



# Streptozotocin誘発糖尿病ラットの 下部消化管運動におけるセロトニン受容体の 発現についての検討

*Examination of serotonin receptor expression in the lower gastrointestinal tract of streptozotocin-induced diabetic rats*

加藤 真吾・落合 光子・屋嘉比康治  
(Shingo Kato) (Mitsuko Ochiai) (Koji Yakabi)

埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科



## はじめに

消化管における運動・分泌において、セロトニン作動神経系は重要な役割を占める。消化管に携わる神経分布としては、粘膜下層におけるマイスナーの粘膜下神経叢および固有筋層に分布するアウエルバッハの筋間神経叢を主体として、無数の神経線維により消化管はコントロールされている。その作動物質の1つであるセロトニンは消化管に豊富に存在し、消化管には全身の約90%にも及ぶセロトニンが存在する。セロトニン受容体は中枢神経系および末梢神経系に存在し、現在までに報告されている消化管神経に存在するセロトニン受容体は大きく5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub>までの7種類の受容体に分類される<sup>1)</sup>。また、サブタイプの違いから、現在までに14種類のサブタイプが報告されている。消化管に存在し、消化管運動に関与する受容体として5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>が挙げられる。過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)の病態としてこれらのセロトニン作動神経系の異常が報告されている<sup>2)</sup>。

糖尿病性神経障害は糖尿病を患う患者にとって重要で、日常生活に支障をきたす重大な合併症の1つである。糖尿病患者では胃運動麻痺や慢性の便秘・下痢に悩まされる患者が多い。しかしな

がら、その原因については明らかにされていないのが現状である。今回、われわれはその原因を探るべく、streptozotocin誘発糖尿病ラットを用いて、セロトニン受容体に着目して検討した。



## 方法

8週齢雄性SDラットに対し、streptozotocinを1週間隔で2回、70mg/kgの濃度で腹腔内投与した。コントロールラットには生理食塩水を腹腔内投与した。8週目にラットをと殺し、回盲部より口側3cmの部位の回腸および上行結腸を採取した。その一部をホルマリン溶液に固定し、残りをRNA採取に用いた。パラフィンブロックより4μmの切片を作成し、抗5-HT<sub>4</sub>抗体を4℃ overnightにて反応させた。また、RNAをRNeasy Mini Kit(Qiagen)を用いて抽出したのち、1.5μgのRNAを逆転写させ、5-HT<sub>3A</sub>、5-HT<sub>3B</sub>、5-HT<sub>4</sub>、n-nitric oxide synthase(n-Nos)の4種類のプライマーを用いて、real time PCR法を用いて、RT-PCR法を施行した。



## 結果

糖尿病ラットでは著明な上行結腸の拡張を認めた。また、セロトニン受容体のうち、5-HT<sub>4</sub>の発

現を検討したところ、粘膜下層の神経叢および筋間神経叢に強い発現を認めたが、コントロールラットと糖尿病ラットでは、その発現に有意な差は認められなかった。また、RT-PCR法を用いた結果では5-HT<sub>3A</sub>、5-HT<sub>4</sub>の発現は、コントロールおよび糖尿病ラットの間では有意な差は認められなかったが、5-HT<sub>3B</sub>およびn-Nosの発現はコントロールラットに比べ、糖尿病ラットで有意な低下を認めた。



## 結 語

Streptozotocin誘発糖尿病ラットの下部消化管の腸管運動異常の原因として、n-Nosの発現低下

が考えられた。また、セロトニン受容体の発現に関しては、5-HT<sub>3B</sub>の低下が認められたが、5-HT<sub>4</sub>の発現には差がなく、糖尿病性の腸管運動異常の治療薬として、5-HT<sub>4</sub>作動薬などが、治療薬となる可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Kitson SL : 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor ligands. *Curr Pharm Des* **13** : 2621-2637, 2007
- 2) Greenwood-van Meerveld B : Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* **19** (Suppl.2) : 13-18, 2007