



Title	胃食道逆流症の消化管運動低下と加齢におけるストレス時摂食低下に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	名畑, 美和
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	乙第6895号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53960
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Miwa_Nahata_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 名 畑 美 和

学 位 論 文 題 名

胃食道逆流症の消化管運動低下と加齢におけるストレス時摂食低下に関する研究

現代はストレス社会とも呼ばれるほど社会にストレスが蔓延している。消化管はストレス感受性が高い組織であり、ストレスによって胃の痛みなどの不快な症状や炎症などが生じる場合もある。胃食道逆流症（GERD）や機能性ディスペプシア（FD）の病態には多因子が関与しており、症状のオーバーラップもあることから、GERDやFDの診断や治療を難しくさせているという現状がある。これらの疾患患者は、高齢化や食生活の欧米化、診断の進歩などによって増加の傾向があり、病態のメカニズム解明と適切な治療法の確立が必要である。

これまでの多くのストレス研究の成果から、ストレス応答には脳が重要な役割を果たしていることが明らかになってきたが、このストレス応答はうつなどの精神疾患や加齢などによって異常な反応を示すことが知られている。現代のストレス社会では不安障害やうつ病などストレス関連疾患は増加しつつあり、また、これら疾患に伴う食欲不振は栄養不良や衰弱、病死に結びつく大きな問題となっている。高齢化が進む今、高齢者の精神的ストレスによる食欲不振のメカニズムは未だ十分に解明されておらず、課題として残されている。

このように、わが国においてはストレスに関連する疾患は増加の一途をたどっているが、その発症には様々な因子が複雑に関与しており、真の原因は未だ明らかになっていない。病態のメカニズムを解明することは適切な治療法を確立するうえで必須と考えられる。そこで本研究は、ストレスに関連する疾患として 1) GERD の消化管機能障害、ならびに、2) ストレスによる高齢者の摂食障害の二つを取り上げ、これらのメカニズム解明を目的として動物モデルを用いた検討を行った。

【第一部 胃食道逆流症モデルにおける基礎的研究】

GERD は、胃酸やその他の胃内容物が食道へ逆流することによって、胸やけ、呑酸等の諸症状を呈する疾患である。GERD 治療の第一選択薬は胃酸の分泌を抑制するプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるが、PPI 難治性 GERD が存在し、治療に難渋している。一方、グレリンは食欲亢進や消化管運動亢進を来す orexigenic hormone であるが、GERD における役割は十分に明確にされていない。第 1 章では、GERD における消化管運動障害の原因を明らかにすることを目的とし、GERD モデルラットにおけるグレリンの関与を明確にした。さらに、グレリン受容体増強作用が知られる六君子湯を投与し、GERD ラットの消化管運動低下に及ぼす影響について検討した。

GERD ラットを用いた解析から、GERD 惹起後に摂餌量ならびに固体胃排出能が顕著に低下することが判明した。また、GERD ラットの胃前庭部の運動は sham ラットと比較して有意に低下したが、十二指腸の運動は変化が見られないことから、GERD ラットの胃前庭部運動の低下が胃排出遅延の一因であることが示唆された。GERD ラットでは摂餌量や胃排出能が低下していたにもかかわらず、食欲亢進や消化管運動亢進作用を示すグレリンの血中濃度が有意に増加していたこと

から、GERD ラットはグレリン抵抗性であることが推察された。そこで、GERD ラットにグレリンを静脈内投与し、その反応性を検討したところ、sham ラットへのグレリン投与は、血中成長ホルモン濃度、胃排出能、摂餌量、胃前庭部および十二指腸運動を有意に亢進させたが、GERD ラットへのグレリン投与では、これらのパラメーターに対する亢進作用が減弱または認められなかった。この結果から、GERD ラットの消化管運動障害にはグレリン感受性の低下が関与していることが示唆された。一方、GERD ラットへの六君子湯投与は、胃前庭部の運動を亢進させ、さらにグレリンとの併用投与によって、胃前庭部と十二指腸における運動ならびに胃排出能を顕著に亢進させた。以上の結果から、GERD ラットの消化管運動障害にはグレリンシグナル伝達障害が関与していることが示唆され、さらに、低下したグレリン反応性を高めることによって、GERD における消化管機能低下を改善させる可能性が示唆された。

第 2 章では、GERD ラットにおける摂餌量低下のメカニズムについて検討を行った。GERD ラットの血漿グレリン濃度が GERD 惹起後から持続的に増加していたにも関わらず摂食量や体重は低下しており、さらにグレリンを反復投与しても摂食量や体重の低下を抑制しなかった。GERD ラットでは視床下部の NPY および AgRP の mRNA 発現は有意な増加が認められたが、MCH および orexin の mRNA 発現には変化が認められなかった。これらの結果から、GERD ラットでは末梢グレリンによる摂食亢進シグナルは視床下部弓状核まで伝達されているが、その下流にある外側野の MCH ニューロンおよび orexin ニューロンの活性化が抑制されているために摂食低下に繋がったことが示唆され、GERD ラットにおいて、グレリンシグナル伝達障害が摂食低下に寄与していることを明らかにした。

【第二部 加齢マウスにおける基礎的研究】

高齢者では近親者との別離や死別など社会的な環境変化がうつ病などの精神疾患を伴い重篤な食欲不振となる場合があり、現代の高齢化社会においては、これら疾患を治療することは非常に重要なことである。セロトニン 2C (5-HT_{2C}) 受容体は、視床下部弓状核の POMC ニューロン上および室傍核の CRF ニューロン上に発現しており、不安の増大や摂食低下に関与することが知られている。第 3 章では、高齢者の環境変化による食欲不振の原因を明らかにすることを目的とし、新奇環境ストレスを負荷した加齢 (aged) マウスにおける 5-HT_{2C} 受容体の役割について検証を行った。

Aged マウスの新奇環境暴露 (群飼育から個別飼育ケージへの移動) は、持続的なストレスホルモンの分泌増加および顕著な摂食低下を来し、これらには 5-HT_{2C} 受容体を介したシグナルの過剰な活性化が関与していることを明らかにした。さらにそのメカニズムとして、視床下部室傍核に存在する CRF ニューロン上の 5-HT_{2C} 受容体の機能亢進が関与していること、および aged マウスにおける新奇環境下の摂食低下やストレスホルモン分泌増加は 5-HT_{2C} 受容体拮抗薬によって抑制されることを明らかにした。これらの結果は、高齢者のストレス下における摂食調節機構の解明に役立つ重要な結果であると考えられる。

以上、本研究では、ストレスに関連する疾患として GERD の消化管機能障害、ならびにストレスによる高齢者の摂食障害について、その病態と発生機構の一端を明らかにした。本研究で得られた知見は、これらの疾患の新たな治療アプローチとして有用な情報を提供するものと考えられる。