

氏 名(国 籍)	マハムドル ハッサン (バングラデシュ)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 1,943 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	局所的虚血再灌流によるラット胃粘膜障害の発症における内因性エンドセリン-1の役割		
主 査	筑波大学教授	医学博士	杉 下 靖 郎
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	武 藤 弘
副 査	筑波大学助教授	医学博士	野 村 文 夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

エンドセリンは、近年発見されたポリペプチドであり現在知られている最も強力な血管収縮物質である。なかでもアイソペプチドのひとつであるエンドセリン-1は胃潰瘍の惹起物質の1つと考えられており、外因性に経静脈的あるいは粘膜下へ投与することにより、胃粘膜障害を引き起こすことが知られている。しかし、実際の胃粘膜障害発生時に生体内に存在する内因性エンドセリン-1がどのような役割を果たしているかはほとんど知られていない。本研究の目的は、胃局所虚血再灌流ラットを急性胃粘膜障害モデルとして作成し、内因性エンドセリン-1が粘膜傷害発生にどのような様に関与しているかを明らかにすることである。

(対象と方法)

ラット胃局所虚血再灌流による胃粘膜障害は、Wistar 系雄性ラットの胃内に150mM塩酸を投与した状態で左胃動脈を15分間クランプし、その後、10分、20分、30分毎にクランプを解除することにより作成した。胃組織中エンドセリン-1濃度は、サンドイッチ化学発光酵素免疫法により測定した。肉眼的胃粘膜障害の程度は、コンピュータプラニメトリー法により計測し、組織学的胃粘膜障害の程度は、ヘマトキシリン・エオジン染色法により認められる粘膜障害の深さによりスコア化した。また、非ペプチド性エンドセリン受容体拮抗剤として bosentan を、活性酸素除去剤として superoxide dismutase (SOD)、catalase、deferoxamine を、エンドセリン変換酵素阻害剤として phosphoramidon を、neutral endopeptidase inhibitor として thiorphan を、nitric oxide の前駆体として L-arginine を使用し、いずれも経動脈的に投与した。

(結果)

- 1) ラット胃局所虚血再灌流により、肉眼的・組織学的に著明な胃粘膜障害が発生し、再灌流時間が長いほどその程度は強く認められた。
- 2) 胃組織中エンドセリン-1濃度は、15分の虚血後と再灌流30分後に有意な上昇を示した。
- 3) bosentan または phosphoramidon の投与により胃粘膜傷害の著明な改善が求められた。また、bosentan の胃粘膜傷害改善効果は活性酸素除去剤より強力であった。
- 4) L-arginine に胃粘膜傷害改善効果を認めた。

(考察)

- 1) ラット胃局所虚血再灌流により，急性胃粘膜傷害モデルの作成に成功した。
- 2) このモデルにおける胃粘膜傷害の発生には，活性酸素や nitric oxide など多くの因子の関与が示唆されるが，なかでも内因性エンドセリンがその発生に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

今後，エンドセリン mRNA，エンドセリン受容体，エンドセリン変換酵素の各レベルにおける詳細な検討により胃粘膜傷害の発生機序がより明らかにされるものと考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

エンドセリン (ET) は，生体内の種々の臓器の病態に関与していることが知られており，生体における調節物質として重要なものとされている。

本研究では，ラットにおいて虚血再灌流により傷害された胃粘膜でET-1の濃度が上昇することを示し，さらにET_{A,B}両受容体拮抗薬，ET変換酵素阻害薬によりこの胃粘膜傷害が改善することを示した。すなわち，虚血による胃粘膜傷害の病態における内因性ET-1の役割を示したものである。

論文として明快であり，内容的にも評価される研究である。

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。