



Title	酸分泌および胃ヒスチジン脱炭酸酵素活性に及ぼすコレシストキニンの効果
Author(s)	川端, 成治
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37834
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)	かわ	ばた	しげ	はる
	川	端	成	治
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	第	9 8 1 8	号	
学位授与の日付	平 成	3 年	6 月	3 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学 位 論 文 名	酸分泌および胃ヒスチジン脱炭酸酵素活性に及ぼすコレシストキニンの効果			
論 文 審 査 委 員	(主査)			
	大手前病院顧問 垂井清一郎			
	(副査)			
	教 授	和 田	博	教 授 鎌 田 武 信

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

コレシストキニン (CCK) は生理活性部位である C 端 5 個のアミノ酸配列をガストリンと共有する消化管ホルモンで、酸分泌作用に関しては、単離壁細胞を用いた in vitro の検討ではガストリンと同等の酸分泌能を有するにもかかわらず、in vivo ではガストリンに比べて酸分泌能が弱いことが知られている。従って、in vivo の酸分泌作用において、CCK は壁細胞の機能を調節する抑制系にも作用していることが想定される。近年、消化管に腓型とガストリン型の 2 種類の CCK 受容体の存在が報告され、腓型は CCK にのみ高親和性を示し、ガストリン型は CCK とガストリンの両方に高親和性を有することが明らかにされた。さらに、腓型 CCK 受容体の拮抗剤 MK-329 とガストリン型 CCK 受容体の拮抗剤 L-365, 260 が開発された。一方、ヒスタミンは壁細胞において酸分泌を促進的に調節する重要な因子と考えられている。ヒスタミン合成の律速酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 活性の胃底腺部における増加はヒスタミン分泌能を良く反映することが知られており、胃 HDC 活性の測定はヒスタミン分泌の指標となる。本研究は CCK による酸分泌調節作用を解明するため、CCK およびガストリンの酸分泌および胃 HDC 活性に及ぼす作用を比較検討した。さらに MK-329 と L-365, 260 の 2 種類の CCK 受容体拮抗剤が CCK の酸分泌作用に及ぼす効果も検討した。

〔方 法〕

ウィスター系雄性ラット (体重 235 ~ 265 g) を 24 時間絶食後、胃瘻造設および幽門結紮術を施行しボールマンケージに固定し、翌日の負荷試験まで頸静脈ルートより維持輸液した。術後 24 時間後に

同ラットを用いて覚醒下に、対照群と同じ溶液に溶解したCCK-8 (0.1, 0.3, 1, 10nmol/kg・h) またはGastrin-17 I (0.1, 1, 10nmol/kg・h) を頸静脈より1.8ml/kg・hの速度で4時間持続静注した。尚、対照群には0.2%牛血清アルブミンを含有する生理食塩水を投与した。負荷前1時間と負荷後4時間の間、30分間隔で胃液を持続的に採取し、各分画は採取終了直前に2mlの蒸留水を胃内に注入して回収し、胃液酸度を測定した。また、4時間の負荷終了時にペントバルビタール麻酔下を開腹し胃底腺部組織を全層採取し、HDC活性を測定した。CCK受容体拮抗剤を用いた検討では、CCK-8 10nmol/kg・h投与直前にMK-329 1mg/kg, L-365, 260 2mg/kgまたはvehicle (ポリエチレングリコール400:グリセロール:水, 5:1:18, 重量/重量) を腹腔内投与し、2時間後にそれぞれMK-329 0.5 mg/kg, L-365, 260 1mg/kgまたはvehicleを追加投与した。胃液酸度の測定は、pHメーターを用い0.1 N NaOHにてpH7.0まで逆滴定して測定し、胃液分泌量は胃液酸度に液量を乗じて算出した。胃HDC活性の測定は、基質L-ヒスチジンより単位時間に生成されるヒスタミン量を高速液体クロマトグラフィーを用いたポストカラム誘導体化法により測定し、HDC活性とした。

〔成績〕

(1) 酸分泌に及ぼす効果

0.1から10nmol/kg・hのGastrin-17 I 投与により酸分泌量は濃度依存性に増加した。一方、CCK-8投与では0.1から0.3nmol/kg・hまでは濃度依存性に酸分泌は刺激されたが、それより高濃度の1および10nmol/kg・hのCCK-8投与ではむしろ酸分泌反応は減少した。さらに、CCK-8 10nmol/kg・h 4時間投与による総酸分泌量は臍型CCK受容体の拮抗剤MK-329 で有意に増加し、ガストリン型CCK受容体の拮抗剤L-365, 260では変化を認めなかった。従ってCCKは臍型CCK受容体を介して酸分泌を抑制していることが明らかとなった。

(2) 胃底腺部HDC活性に及ぼす効果

CCK-8投与時は0.3から10nmol/kg・hの範囲で、Gastrin-17 I 投与時は0.1から10nmol/kg・hの範囲でそれぞれ濃度依存性に胃HDC活性は増加し、CCKおよびガストリンの濃度反応曲線はほぼ同様の態度を示した。さらに、CCK-8 10nmol/kg・h 4時間投与により誘導される胃HDC活性の増加はガストリン型CCK受容体の拮抗剤L-365, 260で有意に抑制され、臍型CCK受容体の拮抗剤MK-329では変化を認めなかった。

〔総括〕

1. CCKは、in vivoにおいてガストリンに比べ酸分泌刺激作用が弱く、高濃度では酸分泌刺激作用をほとんど有さないことを明らかにした。
2. CCK単独投与およびMK-329との併用実験の成績から、CCKはCCKにのみ親和性の高い臍型CCK受容体を介して酸分泌を抑制していることが明らかとなった。
3. CCK単独投与およびL-365, 260との併用実験の成績から、CCKはガストリン型CCK受容体を介してガストリンと同様胃HDC活性を増加させることが示された。

4. 酸分泌を抑制する濃度でもCCKは胃HDC活性の増加を誘導したので、CCKによる酸分泌抑制作用はヒスタミン分泌の抑制を介していないことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、コレシストキニン（CCK）はガストリンと生理活性部位を共有するにもかかわらず、何故in vivoにおいてガストリンに比べて酸分泌刺激能が弱いかを明らかにするため、CCKの酸分泌及び胃底腺部ヒスチジン脱炭酸酵素（HDC）活性に及ぼす作用をガストリンと比較し、さらに2種のCCK受容体に対する拮抗剤の効果を検討したものである。まずCCKはガストリン型CCK受容体を介してガストリンと同程度に胃HDC活性を誘導する事が示された。一方、in vivoの酸分泌作用に関しては、CCKにのみ高親和性を有する腓型CCK受容体を介してCCKは酸分泌を抑制するためガストリンに比べて酸分泌刺激能が弱いことが明らかにされた。本研究は、CCKの酸分泌調節機構を解明する上において重要な知見を加えたものであり、学位に値すると考えられる。