



Title	In vitro実験系におけるプロスタグランディンD2のラット大腸イオン輸送に及ぼす効果
Author(s)	檜村, 雅典
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36482
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	かし 櫻	むら 村	まさ 雅	のり 典
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8350	号	
学位授与の日付	昭和63年10月19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	In vitro 実験系におけるプロスタグランディンD ₂ のラット大腸イオン 輸送に及ぼす効果			
論文審査委員	(主査)			
	教授 垂井清一郎			
	(副査)			
	教授 森 武貞 教授 鎌田 武信			

論文内容の要旨

〔目 的〕

プロスタグランディン (PG) は腸管におけるイオンの吸収と分泌に大きく関与している。PGE₁, PGE₂, PGF₂α はイオンの分泌を亢進し, potential difference (PD) 及び short circuit current (Isc) を上昇させる事が知られている。一方, PGD₂ は, 腸管に PGE₁, PGF₂α と同程度存在するにもかかわらず, その生物学的作用についての詳細な検討は未だなされていない。そこで, PGD₂ のラット大腸イオン輸送に及ぼす効果を, PD 及び Isc を指標として, PGE₁, theophylline, dibutyryl cAMP, serotonin の作用との関連において検討した。

(方法ならびに成績)

1) イオン輸送の検討

体重200-300grのS-D系雄性ラットを使用, エーテル麻酔下で大腸を摘出し, 漿膜を剥離, 粘膜と筋層からなる組織を Ussing chamber に装着し, 粘膜側, 漿膜側を別々に, 10ml 37°C の Ringer 液にて満たし, 95%O₂-5%CO₂ の gas を通気し, gas uplift system により灌流を行った。

両側の組織近傍に設置した寒天電極により, PD 及び, Isc を測定した。PD 及び Isc の測定に際し, 30分間以上 preincubation し, PD が安定した後, 薬剤を漿膜側に添加した。2種の薬剤を用いた場合は, 最初の薬剤添加10分後に次の薬剤を加えた。

2) Adenylate cyclase 活性の測定

ラット大腸粘膜を剥離, Ringer 液にてホモジナイズし, 各種 PG を添加, adenylate cyclase 活性は Cote らの変法により, cyclic AMP は Brown らの方法に従い competitive protein binding assay にて

測定した。

〔成 績〕

1) Basal state における, PGD_2 の PD, Isc に及ぼす効果

10^{-5} M PGD_2 の漿膜側添加により PD, Isc はすみやかに低下し, 15分後に底値に達し, 徐々に上昇してゆくが, 30分間観察しても control (saline) より低値であった。 PGD_2 添加による PD, Isc の最大低下量は $4.5 \pm 0.7 \text{ mV}$ ($P < 0.01$), $52 \pm 4 \mu \text{ A/cm}^2$ ($P < 0.01$) であった。

2) 分泌刺激物質による PD の上昇に対する PGD_2 の効果。

a) PGE_1 に対する PGD_2 の効果

10^{-5} M PGE_1 添加により PD は $5.8 \pm 0.5 \text{ mV}$ から $8.2 \pm 0.6 \text{ mV}$ に上昇した。 PGD_2 添加により, PGE_1 により上昇した PD はすみやかに $2.9 \pm 0.8 \text{ mV}$ 低下した。

b) Theophylline に対する PGD_2 の効果

10^{-2} M theophylline 添加により, PD は $4.1 \pm 0.4 \text{ mV}$ から $7.1 \pm 0.6 \text{ mV}$ に上昇した。 PGD_2 添加により, theophylline により上昇した PD は $2.4 \pm 0.6 \text{ mV}$ すみやかに低下した。

c) Dibutyryl cAMP に対する PGD_2 の効果

10^{-3} M dibutyryl cAMP 添加により, PD は $5.3 \pm 2.1 \text{ mV}$ から $10.9 \pm 2.1 \text{ mV}$ に上昇した。 PGD_2 添加により, dibutyryl cAMP により上昇した PD はすみやかに $2.8 \pm 0.5 \text{ mV}$ 低下した。

d) Serotonin に対する PGD_2 の効果

10^{-5} M serotonin 添加により, PD は $4.6 \pm 0.5 \text{ mV}$ から $8.3 \pm 0.4 \text{ mV}$ に上昇した。 PGD_2 添加により, serotonin により上昇した PD は $5.6 \pm 0.8 \text{ mV}$ すみやかに低下した。

3) 大腸粘膜 adenylate cyclase 活性に対する PGD_2 及び PGE_1 の効果。

Control (saline) における adenylate cyclase 活性は $79 \pm 12 \text{ pmol cAMP/mg protein/10min}$ であった。 0.1 mM PGE_1 により活性は $260 \pm 16 \text{ pmol cAMP/mg protein/10min}$ と著明に上昇した。 0.1 mM PGD_2 単独, 及び 0.1 mM $\text{PGD}_2 + 0.1 \text{ mM}$ PGE_1 併用添加によっても活性は上昇したが, 0.1 mM PGE_1 単独ほどは上昇しなかった。

〔総 括〕

1) ラット大腸の粘膜と筋層からなる組織を Ussing chamber に装着し, 漿膜側に PGD_2 を添加すると PD, Isc は有意に低下した。すなわち, 大腸粘膜のイオン吸収は PGD_2 により促進されることが示唆された。

2) PGE_1 , theophylline, dibutyryl cAMP による PD の上昇を PGD_2 は著明に抑制した。しかし, PGD_2 は PGE_1 による adenylate cyclase 活性の上昇に影響を及ぼさなかった。この事より, PGD_2 は adenylate cyclase の活性化以外のメカニズムを介して, イオン輸送を調節している事が示唆された。

3) PGD_2 は serotonin による PD の上昇をも抑制した。

論文の審査結果の要旨

プロスタグランディン (PG) は腸管におけるイオンの分泌と吸収に大きく関与している。従来より PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_2\alpha$ は cAMP を介してイオンの分泌を亢進し, potential difference (PD), short circuit current (Isc) を上昇させることが報告されていたが, PGD_2 の作用に関しては全く不明であった。本研究は Ussing chamber を用い PGD_2 が大腸粘膜の PD, Isc を低下させ, さらには PGE_1 , テオフィリン, セロトニンなどの分泌刺激剤による PD の上昇をも抑制する事を初めて明らかにし, 大腸粘膜のイオン吸収が PGD_2 により促進される事を示した。

以上, 本研究により, PGD_2 は, 大腸におけるイオンの吸収に他の PG とは全く異なる影響を与える事が明らかにされ, 今後, 生理学上, 重要な位置を占める物質となると考えられる。従って, 本論文は学位論文として価値あるものと判断する。