

氏名(国籍)	ラザトス スピリドン (ギリシア)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第 1,420 号
学位授与年月日	平成 7 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Induction of experimental gastric ulcer by endothelin-1 and study of its pathogenesis.(エンドセリン-1による実験胃潰瘍の作成とその発生機序の研究)
主査	筑波大学教授 医学博士 武藤 弘
副査	筑波大学教授 医学博士 小形 兵三郎
副査	筑波大学教授 医学博士 杉下 靖郎
副査	エーザイ株式会社研究開発本部探索第二研究部長 (筑波大学客員教授)薬学博士 橘 眞郎
副査	筑波大学助教授 医学博士 野村 文夫

## 論 文 の 要 旨

### 〈目的〉

エンドセリンを用いて実験潰瘍モデルを作成し、このモデルを用いて潰瘍形成のメカニズムを解明する。

### 〈対象と方法〉

1. ウィスター系ラットを用いて、エンドセリン (62.5~500pmol/kg) を胃粘膜下に投与し、胃潰瘍を作成する。Gastric chamber 法を用いて、エンドセリンによる胃粘膜血流の変化を測定した。そして、Ca<sup>++</sup>チャンネルブロッカーである nifedipine 1mg/kg を前投与し、血流の変化、胃粘膜障害を観察した。胃酸分泌抑制剤である omeprazole 40 $\mu$ mol/kg を用いて胃粘膜障害を検討した。
2. エンドセリン潰瘍形成の時間的変化を肉眼的、顕微鏡的、電顕的に検討した。
3. エンドセリン (50pmol/kg) 潰瘍に関する、血管調節因子であるナイトリックオキシドの役割を検討した。L-アルギニン、合成阻害剤 L-NAME 10mg/kg の作用も検討した。
4. エンドセリン潰瘍形成メカニズムに、活性酸素が関係している否かを検討した。アロプリノル (50mg/kg)、オキシプリノル、SOD 20mg/kg、カタラーゼ、desferroxamine を24時間持続注入し、潰瘍の大きさ、血流、粘膜の過酸化脂質反応を測定した。
5. エンドセリン潰瘍に対する、エンドセリンレセプター拮抗剤である Bosentan10mg/kg の作用を検討した。

### 〈結果および考察〉

1. エンドセリンを胃粘膜下に投与すると、24時間後に潰瘍が形成される。48時間後には粘膜筋板を越えるUL-IIの潰瘍が形成され、病変は2週間後まで認められた。局所的な血管収縮は24時間持続した。nicardipineの前投与ではエンドセリンによる血管収縮を阻害し、胃粘膜障害も抑制した。omeprazoleの前投与では、エンドセリンによる胃粘膜障害を容量依存性に抑制した。cetraxateの前投与ではエンドセリンによる胃粘膜酸素濃度の低下を抑制し、胃粘膜障害を軽減した。

2. エンドセリン注射直後、粘膜下の動脈収縮静脈拡張が出現した。5分後には粘膜下層のうっ血、30分後には胃粘膜上皮細胞は消失し、表層の腺管構造は失われた。1時間後には、粘膜の上部1/3まで組織崩壊した。8時間後には胃腺内細胞の消失、粘膜下に浮腫を認め、20時間後には潰瘍を認めた。24時間後には境界明瞭となった。4日後には再上皮により覆われた。

3. ナイトリックオキシドの前駆体であるL-アルギニンを持続注入すると、エンドセリン潰瘍を抑制したが、D-アルギニンは抑制しなかった。D-NAMEを前投与するとエンドセリン潰瘍は増悪した。L-アルギニンはエンドセリンによる胃粘膜血流の低下を抑制し、L-NAMEはL-アルギニンの作用を阻害した。

4. エンドセリンを投与24時間後には、アロプリノルとオキシプリノルのみが潰瘍を抑制した。48時間後には、すべての薬剤が潰瘍を抑制した。24時間後には、過酸化脂質反応が増加し、26時間後には、血流は改善した。

5. Bosentanはエンドセリンによる血圧上昇作用および胃粘膜血流低下への作用を阻害し、更にエンドセリン潰瘍の発生を抑制した。

以上より、エンドセリンの胃粘膜下投与により胃潰瘍が形成される。これはエンドセリンによる局所的な血管収縮と胃腔内塩酸の2つの因子が関与していると考えられる。ナイトリックオキシドは、エンドセリン潰瘍の発生機序に関与していることが示唆された。活性酸素の発生を抑制すれば、エンドセリン潰瘍は軽減される。エンドセリン投与により虚血と再灌流が起こり、活性酸素と過酸化脂質反応が増加する。この2つは憎悪因子と考えられる。

## 審 査 の 要 旨

胃潰瘍モデルとして、酢酸潰瘍、水浸拘束ストレスラット、インドメタシン潰瘍などが用いられているが、いずれも非生理的な物質あるいは方法によるものである。生理物質であるエンドセリンの粘膜下投与による胃潰瘍作成はoriginalのものである。

この胃潰瘍モデルの潰瘍形成メカニズムの解明として、まずエンドセリンによる血管収縮による粘膜血流の阻害をレーザードップラー血流計により証明し、又Ca<sup>++</sup>チャンネルブロッカーであるnicardipineの前投与時のエンドセリンによる血管収縮の阻害、そして胃粘膜障害の抑制を証明した。

エンドセリン潰瘍形成の時間的変化を観察し、24～48時間には粘膜筋板を越えるUL-IIの潰瘍を確認している。L-アルギニン持続注入により、エンドセリン潰瘍の抑制、又L-NAMEの前投与による

潰瘍の増悪をみている。更に活性酸素の関与，エンドセリンレセプター拮抗剤 Bosentan によるエンドセリン潰瘍の発生の抑制を証明し，エンドセリン潰瘍の形成メカニズムを探究した点高く評価できる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。