

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 大橋 雅津代

論文題目： 過敏性腸症候群モデル動物における内臓痛覚過敏に関する研究

過敏性腸症候群(IBS)は、機能的消化管障害の 1 つに分類され、便秘異常と慢性的な腹痛(内臓知覚過敏)を伴う疾患である。IBS は症状により、便秘型、下痢型、交互型の3つに分類される。薬物治療は、患者が呈する消化管運動異常を緩和するのみで対症療法が主なものであり、医療満足度が極めて低く、内臓痛治療に焦点を当てた病態解析と治療薬の開発は急務となっている。そこで、本研究では、ハプテンの TNBS を用い、IBS 症状を呈するモデル動物の作出し、その病態を解析するとともに IBS 治療薬の探索研究における有用性を明らかにすることを目的とし、以下の3点に着目して解析した。

1. TNBS 誘発腸炎を利用した IBS モデル動物の作成
2. IBS モデルラットの内臓痛覚過敏における肥満細胞の関与
3. IBS 内臓痛治療薬の創出の可能性

第1章 TNBS 誘発腸炎を利用した IBS モデル動物の作成

近位結腸の TNBS を処置により、遠位結腸において5日から14日目伸展刺激に対する痛覚過敏が観察された。この遠位結腸の痛覚過敏は、投与後7日目において最も顕著であり、全ての TNBS 処置ラットは 35 mmHg 以下の伸展刺激により特徴的な痛み行動を示した。

TNBS 腸炎による炎症反応は、直接暴露された近位結腸に留まり、遠位結腸では何ら器質的変化は観察されなかった。さらに、遠位結腸の痛覚過敏に対し抗炎症薬は無効であったことから、炎症性疼痛ではない可能性が示唆された。

TNBS 処置ラットにおいて、35 mmHg の伸展刺激を加えた際の脳活性を測定すると、擬似オペラットと比べて、視床および第一次体性感覚野に局在する有意な活性増加が認められた。この活性増加は中枢性鎮痛薬のモルヒネの投与により完全に消失し、このとき内臓痛閾値をも完全に回復させた。

以上のことから、近位結腸の TNBS 腸炎は、距離の離れた遠位結腸の痛覚過敏を

生じさせ、その部位では器質的変化を伴わないことが明らかになった。この痛覚過敏は、視床および第一次体性感覚野の脳活性増加を伴い、中枢性鎮痛薬のモルヒネにより消失した。従って、TNBS で誘発した結腸痛覚過敏は脳-腸相関を呈する IBS 病態モデルとして有用であると考えられた。

第2章 IBS モデルラットの臓痛覚過敏における肥満細胞の関与

TNBS 処置ラット(7 日目)において、痛覚過敏が生じている遠位結腸では、トルイジンブルー染色陽性の粘膜型肥満細胞数(MMC)が有意に増加し、擬似オペ群と比べて1.5 倍であった。MMC の特異的マーカーの RMCP-2 の遊離量を測定したところ、腸管重量あたりの RMCP-2 遊離量は約 3 倍であった。さらに、TNBS により生じる痛覚過敏は、肥満細胞膜安定化剤のドキサントラゾールを前処置によって用量依存的に有意に阻害された。

肥満細胞と結腸痛覚過敏に関係をさらに解析するために、肥満細胞欠損ラット(Ws/Ws)を用いて TNBS 処置を行い痛覚過敏の形成について検討した。平常時の臓痛閾値および近位結腸の TNBS 腸炎は肥満細胞の欠損により影響を受けなかったが、TNBS により生じる遠位結腸の痛覚過敏は形成されなかった。

以上の結果から、TNBS によって生じる結腸痛覚過敏形成には、肥満細胞浸潤および脱顆粒亢進が重要な役割を示すことが示唆された。

第3章 IBS 治療薬の創出を目的としたターゲットバリデーション

本研究で樹立した IBS モデルラットを用いて、IBS の臓痛治療薬開発を想定し、1) 腸管知覚神経終末の制御、2) 臨床鎮痛薬の適応拡大、3) セロトニン関連消化管運動治療薬の応用、の可能性について検討した。

知覚神経終末に発現する TRPV-1 受容体の拮抗薬、神経因性疼痛治療薬の pregabalin、5HT_{2b} 受容体拮抗薬(RS-127455)、5HT₃ 受容体拮抗薬(alosetron)、5HT₄ 受容体作用薬(CJ-33446)、5HT_{2b} 受容体拮抗作用と 5HT₄ 受容体作用薬 Tegaserod を投与し、痛覚過敏に対する効果を検討した。その結果、5HT₄ 受容体作用薬を除く全ての薬剤は、TNBS により生じた臓痛閾値低下を阻害した。

このことから、今回想定した3つのターゲットは、IBS 臓痛治療薬となり得る可能性が考えられた。

以上のように、本研究は、TNBS 処置に生じたラット臓痛覚過敏は、器質的変化のない遠位結腸で観察され、この過敏症には、肥満細胞が重要な役割を果たすこと

が明らかにした。さらに本モデルは、脳-腸相関を呈した内臓痛であることから、IBS の病態モデルとして妥当であること、そしてこの IBS モデル動物は、新規 IBS 治療薬の探索に有用であるとも明らかにした。

以上、本論文は過敏性腸症候群モデル動物における内臓痛覚過敏に関する事柄を生理学的ならびに薬理的に明らかにしたものであり、これらの知見は、学術上の重要性はいうに及ばず、今後の医薬品開発研究にとっても有用な知見と考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の論文として価値あるものと認めた。