Osaka University Knowledge Archive

Title	急性胃粘膜病変発生機構に関する研究
Author(s)	友井, 正明
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37322
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 6 】

氏名・（本籍）	友（とも） 井（い） 正（まさ） 明（あき）
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 9318 号
学位授与の日付	平成 2 年 9 月 10 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	**急性胃粘膜病変発生機構に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田平太郎 (副査) 教 授 西原 力 教 授 三村 務 教 授 三浦 喜温

論文内容の要旨

急性胃粘膜病変の一つであるアスピリンやアルコールなどによる急性胃粘膜病変の発生機構に関しては，胃粘膜に対する直接作用・プロスタグランジンの減少・粘液分泌の低下・胃粘膜微小循環障害などの粘膜防御機構の破綻などによることが示唆されているが，未だ十分には明らかにされていない。

この治療に対しては，攻撃因子の胃酸分泌を抑制する薬物と胃粘膜防御因子を増強する薬物をそれぞれ単独あるいは併用して使用されているが，その作用機構に関しては不明な点も多い。また，最近数種のプロスタグランジン誘導体が臨床に用いられ優れた効果が認められており，胃粘膜病変発症過程にプロスタグランジンが重要な役割を果たしているものと考えられている。

そこで私は，これら薬物の実験潰瘍モデルに対する作用を調べ，その作用機構を攻撃因子及び防御因子の両面から検討を加えた。また，新規な薬物の作用機構の検討の中から，胃粘膜病変発症過程におけるヒスタミンおよびロイコトリエンC_4の壊死惹起性メディエーターとしての関与に関する検討も行った。更に，肥満細胞欠損マウスに対する潰瘍惹起作用を検討し，肥満細胞及びプロスタグランジンの急性胃粘膜病変発症過程における役割に関して検討した。

家兎分離胃底腺を用いたヒスタミン刺激の酸分泌は，omeprazole 及び famotidine のいずれの薬物でも抑制されたが，db-cAMP 刺激酸分泌に対しては，omeprazole は抑制作用を示したが，famotidine は全く抑制作用は認められなかった。胃酸分泌の最終過程に関与している（H^+-K^+）ATPase酵素に対する omeprazole 及び famotidine の作用を検討した。omeprazole は濃度依存的な阻害作用を示したが，famotidine，はほとんど阻害作用を示さなかった。胃幽門結紮ラットにおける胃酸分泌に対し，ranitidine 及び famotidine は cimetidine よりもそれぞれ約2.7及び24倍強い作用を示した。

ラットのアスピリン潰瘍に対しては，cimetidine，famotidine，ranitidineの順に強い抑制作用を示した。一方，エタノール潰瘍に対しては，いずれにも抑制作用は認められなかった。16，16-dimethyl-prostaglandine E_2（$dmPGE_2$）及びプロスタグランジンE_1誘導体であるmisoprostolは胃酸分泌及びいずれの実験潰瘍モデルに対しても強い抑制作用を示した。

$dmPGE_2$は，胃内投与でラットの胃粘膜血流増加作用が認められたが，H_2拮抗薬では作用はみられなかった。一方，脱血ショックによる胃粘膜血流量の低下に対し，$dmPGE_2$の胃内投与で血流改善作用を示し，cimetidineにも用量依存的な血流改善作用が認められたが，ranitidine及びfamotidineのいずれも改善作用を示さなかった。また，$dmPGE_2$の胃内投与は粘液分泌を亢進させ，胃液のアルシアンブルー結合量及び胃壁の結合量を増加させた。アスピリン投与により胃粘膜高分子糖タンパク量の低下がみられたが，cimetidine前投与により，この低下は明らかに抑制された。

FKO21は，胃酸分泌に対する抑制作用を全く示さない薬物であるが，エタノール潰瘍に対し非常に低用量から抑制作用を示した。この抑制作用は，インドメタシンの前処置でもほとんど影響を受けなかった。また，胃粘膜からのPGE_2遊離に対しても全く影響を与えなかった。FKO21は抗アレルギー作用を有することから，メディエーター遊離抑制作用に関する検討を行った。FKO21は胃粘膜病変に対する抑制作用と平行して，胃粘膜から遊離されるロイコトリエンC_4量に対して抑制作用を示した。また，ヒスタミン遊離に対しても抑制作用を示した。その上，数種のインタール様抗アレルギー薬を用い静脈内投与でのエタノール潰瘍に対する作用を検討したところ，*in vitro*でのラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制作用の効力とほぼ相関してエタノール潰瘍に対し抑制作用を示した。

遺伝的に肥満細胞を欠損しているW/W^{v}マウスを用い，ストレス，アスピリン，インドメタシン及びエタノール潰瘍を惹起させ，対照マウスである+/+マウスと感受性の差異を比較検討した。ストレス潰瘍及びアスピリン潰瘍の発症の程度は両マウス間に違いは認められなかった。また，絶食下のインドメタシン潰瘍もほぼ同程度の発生が観察された。ところが，エタノール潰瘍の発症に関しては+/+マウスよりもW/W^{v}マウスの方が軽度であった。一方，非絶食下でインドメタシン投与により幽門部に発生する潰瘍は，W/W^{v}マウスの方が+/+マウスよりも大きかった。この原因を探るため，胃酸分泌，ペプシノーゲン分泌作用及び胃粘膜中のPGE_2量を測定したが，両マウス間に差異はみられなかった。

プロスタグランジンの関与をさらに検討するため，インドメタシン潰瘍に対する$dmPGE_2$投与による抑制作用を検討した。+/+マウスでは1回の前処置で抑制作用が認められたが，W/W^{v}マウスに対しては2から5回もの$dmPGE_2$の追加投与により初めて十分な抑制効果が認められた。したがって，W/W^{v}マウスのプロスタグランジンレセプターに何らかの異常があり，更に食事による影響が加わることがインドメタシンによる潰瘍発生に大きな影響を及ぼしたものと考えられた。

家兎の胃粘膜ホモジネートへの^3H-PGE_2結合量のScatchardプロットによる解析から，解離定数（Kd）及び最大結合量（Bmax）を求めた。インドメタシン投与によりPGE_2結合部位の親和性が増大し，misoprostol投与により結合部位の数が減少するという機能変化が惹起されることが示唆された。

以上の結果に基づき，急性胃粘膜病変発生機構における胃粘膜防御機構の関与を確認し，cimetidineが一部胃粘膜防御因子系に対して作用を示すことを認めた。また，ヒスタミン・ロイコトリエンC_4など

のメディエーターの急性胃粘膜病変発生機構における役割，更にはプロスタグランジンレセプターの機能変化に関して考察し，急性胃粘膜病変発生機構の一端を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は胃・12指腸潰瘍の発生機構について多くの実験システムについて検討を加え，各種生体内物質による調節機構について考察を加えたもので，薬学博士の称号を授与するに値するものである。