

## 消化管の運動を制御する神経伝達物質を特定

—消化管の運動にドパミンが関与していることを発見—

### 【研究のポイント】

- 消化管の機能を調節する仕組みを解明する研究は、「第二の脳」と呼ばれる腸神経系を対象に行われており、脳や脊髄といった中枢神経系の役割は明確でなかった。
- 脳や脊髄との連絡がある状態で消化管の機能を調べたところ、脳内に大量に存在する神経伝達物質<sup>注1)</sup>ドパミンが脊髄に作用し、腸の動きを活発にする（排便を強く促す）ことを発見した。
- 本研究の成果は、過敏性腸症候群<sup>注2)</sup>やパーキンソン病<sup>注3)</sup>の慢性的な便秘に対し、新しい治療方法の開発に繋がる可能性を持っている。

### 【研究成果】

このたび、本学応用生物科学部共同獣医学科・志水泰武教授の研究グループの研究成果が、生理学研究のトップジャーナル「The Journal of Physiology」に2016年4月28日付のオンライン版で掲載されました。

この研究は、消化管の運動に、脳内に大量に存在する神経伝達物質であるドパミンが関与していることを見出したものであり、「第2の脳」と呼ばれ、消化管の多様な制御機能を持つ「腸神経系」に対し、脳や脊髄といった「中枢神経系」が関与していることを示すものです。なお掲載にあたって、注目すべき論文として、神経薬理学 (Neuropharmacology) の権威であるQueen Mary University of LondonのGareth Sanger教授による解説が付されました。

### 【研究の概要】

消化管には、良く発達した神経系が存在しており、食べた物の量と組成を中

ェックして、適切な消化管の運動と分泌を自動的に調節しています。このような消化管にある神経系は、脳や脊髄にある中枢神経系と区別され「腸神経系」と呼ばれています。腸神経系は、脳が関与しなくても、どのような消化酵素を分泌してどのような動きをするべきか“考える”ことができるので「第2の脳」と表現されることもあります。例えば、天ぷらやとんかつといった油物を食べると胃のもたれを感じますが、これは腸神経系によるものです。脂肪は、炭水化物やタンパク質よりも消化吸収に時間がかかりますので、小腸に脂肪が送られると、小腸がこれを認識し胃にしばらく食べ物を送り込まないように指令を出します。胃は、小腸からの指令に従って食べ物を貯めておくことになりますので、胃のもたれを感じるようになるのです。

多くの研究者は、「第2の脳」である腸神経系の調節機能を解明するため、体の外に取り出した消化管標本を使って研究を進めてきました。しかし、脳によるストレスの認識によって下痢や便秘が起こることもあり、このメカニズムの解明のためには、脳や脊髄との連絡がある状態で消化管の機能を調べる必要があります。

志水教授らの研究グループでは、10年ほど前から中枢神経系が消化管の運動にどのような影響を与えるかを検証する方法を開発してきました。今回の研究では、麻酔をかけたラットの大腸の中間部分と肛門にガラス製の短い管（カニューレ）を設置し、薬剤を使って中枢神経を活性化させたり、抑制したりしたときの、大腸運動の変化を詳細に調べる方法が適用されました。様々な神経伝達物質を検証したところ、ドパミンが脊髄で作用すると、非常に激しく大腸が動くことが判明しました。

### 【研究成果の意義】

今回の研究は、「腸神経系」と「中枢神経系」の関係性の実証のみならず、制御にかかわる神経伝達物質ドパミンを特定した点に大きな意義があります。

ドパミンは脳で働き、意欲、動機付け、学習などに関係していることがわかっています。また、運動の調整にも働きます。そのため、ドパミンが不足する病気であるパーキンソン病では、うまく運動できなくなったり、身体が震えたり、運動そのものができなくなったりします。パーキンソン病の患者はひどい便秘になることが知られていますが、ドパミンが大腸の動きを促進する作用が消失したと考えることができます。今回の発見によって、パーキンソン病で起こる慢性的な便秘に対して新しい治療方法の開発に繋がる可能性があります。

また、脊髄のドーパミンには痛みを和らげる作用もあります。ストレスのかかる現代社会で急増している病気の1つに過敏性腸症候群がありますが、ストレスによるお腹の不調が慢性的に続くとてもつらい病気です。今回の研究で、痛みを和らげる作用のあるドーパミンが大腸運動を促進することがわかりましたが、この成果によって痛みを過敏に感じてしまうことと、下痢や便秘が起こることの因果関係が示せるかも知れません。

将来的にはストレスによって発生する下痢や便秘を改善する薬の開発につながるものと期待しています。試験の前にお腹が痛くなって勉強が手につかなかったり、下痢が怖くて旅行やレジャーを我慢したり、大変な苦勞を強いられるのが過敏性腸症候群です。様々な不便が解消されるよう、この研究成果を足がかりにして病態解明に努めます。

- 注1) 目的とする細胞に興奮などの応答反応を起させる低分子の化学物質 アドレナリンやドーパミンなどが古くから知られている。
- 注2) 精神的ストレスなどにより、腸の機能が異常になる疾患。下痢と便秘が交替性にみられる便通異常が持続する。
- 注3) 脳の代謝異常により障害が起こり、手足が絶えずふるえ、筋の緊張が高まり運動障害を伴う疾患。

#### 【論文情報】

タイトル: Stimulation of dopamine D2-like receptors in the lumbosacral defaecation centre causes propulsive colorectal contractions in rats.

論文著者: 内藤清惟<sup>1</sup> (筆頭著者), 中森裕之<sup>1</sup>, 椎名貴彦<sup>1</sup>, 池田あずさ<sup>1</sup>, 野末祐太<sup>1</sup>, 佐野有希<sup>1</sup>, 横山拓矢<sup>2</sup>, 山本欣郎<sup>2</sup>, 山田彬博<sup>3</sup>, 秋元望<sup>3</sup>, 古江秀昌<sup>3</sup>, 志水泰武<sup>1</sup> (研究責任者)

1 岐阜大学応用生物科学部・獣医生理学研究室

2 岩手大学農学部・獣医解剖学研究室

3 生理学研究所・神経シグナル研究部門

掲載雑誌: The Journal of Physiology 2016 doi: 10.1113/JP272073

#### 【参考URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999074>

<http://www.gifu-u.ac.jp/about/publication/press/20150730.pdf>

【本件に関する問い合わせ先】

岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科

教授 志水 泰武

TEL : 058-293-2940 (直通)

E-mail : yshimizu@gifu-u.ac.jp