

氏 名(本 籍)	やま と しげる 大 和 滋 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 990 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	Nitric Oxide (NO) の食道運動における役割：下部食道括約筋の弛緩および食道蠕動運動に対する NO 合成阻害剤の影響
主 査	筑波大学教授 医学博士 庄 司 進 一
副 査	筑波大学教授 医学博士 板 井 悠 二
副 査	筑波大学教授 医学博士 大 野 忠 雄
副 査	筑波大学教授 医学博士 草 刈 潤
副 査	筑波大学教授 医学博士 松 下 松 雄

論 文 の 要 旨

〈目的〉

消化管運動において、弛緩は収縮とともに必須の要素である。この弛緩が重要な役割を果たしている下部食道括約筋の弛緩および食道蠕動運動において、nitric oxide (NO) が関与している可能性を検討することを目的とした。

〈対象および方法〉

ヒトの食道に構造が類似したオposムを用い、1) in vivo にて下部食道括約筋および食道体部の内圧を infused catheter 法にて測定し、2) in vitro にて下部食道括約筋および食道体部の輪状筋組織の張力をマグヌス管内で測定した。3) in vivo における嚥下や、迷走神経刺激、in vitro における壁内神経刺激などにより誘発された反応に対する NO 合成阻害剤の影響を検討した。

〈結果および考察〉

I. 下部食道括約筋弛緩に対する NO 合成阻害剤の影響

- 1) in vivo において、NO 合成阻害剤の N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) は血圧と括約筋の静止圧を上昇させた。
- 2) L-NAME は嚥下および迷走神経刺激による括約筋の弛緩を抑制した。
- 3) in vitro において、NO は濃度依存性に、壁内神経刺激は周波数依存性に、括約筋を弛緩させ、L-NAME は後者を濃度依存性に抑制した。L-arginine は 2), 3) の L-NAME による抑制を回復した。
- 4) NO による括約筋の弛緩は、tetrodotoxin, ω -conotoxin に影響されず、vasoactive intestinal

polypeptide (VIP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) による弛緩は l-NAME に影響されなかった。

II. 食道蠕動運動に対する NO 合成阻害剤の影響

1) l-NAME は嚥下による食道蠕動運動の latency を短縮した。この効果は下部食道ほど著明であった。アトロピンにより, latency は特に上部食道で延長し, 収縮圧は減少した。

2) l-NAME は長時間の迷走神経刺激や壁内神経刺激の終了後に出現する B contraction (off contraction) を完全に消失させた。l-arginine はこの l-NAME の作用を回復した。

以上の結果は, 下部食道括約筋の弛緩や食道蠕動運動の latency に l-arginine -NO pathway が関与しており, NO が抑制性神経伝達物質として作用している可能性を示唆している。また B contraction (off contraction) の形成にも l-arginine-NO pathway が関与し, NO による抑制後の rebound 現象と考えられ, 生理的蠕動運動における収縮の構成要素である可能性を示唆している。

審 査 の 要 旨

消化管の弛緩と NO との関連についての研究がここ数年すすめられているが, この研究は下部食道括約筋と食道蠕動運動に NO の関与を証明し, 今まで成因の明らかでなかった B contraction (off contraction), さらに, 食道蠕動運動自体の生理的機序に対する理解を深める成果を得た。また, NO 合成阻害剤により, 下部食道括約筋の弛緩の抑制と, 食道蠕動運動の同時性の収縮が起こり, 食道アカラシアと同様な状態を作成できたことは, 食道アカラシアの発症機序を考える上で重要な所見であると評価できる。

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。