



Title	ラット十二指腸内遊離脂肪酸投与のCCK分泌及びCCK mRNAに及ぼす影響
Author(s)	辻, 雅之
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37709
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)	辻 雅之
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9809 号
学位授与の日付	平成3年5月28日
学位授与の要件	学位規規第5条第2項該当
学位論文名	ラット十二指腸内遊離脂肪酸投与のCCK分泌及びCCK mRNAに及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 大手前病院顧問 垂井清一郎 (副査) 教授 矢内原千鶴子 教授 鎌田 武信

論文内容の要旨

〔目的〕

Cholecystokinin (CCK) は消化管においては上部小腸に高濃度に存在し、食餌刺激、主にその中の蛋白質と脂肪により分泌が刺激され、膵外分泌、胆囊収縮、腸管運動を調節している。ラットにおいて CCK 分泌は、腸管内に存在するプロテアーゼ活性の上昇により抑制されることから、CCK 分泌には膵液中のプロテアーゼを介するネガティブ・フィードバック機構の存在することが知られている。つまり、蛋白質あるいは trypsin inhibitor は、プロテアーゼと結合することによりプロテアーゼ活性を飽和あるいは阻害し CCK を分泌させると考えられている。trypsin inhibitor あるいは食餌刺激による CCK の分泌が、CCK mRNA の増加と連動することが報告されている。しかし、以上のような刺激実験では主として蛋白質の作用が注目されており、CCK 分泌刺激能を有する遊離脂肪酸については、この投与による CCK 分泌が CCK mRNA の増加を伴うかについて未だ明かにされていない。

そこで、本研究では、ラット小腸において遊離脂肪酸の十二指腸内投与による十二指腸 CCK mRNA に及ぼす影響を検討し、trypsin inhibitor と比較した。

〔方法〕

Wistar 系雄性ラット（体重 280–330g）をペントバルビタール麻酔下に開腹し、0.9mm 径のシリコンカテーテルを、幽門輸より 5mm 肠側を通じて、その先端が近位十二指腸内に位置するように留置した。術後 24 時間より、ラットに 0.25 mmol/kg・h のオレイン酸ナトリウム、あるいは 40 mg/kg・h の合成 trypsin inhibitor (Camostat mesilate) の持続投与を開始した。対照として生理食塩水を投

与した。投与開始後 0, 1, 12 および 24 時間にラットを断頭屠殺し、血液を採取、幽門輪より 13cm の十二指腸粘膜を剥離し、RNA を acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform 法で抽出した。

血漿 CCK 濃度は Radioimmunoassay 法で、十二指腸粘膜 CCK mRNA は CCK cDNA プローブを用いて Slot blot hybridization 法で測定した。

〔結 果〕

1. オレイン酸ナトリウム投与の CCK mRNA に及ぼす効果

血漿 CCK 濃度は基礎値 1.8 ± 0.1 pM からオレイン酸ナトリウムの 1 時間投与により 7.7 ± 1.6 pM の最高値に達し、その後徐々に減少したが、4, 12 および 24 時間投与によりそれぞれ 6.4 ± 1.1 pM, 4.1 ± 0.4 pM および 3.9 ± 0.8 pM と CCK 分泌が持続した。一方生理食塩水投与では、血漿 CCK 濃度に影響がなかった。オレイン酸ナトリウム投与では血漿 CCK 濃度の増加にもかかわらず、十二指腸粘膜 CCK mRNA は基礎値 1.0 ± 0.1 U/ μ g RNA から 1, 4, 12 および 24 時間投与によりそれぞれ 0.9 ± 0.1 U/ μ g RNA, 0.7 ± 0.1 U/ μ g RNA, 1.0 ± 0.1 U/ μ g RNA および 0.1 ± 0.1 U/ μ g RNA となり有意な変化が認められなかった。遊離脂肪酸投与による CCK 分泌は、CCK mRNA の増加を伴わないことが示された。

2. trypsin inhibitor 投与の CCK 分泌と CCK mRNA に及ぼす効果

trypsin inhibitor の 24 時間投与により、血漿 CCK 濃度は 4.3 ± 1.1 pM まで上昇し、オレイン酸ナトリウム投与時の血漿 CCK 濃度とほぼ同様の値であった。オレイン酸ナトリウムの投与とは異なり、24 時間の trypsin inhibitor 投与では、十二指腸粘膜 CCK mRNA は 1.5 ± 0.2 U/ μ g RNA で、生理食塩水投与による 0.9 ± 0.1 U/ μ g RNA と比較し約 1.6 倍と有意に高値であった。trypsin inhibitor 投与による CCK 分泌は CCK mRNA の増加を伴い、オレイン酸ナトリウム投与とは異なることが示された。

〔総 括〕

- ラットにおいて十二指腸内遊離脂肪酸投与による CCK 分泌は、trypsin inhibitor 投与と同様に著明に増加し、24 時間まで分泌が持続することを示した。
- 十二指腸内遊離脂肪酸投与による CCK 分泌は、trypsin inhibitor 投与とは異なり CCK mRNA の増加を伴わないことを示した。

以上より、CCK 分泌刺激は必ずしも CCK mRNA の増加を引き起こさないことを明かにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ラットを用いて遊離脂肪酸（オレイン酸ナトリウム）およびトリプシンインヒビター（FOY 305）の CCK 分泌および十二指腸粘膜 CCK mRNA に及ぼす影響を対比したものである。その

結果、トリプシンインヒビター投与ではCCK分泌の亢進とともに明らかな十二指腸粘膜内のCCK mRNA量の増加がみられるのに反し、遊離脂肪酸投与ではCCK分泌が惹起されるにもかかわらずCCK mRNA量は変化しないことを示し、CCK分泌刺激は必ずしもCCK mRNAの増加を引き起こさないことを明らかにした。本研究は、CCK合成の調節機構を解明する上で重要な知見を示したものであり、学位に値すると考える。