報告されている．さらに，腸管感染の既往とその免疫記憶もFD発症の重要な因子であることが示唆されている[6]．カンピロバクターやランブル鞭毛虫の集団感染の後にFDの発症リスクが上昇したとの報告があり，また，腸管感染の経歴を持つFD患者の胃粘膜や十二指腸粘膜の生検標本においてマクロファージや好酸球，マスト細胞などの免疫細胞の増加が認められた[7]．これらの報告より，腸管への感染による十二指腸粘膜や胃粘膜での免疫細胞の浸潤は，その後も残存し，それらの細胞がFD発症に関与する可能性がある．FDは様々な病態を示す症候群であることから，おそらくこれらの要因が複合的にFDの発症に寄与すると考えられる．

FDの治療

FDの治療は症状を改善させることが治療目標となり，消化管の運動障害や胃酸過多の改善を目的として胃酸分泌抑制薬，消化管機能改善薬，ピロリ菌除菌療法，抗不安薬，漢方薬などが使用されてる．

胃酸分泌抑制薬としてH2 受容体拮抗薬と，より抑制効果が強いプロトンポンプ阻害薬 (PPI) が用いられている．しかしながら，PPIに用量依存的な治療効果がみとめられず，また，逆流性食道炎とは違い，PPIとH2受容体拮抗薬の治療効果に明確な差が認められなかった[8]．これらのことより，FDに対する胃酸分泌抑制の効果には今後のさらなる検討が必要であると考えられる．

消化管機能改善薬として，日本ではコリンエステラーゼ阻害剤のアコチアミドのみが保険適応を有する．しかしながら，FD患者の40%弱しか胃排出能低下が認められないこと[9]や，糖尿病性胃麻痺などの胃排出遅延症例において有効性が報告されているエリスロマイシン誘導体であるモチリン受容体刺激薬を用いた臨床試験で，FD患者には効果が認められなかったこと[10]から，消化管運動能の改善とFD症状の改善との関連性には一部結びつかない点が認められる．

他に注目されている薬剤としては，グレリン受容体アゴニストのレラモレリン，セロトニン作動薬ベルセトラグおよびプルカロプリド，制吐剤アプレピタントなどがあり，研究が進められている．

FD動物モデル

FDの病態の理解および新しい治療法の開発のため，様々な動物モデルが作成されて用いられている．理想的な動物モデルは，ヒトのFDの病態を模倣したものだが，現実的には困難である．従って，FDの主要な病態である胃内容物排出遅延や胃知覚過敏，胃運動調節障害，心理的苦痛に焦点があてられることが多い．

FDモデルの一つとして，各種アゴニストおよびアンタゴニストの投与モデルが用いられているが，これらは薬剤による消化管の運動機能障害を利用した一過性のモデルである[11]．アドレナリン受容体アゴニストやムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬，ドパミン受容体アゴニスト，セロトニン受容体アゴニストなどが用いられており，主に胃内容排出の遅延を含む運動機能障害を一過性に引き起こす．また，その他の薬剤としては，抗悪性腫瘍剤のシスプラチンやコルチコトロピン放出因子 (CRF) が用いられる．シスプラチンは副作用として，胃内容排出の遅延や吐き気や嘔吐などの胃腸障害が認められるが，その副作用をFDの胃運動障害を模倣した状態として用いている．しかしながら，肝臓や腎臓などにも重篤な副作

用を引き起こす問題がある．CRFはストレスに反応して分泌される下垂体ホルモンであり，消化管の運動障害と関連するという報告がある．CRFの静注により，胃内容排出の遅延が認められている．これら薬剤投与モデルは治療薬候補の薬効を調べることに用いられることが多い．

慢性的なFDモデルとしてはストレス負荷や消化管に炎症を惹起するモデルが用いられる[11]．心理的および生理学的ストレスは，消化管の運動および胃内容排出を抑制することが示唆されている．実際に，動物に慢性的なストレスを与えることにより，CRFや副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) などのストレス関連ホルモンやグレリン，カテコールアミンの分泌が促進され，その結果，消化管の運動障害が引き起こされることが報告されている．ストレスとしては，1日に1回，円筒形で換気の良いステンレス製のチューブに60分間または90分間拘束することを連続7日間行う拘束ストレスや，連続7日間，1日4回，1回につき30分間動物の尻尾をスポンジ鉗子で遠位に固定するテールクランプ，慢性の軽度の予測不可能な刺激を3週間与えるCMUSなどが用いられている．また，新生仔期の母仔体分離も，新生仔が成体への発育後において消化管の運動障害をひきおこすことから，多くの研究で使用されている．薬剤としてはトリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) もしくはヨードアセトアミドを用いて慢性FDモデルを作製できる．TNBSをげっ歯類の遠位結腸に投与することにより慢性的な炎症が誘発されることから，大腸炎のモデルとして使用されている．生後10日目にTNBSを投与し，その後，生後6～8週間において胃の過敏症，胃排出遅延，うつ病様行動など，FDの複数の病理学的特徴を示す．このモデルの問題点としては，TNBSの毒性による新生仔の死亡率が4.1％と高いことが挙げられる．ヨードアセトアミドの胃への投与は，胃上皮の一時的な脱落を引き起こし，胃の感覚過敏および運動機能の障害とともに，軽度の胃炎を引き起こすことが報告されている．生後初期の新生仔へのヨードアセトアミドの投与は，成獣において胃の著しい病理学的変化を伴わない，持続する胃の知覚過敏および運動機能障害を引き起こす．これら慢性FDモデルはその発症メカニズムおよび治療の研究に用いられる．

動物モデルからみたFD発症メカニズム

消化管ホルモンは上部消化管の機能や中枢を介して空腹感や満腹感，さらに食事の摂取量にも関わっている．FDでは食欲不振を伴うことが多いことから，消化管ホルモンの一つであるグレリンが注目されている[12]．グレリンは視床下部弓状核の神経細胞に働いて食欲を亢進させるとともに，迷走神経終末のグレリン受容体に作用して胃の運動を促進する．FD患者の血漿グレリン濃度を調べた報告では，健康な対象と比較して，減少，変化なしもしくは増加と一定の結果を得られていない．しかしながら，血漿グレリン濃度は機能性消化不良の症状スコアと相関していることも報告されている[13]．FD患者ではないが，グレリン/成長ホルモン分泌促進因子受容体のペプチドアゴニストであるRelamorelinを糖尿病性胃不全麻痺の患者に投与したところ，嘔吐や吐き気，腹痛，腹部膨満，早期満腹感の症状がプラセボと比較して改善がみられている[14]．また，ラットにモルヒネを投与した胃運動機能不全モデルにRelamorelinを処置したところ，胃排出能の亢進が認められている[15]．さらに，TNBS誘導性腸炎に対して，体重減少や生存率の改善だけでなく炎症性サイトカインの減少などがみられたことから，抗炎症作用を介した効果も期待できる．また，FDに用いられる漢方薬の一つとして六君子湯があるが，シスプラチン投与によるFDモデルラットに六君子湯を投与すると，食欲改善およびグレリン分泌の促進が認められた[16]．六君子湯は，グレリンの増加を介して，食欲を亢進させるとともに胃運動を促進することによって 上部消化管の機能異常を改善する可能性が考えられる．これらのことから，グレリンシグナルの異常がFDに関与している可能性が示唆される．

また，我々は，ラットを，周囲に水を張った台に1時間留置するという水回避ストレス (WA-S, water avoidance stress) を10日間，繰り返し処置することにより，胃の知覚過敏が誘発されることを見出した[17]．これらラットには胃粘膜において明らかな病理学的な所見は認められないことから，このモデルがFDの適切な動物モデルとして用いることができると考える．胃の痛覚は，胃内のバルーン伸長に対する僧帽筋の反応を測定することにより評価した (図1)[18]．この方法は，ラテックスバルーンを胃内に留置した後，バルーンを膨らませて圧を加えたときの内臓運動反射による僧帽筋の収縮を筋電図で測ることにより，胃の痛みの強さを測定している．バルーンの膨張圧に比例して，僧帽筋の収縮の増強が認められ，胃の痛みの強さを僧帽筋の収縮の強さで測定できる．WA-Sを10日間処置したストレス群では，偽ストレス群のラットと比較して，60mmHgのバルーン圧の刺激を加えた時に有意に僧帽筋の反応の増強が認められたことから，胃の知覚過敏が惹起されていることが推察できる．しかしながら，胃内容物の十二指腸への排出速度を，非溶解性のペレットを用いたアッセイで検討すると，WA-S処置群と偽ストレス群では差が認められなかった．げっ歯類では急性ストレスにさらされると胃内容物の排出に遅れが認められるが，同じストレスに繰り返しさらされると通常の状態に戻ってしまうことが報告されている[19]ことから，このFDモデルラットでは胃の運動異常の病態は反映できない可能性がある．では，どのようなメカニズムで胃の知覚過敏が誘発されているのか，各種阻害剤を投与して検討したところ，副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF, cortictropin releasing factor) の受容体の一つであるCRH受容体2に対する拮抗薬のastressin 2Bの投与により，用量依存的に胃の知覚過敏が抑制された (図2)．すなわち，繰り返しのWA-Sによる慢性的なストレスがCRH受容体2のシグナルを活性化し，その結果，胃の知覚過敏が誘発されている可能性があり，CRH受容体2はFDの有効な治療標的になりうると考える．

他の疾患でみられる胃腸障害

FD以外にも胃不全麻痺がみられる疾患として糖尿病 (DM, diabetes mellitus) がある．DMの患者数の増加は日本だけではなく，世界的な問題であり，その有病率は2040年までに6億4200万人 (成人10人に1人) に増加する

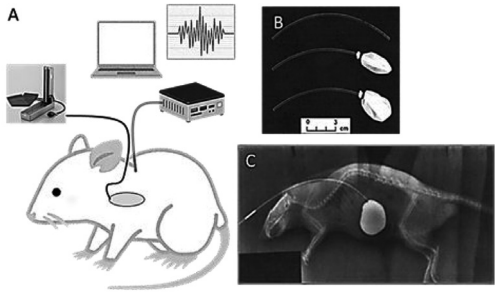

図1. 胃痛覚の測定
A：ラテックスバルーンを胃内に留置した後，圧を加えてバルーンを膨らませる．ラットの内臓運動反射に伴う僧帽筋の収縮を筋電図で測定する．バルーンの伸長圧に比例して，僧帽筋の収縮の増強が認められ，胃の痛みの強さを僧帽筋の収縮の強さで測定できる．B:バルーン．圧に比例して拡張する．C：レントゲン図．胃の内部にバルーンが留置されている．

と予測されている[20]．DM患者の約半数が合併症のひとつである末梢神経障害を患っており，消化器系の症状では胃や腸管の運動異常や悪心，嘔吐，腹痛などがみられることがある．そのなかでも胃の排出障害は1型糖尿病患者の50％，2型糖尿病患者の30％にみられると報告されており[21, 22]，嘔気，腹部膨満感などの不快な症状をきたし摂食量を不安定にするだけでなく，食後の一過性低血糖や遷延性高血糖の原因ともなりうる．また，腹痛がみられることから，FDと同じく胃の知覚過敏が疑われる．1型糖尿病患者において胃へのバルーン刺激に対する反応が健常者と比較して増加していることが報告されている[23, 24]が，そのメカニズムは不明である．

我々は，ストレプトゾシン (STZ) 誘発性DMモデルラットを用いて，糖尿病性胃障害の誘発および胃痛覚過敏のメカニズムとして，単球遊走因子1 (MCP-1) の受容体であるCCケモカイン受容体(CCR2) の関与について報告している[25]．DMモデルラットは，STZ 45 mg/kgの単回投与にて作製した．STZは膵臓のβ細胞を壊死させることによりインスリン分泌を低下させる．STZ投与ラットは投与2週間目以降に高血糖をきたし，また皮膚の機械的な痛覚過敏を示したことから，合併症の一つである末梢神経障害を呈していると考えられる．このDMモデルラットを用いて，胃内容物の排出速度と胃の痛覚を検討したところ，STZ投与ラットでは投与後2週間目において，対照群と比較して胃内容物排出の有意な亢進が認められた．また，バルーン伸展による内臓運動反射で胃の痛覚の評価したところ，STZ投与2週間目以降で内臓運動反射が亢進し，胃の痛覚過敏が認められた．従って，STZ誘発性DMモデルラットは糖尿病性胃障害を反映していると考えられる．この胃の痛覚過敏は，ケモカインの一つであるMCP-1の受容体であるCCR2受容体拮抗薬INCB3344の投与により用量依存的に抑制された (図3)．これらの結果は，STZ誘発性DMモデルラットにおいて糖尿病性胃障害が認められ，胃の痛覚過敏には感覚神経におけるCCR2シグナルの活性化が関与していることを示唆している．CCR2シグナルは糖尿病性胃障害に対しての有望な治療標的であると考える．

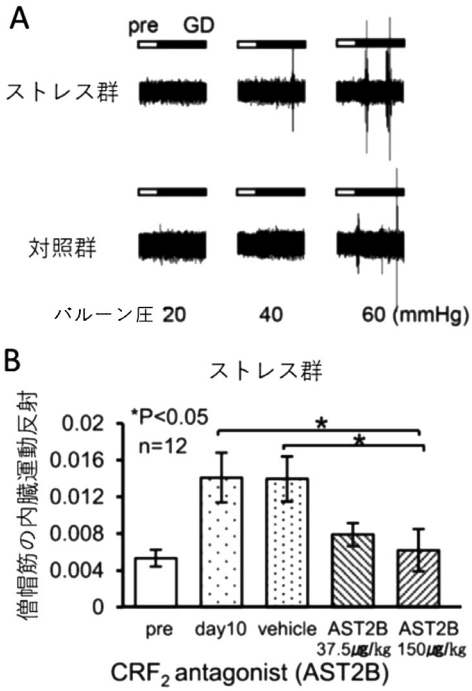

図2. FDモデルラットにおける胃痛覚過敏
A：FDモデルラットでは，バルーン伸展刺激に対する反応性が増大していることから，胃の痛覚過敏の状態であると考えられる．B：痛覚過敏は，CRF受容体2型の拮抗薬の投与により抑制された．
Biochem Biophys Res Commun 519: 797-802, 2019より改変

結　　語

FDをはじめとしたFGIDsには様々な病因が関与していることから，その症状は複雑であり，そのためすべてのFD患者に有効な方法は今のところ開発されていない．最近，あらたな研究の領域として，腸内細菌叢の異常や胃や腸粘膜の微細な炎症，腸管神経系の機能異常などにも焦点があてられてきている．また，新しい運動促進薬(アコチアミド，レラモレリン)，制吐薬，疼痛に対する三環式薬剤を含む向精神薬，幽門を標的とする治療法など，新しい治療アプローチが期待されている．FGIDsの発症メカニズムを解明することにより，新たな治療薬・治療法の開発の発展が望まれる．

謝　　辞

本総説執筆にあたりご指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系機能解剖学 尾崎紀之教授に深謝いたします．また，執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の杉山和久教授ならびに関係者の方々に厚くお礼申し上げます．

参　考　文　献

1）Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to Treatment of functional GI disorders. Gastroenterology 131: 1925-1942, 2006
2）Rodriguez E, Sakurai K, Xu J, Chen Y, Toda K, Zhao S, Han BX, Ryu D, Yin H, Liedtke W, Wang F. A craniofacial-specific monosynaptic circuit enables heightened affective pain. Nat Neurosci 20: 1734-1743, 2017
3）Furness J. B. The enteric Nervous System. Blackwell,

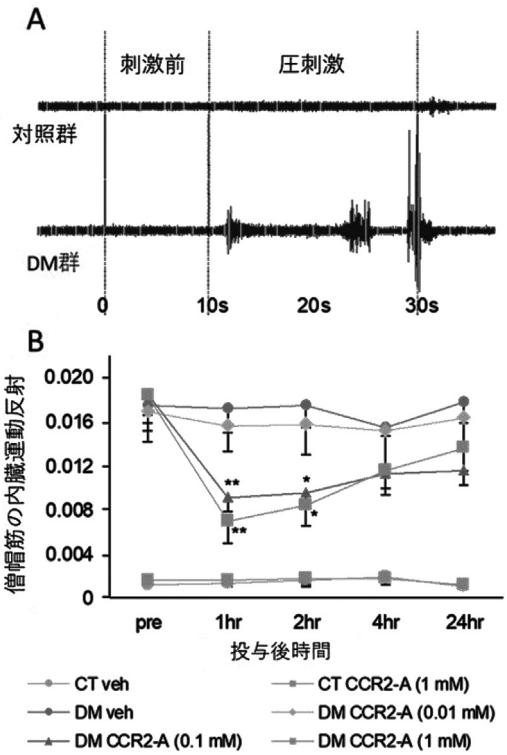

図3. DMモデルラットにおける胃痛覚過敏
A：DMモデルラットでは，通常反応しない低いバルーン圧でも反応が認められる．B：痛覚過敏はCCR2拮抗薬の投与により，濃度依存的に抑制された．
Mol Pain 14: 1744806917751322, 2018より改変

Oxford pp.32-33, 2006.
4）機能性消化管疾患診療ガイドライン2014－機能性ディスペプシア (Functional Dyspepsia) 日本消化器病学会
5）Liu S, Hagiwara SI, Bhargava A. Early-life adversity, epigenetics, and visceral hypersensitivity. Neurogastroenterol Motil 29;e13170, 2017
6）Ford AC, Thabane M, Collins SM, Moayyedi P, Garg AX, Clark WF, Marshall JK. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery : a cohort study. Gastroenterology 138: 1727-1736, 2010
7）Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K, Iwakiri K, Itoh T, Sakamoto C. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 105: 1835-1842, 2010.
8）Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev CD001960, 2006
9）Talley NJ, Locke GR 3rd, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, Rojavin MA, Tack J. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. Gut 55: 933-939, 2006
10) Talley N, Verlinden M, Snape W, et al : Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying : a randomized double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 14 ; 1653-1661: 2000
11) Ye Y, Wang XR, Zheng Y, Yang JW, Yang NN, Shi GX, Liu CZ. Choosing an Animal Model for the Study of Functional Dyspepsia. Can J Gastroenterol Hepatol 2018: 1531958, 2018
12) Gallas S, Fetissov SO. Ghrelin, appetite and gastric electrical stimulation. Peptides 32: 2283-2289, 2011
13) Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, Irako T, Yokode M, Kangawa K, Nakai Y, Nakai Y. Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients. Scand J Gastroenterol 40: 648-653, 2005.
14) Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Stoner E, Noonan P, Gottesdiener K, Smith SA, Vella A, Zinsmeister AR. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Diabetes Care 36: 41-48, 2013
15) Van der Ploeg L, Laken H, Sharma S, Datta R, Halem H, Dong J, Touvay C, Teillot M, Noonan P, Tartaglia L, Stoner L, Henderson B, Gottesdiener K, Culler M. Preclinical gastrointestinal prokinetic efficacy and endocrine effects of the ghrelin mimetic RM-131. Life Sci 109: 20-29, 2014
16) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, Asaka M. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatininduced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. Gastroenterology 134: 2004-2013, 2008
17) Kozakai Y, Hori K, Aye-Mon A, Okuda H, Harada SI, Hayashi K, Ozaki N. The role of peripheral corticotropin-releasing factor signaling in a rat model of stress-induced gastric hyperalgesia. Biochem Biophys Res Commun 519: 797-802, 2019
18) Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, Gebhart GF. Models of gastric hyperalgesia in the rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283: G666-76, 2002
19) Bülbül M, Sinen O, Gemici B, İzgüt-Uysal VN. Opposite effects of central oxytocin and arginine vasopressin on changes in gastric motor function induced by chronic stress. Peptides 87: 1-11, 2017
20) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. 2015, https: //www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html
21) Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. Scand J Gastroenterol 26: 673-684, 1991
22) Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM, Chatterton BE, Shearman DJ. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 32: 151-159, 1989
23) Samsom, M, Salet, GA, Roelofs, JM. Compliance of the proximal stomach and dyspeptic symptoms in patients with type I diabetes mellitus. Dig Dis Sci 40: 2037–2042, 1995
24) Rayner, CK, Verhagen, MA, Hebbard, GS. Proximal gastric compliance and perception of distension in type 1 diabetes mellitus: effects of hyperglycemia. Am J Gastroenterol 95: 1175–1183, 2000
25) Aye-Mon A, Hori K, Kozakai Y, Nakagawa T, Hiraga S, Nakamura T, Shiraishi Y, Okuda H, Ozaki N. CCR2 upregulation in DRG neurons plays a crucial role in gastric hyperalgesia associated with diabetic gastropathy. Mol Pain 14: 1744806917751322, 2018