

氏 名(本 籍)	まつ まる かず ひこ 松 丸 一 彦 (茨 城 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 1,942 号
学位授与年月日	平成10年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科
学 位 論 文 題 目	塩酸インドメタシン誘発ラット急性胃粘膜病変の発症における内因性エンドセリン-1の役割 ーエンドセリン受容体拮抗薬および変換酵素阻害薬を用いた検討ー
主 査	筑波大学教授 医学博士 武 藤 弘
副 査	筑波大学教授 工学博士 大 島 宣 雄
副 査	筑波大学教授 薬学博士 後 藤 勝 年
副 査	筑波大学教授 医学博士 渡 邊 照 男
副 査	筑波大学助教授 医学博士 大 塚 盛 男

論 文 の 内 容 の 要 旨

(研究の背景と目的)

胃粘膜障害の病因および病態生理には、種々の血管作動性物質の関与による血行動態の変化とその異常が重要な役割を演じていると考えられているが、特にエンドセリン (endothelin, E T) は最も強力な血管収縮作用を有することにより注目されている。これまでETを外因性に投与すると胃粘膜障害をきたすことが報告されてきたが、現在は種々の実験胃潰瘍モデルにおける内因性のETの関与の有無が問題になっている。

そこでNSAIDsの代表的な1つであるインドメタシンによる急性胃粘膜病変モデルを作製し、このモデルの胃粘膜障害の発症における内因性ET-1の役割を、ET受容体拮抗薬およびET変換酵素 (ECE) 阻害薬を用いて検討した。

(材料と方法)

Wistar 系雄性ラットに、インドメタシン (25mg/kg) を皮下注射し、その15分後に0.2規定塩酸 (10ml/kg) を胃内に注入して、インドメタシン投与の135分後に顕著な出血を伴ったびまん性のびらんを呈するモデルを作製した。

肉眼的胃粘膜障害はコンピュータープランメトリーで、顕微鏡的胃粘膜障害はWhittleらの基準を用いて評価した。胃組織中のET-1濃度およびbig ET-1濃度は酵素免疫アッセイ法で測定した。胃粘膜血流はレーザードップラー血流計で、ヘモグロビン酸素飽和度の指標 (ISO₂) およびヘモグロビン濃度の指標 (IHb) は組織スペクトル分析装置で測定した。

インドメタシン投与60分前にエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン (5, 10, 30, 60mg/kg) を胃内投与し、135分後に肉眼的胃粘膜障害を測定した。胃粘膜血流、ISO₂およびIHbを経時的に測定し、ボセンタン (60mg/kg) 投与群と非投与群とで比較した。

インドメタシン投与15分前にエンドセリン変換酵素阻害薬ホスホラミドン (1, 10, 30, 60mg/kg), そのピークル (PBS0.5ml) あるいはECE阻害作用のない金属プロテアーゼ阻害薬のチオルファン (30mg/kg) を静注し、135分後に肉眼的および顕微鏡的に胃粘膜を評価した。またホスホラミドン (60mg/kg), そのピークルあるいはチオルファン (30mg/kg) を前投与して、20分後に胃組織中のET-1濃度およびbig ET-1濃度を測定した。

(結果および考察)

塩酸インドメタシン誘発ラット急性胃粘膜病変モデルにおいて、胃組織中のET-1濃度はインドメタシン投与20分後に有意な増加を示し、胃粘膜血流は25分後から、またISO₂は60分後からそれぞれ有意な低下を示し、肉眼的胃粘膜障害は経時的に増悪し、135分後には顕著な出血を伴ったびまん性のびらんを呈した。ボセンタン（5, 10, 30, 60mg/kg）前投与により、肉眼的胃粘膜障害は用量依存性に改善した。ボセンタン（60mg/kg）前投与群では、胃粘膜血流は25分後には有意な減少は認めず、135分後でも非投与群に比して有意に高値に留まった。またボセンタン前投与群のISO₂は実験を通して有意な減少を示さず、135分後で非投与群に比して有意に改善していた。IHbはボセンタン投与群と非投与群との間で有意差はなかった。

ホスホラミドン（1, 10, 30, 60mg/kg）前投与により、インドメタシンによる胃粘膜障害は肉眼的にも顕微鏡的にも用量依存性に改善した。しかし、チオルファンでは有意な効果は認めなかった。またホスホラミドン（60mg/kg）前投与群では、胃組織中のET-1濃度は増加せず、big ET-1濃度は著明に増加し、ET-1：big ET-1濃度比は逆転した。チオルファン前投与群の比率は、インドメタシン群の比率と変化がなかった。

以上の結果より、塩酸インドメタシン誘発ラット急性胃粘膜病変の発症が、ET受容体拮抗薬あるいはECE阻害薬により予防されたことから、内因性ET-1が病変の発症に重要な役割を果たしていることが示唆される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、現在問題になっている実験胃潰瘍モデルにおける内因性ETの関与の有無について、NSAIDsの1つであるインドメタシンによる急性胃粘膜病変モデルを作製し、その発症における内因性ET-1の役割を、ET受容体拮抗薬およびET変換酵素（ECE）阻害薬を用いて検討したものである。

インドメタシン投与により、胃粘膜中のET-1濃度が増加し、胃粘膜血流は低下して、胃粘膜障害は経時的に増悪した。ET受容体拮抗薬ボセンタン前投与により、胃粘膜血流は減少せず、胃粘膜障害は改善することを示し、内因性ET-1が病変発症に重要な役割を果たしていることを証明した。次に、ECE阻害薬ホスホラミドン前投与により、胃粘膜中のET-1濃度は増加せず、big ET-1濃度は増加し、胃粘膜障害も改善することを実験的に示し、内因性ET-1の関与の重要性を確かなものとしている。このような実験的証明は、今後の消化性潰瘍学に有用な病態生理および治療の指針を提供するものであり、質の高い価値のある論文である。

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。