



# 胃排出遅延モデルにおけるグレリン動態

—ラット近位十二指腸狭窄モデルによる検討—

*Ghrelin dynamics in rats with delayed gastric emptying*

岩崎 栄典<sup>\*1</sup>・鈴木 秀和<sup>\*1</sup>・正岡 建洋<sup>\*2</sup>・鈴木 祥子<sup>\*1</sup>  
(Eisuke Iwasaki) (Hidekazu Suzuki) (Tatsuhiro Masaoka) (Sachiko Suzuki)

高橋 哲史<sup>\*1</sup>・西澤 俊宏<sup>\*1</sup>・齋藤 義正<sup>\*1</sup>・菅井恵津子<sup>\*1</sup>  
(Tetsufumi Takahashi)(Toshihiro Nishizawa) (Yoshimasa Saito) (Etsuko Sugai)

細田 洋司<sup>\*3</sup>・寒川 賢治<sup>\*3</sup>・日比 紀文<sup>\*1</sup>  
(Hiroshi Hosoda) (Kenji Kangawa) (Toshifumi Hibi)

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)<sup>\*1</sup>

永寿総合病院消化器科<sup>\*2</sup>

国立循環器病センター研究所生化学部<sup>\*3</sup>



## 背景

機能的胃腸症(functional dyspepsia ; FD), 特に胃もたれを主訴とする食後愁訴症候群(Rome III基準)において, 胃排出遅延は重要な病態の1つと考えられている<sup>1)</sup>. 胃排出は胃内容物, 自律神経, 消化管ホルモンであるグレリン・モチリンなどが協調作用することで調節されている。われわれは, 以前より上部消化管疾患とグレリン動態について注目しており, FD患者, 特にRome II基準での運動不全型FD患者において, 血漿グレリン値が高値となることを報告した<sup>2)</sup>。また, Tschopらは<sup>13</sup>C呼気試験法を用いて, 胃排出遅延と空腹時血漿グレリン値が相関することを報告している<sup>3)</sup>。また, GHS(growth hormone secretagogues)受容体は胃で発現しており, 特に神経線維, カハールの筋間神経叢で強く発現していることが報告されている<sup>4)</sup>。さらに, 迷走神経下神経節(nodose ganglia)内のGHS受容体のmRNA(messenger RNA)発現が食事や照明による日内リズムで変動することが報告されている<sup>5)</sup>。今回われわれは,

胃排出遅延を惹起させたラットモデルを作製し, 胃排出異常時のグレリン動態, および胃内でのGHS受容体発現を詳細に検討した。



## 方法

7週齢SDラットを18時間禁食後, ペントバルビタールナトリウム麻酔下に開腹した。胃排出遅延を起こさせるために十二指腸近位部に18フレンチのネラトンカテーテルを巻きつけることにより機械的な狭窄を作製した(図1)。対照群には開腹のみのシャム手術を行った。この胃排出遅延群と1日1回給餌で, 食餌量を一致させた対照群とともに2週間飼育した。24時間禁食後, 動物実験モデルの有用性を確認するために胃排出能をそれぞれフェノールレッド法で定量化した。空腹時血漿グレリン, 胃内グレリン濃度をラジオイムノアッセイ(RIA)にて測定した。プレプログレリンmRNA発現は定量的RT-PCR法で検討した。胃組織は抗グレリン抗体を用いた免疫組織化学を行い, 陽性細胞率を測定した。また, 胃におけるGHS受容体mRNA発現についても検討した。

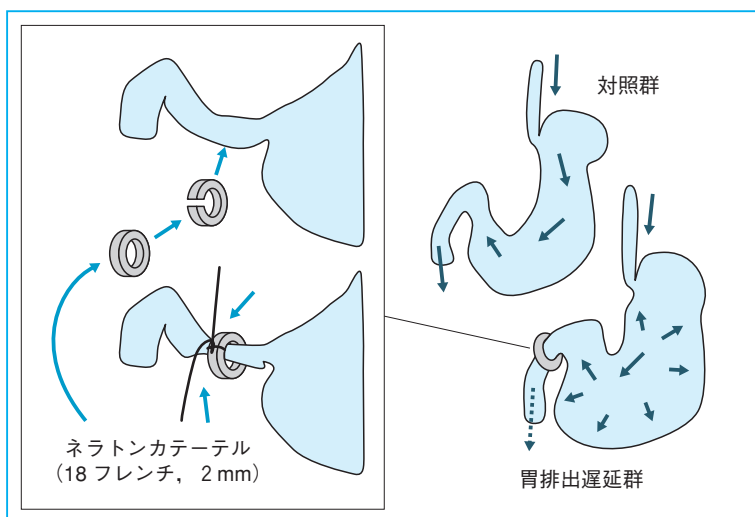


図1. 胃排出遅延モデルの作製方法

ラットを開腹し、十二指腸を露出し、周囲の血管に十分注意しながら、十二指腸近位部に18フレンチのネラトンカテーテルに割を入れたものを巻きつけ、5-0ナイロン糸で固定して閉腹した。



## 結果および考察

対照群、胃排出遅延群ともに生存率は92.4%であった。また、食餌量を一定としたため、両群間で体重差を認めなかった。胃排出遅延群では対照群に比べて胃排出率は有意に低下した( $p < 0.05$ )。以上のように生存率が高く、今回の手術処置により空腹時の胃排出遅延が有意に低下しており、本モデルは、機械的な胃排出遅延を引き起こす有用なモデルであることが確認された。

胃排出遅延群で、血漿総グレリン濃度、活性型グレリン濃度は増加し( $p < 0.01$ )、胃内総グレリン含有量、活性型グレリン含有量は減少した( $p < 0.05$ )。また、プレプログレリンmRNA発現は上昇し、グレリン陽性細胞数の増加も認めた。

グレリンの血中半減期は約15~30分と短く、空腹時には胃粘膜内A-like細胞に含有されているグレリンが血漿中に分泌され、胃内含有量が低下し血漿中濃度が上昇する<sup>6)7)</sup>。今回は手術後2週間で、空腹によるグレリン分泌亢進状態よりも、さらに分泌が亢進していることが確認された。また、粘膜内の細胞数が増加し、mRNA発現も上昇して

いることから、グレリンの産生も上昇した。その一方でGHS受容体発現は有意に減少し、GHS受容体の感受性が低下している可能性が示唆された。



## 結語

胃排出遅延が空腹時のグレリン分泌と産生を亢進させることから、胃排出遅延に対する代償的な反応と考えられた。また、GHS受容体の発現が減少していたことから、GHS受容体の感受性の低下、あるいはグレリン抵抗性も関与していることが示唆された。

## 文 献

- 1) Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T : Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* **41** : 513-523, 2006
- 2) Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, et al : Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* **24**(Suppl.4) : 120-126, 2006
- 3) Tschoop M, Wawarta R, Riepl RL, et al : Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* **24** : RC19-21, 2001

- 4) Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, et al : Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience* **120** : 443-453, 2003
- 5) Sato M, Nakahara K, Miyazato M, et al : Regulation of GH secretagogue receptor gene expression in the rat nodose ganglion. *J Endocrinol* **194** : 41-46, 2007
- 6) Akamizu T, Takaya K, Irako T, et al : Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* **150** : 447-455, 2004
- 7) Hosoda H, Kangawa K : The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regul Pept* 2007 Jul 31 (Epub ahead of print)