

Title	Role of endothelin-1 in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in rats
Author(s)	道田, 知樹
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39393">https://hdl.handle.net/11094/39393</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	道 田 知 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 6 6 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 2 月 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Role of endothelin - 1 in hemorrhagic shock - induced gastric mucosal injury in rats (ラット出血性ショックに伴う胃粘膜障害における エンドセリン-1の役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 志 賀 健 教 授 荻 原 俊 男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

ストレス潰瘍は、抗潰瘍剤の進歩とともに頻度は減少してきたが、ひとたび発症すると重症患者では依然として高い致死率を有する。従来より、この発症機序として胃粘膜微循環障害の関与が報告されてきた。一方、エンドセリン-1 (ET-1) は、強力な血管収縮作用をもつことから新しい血流調節因子として注目され、消化管においては、外因性 ET-1 が胃血管系を収縮させ、胃粘膜脆弱性を増強させることが報告されている。そこで、ストレス潰瘍の発生における ET-1 の役割を明らかにする目的で、本病態に最も近いと考えられるラット虚血再灌流モデルを用いて、虚血・再輸血時の血液および胃粘膜中の ET-1 濃度と潰瘍面積の関係を調べ、さらに ET-A レセプター拮抗剤である BQ123 が同モデルにおける胃粘膜障害と胃粘膜血流に及ぼす影響を検討した。

#### [方 法]

24時間絶食下の Sprague-Dawley 雄性ラット (200~250g) を、Pentobarbital Sodium にて麻酔し、気管切開を行ない、脱血及び血圧モニターのための頸動脈にカニューレションした。血圧安定後に脱血を開始、60分間血圧を 30~40mmHg に保ち、15分かけて脱血した血液を再輸血し、更に30分間観察した。まず、ラットを二群に分け、一群では胃粘膜検体の採取、一群では血清検体採取及び潰瘍面積測定を、脱血開始時より各々 0 (control), 60, 75, 105分後に行なった (各 n = 5)。次に 0, 0.1, 1, 10mg/ml の各濃度の BQ123 を再輸血直前に投与し、輸血後 30分における潰瘍面積を測定し、同時に胃粘膜組織像を検討した (各 n = 5)。さらに、別のラット群で、laser-Doppler 法及び臓器反射スペクトル法を用いてそれぞれ胃粘膜血流及び胃粘膜酸素飽和度 (ISO<sub>2</sub>) を同時に連続測定し、胃粘膜血流動態から BQ123 (10mg/kg, 再輸血直前投与) の影響を検討した (各 n = 5)。

ET-1 の測定は、鈴木らの方法に従い酸素抗体法にて測定した。すなわち、胃粘膜組織を採取後ただちに液体窒素にて凍結し、凍結乾燥させ重量測定後、Sep-Pak C<sub>18</sub> を用いて ET-1 を抽出した。次に、ET-1 の C 末端と反応しないモノクローナル抗体と、C 末端と反応する抗エンドセリン Fab' fragment によるサンドイッチ酵素抗体法にて測定した。

## [成績]

潰瘍面積は、0, 60, 75, 105分後に各々  $0 \pm 0$ ,  $3.2 \pm 4.4$ ,  $10.0 \pm 4.5$ ,  $31.2 \pm 10.6 \text{mm}^2$  で、胃病変は脱血時にはほとんど形成されず、再輸血後より有意に急速に病変が増大した。胃粘膜 ET-1 濃度は、0, 60, 75, 105分後に各々  $1.9 \pm 0.6$ ,  $4.1 \pm 1.1$ ,  $6.7 \pm 1.4$ ,  $7.5 \pm 2.1 \text{pg/mg}$  と、脱血前値に比べ虚血・再輸血後とも有意に上昇した。また、胃粘膜 ET-1 濃度は、潰瘍面積が増大し始める再輸血後も上昇を続け、虚血時の ET-1 濃度との間に有意差を認めた。一方、血中 ET-1 濃度は、0, 60, 75, 105分後に各々  $4.5 \pm 0.8$ ,  $10.1 \pm 1.9$ ,  $12.0 \pm 4.2$ ,  $12.6 \pm 3.8 \text{pg/mg}$  と、脱血前値に比べ、虚血・再輸血により有意に上昇したが、虚血・再輸血時の ET-1 濃度間には有意差はなく、血中 ET-1 濃度への再輸血の影響は認められなかった。次に、BQ123 (0.1, 1, 10mg/ml) の投与により輸血後30分の潰瘍面積はコントロール値の各々 53, 32, 23% となり、BQ123は用量依存性に胃病変の発生を抑制し、病理組織像でも腺窩の崩壊や粘膜下出血の所見が軽減されていた。さらに、胃粘膜血行動態からの検討では、BQ123 (10mg/kg, 再輸血直前投与) は、全身血圧には影響を及ぼさなかったが、再輸血後30分間の胃粘膜血流・ISO<sub>2</sub>の平均値に対して、各々脱血前値の16%から37%および33%から72%へと有意に両者を増加させた。

## [総括]

ラット脱血ショック潰瘍において、血液・胃粘膜組織中の ET-1 濃度の上昇が認められた。control の胃粘膜 ET-1 濃度 ( $1.9 \text{pg/mg}$ ) は、血中濃度 ( $4.5 \text{pg/ml}$ ) に比べ高値を示し、血中濃度に反映されない胃粘膜局所における ET-1 濃度が重要と考えられた。さらに、BQ123は用量依存性に胃病変を抑制し、再輸血後の胃粘膜血流及び ISO<sub>2</sub>の低下を改善させたことより、ラット虚血再灌流モデルにおける急性胃粘膜障害の病態に、胃粘膜局所での内因性 ET-1 上昇による、ET-A レセプターを介しての胃粘膜微小循環障害が関与していることが明らかとなった。このことより、ストレス潰瘍の発生に内因性 ET-1 が関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

ストレス潰瘍は、重傷患者では依然として高い致死率を有するが、この発症機序として胃粘膜微小循環障害が関与する。一方、局所血流の調節因子として注目されているエンドセリン-1 (ET-1) は、外因性に胃粘膜脆弱性を増強させることが報告されている。しかし、ストレス潰瘍の発生における ET-1 の役割はまだまだ明らかでない。本論文は、ラット出血性ショックに伴う胃粘膜病変において、虚血・再輸血後の胃粘膜中 ET-1 濃度と潰瘍面積が相関し、さらに ET-A レセプター拮抗剤が胃粘膜微小循環障害を改善することを介して胃粘膜障害を抑制することを明らかにし、ストレス潰瘍発生に内因性 ET-1 が関与することを証明した。また、ET-A レセプター拮抗剤がストレス潰瘍の予防に有効である可能性を示し、臨床消化器病学に寄与すると期待される。よって学位を授与するに値すると思われる。