

英語タイトル

Corticotropin-releasing factor type 1 receptors in the rat nodose ganglion are involved in the transduction of stress-induced visceral sensory signals to the brain

日本語タイトル

ラット迷走神経節のCRF1型受容体はストレスによって起こる内臓からの感覚信号を脳へ伝える役割を担っている

日本医科大学生理学（生体統御学）講座の眞野あすか准教授、柿沼由彦教授らの研究グループは、ストレス関連ホルモンであるコルチコトロピン放出因子（corticotropin-releasing factor, CRF）とその1型受容体（CRF₁）がストレス性の内臓感覚情報を腸から脳へ伝える仕組みに関わっていることを発見しました。この研究成果は国際学会雑誌 *Journal of Neuroendocrinology* に2025年8月21日にオンライン版で発表されました。

研究の背景

CRFは、視床下部で同定された41アミノ酸からなるペプチド、ストレス応答における内分泌・自律神経・行動の調節に関与します。CRFの作用は、Gタンパク質共役型受容体に属する1型受容体（CRF₁）および2型受容体（CRF₂）受容体を介して行われます。近年、CRFとその受容体が大腸にも発現することが明らかとなり、CRF₁が大腸運動亢進に、CRF₂が逆に抑制に関与することが報告されています。特に、CRF₁は大腸粘膜のゴブレット細胞や吸収上皮細胞、筋層神経に発現し、CRF刺激により神経活動マーカーc-Fosの発現が促進されることから、局所の神経ネットワークを介した大腸の運動制御に関与する可能性があります。さらに、迷走神経節（NG）においてCRF₂のmRNAが確認される一方で、CRF₁の機能的関与も示唆されており、末梢のCRFが中枢へと感覚情報を伝達する経路として迷走神経の役割が注目されています。従って、CRF/CRF₁システムが末梢から中枢への内臓感覚情報の伝達に関与している可能性があり、その詳細な機能解明が求められています。

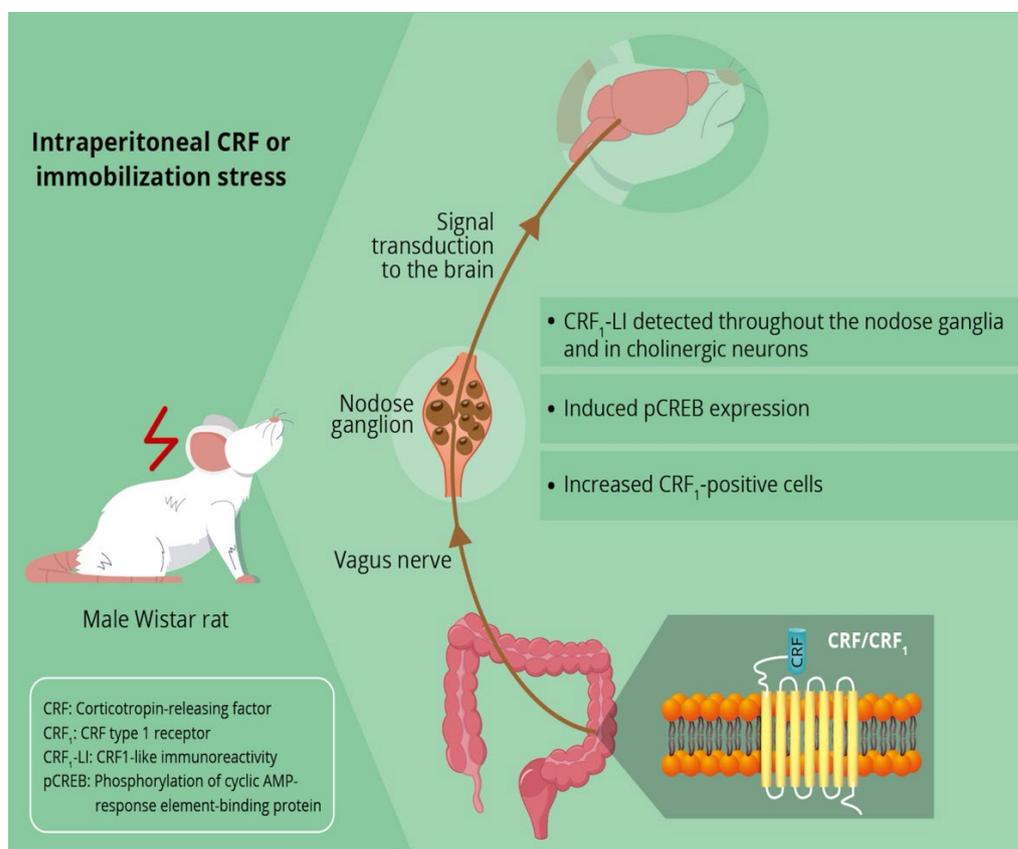
研究の概要

ストレスにより視床下部から分泌されたCRFは視床下部-下垂体-副腎軸を活性化させてストレスに対する生体応答に寄与します。CRFとその受容体であるCRF₁はいずれも大腸でも発現していて末梢へのCRF投与や種々のストレスは大腸運動と排便を増加させること、ストレスは大腸でのCRF分泌を誘導することから、CRFが大腸のストレス関連反応を仲介している可能性が示唆されます。迷走神経求心性線維の細胞体が集まっている迷走神経節（nodose ganglion, NG）は、大腸の感覚を含む内臓情報を脳へ伝達しますが、CRF/CRF₁システムが迷走神経の求心性機能に関与するかどうかは不明でした。この研究では、内臓からの感覚情報が脳へ伝わる過程におけるCRF/CRF₁システムの役割と、ストレスが自律神経

(特に迷走神経)の働きにどのような影響を与えるのかを調べました。実験は雄のラットを使って行われました。

まず、NGにおけるCRF₁の発現を調べました。次に、迷走神経を末梢側で切断したときに、NGのCRF₁陽性細胞数、腹腔内に投与したCRFによる排便量と孤束核(NTS)でのc-Fosの発現にどのような変化が起こるかを評価しました。その後、近位結腸にFast Blueという逆行性トレーサーを微量注入してNGでの取り込みを解析しました。最後に、CRFまたはストレスによってNGで誘導されるcAMP応答配列結合タンパク質のリン酸化(pCREB)を解析しました。

解析の結果、CRF₁のmRNAとタンパク質の発現がNGで確認されました。横隔膜より下の迷走神経を切断するとNGのCRF₁陽性細胞は減少しましたが、CRFによる排便の促進効果は変わりませんでした。一方で、CRF投与によるNTSでのc-Fos発現は、迷走神経切断によって抑制されました。神経トレーシングの実験からNGにあるCRF₁陽性細胞のおよそ半数がFast Blueを取り込むことが示されました。さらに、腹腔内へのCRF投与、CRF₁を選択的に刺激する薬剤の投与、拘束ストレス、これらはNGにおけるpCREBの発現やCRF₁陽性細胞の増加を引き起こしました。これに対して、CRF₁拮抗薬は、拘束ストレスによるpCREB発現の増加を抑える効果を示しました。今回の結果は、CRF及びその受容体であるCRF₁がストレス性の内臓感覚異常の情報を腸から脳へ伝える仕組みに関わっていることを示しています。



本研究の意義

1. 腸と脳をつなぐ仕組みの解明

この研究は、ストレスにより引き起こされる大腸の感覚情報をどのように脳へ伝えるかという仕組みの一端を明らかにしました。ストレスにより NG が活性化されることは新しい発見で、さらには NG に存在する CRF₁ がその情報伝達に関わっていることを示した点は重要です。

2. ストレスと消化器症状の関係の理解

ストレスはしばしば下痢や便秘といった消化器症状を引き起こします。本研究の成果は、「なぜストレスで腸の働きが変化するのか」という疑問に対して、神経科学的な説明を与えるものです。

3. 治療への応用可能性

CRF/CRF₁ が腸から脳への信号伝達に関わることが示されたことで、過敏性腸症候群（IBS）やストレス関連の消化器疾患の新しい治療ターゲットとして注目されることが期待されます。

論文情報

掲載誌：Journal of Neuroendocrinology

論文タイトル：Corticotropin-releasing factor type 1 receptors in the rat nodose ganglion are involved in the transduction of stress-induced visceral sensory signals to the brain

DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.70082>

研究者プロフィール

眞野あすか

(マノ アスカ) Asuka Mano

日本医科大学生理学（生体統御学）・准教授

研究領域：生理学、神経内分泌代謝学

柿沼由彦（カキヌマ ヨシヒコ）Yoshihiko Kakinuma

日本医科大学大学院生体統御科学・教授

研究領域：生理学、循環器病学