

氏名・(本籍) 山本 寛 (滋賀県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位記番号 博士(論)第254号
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位授与年月日 平成11年6月29日
 学位論文題目 Motor activity of vascularly perfused rat duodenum
 1) Characteristics of spontaneous movement
 2) Effects of VIP, PACAP27 and PACAP38
 (ラット十二指腸灌流実験による腸管運動の研究
 1) 自発運動の評価
 2) VIP, PACAP による運動の調節)

審査委員 主査 教授 馬場 忠雄
 副査 教授 小玉 正智
 副査 教授 工藤 基

論文内容の要旨

【目的】

これまで、消化管運動の神経及びホルモンによる制御機構の解析のために、さまざまなモデルが用いられてきた。血管灌流モデルは vivo と vitro の利点を合わせもつ有用なモデルであるが、これまでに自発運動を捉え評価した報告はほとんどない。本研究の目的は、ラット十二指腸血管灌流モデルを用いて腸管の自発運動を評価し、続いて抑制性神経伝達物質 vasoactive intestinal polypeptide (VIP)、pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)、nitric oxide (NO) などによる調節を検討し、腸管運動の制御機構を探ることである。

【方法】

Wistar 系雄性ラットを用いて、十二指腸血管灌流モデルを作成した。灌流量を変化させ、腸管灌流前後の酸素分圧を測定し灌流腸管の酸素消費量を検討した。また内圧測定法により腸管運動を測定し、% motor index (MI) を運動の評価に用いた。VIP、PACAP27、PACAP38 をはじめ各種薬剤を灌流回路側管から注入し、腸管運動に対する影響を調べた。

【結果】

灌流腸管の酸素消費量と灌流量、腸管運動 (MI) と灌流量 (5 ml/min 以下) との間に強い相関が見られた。灌流量が 3~5 ml/min の時、1 分間に 1 回の規則的なリズムを示す自発運動を認められた。灌流量が 2 ml/min 以下では、自発運動は消失あるいは不規則となった。低流量で灌流時 (1 ml/min)、N^o-nitro-L-arginine (L-NA) を投与することで % MI と酸素消費量は上昇した。一方高流量で灌流時 (9.5 ml/min)、tetrodotoxin (TTX) を投与することで % MI と酸素消費量は減少した。Atropine (ATR) および hexamethonium (C6) は % MI を用量依存性に抑制した。また 1 μM TTX は完全に運動を抑制した。100 nM ATR の単独投与により % MI は低下し、1 μM TTX との同時投与で % MI はさらに低下した。

1 μM Acetylcholine (Ach) は % MI を有意に増加させ、この反応は TTX で拮抗されなかった。VIP および PACAP は % MI を用量依存性に抑制し、この反応は ATR、C6 および TTX の影響を受けなかった。また VIP および PACAP は、TTX 存在下で Ach により増強される波形を完全に抑制した。VIP および PACAP による抑制作用は、VIP 受容体拮抗剤である VIP (10-28) や NO 合成阻害剤である L-NA で拮抗された。また L-NA 単独投与により運動は促進されたが、VIP (10-28) の投与で運動の変化は見られなかった。

【考察】

今回の研究により、ラット十二指腸血管灌流モデルにおける規則的な自発運動の出現には灌流組

織への十分な酸素供給が重要であることが明らかになった。さらに本モデルが腸管運動の制御機構を薬理学的に評価し得るものであることがわかった。TTXにより運動が完全に抑制されたことから、自発運動は神経を介して制御されていることが明らかとなった。高濃度の ATR および C6 を投与しても運動は完全に抑制されず、また TTX の投与で ATR による抑制効果がさらに増強されたことにより、コリン作動性及び非コリン作動性神経の関与が考えられた。

次に自発運動に対する抑制性神経の関与を調べた。VIP および PACAP が、TTX 存在下に Ach により増強される波形を完全に抑制したことから、VIP および PACAP の抑制作用は平滑筋上の VIP 受容体を介する直接作用であると考えられた。VIP および PACAP による抑制作用が L-NA により完全に拮抗されたことから、VIP および PACAP の抑制作用は NO 神経を介することが示された。また L-NA 単独投与により運動は促進され、NO 作動性神経は腸管運動を tonic に抑制していると考えられた。

【結 論】

ラット十二指腸血管灌流モデルにおける自発運動は、コリン作動性および非コリン作動性神経により制御されることが判った。VIP および PACAP は平滑筋上の共通の VIP 受容体を介して運動を直接抑制すること、またこの抑制作用は NO を介して行われることが判った。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ラット十二指腸血管灌流モデルにおいて自発運動が捉えられることに着目し、この自発運動の評価を行い、代表的な抑制性神経伝達物質である VIP、PACAP、さらに NO による調節を検討したものである。

本モデルにおける腸管の規則的な自発運動の出現は、灌流腸管への十分な酸素供給によることを指摘し、また腸管運動が神経系の制御を受け、コリン作動性および非コリン作動性のコンポーネントを有することを示した。VIP および PACAP は自発運動を抑制し、この抑制作用は平滑筋上のコリン受容体を介さず、共通の VIP 受容体を介する直接作用であることを明らかにした。さらに、NO 合成阻害剤である L-NA により自発運動が亢進したことから、NO 作動性神経が腸管運動を tonic に抑制していると考えられた。本モデルにおける自発運動に対して、VIP、PACAP および NO による作用を明らかにしたことは、腸管運動の調節機構を解明する上で寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。