

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)	樫村, 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、〈a href="https://www.library.osaka- u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

# Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[60]

氏名•(本籍) 樫 村 雅 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,のラット大腸イオン

輸送に及ぼす効果

(主査) 論文審査委員 教授 垂井清一郎

教 技 <del>生</del>升有一即 (副香)

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, PGF2  $\alpha$  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, PGF2  $\alpha$  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, 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, 10mℓ37℃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 P G 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 sate における、PGD, のPD, Isc に及ぼす効果
- $10^{-5}$  M PGD<sub>2</sub>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<sub>2</sub>添加によるPD, Isc の最大低下量は $4.5\pm0.7$ mV(P<0.01)、 $52\pm4~\mu$  A/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PGD。の効果。
  - a) PGE<sub>1</sub>に対するPGD<sub>2</sub>の効果  $10^{-5} M \ PGE_1添加によりPDは5.8±0.5mV から8.2±0.6mV に上昇した。PGD<sub>2</sub>添加により、PGE<sub>1</sub>により上昇したPDはすみやかに2.9±0.8mV 低下した。$
  - 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  $10^{-3} \text{M dibutyryl cAMP添加により, PDは5.3±2.1mVから10.9±2.1mV に上昇した。PG}$ D₂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  $10^{-5} \mathrm{M}$  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PGD。及びPGE」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 PGE,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 PGE,併用添加によっても活性は上昇したが,0.1mM PGE,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ばさなかった。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, 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 PGE1, PGE2, PGF2  $\alpha$  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, 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PG E1, 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, $PGD_2$ 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。