



Title	In vitro実験系におけるプロスタグラニンD2のラット大腸イオン輸送に及ぼす効果
Author(s)	樺村, 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 樺	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динD 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дин (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, エーテル麻酔下に大腸を摘出し, 粧膜を剥離, 粘膜と筋層からなる組織を Ussing chamber に装着し, 粘膜側, 粧膜側を別々に, 10m/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 粧膜側に添加した。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 PGD₂のPD, Iscに及ぼす効果

10⁻⁵ M PGD₂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。PGD₂添加によるPD, Iscの最大低下量は4.5±0.7mV (P<0.01), 52±4 μA/cm² (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PGD₂の効果。

a) PGE₁に対するPGD₂の効果

10⁻⁵ M PGE₁添加によりPDは5.8±0.5mVから8.2±0.6mVに上昇した。PGD₂添加により、PGE₁により上昇したPDはすみやかに2.9±0.8mV低下した。

b) Theophyllineに対するPGD₂の効果

10⁻² M theophylline添加により、PDは4.1±0.4mVから7.1±0.6mVに上昇した。PGD₂添加により、theophyllineにより上昇したPDは2.4±0.6mVすみやかに低下した。

c) Dibutyryl cAMPに対するPGD₂の効果

10⁻³ M dibutyryl cAMP添加により、PDは5.3±2.1mVから10.9±2.1mVに上昇した。PGD₂添加により、dibutyryl cAMPにより上昇したPDはすみやかに2.8±0.5mV低下した。

d) Serotoninに対するPGD₂の効果

10⁻⁵ M serotonin添加により、PDは4.6±0.5mVから8.3±0.4mVに上昇した。PGD₂添加により、serotoninにより上昇したPDは5.6±0.8mVすみやかに低下した。

3) 大腸粘膜 adenylate cyclase活性に対するPGD₂及びPGE₁の効果。

Control (saline) におけるadenylate cyclase活性は79±12pmol cAMP/mg protein/10minであった。0.1mM PGE₁により活性は260±16pmol cAMP/mg protein/10minと著明に上昇した。0.1mM PGD₂単独、及び0.1mM PGD₂+0.1mM PGE₁併用添加によっても活性は上昇したが、0.1mM PGE₁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PGD₂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PGD₂により促進されることが示唆された。

2) PGE₁, theophylline, dibutyryl cAMPによるPDの上昇をPGD₂は著明に抑制した。しかし、PGD₂はPGE₁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、PGD₂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) PGD₂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дин（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 PGE₁, PGE₂, PGF₂α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, PGD₂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PGD₂が大腸粘膜のPD, Iscを低下させ, さらにはPGE₁, 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PGD₂により促進される事を示した。

以上, 本研究により, PGD₂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。