

Title	Peptide YY inhibits ion secretion induced by vasoactive intestinal polypeptide or serotonin in the rat colon in vitro
Author(s)	中西, 孝至
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	https://doi.org/10.11501/3052195
DOI	10.11501/3052195
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	なか	にし	たか	し
	中	西	孝	至
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9365	号	
学位授与の日付	平成2年10月5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	Peptide YY inhibits ion secretion induced by vasoactive intestinal polypeptide or serotonin in the rat colon in vitro (In vitro実験系における peptide YY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〕

Peptide YY (以下PYY) は36個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、大腸粘膜に最も高濃度に存在することが知られている。免疫組織化学的研究によればPYY細胞は、時に近隣の粘膜上皮細胞に細胞突起を伸ばし、paracrine細胞として機能していることが示唆されている。しかしながら、PYYの生理的意義については、胃液・膵液分泌及び胃腸運動抑制作用などのホルモンとしての作用が報告されているのみで、paracrineとしての作用はほとんど検討されていない。炎症性腸疾患や感染性腸炎などにより持続性下痢の出現する際に、血中PYY値が上昇するという臨床報告から考えると、PYYが大腸粘膜イオン輸送に対して重要な関連を持っていることが推測される。本研究では、PYYのラット大腸粘膜イオン輸送に及ぼす効果を分析し、更に vasoactive intestinal polypeptide (VIP), theophylline及び serotonin のイオン分泌刺激効果との関連についても検討した。

〔方法〕

SD系雄性ラット(体重200~300g)をエーテル麻酔下に開腹し、大腸を摘出、漿膜及び筋層を剥離して作製した粘膜シートを、露出面積1.13cm²のUssing chamberに装着した。粘膜側、漿膜側を別々に10ml, 37℃のRinger液にて満たし、95%O₂, 5%CO₂を通気、gas uplift systemにより灌流を行なった。組織の粘膜側、漿膜側両方に設定した二対の寒天電極をそれぞれ高感度電位差計及び微量電流発生装置に接続し、粘膜のpotential difference (以下PD)及びPDを0とする様な外部電流 short circuit current (以下I_{sc})を測定した。粘膜組織抵抗は、0hmの法則に従い、

P D及び I s cより算出した。I s cは粘膜で能動輸送されるイオンの総和を反映し、一般にCl⁻イオン分泌刺激状態では上昇し、逆に吸収促進状態では低下することが知られている。粘膜シートを約30分間 preincubationした後に各 agent を漿膜側に添加して、それによる P D、I s cの変化を測定した。また2種の agent を使用する場合には、第1の agent 投与10分後に第2の agent を漿膜側に添加して行なった。

〔結果〕

1. P Y Y単独の効果

粘膜シートを約30分間 preincubationした後に、P Y Y 10⁻⁶ Mを漿膜側に添加したところ、I s cはすみやかに低下し以後低値を持続した。I s c最大低下 ($-\Delta I s c = 3.1.3 \pm 3.7 \mu A / cm^2$)は P Y Y添加15分後に認められた。P Dも I s cと全く同様な態度を示した。粘膜組織抵抗は P Y Y添加によって影響を受けなかった。P Y Yによる I s c低下量は10⁻⁹ M~10⁻⁶ Mの間で濃度依存性に増加し、P Y Yの50%有効濃度が 2×10^{-8} Mと低値であったことは、P Y Yが生理的に大腸粘膜イオン輸送の調節を行なっていることを支持すると思われる。以上のことより、P Y Yは大腸粘膜イオン輸送において、著明なイオン吸収促進作用を有することが示唆された。

2. V I P, theophylline, serotoninのイオン分泌刺激作用に対するP Y Yの影響

粘膜上皮細胞内 cyclic AMPを増加させイオン分泌を惹起するV I P及び theophyllineに対するP Y Yの影響を検討した。V I P 10⁻⁷ Mあるいは theophylline 10⁻² Mを漿膜側に添加するとCl⁻イオン分泌が刺激され、著明な I s cの上昇が生じるが、各刺激剤添加10分後にP Y Y 10⁻⁶ Mを加えたところ、V I Pあるいは theophyllineにより上昇した I s cはすみやかに低下した。また、細胞内 calciumイオンを増加させイオン分泌を刺激する serotoninの I s c上昇作用に対しても、P Y Yは同様に著明に抑制した。これらの事から、P Y Yは cyclic AMPあるいは calcium いずれの細胞内 second messenger を介する粘膜イオン分泌に対しても、抑制作用のあることが明らかとなった。以上、大腸においてP Y YはV I Pや serotoninのイオン分泌刺激作用とは全く逆の生理的作用を有する活性物質であり、両者の作用のバランスが、大腸のイオン吸収分泌状態を調節しているものと考えられる。

〔総括〕

ラット大腸粘膜シート標本にP Y Yを添加すると濃度依存性に I s cが低下した。これは、P Y Yが著明なイオン吸収促進作用を有する事を強く示唆する。このことは更に、P Y Yが各種イオン分泌刺激物質に対して明らかな拮抗作用を示す事実によって確認された。

論文審査の結果の要旨

本研究者は, peptide YY (PYY) のラット大腸粘膜イオン輸送に及ぼす効果を *in vitro* 実験系を用いて検討し, PYYが濃度依存性に粘膜の short circuit current を低下させること, すなわち, Cl^- イオンの能動的吸収を促進させることを見出したものである。さらに, PYYが cyclic AMPまたは calciumを介するイオン分泌刺激物質 (VIP, theophylline, serotonin) いずれに対しても拮抗作用のあることを明らかにした。本論文は, 大腸粘膜に多量に存在するPYYがイオン吸収促進作用を有することを明らかにしたものであり, 大腸粘膜イオン輸送調節機構を解明する上で重要な研究であり, 学位に値すると思われる。