

Title	マイトマイシンCのラッテ小腸吸収能に及ぼす影響の実験的研究
Author(s)	天方, 義邦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28390
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 9 】

氏名・(本籍)	天 方 義 邦 (
	あま かた よし くに
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 278 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科 外科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	マイトマイシン C のラッテ小腸吸収能に及ぼす影響の 実験的研究
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 久 留 勝 教 授 須 田 正 巳 教 授 川 俣 順 一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

マイトマイシン C を臨床的に使用した場合、その副作用として、X 線全身照射に似た障害が発生する。即ち、細胞分裂の盛な組織が障害を受け、一般にいられているように、白血球、栓球生成の障害が起るが、この他に食慾不振、下痢 (時に血性下痢)、嘔吐等をきたす。このことは消化管もマイトシン C によって直接障害される可能性を示唆する。よって消化管機能の主要なものである吸収能におよぼすマイトマイシン C の作用について実験を行なった。

〔実験方法〕

- (1) 体重 170 g 前後の S 系雄ラッテに、マイトマイシン C を 1000 r/kg/day, 6 日間連続背部皮下に注射した後、24 時間絶食せしめ、その空腸を使用した。
- (2) 吸収動態は Crane and Wilson の腸管反転サック法を用いた。即ち被験物質を含むメデイウム中に腸管サックを吊し 95 % O₂, 5 % CO₂ を通気、経時的にサック内容を採用し、被験物質の濃度を測定した。
 - (A) グルコースの吸収：メデイウムとして、0.3 % グルコース含有 Krebs-Ringer Phosphate buffer (PH 7.4) を用い、30 分毎にサック内容を採用し、Somogyi 法により、グルコース濃度を測定した。
 - (B) アミノ酸の吸収：0.02 μc/ml の 2-¹⁴C グリシン、あるいは U-¹⁴CL-ロイシンを含む PH 7.4 Krebs-Ringer bicarbonate buffer (キアリアとしてそれぞれ 0.1% グリシンあるいは L-ロイシン含有、0.3% グルコース添加) をメデイウムとし、10 分毎にサック内容を一定量採取し、試料皿上にて蒸発乾固の後、ガスフローカウンターにより、その放射能を無限薄で測定した。
- (3) 空腹粘膜細胞の呼吸と解糖は Verzar 等の方法に従い粘膜細胞を掻き取り、Warburg 検圧計を用いて

測定した。

(A) 呼吸：Krebs-Ringer phosphate buffer (PH7.4) をメデイウムとし、ガス相を空気とした。

(B) 細胞水準の解糖：基質としてグルコースまたはグルコース-6-磷酸を含む Krebs-Ringer bicarbonate buffer (PH 7.4) を用い、ガス相を95% N₂, 5% CO₂とした。

(C) ホモジネート水準の解糖：基質としてグルコースを含む Le Pageのメデイウムを用い同様に嫌気性に測定した。

(4) グルコースの吸収におよぼすマイトマイシンCの作用とインシュリンの関係を実験するために、in vitro にてNOVOインシュリン 0.4単位/ml 添加して腹管反転サックの吸収能を測定した。

(5) 実験動物の空腹起始部より肛門側へ10cmの部分を取り組織学的検索を行った。

(6) 実験動物の尾静脈血および骨髓の検血を行い、全身的障碍の程度を併せ観察した。

〔実験成績〕

(1) マイトマイシンC注射ラツテは3~6日目、約20gの体重減少とともに下痢ないし軟便がほぼ全例にみられた。

(2) グルコースの吸収は、マイトマイシンC注射群において著明に劣り、60分の吸収において約40%の阻害をみた。正常ラツテ小腸管に、in vitro でマイトマイシンCを300r/ml 添加しても、同程度の阻害をみた。200r/mlではほとんど影響を受けない。

(3) アミノ酸の吸収は、マイトマイシンC注射群においても、対照群と比べてほとんど差を見ない。

(4) 空腸粘膜細胞の自家呼吸は、マイトマイシンC注射ラツテの空腸粘膜細胞の場合、あるいは正常粘膜細胞にマイトマイシンCをin vitro では上記のごとく300r/mlの濃度に添加した場合、いずれもほとんど影響を受けない。

(5) 空腸粘膜細胞の嫌気性解糖は、細胞水準ではマイトマイシンC注射、あるいはマイトマイシンCをin vitro で300r/mlに添加した場合、グルコースを基質とする解糖は約30%の抑制を認めるが、200r/mlの添加では無影響であった。それに反しグルコース-6-磷酸を基質とした場合解糖は抑制されない。

ホモジネート水準では、マイトマイシンC注射、マイトマイシンC添加(300r/mlあるいはそれ以上)のいずれにおいてもほとんど影響を受けない。

(6) 正常ラツテ腸管にin vitro でマイトマイシンCを添加するとき見られるグルコースの吸収阻害は、これにさらにインシュリンを添加することによって、マイトマイシンC 300r/ml 存在下においても吸収阻害が改善される。

(7) 空腸組織像H. E. 染色所見：絨毛は不揃いであり、小腸における上皮細胞の境界が不鮮明で杯細胞の減少著明である。亦核の崩壊、異形核の出現、胞体内封入体の出現等がみられる。

(8) 上記のごとき注射ラツテにおいて、尾静脈血の白血球減少はみられず、軽度の栓球減少傾向と軽度の好中球増加をみるにすぎない。骨髓像では有核細胞数の減少を認め得たが、分類上では著変を認めない。

〔総括〕

マイトマイシンCの皮下注射によってS系ラツテの小腸管吸収能は、アミノ酸の吸収がおかされないの

に、グルコースの吸収が撰択的に障害される。この際、空腸粘膜の呼吸は阻碍されない。マイトマイシンC投与に依りあるいは *in vitro* におけるマイトマイシンC添加によっても、グルコースを基質とした嫌気性解糖は障害を受ける。

この障害は細胞水準では証明できるが、ホモジネート水準では証明できない。またグルコース-6-磷酸を基質とした場合は細胞水準での嫌気性解糖も障害されない。

マイトマイシンCによるグルコースの吸収抑制にインシュリンが拮抗する。

論文の審査結果の要旨

マイトマイシンCを臨床的に使用した場合その副作用として、X線照射に似た障害が発生する。即ち、白血球、栓球生成の障害が起るが、この他に食欲不振、下痢（時に血性下痢）、嘔吐等をきたす。このことは消化管もマイトマイシンCによって直接障害される可能性を示唆する。所がマイトマイシンCの投与によって生ずる消化管障害に関しては何らの研究もなされておらずその対策も充分樹てられていない。天方はこの点に注目し、マイトマイシンCを注射することによって動物に実験的に消化管障害を発生させることにまず成功し、ついで消化管機能の主要なものである吸収能におよぼすマイトマイシンCの作用について実験を行い非常に興味ある結果を得た。即ち Crane and Wilson の腸管反転サック法を用い吸収動態を測定した所、マイトマイシンCの皮下注射によってS系ラツテの小腸はアミノ酸の吸収がおかされないのに、グルコースの吸収が撰択的に障害されるという新事実を明らかにした。また空腸粘膜細胞の自家呼吸はマイトマイシンCの注射によって、ほとんど影響を受けないがその嫌気性解糖は細胞水準において障害を証明できるが、ホモジネート水準では証明できない。それに反しグルコース-6-磷酸を基質とした場合の解糖は抑制されない。さらにマイトマイシンCによるグルコースの吸収抑制にインシュリンが拮抗することを明にしたのである。以上からグルコースの吸収障害は、粘膜細胞膜に何らかの障害が存在するのであろうとの結論を出し得たのである。