

氏名(本籍)	頼 冠 甫 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第5828号
学位授与年月日	平成23年3月25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	人間総合科学研究科
学位論文題目	プロトンポンプ阻害薬によるインドメタシン起因性直接的消化管粘膜障害に対する防御効果
主査	筑波大学教授 博士(医学) 山 縣 邦 弘
副査	筑波大学准教授 医学博士 佐々木 亮 孝
副査	筑波大学准教授 医学博士 安部井 誠 人
副査	筑波大学講師 博士(医学) 稲 川 智

論文の内容の要旨

(目的)

ランソプラゾールを含むプロトンポンプ阻害薬は消化性潰瘍治療などに用いられる強力な酸分泌抑制作用をもつ薬剤である。しかし、インドメタシン起因性消化性潰瘍などプロスタグランジンの産生低下を主要因とする潰瘍形成にたいしても、プロスタグランジン合成作用のないプロトンポンプ阻害薬が有効であること、酸分泌とは異なる機序で発症する小腸潰瘍にランソプラゾールが有用性を示すこと、インドメタシン起因性消化性潰瘍の発生に酸化ストレスの関与があること、そしてランソプラゾールには酸分泌抑制作用以外の抗炎症作用が存在することが明らかとなり、以上の事実から、ランソプラゾールがインドメタシン起因性細胞障害に対して果たす作用を酸化ストレスの観点から検討し、その保護作用の機序の一端を解明する目的で研究を行った。

(対象と方法)

in vitro の実験系としてラット正常胃粘膜細胞由来 RGM-1、ラット正常小腸粘膜細胞由来 RIE を用いて実験を行った。ランソプラゾールを24時間前処置した群と前処置しなかった群でインドメタシン投与によって生じる細胞障害(TC-1法)をまず検討した。また、オメプラゾールについても同様の検討を行った。そして、ランソプラゾールがインドメタシン起因性細胞障害に対してミトコンドリア保護的に働いていると仮定し、ランソプラゾール前処置群および非処置群においてミトコンドリア呼吸への影響(酸素電極による測定)、ミトコンドリア膜電位の変化(JC-1法)、脂質過酸化(DPPP法)を測定した。また、直接的にミトコンドリアの活性酸素の漏出を測る手段として、ランソプラゾール前処置群と非処置群においてESR測定を行い、活性酸素量、および活性酸素種について評価した。また、in vivo の系においてラットにインドメタシンを投与し、ランソプラゾール投与群と非投与群で脂質過酸化(抗4-HNE抗体)の評価を行った。

(結果)

ランソプラゾール前処置によって、インドメタシン起因性細胞障害は減弱した。その効果は用量依存的であった。また、ミトコンドリア呼吸に対してもインドメタシンによる呼吸障害を抑制した。また、ミトコン

ドリア膜電位の低下をランソプラゾールは防御していることからランソプラゾールはミトコンドリア保護的に働いていると考えられた。脂質過酸化の評価においてもランソプラゾールは脂質過酸化を抑えており、その主な原因である活性酸素に対し、ランソプラゾールが抑制的に働いていると考えられた。活性酸素を直接的に計測が可能である ESR を用いた実験においては、ランソプラゾール投与群はインドメタシン単独投与群で認められた活性酸素の漏出を示す信号が有意に抑制されていた。また、in vivo においてもランソプラゾール投与群はラット胃粘膜における 4-HNE 産生量が低下しており、ランソプラゾールは抗酸化ストレス作用があると考えられた。

(考察)

今回の研究では、我々の知る限り初めてランソプラゾールがミトコンドリアからの活性酸素の漏出を阻害することで結果として脂質過酸化と細胞傷害が防がれることを in vitro で示したものである。

脂質過酸化は胃粘膜傷害の初期の重要なイベントと考えられるが、以前我々は、NSAID はミトコンドリア由来の活性酸素が脂質過酸化を引き起こすことを示した。しかし、スーパーオキシドを安定的にとらえることは困難であった。CYP19A1 は細胞障害性が少なく、結合半減期が長いため、スーパーオキシドを安定的にとらえることが可能となった。今回の結果は我々が以前行ったインドメタシンがミトコンドリアのスーパーオキシドで脂質過酸化を引き起こすという研究の結果とも合致する。

ランソプラゾールは、インドメタシンを作用させたミトコンドリアからのスーパーオキシドを減少させた。ランソプラゾールがミトコンドリアからのスーパーオキシド漏出を防ぐ正確なメカニズムはまだよくわからないが、ランソプラゾールを作用させた RGM1 細胞が MnSOD 過剰発現細胞に比べて効率的にインドメタシン起因性細胞障害を防御することを示した。これらの結果はランソプラゾールが MnSOD を誘導した可能性を示唆している。

以上からランソプラゾールはインドメタシンを作用させた細胞からのスーパーオキシドを減少させ、脂質過酸化と細胞障害を防御することが明らかとなった。この結果はランソプラゾールの酸分泌抑制作用以外の生物学的エビデンスを提供し、小腸潰瘍など酸分泌と関係のない病態への応用が期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

ランソプラゾールがミトコンドリア保護による活性酸素放出抑制と、その結果脂質過酸化ならびに細胞障害を抑制し、胃粘膜障害を抑制する、胃酸分泌抑制以外のランソプラゾールの作用機序を実験的に示した価値ある研究である。

論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、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。