

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Eosinophil-associated micro-inflammation in the gastroduodenal tract contributes to gastric hypersensitivity in a rat model of early life adversity

(好酸球による胃十二指腸の微小炎症はラット新生仔期ストレスモデルの胃知覚過敏発症に寄与する)

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 段 韶琪

【研究目的】機能性ディスペプシア (FD) 患者では幼少時の強いストレスが、本疾患の発症と関連していることが報告されている。また、近年 FD 患者の十二指腸粘膜に好酸球を中心とする微小炎症が、FD の病態に重要な役割を果たしている可能性が示されている。今回、FD 患者における十二指腸の微小炎症と内臓知覚過敏との関連について、Maternal Separation (MS) ストレス負荷ラットを用いて解明することを目的とした。

【研究方法】Sprague Dawley ラットを使用した。生後 1-10 日目まで、1 日 2 時間の母子分離ストレスを連続的に負荷することにより、母子分離 (MS) ラットを作成した。7-8 週齢で、胃内バルーンによる胃伸展刺激を与え、その際の僧帽筋の筋電図活動を測定した。胃への伸展刺激を加えた 2 分後に、Th9、10 の脊髄を摘出し、リン酸化 ERK1/2 に対する polyclonal 抗体を用いた免疫染色を施行した。0.05%フェノールレッド溶液を経口投与し、胃排出能を測定した。さらに、胃・十二指腸粘膜内の好酸球と肥満細胞の発現につき、トリプターゼとメジャー塩基性タンパク質 (MBP)、CD11b を用いた免疫染色を施行した。デキサメタゾン (DEX) 1 mg/kg を 3 日間連続で腹腔内投与し、胃伸展刺激に対する疼痛関連動作と胃運動機能を測定した。

【結果】MS ラットでは、成長後に胃伸展刺激に対する胃知覚過敏が生じるとともに、胃排出遅延を認めた。また、MS ラットでは胃伸展刺激後に脊髄後角で ERK1/2 の活性化を認めた。さらに、MS ラットの胃・十二指腸粘膜で CD11b 陽性好酸球数の有意な増加を認め、DEX 投与で胃十二指腸の好酸球を抑制すると、胃知覚過敏が抑制され、胃排出遅延も改善した。

【考察】生直後のストレスが胃十二指腸粘膜内での好酸球増加を主とする微小炎症を起こし、それが胃十二指腸粘膜の感受性を高め内臓知覚過敏を生じ、症状が生じやすくなっている可能性が示唆される。

【結語】MS ラットでは、胃知覚過敏と胃排出遅延を認めた。MS ラットにおいて胃十二指腸粘膜内に好酸球数の増加による微小炎症を生じており、胃知覚過敏と胃運動低下に関与していることが示唆された。