



# ラット胃の伸展刺激によるERK1/2の活性化

*Activation of ERK in sensory neurons after noxious gastric distension and its involvement in acute visceral pain in rats*

櫻井 淳<sup>\*1\*2</sup> ・ 小畑 浩一<sup>\*2</sup> ・ 近藤 隆<sup>\*1\*2</sup> ・ 野口 光一<sup>\*2</sup>  
(Jun Sakurai) (Koichi Obata) (Takashi Kondo) (Koichi Noguchi)

三輪 洋人<sup>\*1</sup>  
(Hiroto Miwa)

兵庫医科大学内科学(上部消化管科)<sup>\*1</sup>  
兵庫医科大学解剖学講座(神経科学部門)<sup>\*2</sup>



## 背景と目的

機能性胃腸症(functional dyspepsia; FD)は、消化管に器質的疾患を認めないものの、胃痛、腹部不快感、腹部膨満感、食後早期の満腹感、食欲低下、嘔気、嘔吐、胸焼けなどの上部消化器症状が持続的・断続的に認められる疾患である。FDの発症には胃排出遅延、胃受容弛緩反応の異常、胃酸分泌異常、消化管知覚過敏や心理的要因などが複雑に関与するものと考えられている。FDの臨床症状はさまざまであるものの、胃受容弛緩の不全に基づく膨満感や内臓知覚過敏など、それらの多くは知覚神経系の異常に起因することが考えられる。胃の知覚は一般的に、脊髄神経系を介する経路と、迷走神経系を介する経路とが考えられているが、この2つの異なる経路における働きの違いなど、内臓知覚神経系の研究は体性感覚系のそれと比較して非常に少なく、いまだその詳細については明らかではない。

一方、MAPK(mitogen-activated protein kinase)の一員であるextracellular signal-regulated kinase 1/2(ERK1/2)は、細胞内情報伝達に関与し、その活性化が脊髄後根神経節(dorsal root ganglion; DRG)や脊髄後角などで認められ、痛みの発生やそれに伴う変化に重要であるとされ

る<sup>1)2)</sup>。本研究では、まず、胃に伸展刺激を加えることにより、DRGおよび迷走下神経節(nodose ganglion; NG)においてERK1/2の活性化が生じるかどうかについて検討し、次に、僧帽筋の筋電図を指標にして<sup>3)</sup>、ERK1/2の活性化と伸展刺激に伴う痛みとの間に関連性があるかどうか、さらに、内臓知覚における脊髄神経系と迷走神経系の役割の相違について検討した。



## 方法

雄性SDラット(190~260g)を用いた。最近、胃の刺激に対する疼痛関連動作の指標として僧帽筋の筋電図が有用であるとされている<sup>3)4)</sup>。そこで胃内にバルーンを留置した後、浅麻酔下でバルーン内に液体を注入し、各内圧(0, 20, 40, 60, 80, 100mmHg)によって誘発される僧帽筋での筋電図を記録した。また、各内圧(0, 40, 60, 80, 100mmHg)で胃への伸展刺激を加えた2分後に、Th9, 10のDRG、およびNGを摘出し、ERK1/2活性化の指標であるリン酸化ERK1/2に対するポリクローナル抗体を用いた免疫染色を施行した。さらに、さまざまな受容体(TRPV1, ASIC3)との二重染色を行い、ERK1/2の活性化がどのような受容体を有するニューロンで生じているのかを検討した。過去の報告では、化学的刺激に対する侵

害受容には迷走神経系が、機械的刺激に対する侵害受容には脊髄神経系が関与していると推測されている<sup>4)</sup>。そこで内臓神経切除、または迷走神経切除を行ったモデルラットを作製し、手術後7日目に、内圧100mmHgで胃への伸展刺激を加え、誘発される僧帽筋の筋電図を測定した。さらに、ERK1/2活性化阻害剤(U0126)を髄腔内投与し、疼痛関連動作(僧帽筋の筋電図)とDRGにおけるERK1/2活性化との関連を検討した。



## 結果

われわれはラットの胃に侵害性伸展刺激(60, 80, 100mmHg)を加えると、DRGおよびNGにおいてERK1/2の活性化が誘導されることを見出した<sup>5)</sup>。リン酸化ERK1/2陽性細胞は圧依存的に増加し、これは筋電図の変化と相関していた。また、侵害性伸展刺激によるERK1/2のリン酸化は2分がピークであり、DRGおよびNGともに、TRPV1, ASIC3陽性の小型ニューロンを中心に活性化していることがわかった。DRGだけではなく、NGにおいてもERK1/2の活性化がみられることを考えると、機械的刺激による侵害受容に迷走神経系も関与している可能性が考えられた。しかし、過去の報告と同様<sup>4)</sup>、内臓神経切除によって侵害性伸展刺激(100mmHg)に伴う疼痛関連動作は有意に減弱したが、迷走神経切除では明らかな変化は認められなかった。実際に、ERK1/2活性化阻害剤であるU0126を髄腔内投与すると、侵害性伸展刺激(100mmHg)に伴う疼痛関連動作は著明に減弱し、DRGにおけるリン酸化ERK1/2陽性細胞数は有意に減少していた。



## 考察

臨床におけるFDの診断および治療はいまだに確立されていないが、患者数は年々増加の一途をたどっている。一方、この数年間で内臓痛モデル

を含め、さまざまな動物モデルを用いて一次知覚神経節や脊髄後角における蛋白あるいは遺伝子発現レベルでの変化が報告されるようになった。また遺伝子操作を用いたノックアウトマウスの解析などより、一次知覚ニューロンに特異的に発現する受容体に関しての新しい知見が次々と得られている。しかし、消化管特有の侵害受容体の感作機構(痛みの局在がはっきりしないことや関連痛が存在することなど)や、機械的侵害受容器と痛みとの関連など、内臓痛だけではなく、体性痛も含めて多くの課題を有しているのも事実である。内臓知覚における脊髄神経系と迷走神経系の役割の相違についてはさらなる検討を要するものの、われわれの知見は急性内臓痛発生のメカニズムには脊髄ニューロンだけではなく、一次知覚ニューロンにおけるERK1/2の活性化も重要な役割を担っていること、さらに多種多様の侵害刺激に対して反応する一次知覚ニューロンの活性化を細胞内情報伝達分子の動態より解析できる可能性を示唆している<sup>5)</sup>。



## 結語

DRGニューロンにおけるERK1/2の活性化が、胃の伸展刺激により発現する疼痛に関与している可能性が示唆された。

## 文献

- 1) Dai Y, Iwata K, Fukuoka T, et al : Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in primary afferent neurons by noxious stimuli and its involvement in peripheral sensitization. *J Neurosci* **22** : 7737-7745, 2002
- 2) Ji RR, Baba H, Brenner GJ, et al : Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci* **2** : 1114-1119, 1999
- 3) Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, et al : Models of gastric hyperalgesia in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **283** :

- G666-676, 2002
- 4) Lamb K, Kang YM, Gebhart GF, et al : Gastric inflammation triggers hypersensitivity to acid in awake rats. *Gastroenterology* **125** : 1410-1418, 2003
  - 5) Sakurai J, Obata K, Ozaki N, et al : Activation of ERK in sensory neurons after noxious gastric distension and its involvement in acute visceral pain in rats. *Gastroenterology* : 2008 (in press)