



ラット胃拡張刺激による酸分泌の増大における内因性一酸化窒素(NO)の役割

Role of endogenous nitric oxide(NO) in regulation of acid secretion in response to stomach distension in rats

伊藤 泰行・加藤 伸一・天ヶ瀬紀久子・竹内 孝治
(Yasuyuki Ito) (Shinichi Kato) (Kikuko Amagase) (Koji Takeuchi)

京都薬科大学病態薬科学系薬物治療学分野



はじめに

生理学的条件下における胃酸分泌は、主として胃拡張などの物理的的刺激と食餌成分中に含まれるアミノ酸などの化学的的刺激により調節を受けている。胃拡張刺激による酸分泌増大反応は迷走神経、カプサイシン感受性知覚神経を介した神経反射であることが知られている¹⁾。一方、一酸化窒素(NO)は消化管において粘膜血流²⁾、酸分泌³⁾、あるいは消化管運動⁴⁾の調節に関与することが知られており、迷走神経性に遊離されるだけでなく⁵⁾、知覚神経における神経伝達ペプチドも一部NOを介して作用を発揮することから⁶⁾、胃拡張刺激による酸分泌増大反応もまた内因性NOにより修飾を受けている可能性が推察される。

本研究では、胃拡張刺激により誘起される酸分泌の増大機序、ならびにこの反応における内因性NOの役割について検討した。



実験材料および方法

1. 実験動物

雄性Sprague-Dawley系ラット(200~230g)を18時間絶食後に使用した。

2. 胃拡張刺激による酸分泌の測定

ラットをウレタン麻酔下に上腹部を正中切開し、胃および十二指腸を露呈し、食道部を結紮した。十二指腸起始部より急性フィストラを胃内に挿入し、幽門部で結紮し固定した。基礎酸分泌は1mL生理食塩水、また胃拡張刺激は2~10mL生理食塩水を胃内に注入することにより誘起し、1時間ごとに胃内容を交換した。胃酸分泌量は回収した胃内容を自動滴定装置を用いて終点pH7.0まで100mM水酸化ナトリウム(NaOH)で滴定することにより測定した。ファモチジン(100mg/kg)、CCK-2受容体拮抗薬であるYM022(3mg/kg)、硫酸アトロピン(1mg/kg)およびオメプラゾール(60mg/kg)は実験開始1時間前に腹腔内に投与した。また、NO合成酵素阻害薬であるN^G-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME, 10mg/kg)は胃拡張誘起10分前に静脈内投与した。知覚神経麻痺は、実験2週間前にカプサイシン(計100mg/kg)を連続3日間皮下投与して作製した。

3. 胃管腔内ヒスタミンおよび窒素酸化物(NOx)遊離量の測定

上述の方法により回収した胃内容液中のヒスタミン含量は酵素免疫法(ヒスタミンEIAキット)により、またNOx含量はGriess法により測定した。



結果および考察

胃拡張は食物摂取に伴う生理的な反応であり、その際、酸分泌が増大することは古くから知られている¹⁾。本研究でも胃拡張により酸分泌が増大し、この反応が容量依存的であることを確認した。また、硫酸アトロピン投与、迷走神経切断および知覚神経麻痺ラットにおいて、胃拡張誘起の酸分泌増大が有意に減弱した。すなわち、胃壁の張力変化を感受する過程にカプサイシン感受性求心性神経が関与しており、その結果、遠心性に迷走神経-コリン作動性神経が活性化されることにより酸分泌反応が生じるものと推察される。また、胃拡張誘起の酸分泌がオメプラゾール、ファモチジンによりほぼ完全に抑制されたことから、胃粘膜局所レベルでは内因性ヒスタミンが関与しているものと考えられる。これに対して、CCK-2受容体拮抗薬であるYM022の投与は胃拡張刺激による酸分泌の増大に対してはなんら影響を及ぼさなかったことから、少なくともこの反応に内因性ガストリンは関与していないものと考えられる。以上より、胃拡張誘起の酸分泌反応は主としてカプサイシン感受性知覚神経を求心路とし、迷走神経-コリン作動性神経を介して生じるものであり、末梢では内因性ヒスタミンが関与しているものと推察される。

興味深いことに、NO合成酵素阻害薬であるL-NAMEの前処置は胃拡張刺激による酸分泌の増大を著明に増強した。筆者らは以前、NOは胃酸分泌に対して抑制的に作用することを報告している⁷⁾。したがって、この結果は胃拡張により酸分泌が促進した条件下では、おそらく迷走神経性に内因性NOの産生も増大しており、NOが酸分泌に対して抑制的に作用しているものと考えられる。実際、胃拡張により胃管腔内NO_x遊離量が有意に増大することを観察した。

迷走神経性の酸分泌反応の一部は腸クロム親和

性様(enterochromaffin like cell; ECL)細胞からの内因性ヒスタミン遊離によることが報告されている⁸⁾。また、筆者らはNOによる胃酸分泌抑制作用はECL細胞からのヒスタミン遊離阻害によることを報告している⁷⁾。本研究において、胃拡張刺激により迷走神経性にヒスタミン遊離が増大すること、またL-NAMEの前投与がこのヒスタミン遊離の増大をさらに増強することを観察した。これらの結果より、胃拡張刺激により迷走神経性に遊離されたNOはECL細胞からのヒスタミン遊離を抑制することにより酸分泌に対して抑制的に作用しているものと推察される。



結 論

胃拡張刺激による酸分泌の増大は胃壁の張力変化を発端にカプサイシン感受性神経を求心路とし、また迷走神経-コリン作動性神経を遠心路として生じるものであり、末梢ではECL細胞からのヒスタミン遊離が関与するものと推察される。このような条件下では、迷走神経性にNOが遊離され、ECL細胞からのヒスタミン遊離抑制を介して酸分泌に対して抑制的に作用しているものと推察される。

文 献

- 1) Johnson LR : Regulation of gastric secretion. *in* Gastrointestinal Physiology, ed by Johnson LR. St.Louis, The C.V. Mosby Company, pp 62-69, 1997
- 2) Pique JM, Esplugues JV, Whittle BJ, et al : The vasodilator role of endogenous nitric oxide in the rat gastric microcirculation. *Eur J Pharmacol* **174** : 293-296, 1989
- 3) Barrachina D, Calatayud S, Esplugues J, et al : Nitric oxide donors preferentially inhibit neuronally mediated rat gastric acid secretion. *Eur J Pharmacol* **262** : 181-183, 1994
- 4) Lefebvre RA, Hasrat J, Gobert A, et al : Influence of N^G-nitro-L-arginine methyl ester

- on vagally induced gastric relaxation in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* **105** : 315-320, 1992
- 5) Tanaka T, Guth P, Taché Y, et al : Role of nitric oxide in gastric hyperemia induced by central vagal stimulation. *Am J Physiol* **264** : G280-284, 1993
 - 6) Whittle BJ, Lopez-Belmonte J, Moncada S, et al : Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide ; interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat. *Br J Pharmacol* **99** : 607-611, 1990
 - 7) Kato S, Kitamura M, Korolikiewicz RP, et al : Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats ; effects of NO donors and NO synthase inhibitor. *Br J Pharmacol* **123** : 839-846, 1998
 - 8) Richardson CT : Effect of H₂-receptor antagonists on gastric acid secretion and serum gastrin concentration ; a review. *Gastroenterology* **74** : 366-370, 1978