

## うま味成分長期投与による糖尿病性消化管運動機能不全の改善を目指した基盤研究

岡山理科大学 獣医学部 教授 江藤真澄

胃不全麻痺症は糖尿病患者の35%に発症する合併症である。共通の症状として早期満腹感、食後膨満感、吐き気、食欲減退、腹部疼痛などが含まれ、発症患者の慢性的な栄養失調や脱水症状によるQOLの著しい低下の原因となるだけでなく、投薬における制限を生じる。糖尿病性の胃不全麻痺症の機序として上部消化管の運動機能不全が知られているが、その治療方法は限られており、現在米国FDAに認可されている治療薬は1種類のみである。糖尿病の合併症には大腸運動機能障害を伴った重度の便秘も含まれ、糖尿病性消化管運動機能不全に対する知見は患者のQOLを改善するために必須である。

本研究では、うま味成分であるグルタミン酸ナトリウム投与が消化管不全を改善できるかを検証することを目標とした。糖尿病性胃不全麻痺症のモデルマウスNOD/LtJでは胃壁平滑筋運動を調節するカハール介在細胞の数が減少することが知られている。一般に、胃壁の運動性を決定する平滑筋運動機能は臓器の環境の変化に応じて変調する。一方、近年グルタミン酸ナトリウムの投与直後に消化管運動性が向上するエビデンスが集積しつつある。そこで、グルタミン酸ナトリウムによる短期的な運動性向上効果を長期的に積算することで、胃壁平滑筋細胞内シグナルの適応応答を促して胃不全麻痺症状を改善できるのではないかとこの作業仮説に挑戦した。

胃不全麻痺症を簡便にかつ正確に検証する方法は確立されておらず、これが研究の遅れの第一原因である。そこで本研究では、第1フェーズとして正常マウスと最近見いだした新規胃不全麻痺モデルマウスを用いて胃運動機能を検証するパラメータの確立を行い、第2フェーズにそのパラメータを用いてNOD/LtJマウス胃運動機能に対するグルタミン酸ナトリウム長期投与効果について検証する計画を立てた。

非侵襲的に胃壁運動機能を評価するために、最近ヒト患者において確立されつつある胃エコー法をマウスに応用することを目指して実験方法の最適化を行った。今回獣医学部の利点を生かし、小型動物用に開発された超音波プローブを麻酔下のマウス上部腹部に固定、胃ゾンデでメチルセルロースを胃に注入してからの胃壁運動性の変化を経時的にモニターした(右上図)。右下図は、最適化した麻酔方法、絶食時間、メチルセルロース組成と注入量、測定間隔、数値化方法を用いて計測した正常マウスと胃不全麻痺モデルマウスの胃壁運動機能の結果である。黒で示した正常マウスではメチルセルロース注入後8分まで運動性の増加が見られるが、胃不全麻痺モデルでは運動性の向上が見られず、機能不全が計測できた。次に、運動機能不全を分子レベルで検証するために同じモデルマウスの摘出胃切片の平滑筋収縮を測定した。種々の阻害剤を用いて影響を受けているキナーゼシグナルを検討したところ、平滑筋収縮のカルシウム感受性を制御するROCKシグナルが胃不全麻痺モデルにおいて異常亢進していることが明らかとなった。以上の結果は、胃不全麻痺症における胃壁運動性の低下にはROCKシグナルの異常亢進が関与する可能性を示す。今後第2フェーズへ進み、胃エコーとROCKシグナルを解析することでグルタミン酸ナトリウム長期投与がNOD/LtJ胃壁平滑筋細胞内シグナルの適応応答を介して運動性機能改善できるかを検証する。

