

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Decreased colonic guanylin/uroguanylin expression and
dried stool property in mice with social defeat stress

(社会的敗北ストレスマウスにおける大腸グアニリン/ウログアニリン発現と便性状の関連)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

消化管疾患学 (指導教授 三輪 洋人)

氏 名 戎谷 信彦

【背景】精神的ストレスは精神疾患のみならず機能性消化管疾患の病態生理にも深く関与しており、うつ病患者で高頻度に便秘が生じることが知られている。

【目的】本研究では、うつ病モデルである慢性社会的敗北ストレス (chronic social defeat stress; CSDS) マウスを用いて腸管内の水分調節に関わる消化管ホルモン guanylin (GN)/uroguanylin (UGN) の発現と便性状の変化を評価し、精神的ストレスが便秘の誘因となる機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】連日 10 日間 CD-1 マウスに C57BL/6N マウスを 3~5 分間攻撃させ、残りの時間は両マウスを同じケージ内に仕切りで区切った状態で飼育することにより、C57BL/6N マウスに精神的ストレスを加えて CSDS モデルマウスを作成した。実験開始 11 日目に社会的逃避性を social interaction test で評価した。便性状の分析および血漿グルココルチコイドレベルの測定のため、新鮮な糞便および血液サンプルを採取した。便性状は Bristol scale score に従って評価し、便中の Na イオンの濃度を測定した。大腸組織における GN と UGN の発現を real time RT-PCR 法および免疫染色法によって検討した。さらに大腸癌細胞株である Lovo 細胞をデキサメタゾンで刺激し GN/UGN mRNA 発現を解析した。

【結果】CSDS 群では CD-1 マウス非存在下と比較し CD-1 マウス存在下で social interaction time が有意に短縮した。Social interaction ratio は control 群と比較し CSDS 群で有意に低下した。便性状に関しては、CSDS 群で Bristol scale score が有意に低く硬便であった。便中 Na イオン濃度に有意差は見られなかった。血漿コルチコステロン値は CSDS 群で有意に高値であった。大腸の GN/UGN mRNA 発現は、共に CSDS 群で低下した。免疫組織学的に GN は大腸粘膜上皮、UGN は大腸粘膜の内分泌細胞に発現し、共に CSDS 群で発現が減弱した。GN/UGN の受容体である guanylate cyclase 2C は大腸粘膜上皮に発現し、コントロール群と CSDS 群で発現に差異はなかった。デキサメタゾンの刺激により GN/UGN mRNA の発現は Lovo 細胞で有意に抑制された。

【結語】社会的敗北ストレスに伴うグルココルチコイド分泌は大腸の GN/UGN 発現を抑制し、腸管内への水分分泌を抑制して硬便を引き起こす可能性が示唆された。