

氏名・(本籍)	石 塚 義 之 (滋賀県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第80号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学位論文題目	Pancreatico-biliary diversion の内因性 CCK 分泌、膵酵素合成およびアミラーゼ分泌に及ぼす影響

審査委員	主査 教授	野 崎 光 洋
	副査 教授	細 田 四 郎
	副査 教授	越 智 幸 男

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

ラットで胃-空腸-十二指腸-回腸の順に transposition し、Pancreatico-biliary diversion (以下 PBD) を行うと、膵の肥大増殖がおこる。これは内因性 CCK の放出亢進によると考えられている。今回この PBD ラットを用いて、内因性 CCK が膵腺房細胞の膵酵素合成とアミラーゼ分泌に及ぼす影響を明らかにするため以下の実験を行った。

〔方 法〕

(実験1) 体重約 250 g の Wistar 系雄ラットを用い、PBD群と、PBD群と同じ部位で切除した後そのまま再縫合する Transection (以下 TSC)群を作製した。PBD群は術後 4, 7, 14 日目に、TSC群は14日目に屠殺し、膵湿重量、膵蛋白・DNA・RNA 量およびアミラーゼ・リパーゼ・トリプシノーゲン量を測定した。膵組織は、H.E. 染色を施し光顕的に観察した。

(実験2) PBDラットの transposition した空腸上部より Infusion pump を用い 0.1 N 塩酸あるいはクリニミールを負荷し、30分後に門脈血を採取し、エタノール抽出後 RIA にて血漿中の CCK と Secretin を測定した。

(実験3) PBDラットから摘出した膵よりコラゲナーゼ処理にて遊離膵腺房を作製し、CCK8 に対するアミラーゼ放出反応をみた。

〔結 果〕

(1) PBD群では、膵は肉眼的・光顕的に術後経日的に肥大増殖し、14日目には TSC 群に比し、

膵湿重量、膵蛋白・RNA量は2.1倍、膵DNA量は2.6倍と有意に増加した。同様に、膵酵素量は膵全体の含量で見ると、PBD群ではトリプシノーゲンは3.1倍、リパーゼは1.7倍と有意に増加したがアミラーゼは変化せず、DNAあたりで見ると、アミラーゼは0.55倍、リパーゼは0.66倍と有意に減少したが、トリプシノーゲンは変化をみなかった。

(2) PBDラットでは、空腹時には血中CCKは上昇しておらず、塩酸やクリニミール負荷にて著増した。クリニミール負荷30分値で、血中CCKはPBD術後4日目まで高値をとったが経日的に漸減した。血中SecretinはTSC群と経過中有意な差をみなかった。

(3) 遊離膵腺房のCCKに対するアミラーゼ放出反応曲線は、PBD術後4日目でTSC群に比べ約3倍高濃度域に偏位したが、PBD術後7日目以降は元に復していた。アミラーゼ放出率はPBD4>PBD7>PBD14>TSCであったが、DNAあたりのアミラーゼ放出量はPBD4<PBD7<PBD14<TSCとなった。

〔考 察〕

ラットでPBDを行うと膵の湿重量は増加するが、膵DNA含量が膵湿重量や膵蛋白・RNA含量を上回って増加することから、その膵栄養効果は肥大よりもむしろ過形成が主体であると考えられた。また、膵酵素は、PBDラットではトリプシノーゲンが優位に合成され、アミラーゼやリパーゼの合成は相対的に抑制された。PBDラットのこの膵栄養効果は、内因性CCKの膵への過剰刺激によるものと考えられ、その機序として、膵外分泌のnegative feedback機構の破綻と、胃酸の空腸への直接刺激が示唆された。また、空腹時では、PBDラットでも血中CCKは低値で、食事負荷後に著しい上昇をみることから、上述した内因性CCK放出の機序が働くには食事刺激が必要であると考えられた。一方、PBDラットの遊離膵腺房細胞のCCK8に対するアミラーゼ放出反応の感受性は、PBD術後初期の血中CCK高値時に低下するが、血中CCKレベルが下がるにつれて元に復した。このことより、膵腺房細胞のCCK8に対する感受性の低下は、膵腺房細胞が肥大増殖した結果として現れるのではなく、血中CCKレベルを反映してかなり短時間で変化するものと考えられた。

〔結 語〕

内因性CCKが膵を過剰に刺激すると、膵は過形成主体の肥大増殖がおこり、膵酵素はトリプシノーゲンが優位に合成された。また、膵腺房細胞のCCK8に対するアミラーゼ分泌の感受性は、血中CCKレベルと相関して可逆的に変化した。以上のことから、内因性CCKは膵酵素の合成と分泌の両面において重要な役割を果たしていると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

1928年 Oldberg & Ivy によって Cholecystokinin-Pancreozymin (CCK) が発見されて以来、CCK は膵外分泌を調節する最も重要な消化管ホルモンの一つとして広く知られているが、最近、膵における細胞増殖や酵素蛋白合成においても CCK が注目されてきている。

本研究は、内因性 CCK が膵酵素の合成と分泌の調節に果たす役割を空腸を胃と十二指腸の間に transposition した Pancreatico-biliary diversion (PBD) モデルを用いて検討したものである。

ラットに PBD を施すと、血中 CCK レベルは上昇し、膵は過形成主体の肥大増殖をきたし、膵酵素ではトリプシノーゲンが優位に合成され、アミラーゼ・リパーゼの合成は抑制された。一方、膵腺房細胞の CCK に対する酵素分泌の感受性は、血中 CCK が高値である PBD 初期に低下するが、血中 CCK レベルが漸減するにつれて回復した。

今までに合成 CCK や大豆トリプシンインヒビターを投与するモデルで、CCK の膵に対する生理作用が検討されてきたが、血中 CCK レベルが測定されておらず、膵酵素の測定も限られたものであり、一致した見解が得られていなかった。

本研究では、血中 CCK 値や各膵酵素含量が PBD 後経日的に測定されており、その詳細な検討から CCK は膵でのトリプシノーゲンの合成を亢進させるのみではなく、アミラーゼやリパーゼの合成にも影響を及ぼす可能性があることと、膵腺房細胞の CCK に対する酵素分泌の感受性は血中 CCK レベルに相関して可逆的に変化するという新しい事実を見出している。よって本研究は学位論文として価値あるものと認める。