



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Stimulation of Duodenal Cholecystokinin Release by Fatty Acid or Trypsin Inhibitor is Markedly Inhibited by Luminal Washing                                                                                                                                          |
| Author(s)    | 坂村, 泰久                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1991, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37570">https://hdl.handle.net/11094/37570</a>                                                                                                                                                                                  |
| 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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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） | さか 坂                                                                                                                                                                             | むら 村    | やす 泰 | ひき 久 |
| 学位の種類   | 医                                                                                                                                                                                | 学       | 博    | 士    |
| 学位記番号   | 第                                                                                                                                                                                | 9 5 9 2 | 号    |      |
| 学位授与の日付 | 平成 3 年 3 月 14 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  | Stimulation of Duodenal Cholecystokinin Release by Fatty Acid or Trypsin Inhibitor is Markedly Inhibited by Luminal Washing<br>(脂肪酸およびトリプシン・インヒビターによるコレシストキニン分泌反応に対する十二指腸内腸液の関与) |         |      |      |
| 論文審査委員  | (主査)                                                                                                                                                                             |         |      |      |
|         | 教授 垂井清一郎                                                                                                                                                                         |         |      |      |
|         | (副査)                                                                                                                                                                             |         |      |      |
|         | 教授 宮井 潔 教授 矢内原千鶴子                                                                                                                                                                |         |      |      |

## 論文内容の要旨

### （目 的）

コレシストキニン（以下 CCK）は大脳皮質と上部小腸に高濃度に存在する脳腸ペプチドであり，上部小腸の CCK は食餌刺激，主にその中の蛋白と脂肪により分泌され，胆嚢収縮や膵外分泌の増加を引き起こす。ラットに於いては，上部小腸よりの CCK 分泌が腸管内のプロテアーゼ活性により抑制されるというネガティブ・フィードバック機構が存在することが知られている。食餌中の蛋白は，腸管内プロテアーゼの基質となることにより，結果としてプロテアーゼの活性を低下させ，CCK 分泌を刺激すると考えられている。しかし，プロテアーゼの基質とならない脂肪による CCK 分泌作用が，腸管の CCK 分泌細胞に対する直接作用であるのか，膵液・胆汁・腸管よりの分泌液を含む腸液成分の関与する間接作用であるのかについては解明されていない。本研究では，十二指腸よりの CCK 分泌機構を検討する目的で，

- (1) 脂肪酸，あるいは蛋白より強力なプロテアーゼ阻害作用を持つトリプシン・インヒビターの十二指腸内注入，神経ペプチドであるボンベシンの血管内投与による各々の CCK 分泌反応に対する十二指腸内腸液の存在の影響を比較検討し，さらに，
- (2) オレイン酸とその立体異性体であるエライジン酸による CCK 分泌反応を観察した。

### （方 法）

Wistar 系雄性ラット（体重 250－300 g）を用い，菅野らの方法に準じて十二指腸灌流系を作成した。ボンベシン血管内投与，トリプシン・インヒビターである gabexate mesilate 十二指腸内注入，及びオレイン酸 Na 十二指腸内注入を，各々，十二指腸内腸液存在下及び腸液排除下の二つの条件下で行った。

また、オレイン酸 Na の幾何異性体であるエライジン酸 Na の十二指腸内注入を行った。これらの刺激により、門脈より流出する灌流液中に放出された CCK を、CCK 特異抗体 OAL 656 を用いたラジオイムノアッセイにて測定した。

#### (結 果)

- 1) Gabexate mesilate 40 mg 十二指腸内注入により、門脈流出液中の CCK 濃度は速やかな一過性の上昇を示し、前値  $0.8 \pm 0.3 \text{ fmol/ml}$  よりピーク値  $21.5 \pm 2.1 \text{ fmol/ml}$  に達し、刺激開始後 25 分間の CCK の基礎値よりの増加総量 (以下 integrated CCK response) は  $179.5 \pm 21.6 \text{ fmol/25min}$  であった。十二指腸内腸液を排除しても、CCK 濃度の前値は  $1.4 \pm 0.3 \text{ fmol/ml}$  と腸液存在下に比べ有意な変化はなかったが、ピーク CCK 濃度及び integrated CCK response は各々、 $10.1 \pm 1.9 \text{ fmol/ml}$ ,  $69.0 \pm 14.6 \text{ fmol/25min}$  に有意に減少した。
- 2) オレイン酸 Na  $0.25 \text{ mmol}$  十二指腸内注入により、門脈流出液中の CCK 濃度は持続性の上昇を示し、前値  $1.2 \pm 0.2 \text{ fmol/ml}$  よりピーク値  $8.3 \pm 0.9 \text{ fmol/ml}$  に達し、integrated CCK response は、 $218.1 \pm 26.4 \text{ fmol/25min}$  であった。腸液を排除しても、CCK 濃度の前値は  $0.8 \pm 0.2 \text{ fmol/ml}$  と腸液存在下に比べ有意な変化はなかったが、ピーク CCK 濃度及び integrated CCK response は、各々、 $3.0 \pm 0.5 \text{ fmol/ml}$ ,  $61.8 \pm 11.7 \text{ fmol/25min}$  に有意に減少した。
- 3) エライジン酸 Na  $0.25 \text{ mmol}$  十二指腸内注入により、CCK 濃度は前値  $1.0 \pm 0.1 \text{ fmol/ml}$  から有意な上昇を示さなかった。
- 4)  $10^{-6} \text{ M}$  ボンベシン血管内投与により、門脈流出液中の CCK 濃度は速やかな一過性の上昇を示し、前値  $1.0 \pm 0.2 \text{ fmol/ml}$  よりピーク値  $5.5 \pm 0.3 \text{ fmol/ml}$  に達し、integrated CCK response は、 $35.0 \pm 5.2 \text{ fmol/25min}$  であった。腸液を排除しても、CCK 濃度の前値、ピーク値、及び integrated CCK response は各々、 $0.7 \pm 0.1 \text{ fmol/ml}$ ,  $5.3 \pm 0.9 \text{ fmol/ml}$ ,  $40.9 \pm 12.7 \text{ fmol/25min}$  であり、いずれも腸液存在下と有意な差を認めなかった。

#### (総 括)

- (1) 十二指腸内腸液の排除により integrated CCK response は、脂肪酸では腸液存在下の 28.3% に、トリプシン・インヒビターでは腸液存在下の 38.4% に有意に減少し、共にその CCK 分泌作用は十二指腸内腸液の存在に依存することが示された。
  - (2) オレイン酸の幾何異性体であるエライジン酸には、オレイン酸と異なり、CCK 分泌作用が見られないことを示した。
  - (3) ボンベシンの CCK 分泌作用は、十二指腸内腸液の排除により影響を受けないことを示した。また、これにより腸液排除操作による機械的刺激が灌流標本の CCK 分泌能を低下させないことも確認された。
- 以上より、脂肪酸による十二指腸からの CCK 分泌反応に於いても、トリプシン・インヒビターによる CCK 分泌反応に於けると同様に、十二指腸内腸液が重要な役割を果たすことを明かにした。さらに、脂肪酸による CCK 分泌には脂肪酸分子のコンフォーメーションが重要であることを明かにした。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、ラット十二指腸灌流系を用いて、上部小腸よりのコレシストキニン（CCK）分泌に対する各種分泌刺激の効果に、十二指腸内腸液が如何に影響を及ぼすかを比較検討したものである。その結果、神経ペプチドのボンベシン投与によるCCK分泌刺激は腸管内腸液の影響をうけないが、十二指腸内腔からの脂肪酸、およびトリプシン・インヒビター投与によるCCK分泌刺激は腸管内腸液の排除により抑制されることが明らかとなった。このことは、脂肪酸およびトリプシン・インヒビターによるCCK分泌刺激に腸管内腸液が必要であることを示したものである。また、脂肪酸分子のコンフォーメーションの相違によってCCK分泌への影響が異なることも明かにした。本研究はCCK分泌機構の解明に寄与する知見を提供した点で有意義であり、学位に値すると思われる。