

氏 名（本籍）	なが 長	お 尾	むね 宗	のり 紀
学 位 の 種 類	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 2 2 4 号			
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 7 年 3 月 2 5 日			
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当			
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 医 科 学 専 攻			
学 位 論 文 題 目	交 感 神 經 $\alpha_2$ 受 容 体 に よ る 結 腸 運 動 ・ 排 便 の 制 御 機 構 － $\alpha_2$ 受 容 体 拮 抗 剤 yohimbine の 結 腸 運 動 ・ 排 便 誘 発 作 用 の 検 討 －			

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 佐 々 木	巖	教 授 本 郷 道 夫
	教 授 福 土	審	

# 論文内容要旨

## 背景と目的

消化管運動異常が関与している疾患・病態は数多く存在するが、中でも代表的なものは便秘・下痢である。大腸運動の低下が便秘，亢進が下痢の発症に関与していることは容易に想像がつくが，特に排便時には中部結腸から直腸へと速い速度で伝播する，波高の高い独特の伝播性収縮 (giant migrating contractions, GMCs) が出現し，下痢時にはこの GMCs が頻発することが報告されている。従って，この GMCs を制御することが下痢治療剤の開発につながり，逆にこの GMCs を誘発できれば今までとは全く違った機序の下剤，あるいは排便誘発剤の開発につながる可能性がある。

消化管運動の制御には神経や消化管ホルモン等のさまざまな要素が複雑に関与しているが，中でも交感神経系の  $\alpha_2$  受容体が結腸運動の制御に関与していることが知られている。 $\alpha_2$  受容体の拮抗剤の一つである yohimbine は，ヒトで結腸内容物の移動に関与しているとされる high amplitude propagating contractions を誘発し，結腸の tone を上昇させるが，実際の回腸-結腸運動や排便に対する効果，およびその作用機序については不明な点が多い。

意識下でのイヌの結腸には2種類の収縮波が認められることが知られている。1つは，基線の tonic な上昇に phasic な収縮が interpose した colonic motor complexes (CMCs) と呼ばれる収縮波形である。ほとんどの CMCs は近位結腸に起こり，比較的遅い速度 (4 cm/min) で遠位結腸へと伝播することから，CMCs は結腸内容物をゆるやかに遠位結腸へと移動させる役割があると考えられている。もう1つの収縮は前述の GMCs であり，伝播速度が CMCs よりも極めて速く (60 cm/min)，波高も高い収縮である。GMCs が遠位結腸まで伝播したときに排便が起こるため，GMCs は内容物の急速な移動と密接に関与していると考えられている。しかし，この GMCs の詳細なメカニズムについてはよく知られていない。

yohimbine の回・結腸運動，排便に及ぼす効果とそのメカニズム，yohimbine による結腸運動亢進における外来性神経と腸内容物の役割を検討することを目的に以下の研究を行った。

## 方 法

雌雄のビーグル犬を用い，消化管の輪状筋収縮が測定できるように strain gauge force transducer を消化管8カ所 (結腸5カ所，回腸2カ所，十二指腸1カ所) に縫着・固定し，正常対照群とした。yohimbine 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg を one shot で静脈内投与し，消化管運動に対する影響を検討した。また，yohimbine 投与時に認められた消化管運動亢進作用の作用機序を検討するため，atropine, hexamethonium, ondansetron, FK 224, naloxone の存在下における yohimbine の消化管運動に対する影響を検討した。また，結腸への外来性神経

を切離・遮断した外来性神経切離群（除神経群）と、結腸を isolate した結腸 loop 群を作製し、除神経群と結腸 loop 群においては、yohimbine 単独の消化管運動に対する影響を検討した。

## 結 果

yohimbine の静脈内投与は、回腸・結腸に GMCs を高頻度に誘発した。さらに結腸の GMCs が遠位結腸に伝播した場合には排便が認められた。yohimbine は GMCs の出現、特に排便を placebo control に比べて有意に増加させたが、結腸 GMCs の出現・排便回数と yohimbine の用量には関連性がないものと思われた。yohimbine 投与後の回・結腸運動の変化を motility index でみると、C4 以外の部位に関しては用量依存性に motility index の増加が認められたが、C4 と回腸では、用量依存性は認められなかった。atropine と hexamethonium は、単独投与で回結腸運動を抑制し、yohimbine 0.5, 3 mg/kg の静脈内投与を行っても消化管運動亢進作用は全く認められず、GMCs や排便の出現も見られなかった。ondansetron, FK 224, naloxone の単独投与は、消化管運動に特定の効果を示さなかった。また、yohimbine の回・結腸運動亢進効果にも明らかな影響を認めなかった。atropine, hexamethonium により結腸運動は placebo control に比べて有意に低下し、そこへ yohimbine を投与しても motility index は亢進しなかった。ondansetron, FK 224, naloxone の存在下での yohimbine 投与後の回・結腸運動における motility index は、placebo control に比較し明らかな変化を認めなかった。除神経群においては、正常対照群と同様に全ての用量で placebo に比較して有意に結腸の GMCs を誘発したが、明らかな排便誘発効果は認められなかった。また、C3 と C4 に関しては用量依存性に motility index の増加が認められた。結腸 loop 群においては、yohimbine の静脈内投与は、主として結腸に GMCs ではなく CMCs を誘発した。ときに GMCs も誘発されたが、結腸 GMCs 誘発の頻度は placebo に比べて有意差はなく、yohimbine の排便誘発効果も明らかではなかった。yohimbine 投与後の回・結腸運動の変化を motility index でみると、C3 と C4 に関しては用量依存性に motility index の増加が認められた。

## 結 語

交感神経系の  $\alpha_2$  受容体は、アセチルコリンの放出をコントロールして GMCs と排便を制御していることが示され、GMCs の制御には腸管神経上の、排便の制御には中枢神経上の  $\alpha_2$  受容体が関与していると考えられた。また、GMCs の発現には結腸内容物の存在が重要と思われた。このような交感神経  $\alpha_2$  受容体を介した GMCs と排便の誘発効果は、新しい機序の下剤の開発につながる可能性を有している。

## 審査結果の要旨

高齢化社会を迎え、いわゆる寝たきりの高齢者の排便処理は介護上大きな問題である。投与しやすく効く速効型の下剤は、寝たきり高齢者におけるいわゆる「計画排便」を現実化できる可能性がある。本論文は、イヌ結腸運動および排便に関する結腸運動にかかわる $\alpha_2$ 受容体を介した神経系制御機序に関する基礎的研究であり、将来的に $\alpha_2$ 受容体を介した、全く新しい機序による速効型の下剤の開発につながることを目的としたものである。

排便時においては、中部結腸から直腸へと速い速度で伝播する、波高の高い独特の伝播性収縮 (giant migrating contractions, GMCs) が出現し、下痢時にはこの GMCs が頻発することが報告されており、この GMCs は内容物の急速な移動と密接に関与していると考えられているが、この GMCs の詳細なメカニズムについてはよく知られていない。今回の研究では、 $\alpha_2$ 受容体拮抗剤である yohimbine の投与によって GMCs と排便が高頻度に誘発された。また、抗コリン剤である atropine と hexamethonium の存在下では、yohimbine の効果が完全に抑制され、yohimbine の効果発現にはアセチルコリンを介した機序が重要であることが示された。Yohimbine の結腸運動亢進効果に対する外来性神経の役割を検討する目的で行った除神経群における実験では、結腸に分布する外来性神経を切離・除去しても yohimbine の効果は抑制されず、yohimbine の効果発現には末梢における $\alpha_2$ 受容体が重要であることが示された。また、yohimbine の結腸運動亢進効果に対する結腸内容物の役割を検討する目的で行った結腸 loop 群における実験では、yohimbine の投与によって結腸内容物の存在しない結腸 loop には GMCs ではなく、別の伝播性収縮 (colonic motor complexes, CMCs) が誘発され、yohimbine の投与による GMCs 出現には結腸内容物の存在が重要であることが示された。以上は腸管内容物の存在下に腸管神経系が関与する反応であることが考えられる成績であり、過去に同様の内容を検討した報告はなく、新知見と考えられる。一方でその臨床応用に向けては、yohimbine の中枢作用など解決すべき問題もまだ多く、さらなる工夫が必要と考えられる。

近年の寝たきり高齢者の増加に伴い排便処理は介護上大きな問題となりつつあり、速効型の下剤は介護者の負担軽減、医療資源の節約という観点から非常に有用と考えられる。本論文は腸管運動における $\alpha_2$ 受容体の作用と GMCs について検討し、過去にない全く新しい機序による速効型の下剤の開発につながる研究であると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。