

「動物モデルを用いた内臓痛メカニズムの解析」

Basic mechanisms of visceral pain

尾崎 紀之

名古屋大学大学院医学系研究科機能形態学講座機能組織学分野

【目的】内臓の痛みは、疾患に伴って頻度が高く臨床的に重要であるが、対象が深部にありアプローチが難しく適切な動物モデルが無かったこともあり、メカニズムの解明は遅れている。本セミナーでは内臓痛とくに胃の痛みを受容伝達するメカニズムや、実験的胃潰瘍、機能性胃腸症の動物モデルにおける痛覚過敏のメカニズムを解析した結果を報告する。

【材料と方法】胃の痛みを定量化するためにラットの胃をバルーン伸展したときの行動を筋電図の変化として記録した。胃の知覚神経の活動を調べるため、迷走神経、大内臓神経より単一神経記録、Na⁺チャンネルの記録を行った。胃における神経線維の分布、胃や知覚神経におけるメディエーターの発現を免疫組織学的に調べた。また実験的胃潰瘍やストレスによる胃の痛覚の変化を調べ、各種拮抗薬や中和抗体の効果を行動薬理的に調べた。

【結果】バルーン伸展による筋電図の変化はバルーンの圧に伴って増大した。単一神経記録より、胃の知覚神経は炎症性メディエーターや、神経成長因子(NGF)で感作されることがわかった。胃潰瘍では胃の痛覚過敏が見られ、潰瘍の組織にはNGFが発現し、潰瘍周辺部で神経線維が増加した。NGFの中和抗体は、胃潰瘍における痛覚過敏を抑えた。またストレスにより胃の痛覚は亢進し、CRF(副腎皮質刺激ホルモン放出因子)やASIC(酸感受性イオンチャンネル)の拮抗薬で抑制された。

【結論】胃潰瘍における胃の痛覚過敏の発現にはNGFが重要な役割を果たしていると考えられる。またストレスによる胃の痛覚の亢進にはCRFやASICの関与が示唆された。

参考文献

- Bielefeldt K, Ozaki N, Gebhart GF, Role of nerve growth factor in modulation of gastric afferent neurons in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 284(3):G499-507, 2003
- Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, Gebhart GF, Models of gastric hyperalgesia in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 283(3): G666-676, 2002
- Ozaki N, Gebhart GF, Characterization of mechanosensitive splanchnic nerve afferent fibers innervating the rat stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 281(6): G1449-1459, 2001
- Ozaki N, Sengupta JN, Gebhart GF, Mechanosensitive properties of gastric vagal afferent fibers in the rat. *J Neurophysiol*, 82(5): 2210-2220, 1999