



カプサイシン誘起胃アルカリ分泌の調節機序

Mechanisms underlying capsaicin-induced gastric HCO_3^- secretion in rats

栗飯原永太郎 ・ 加藤 伸一 ・ 竹内 孝治
(Eitaro Aihara) (Shinichi Kato) (Koji Takeuchi)

京都薬科大学薬物治療学教室



はじめに

胃・十二指腸上皮細胞から分泌される重炭酸イオン(アルカリ)は、粘液ゲル層におけるpH勾配の形成および管腔内での中和を介して、胃で分泌される酸の攻撃から粘膜を保護するものと考えられている。このような粘膜防御におけるアルカリ分泌の重要性は、粘膜酸性化によりこの過程が著明に促進されることから理解される¹⁾。アルカリ分泌は神経性、体液性およびパラクリン性に調節されており、局所レベルでは内因性プロスタグランジン(PGs)、一酸化窒素(NO)および血管作動性腸管ペプチドなどの神経性ペプチドの関与が明らかとなっている。ところで、カプサイシン感受性知覚神経の選択的刺激薬であるカプサイシンもアルカリ分泌を刺激することが知られているが²⁾³⁾、その詳細な機序については明らかとなっていない。本研究では、カプサイシンの胃アルカリ分泌に対する促進作用の機序について、粘膜酸性化の場合と比較検討した。



実験材料および方法

1. 実験動物

実験動物は、雄性Sprague-Dawley系ラット(220~260g)、またはC57BL/6マウス(25~30g)の野生型(WT)および各種PG受容体欠損マウス[EP1(-/-)、EP3(-/-)、IP(-/-)]を、18

時間絶食後に使用した。

2. 胃アルカリ分泌の測定

ウレタン麻酔下にラットまたはマウスの上部を正中線切開した後、胃を露呈し幽門を結紮した。前胃部より大弯に沿って切開した胃をex-vivoチェンバーに装着し、100%O₂で通気した生理食塩水を灌流した。胃アルカリ分泌は、その灌流液をpH-stat法を用いて終点pH7.0まで2 mM塩酸を滴下することにより連続的に測定した。カプサイシンおよび200mM塩酸(粘膜酸性化)は、チェンバー内に10分間適用した。インドメタシン(5 mg/kg)およびL-NAME(非選択的NOS阻害薬)(20mg/kg)は、それぞれ30分および3時間前に皮下投与した。TRPV1(transient receptor potential vanilloid type 1)拮抗薬カプサゼピン(2.5mg/mL)はチェンバー内に適用した。知覚神経麻痺は、実験実施2週間前にカプサイシン(計100mg/kg)を連続3日間皮下投与することにより行った。なおすべての実験は、オメプラゾール(60mg/kg)の腹腔内投与により内因性の酸分泌を完全に阻害した条件下で行った。



結果および考察

アルカリ分泌は、胃・十二指腸における酸に対する粘膜防御において重要な役割を演じており、事実、この過程は粘膜酸性化により著明に促進することが知られている¹⁾。アルカリ分泌は知覚神

経をはじめ、内因性PGsやNOにより調節されており、特に局所においてはPGE₂が最も重要であると考えられている。カプサイシンの管腔内適用によっても胃・十二指腸アルカリ分泌を増大させることが報告されている²⁾³⁾。本研究においても、胃アルカリ分泌が粘膜酸性化により著明に促進し、またカプサイシンの管腔内適用によっても用量依存的に増大し、さらにこれらの反応がインドメタシン、L-NAMEおよび知覚神経麻痺によって有意に抑制されることを確認した。

TRPV1は、カプサイシンの受容体として同定され、酸や熱に対しても高い感受性を有することが知られている。さらに、TRPV1のカプサイシン結合部位は細胞内にあり、酸感受性部位は細胞外に位置していることが報告されている⁴⁾。本研究において、カプサイシンのアルカリ分泌促進作用はカプサゼピンによって抑制されたことから、知覚神経およびTRPV1を介したものであると考えられる。しかし、粘膜酸性化によるアルカリ分泌反応は知覚神経麻痺により抑制されたものの、カプサゼピンによっては抑制されず、機序の詳細においてはカプサイシンによる促進反応とは異なることが示唆された。同様な結果は、カプサイシンおよび酸の逆拡散により誘起される知覚神経を介した胃粘膜血流の増大反応においても報告されており⁵⁾、知覚神経の活性化には刺激の種類によって異なる機序の存在する可能性が示唆されている。実際、TRPV1以外にも酸感受性の侵害受容に参与するイオンチャネルが知覚神経上に存在している。なかでも、酸感受性イオンチャネルは知覚神経のA β 繊維に多く存在しており、炎症痛や痛覚過敏など、酸刺激に対する反応と関連することが推察されている。粘膜酸性化によるアルカリ分泌反応も知覚神経依存であるものの、おそらくTRPV1以外のイオンチャネルが関与しているものと考えられる。

ところで、内因性PGsはアルカリ分泌の局所調節においてきわめて重要であり、本研究において

も粘膜酸性化およびカプサイシンによるアルカリ分泌増大はインドメタシンの前処置により著明に抑制された。興味あることに、粘膜酸性化は胃粘膜PGE₂含量を増大させたが、カプサイシンはPGL₂の代謝物である6-keto PGF_{1 α} 含量を増大させた。アルカリ分泌とPGE(EP)受容体の関連性については、胃においてはEP1受容体、また十二指腸においてはEP3/EP4受容体の関与が報告されている⁶⁾。本研究においても、粘膜酸性化によるアルカリ分泌増大はEP3(-/-)およびIP(-/-)マウスではWTマウスと同様に観察されたものの、EP1(-/-)マウスでは観察されず、この反応がEP1受容体を介して生じることが確認された。一方、カプサイシンによるアルカリ分泌増大はIP(-/-)マウスで消失したことから、この反応にはPGL₂/IP受容体の存在が必須であることが明らかとなった。もちろん、粘膜酸性化やカプサイシンによって誘起されるアルカリ分泌反応はマウスにおいてもインドメタシンによって著明に抑制されている。

カプサイシンや粘膜酸性化によるアルカリ分泌の増大はL-NAMEでも抑制されたことから、これらの反応に内因性NOの関与が示唆される。カプサイシン感受性知覚神経の活性化によりカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)/NOの遊離が促進されることが知られている。また、NO供与体の適用により胃アルカリ分泌が増大すること、さらにNOは、一部、PG産生を介してアルカリ分泌を促進することなども報告されている⁷⁾。おそらく、PGに加えてNOもカプサイシン誘起胃アルカリ分泌において重要なメディエーターであることが推察される。



結 論

カプサイシンおよび粘膜酸性化による胃アルカリ分泌の増大は、十二指腸の場合と同様に、知覚神経、PG、NOを介していることが判明した。し

かし、カプサイシンによる知覚神経活性化はTRPV1を介して生じるが、粘膜酸性化の場合にはカプサイゼピン結合部位と異なる部位を介して知覚神経を活性化させることが示唆された。さらに、酸誘起胃アルカリ分泌の増大はEP1受容体によって仲介されるが、カプサイシン誘起アルカリ分泌の増大にはPGL₂/IP受容体の存在が必須であることが判明した。

文 献

- 1) Flemstrom G, Garner A : Gastroduodenal HCO₃⁻ transport ; characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. *Am J Physiol* **242** : G183-G193, 1982
- 2) Takeuchi K, Tachibana K, Ueshima K, et al : Stimulation by capsaicin of gastric alkaline secretion in anesthetized rats. *Jpn J Pharmacol* **59** : 151-157, 1992
- 3) Kagawa S, Aoi M, Kubo Y, et al : Stimulation by capsaicin of deodenal HCO₃⁻ secretion via afferent neurons and vanilloid receptors in rats ; comparison with acid-induced HCO₃⁻ response. *Dig Dis Sci* **48** : 1850-1856, 2003
- 4) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al : The capsaicin receptor ; a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389** : 816-824, 1997
- 5) Tashima K, Nakashima M, Kagawa S, et al : Gastric hyperemic response induced by acid back-diffusion in rat stomachs following barrier disruption —relation to vanilloid type-1 receptors. *Med Sci Monit* **8** : BR157-BR163, 2002
- 6) Takeuchi K, Yagi K, Kato S, et al : Roles of prostaglandin E-receptor subtypes in gastric and duodenal bicarbonate secretion. *Gastroenterology* **113** : 1553-1559, 1997
- 7) Aihara E, Sasaki Y, Ise F, et al : Distinct mechanisms of acid-induced HCO₃⁻ secretion in normal and slightly permeable stomachs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **291** : G464-G471, 2006