

氏名・(本籍)	馬 場 裕 司 (滋賀県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第68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	Mechanism of inhibitory action of peptide YY on cholecystokinin-induced contractions of isolated dog ileum (摘出イヌ回腸における peptide YY の抗 cholecystokinin 作用機序) について
	審 査 委 員
	主査 教授 細 田 四 郎
	副査 教授 森 渥 視
	副査 教授 戸 田 昇

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

peptide YY (PYY) は、1980年に Tatemoto らによって報告された脳腸ペプチドの一つで、36個のアミノ酸より構成されている。その生理的作用として、膵外分泌・胃酸分泌の抑制、胃排出運動および小腸の蠕動運動の抑制が知られている。PYYの膵および胃に対する作用は、臓器への直接作用ではなく、迷走神経を介した間接作用と考えられているが、小腸作用の機序は明かでない。一方、cholecystokinin (CCK) は、膵外分泌亢進、胆嚢収縮、腸管運動の亢進といった作用を持つ古典的な脳腸ペプチドである。PYYは、CCKの膵外分泌作用に拮抗するが、胆嚢収縮作用には拮抗しないとされる。本研究は、小腸におけるPYYの抗CCK作用とその機序を明らかとすることを目的とした。

〔方 法〕

実験には8-12Kgの雌雄雑犬を用いた。回腸より5×20mm大の縦走筋条片標本、胆嚢より3×25mm大の輪状筋条片標本作製した。標本槽中の栄養液に標本を懸垂し、その上端をtransducerに接続して、等尺性張力変化を記録した。栄養液組成は次の通りである(mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 25.0, CaCl₂ 2.2, MgCl₂ 1.0, dextrose 5.6。95%O₂+5%CO₂混合ガスを通気した液のpHは7.35-7.41であった。標本には至適静止張力0.8gを負荷した。経壁電気刺激には、標本をはさむ2枚の白金電極を介して0.3msec幅の矩形波電流を刺激頻度2Hzで25秒間、

通電した。

〔結果〕

1) CCKの作用機序

回腸はCCK (2×10^{10} – 10^7 M)の用量に応じて収縮を発生し、この収縮はテトロドトキシン(TTX)ないしアトロピン処置により消失した。他方、CCKによる胆嚢の収縮は、TTXとアトロピン処置によって影響を受けなかった。

2) PYYの回腸に対する作用

CCKの収縮作用はPYY 10^{-8} Mによって強く抑制された。CCK (10^8 M)収縮の抑制は $84.2 \pm 4.2\%$ であった。アセチルコリンの収縮作用は、PYY 10^{-8} Mによって影響されなかった。経壁電気刺激による収縮は、PYYによって $25.4 \pm 3.2\%$ だけ抑制され、TTX、アトロピン処置により消失した。PYY 10^{-8} Mは、ニコチン 10^{-5} Mの収縮を $58.3 \pm 10.6\%$ だけ抑制した。なお、この収縮はTTX、アトロピンおよびヘキサメソニウム処置により消失した。

3) PYYの胆嚢に対する作用

CCKの収縮作用に対して、PYY 10^{-8} Mは影響を与えなかった。経壁電気刺激の収縮作用もPYYの影響を受けなかったが、TTXないしアトロピンにより消失した。

〔考察〕

CCKの回腸収縮作用がTTXとアトロピンの処置によって消失したことから、ニコチンや経壁電気刺激と同様に、CCKは壁内副交感神経節に働いて活動電位を発生させ、その神経終末よりアセチルコリンを放出し筋収縮を発生させると考えられる。胆嚢では、CCKの作用はTTXとアトロピンの影響を全く受けなかったことから直接筋に作用して収縮を引き起こしたのであろう。回腸において、PYYはCCK、ニコチンおよび経壁電気刺激による筋収縮を抑制したが、アセチルコリンの収縮作用に影響を与えなかった。これらのことから、PYYが平滑筋の収縮性を抑制したり、ムスカリン受容体を遮断することによって作用を現わすものではなく、コリン作動神経に作用して筋収縮を抑制することが考えられる。一方、PYYが経壁電気刺激による胆嚢筋収縮に影響を与えなかったことから、PYYは非特異的に活動電位の伝導を抑制するとは考えられない。PYYは、回腸のコリン作動神経ないしその終末に働いて、アセチルコリンの放出を抑制している可能性が考えられる。

回腸において、CCK 10^8 Mおよびニコチン 10^{-5} Mは、コリン作動神経に対して同程度の収縮を引き起こした。にもかかわらず、PYYがニコチンよりもCCKの反応を強く抑制したことから、PYYがニコチンと共通の部位以外にCCKの受容体に作用している可能性が示唆される。このようなPYYの作用およびその機序から、いわゆる 'ileal brake' 現象などの消化管運動の抑制においてPYYが重要な役割を果たしていることが考えられる。

〔結 論〕

PYYは、回腸においてCCKの作用を抑制するが、その機序としてコリン作動神経終末からのアセチルコリン放出の抑制および神経におけるCCK受容体の拮抗が考えられる。PYYは、胆嚢のCCK受容体およびコリン作動神経には作用を示さないようである。

学位論文審査の結果の要旨

peptide YY (PYY)は、cholecystokinin (CCK) の腺外分泌刺激作用を抑制する消化管ホルモンとして注目されている。また、回腸の腔内に脂肪を適用した時の腸運動の抑制いわゆる 'ileal brake' にPYYが関わりを持つと考えられる。

本研究では、摘出イヌ回腸縦走筋におけるCCKの作用機序およびCCKの筋収縮作用に対するPYYの影響を胆嚢輸状筋のそれらと比較することによって、小腸におけるPYY作用の特徴を分析した。

回腸におけるCCKの収縮作用は、tetrodotoxin および atropine により消失し、またPYYによって強く抑制された。PYYはまた、tetrodotoxin ないし atropine によって阻害される nicotine および経壁電気刺激による筋収縮を抑制したが、acetylcholine の収縮作用に影響を及ぼさなかった。PYYは、nicotineによる筋収縮よりもCCKによる筋収縮をより強く抑制した。一方、胆嚢におけるCCKの収縮作用は、tetrodotoxin および atropine によって抑制されず、PYYによる影響も受けなかった。経壁電気刺激による胆嚢筋収縮は、回腸と同様、tetrodotoxin ないし atropine により阻害されたが、PYYによって影響を受けなかった。

以上のことから、PYYは回腸において抗CCK作用を示すこと、その作用機序として、神経終末からのacetylcholine放出の抑制および神経節にあるCCK受容体の遮断の関与することが結論される。他方、胆嚢では平滑筋のCCK受容体やコリン作動性神経に対するPYYの作用は考えられない。

この研究結果は、小腸におけるPYYの抗CCK作用とその機序を始めて明らかにしたものであり、PYYがileal brakeに重要な関わりを有し、そのmediatorとしての可能性を示唆した興味あるものである。本研究は、消化管運動の抑制機序解明の端緒をなすものというべきものであって、医学博士の学位に十分相応しいものである。