



Title	エタノールによる胃粘膜損傷発生に関する薬理学的研究
Author(s)	水井, 卓司
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35752">https://hdl.handle.net/11094/35752</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【4】

氏名・(本籍)	みず い たく じ 水 井 卓 司
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7 8 6 2 号
学位授与の日付	昭 和 62 年 9 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	エタノールによる胃粘膜損傷発生に関する薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田平太郎 (副査) 教 授 近藤 雅臣      教 授 三浦 喜温      教 授 猪木 令三

論 文 内 容 の 要 旨

Prostaglandins (PGs) が胃粘膜の防御に役割を果しているということについては異論はなく, PGs の胃粘膜での作用を明らかにすることは, 胃粘膜の防御機構の解明に結びつくと考えられる。この観点において Robert らによって提唱された PGs の胃粘膜保護作用が注目されている。しかしながら PGs の胃粘膜保護作用は, エタノールのような壊死惹起物質による胃粘膜損傷を PGs が酸分泌抑制とは異なる未解明の機序により抑制する, という単なる現象を意味する用語にすぎない。胃粘膜防御機構を解明するためには, まずエタノールによる胃粘膜損傷がどのような機序で生じるのかといった基礎的な研究が不可欠であると考えられるが, このような研究はほとんどなされていないのが現状である。そこで本研究では胃粘膜における防御機構を明らかにする目的で, エタノールあるいは塩酸エタノールによる胃粘膜損傷の発生機序について検討を行った。

塩酸エタノール誘発胃粘膜損傷発生に対し, cadaverine, spermidine, spermine などの polyamines が PGs と同様, 胃粘膜保護作用を有していることをみいだした。そこで, spermine の胃粘膜保護作用の機序について検討した結果, spermine の胃粘膜保護作用は DNA 合成や蛋白合成および内因性 PGs を介するものではなく, 内因性還元型 glutathione (GSH) が関与している可能性が示唆された。次に塩酸エタノール損傷における非蛋白 SH 化合物の役割について検討を行った結果, 外因性に与えた GSH, cysteine, cysteamine のような SH 化合物は, いずれも損傷発生を有意に抑制した。一方, 塩酸エタノール投与後の胃粘膜非蛋白 SH 含量は, 投与前値に比較して有意に減少したが, 損傷抑制用量の spermine あるいは  $\text{PGE}_2$  の前処置により部分的に抑制された。これらの成績より spermine の胃粘膜保護作用の少なくとも一部には内因性非蛋白 SH 化合物 (主として GSH) が関与していることが示

唆された。

GSHは内因性の抗酸化物質であることから、エタノール投与後の胃粘膜損傷発生に伴うGSH含量の低下は胃粘膜での脂質過酸化反応の進行を反映している可能性が考えられる。そこでエタノールによる胃粘膜損傷と脂質過酸化反応の関連性について検討した結果、胃粘膜損傷を惹起させる濃度のエタノール投与により胃粘膜過酸化脂質含量の増加が認められ、この増加は損傷抑制用量のspermineあるいはPGE<sub>2</sub>の前処置により消失した。さらに、抗酸化薬であるbutylated hydroxytoluene (BHT), quercetin, quinacrineがエタノール損傷を抑制することを認め、逆に損傷抑制効果を有するpolyaminesには*in vitro*でsuperoxide (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 除去作用およびFe<sup>2+</sup>によるブタ胃粘膜ホモジネートの脂質過酸化抑制作用が認められた。興味あることにこのpolyaminesの抗過酸化作用の強さの序列は、これらpolyaminesの胃粘膜保護作用の強さの序列に一致していた。これらの知見からエタノールによる胃粘膜損傷の発現に脂質過酸化反応の関与が強く示唆された。

近年, xanthine oxidaseは脂質過酸化反応に関与することが示唆されているので, xanthine oxidase阻害薬であるallopurinolとoxypurinolのエタノールによる損傷発生に対する影響を調べた結果, 著明な抑制が認められた。この結果は, xanthine oxidaseによるO<sub>2</sub><sup>-</sup>の生成あるいは鉄貯蔵蛋白 (ferritin) からのFe<sup>2+</sup>の遊離が, エタノール投与後の胃粘膜での脂質過酸化反応に関与する可能性を示唆する。そこでエタノール投与直後の胃粘膜で虚血, adenine nucleotidesの崩壊, xanthine oxidaseによるO<sub>2</sub><sup>-</sup>の生成という一連の過程が進行しているかどうかを確かめるため, 胃粘膜血流量および胃粘膜adenine nucleotidesの動態について検討したところ, エタノール投与直後の胃粘膜において血流量, ATP含量, およびエネルギー荷に変化は認められなかった。さらにエタノール誘発胃粘膜損傷に対し, superoxide dismutase (SOD), sodium benzoate, dimethyl sulfoxide (DMSO) のようなoxygen radical除去薬は損傷発生に影響しなかったことから, エタノール損傷発生にはoxygen free radicalsは関与していないことが示唆された。

一方, Fe<sup>2+</sup>の関与した脂質過酸化反応が生じている可能性について調べるため, ブタ胃粘膜ホモジネートのFe<sup>2+</sup>による脂質過酸化反応を用いて検討した。胃粘膜損傷を抑制したBHT, quinacrineはいずれもFe<sup>2+</sup>によるブタ胃粘膜ホモジネートの脂質過酸化反応を抑制したが, 損傷を抑制しなかったSOD, sodium benzoate, DMSOにはその作用が認められなかった。この成績より, エタノールによる胃粘膜での脂質過酸化反応にはxanthine oxidaseにより鉄貯蔵蛋白から遊離されたFe<sup>2+</sup>が関与していることが推察されるが, この点に関与しては今後さらに検討しなければならない課題である。

#### [結 論]

- 1) Polyamines (spermine, spermidine, cadaverine) はprostaglandinsと同様, 胃粘膜保護作用を示す。その作用は内因性prostaglandinsを介するものではない。
- 2) エタノールによる胃粘膜損傷の成因に内因性非蛋白SH含量の低下および脂質過酸化反応の関与が示唆される。
- 3) Polyaminesの胃粘膜保護作用はそれらの化合物が有している脂質過酸化抑制作用によることが示唆される。

4) エタノール投与による胃粘膜での脂質過酸化に superoxide radicals や hydroxyl radicals は関与せず, xanthine oxidase により鉄貯蔵蛋白から遊離された  $\text{Fe}^{2+}$  が関与している可能性が推察される。

#### 論文の審査結果の要旨

本論文は塩酸エタノールによる胃粘膜損傷の成因に、内因性非蛋白SH量の低下と脂質過酸化反応が関与していることを明らかにし、さらにポリアシンの胃粘膜保護作用はその脂質過酸化抑制によることを解明したもので、薬学博士の学位を参与するに値するものである。