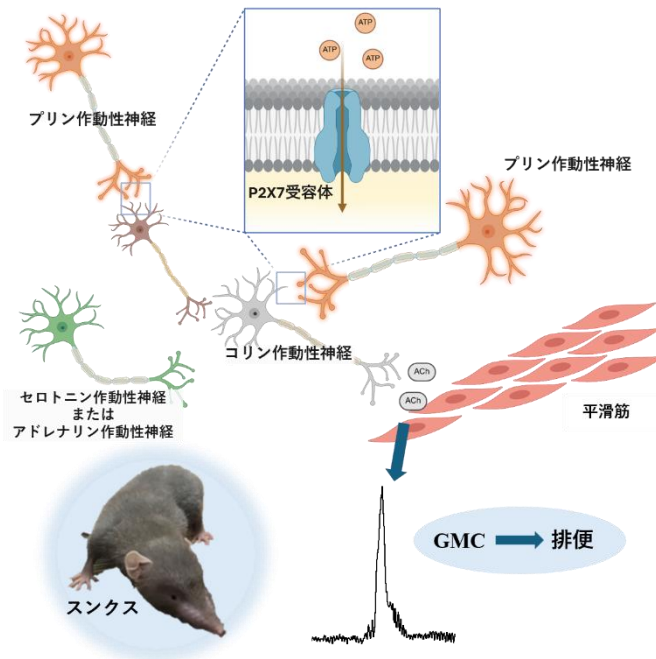


## ATP が排便を引き起こす大腸の強収縮を駆動する —P2X7 受容体を介した新たな大腸運動メカニズムの解明—

### 1 ポイント

- 生体内のエネルギー物質として知られる ATP(アデノシン三リン酸)が、排便に不可欠な大腸の強力な収縮(GMC)を引き起こすことを発見しました。
- ATP による GMC の誘発は、P2X7 受容体を介してコリン作動性神経を活性化することによって引き起こされることを解明しました。
- 本研究の成果は、便秘などの大腸運動機能障害に対する新たな治療薬・治療戦略の開発につながることを期待されます。



### 2 概要

大腸で発生する強い収縮(Giant migrating contractions: GMC)は、腸内容物を強力に押し出し、排便を促す重要な役割を担っています。しかし、GMCがどのような要因で制御されているのか、その詳細なメカニズムはこれまで不明でした。本研究では、消化管運動の優れた動物モデルであるスunks(ジャコウネズミ)を用いて、痛みのシグナル伝達などに関与することが知られている ATP に着目して、GMC への影響を解析しました。

実験の結果、スunksに ATP を静脈内投与すると、自然発生する GMC と非常によく似た強力な収縮が誘発されることが明らかになりました。この作用は、P2X7 受容体の拮抗薬や、神経伝達を遮断するアトロピンを事前に投与することで強く抑制されたため、ATP が P2X7 受容体を介してコリン作動性神経を活性化していることが確認されました。本研究により、ATP が大腸 GMC の新たな調節因子であることが示され、今後の大腸運動障害の治療法開発への応用が期待されます。

本研究は、埼玉大学大学院理工学研究科生体制御学プログラムの坂田一郎教授と埼玉大学大学院理工学研究科博士前期課程学生(五味彩乃、下沢萌月)で実施され、本成果は米国実験生物学会連合(The Federation of American Societies for Experimental Biology)の国際誌『The FASEB Journal』に 2026 年 3 月 26 日付でオンラインにて掲載されました。

## PRESS RELEASE

### 3 研究の背景

GMC は大腸の口側から肛門側へと伝播する振幅の大きな収縮であり、最終的に排便を引き起こすために不可欠な運動です。これまで、セロトニン(5-HT)やサブスタンス P などの物質が GMC の調節に関与することが報告されてきましたが、生体内で自然に起こる GMC の根本的な調節因子は特定されていませんでした。一方、ATP は細胞のエネルギー源としてだけでなく、神経から放出されて痛みのシグナルを中枢神経に伝えるなど、情報伝達物質としても機能することが知られています。そこで本研究では、生体における生理学的な大腸運動において、ATP が GMC の開始に関与しているのではないかという仮説を立て、検証を行いました。

### 4 研究内容

本研究では、スunksを用いて無麻酔・自由行動下での大腸運動を記録しました。大腸の運動が穏やかな時間帯に ATP を静脈内投与したところ、5~200 mg/kg の用量で速やかに強力な GMC 様の収縮が引き起こされました。この収縮のパターン(振幅やピークに達するまでの時間)は、自然発生する GMC とほぼ同等のものでした。

次に、ATP がどのように作用しているかを調べるため、生体から取り出した大腸組織に直接 ATP を投与する実験(in vitro 実験)を行いました。大腸の収縮は起こりませんでした。このことから、ATP は筋肉に直接働くのではなく、神経を介して作用していることが示唆されました。

さらに、ATP がどの受容体を介して作用しているのかを突き止めるため、様々な阻害薬を用いた実験を行いました。その結果、P2X7 受容体を特異的に阻害する薬剤(BBG や A-740003)を投与すると、ATP による GMC 誘発が完全に消失しました。加えて、コリン作動性神経を阻害するアトロピンを投与した場合も同様に収縮が抑えられました。これらの結果から、ATP は「P2X7 受容体」を刺激し、「コリン作動性神経」を活性化させることで、強力な大腸収縮を引き起こすというメカニズムが明らかとなりました。

### 5 今後の展開

本研究により、これまで未解明であった大腸 GMC の調節メカニズムにおいて、プリン作動性シグナル(ATP)が新たな調節因子として機能していることが初めて明らかになりました。今後は、P2X7 受容体や関連する神経伝達経路が、自然発生する GMC にどのように影響を与えているのか、さらに詳細な解明が求められます。本研究で得られた知見は、便秘や過敏性腸症候群など、大腸の運動機能障害を伴う疾患に対する新たな治療標的の発見や、創薬戦略への応用につながるものと期待されます。

### 6 論文情報

雑誌名	<i>The FASEB Journal</i>
論文タイトル	Purinergic ATP-P2X7 signaling drives colonic giant migrating contraction in <i>Suncus murinus</i>
著者	五味彩乃(埼玉大学)、下沢萌月(埼玉大学)、坂田一郎(埼玉大学)
DOI	10.1096/fj.202504538RR
URL	<a href="https://doi.org/10.1096/fj.202504538RR">https://doi.org/10.1096/fj.202504538RR</a>

### 7 研究支援

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(課題番号:23K07348)の支援を受けて実施されました。

## PRESS RELEASE

### 8 用語解説

「ATP(アデノシン三リン酸)」生体内の細胞における主要なエネルギー通貨として働く分子。細胞外に放出されると、神経伝達物質などのシグナル分子としても機能します。

「スunks」食虫目トガリネズミ科、ジネズミ亜科、ジャコウネズミ属に位置する小型哺乳動物。ヒトと同様の消化管運動を示すことから、ヒトの消化管運動メカニズムを研究するためのモデル動物として活用されている。

「大腸強収縮運動」大腸の口側から肛門側に向かって伝播する、振幅が大きく持続時間の長い強力な収縮運動。腸内容物を移動させ、排便を促す役割を持ちます。

「P2X7 受容体」ATP が結合することで活性化される受容体の一種(P2 受容体ファミリー)。これまで炎症や痛みの伝達への関与が知られていたが、本研究により、大腸の強収縮運動にも関与することが新たに明らかになった。