

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

TRPA1-expressing lamina propria mesenchymal cells regulate colonic motility  
(TRPA1 を発現する粘膜固有層の間葉系細胞は結腸運動を調節する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 高次神経制御 系

神経解剖 学 (指導教授 野口 光一 )

氏 名 楊 燕京

腸管運動とは腸管の収縮運動により摂取した食物を口側から肛門側へ移動させる運動の事である。大腸における結腸直腸運動は、特に便の形成においてとても重要な働きを担っている。小腸ではTransient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) チャネルはエンテロクロマフィン細胞に発現し、セロトニンを放出する事により腸管運動に関与する事が知られてきた。一方で結腸直腸では、エンテロクロマフィン細胞の局在は小腸の局在とは大きく異なることが明らかとなり、本研究では大腸の TRPA1 チャネルの発現と腸管運動への関与について調べた。

結腸組織においては、TRPA1 チャネルは主に粘膜固有層の間葉系細胞に発現しており、小腸と大腸では TRPA1 の発現局在が明らかに異なることを発見した。また、これらの間葉系細胞はCyclooxygenase-1 とミクロソームプロスタグランジンE シンターゼ-1 を共発現することが明らかとなった。TRPA1 チャネルのアゴニストの結腸内投与は結腸収縮を誘発し、これはプロスタグランジン E2 (PGE2) 受容体のアンタゴニストにより抑制された。また、ヒト線維芽細胞への TRPA1 チャネルのアゴニストの投与は、カルシウムの流入と PGE2 放出を引き起こした。潰瘍性大腸炎モデルである硫酸デキストランナトリウム処置を行うと結腸直腸の異常収縮を引き起こし、併せて結腸直腸の固有層において TRPA1 チャネルおよびその内因性アゴニストである 4-HNE の発現が有意に増加していることを見つけた。この結腸直腸の異常な収縮は、TRPA1 チャネルの阻害薬および TRPA1 のノックアウトによって有意に抑制されることを確認した。以上の結果より、下部消化管では間葉系細胞に発現する TRPA1 活性化は PGE2 放出をもたらし、直腸結腸の収縮を促進することが分かった。この現象は腸管運動の新たな生理学的メカニズムであり、炎症性腸疾患などに関しても重要な役割を担っていることが示唆された。