

氏 名	とみ なが まさ ゆき 富 永 正 幸
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1831 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	ONO-1078 antagonizes diarrhea-causing changes in ion transport and smooth muscle contraction induced by peptidoleukotrienes in rat and human colon <i>in vitro</i> (ペプチドロイコトリエンがインビトロでラットおよびヒト結腸において誘導する、下痢の原因となる電解質輸送と平滑筋収縮の変化は、ONO-1078 によって拮抗阻害される)
論文調査委員	(主 査) 教 授 今 村 正 之 教 授 千 葉 勉 教 授 大 熊 稔

### 論 文 内 容 の 要 旨

ロイコトリエンは炎症性腸疾患の病態において、重要な役割を果たしている。1980年代からこれまでにこなされた研究により、ロイコトリエンが、健常者に比較して炎症性腸疾患患者の腸管粘膜組織内や腸管内液内で増加しており、炎症の程度とロイコトリエンの局所濃度には密接な関係があることが知られている。

本研究の目的は、ペプチドロイコトリエンの腸管機能に対する作用を評価し、あわせてペプチドロイコトリエン受容体拮抗阻害薬の臨床応用の可能性を検討することである。ラット遠位結腸の電解質輸送と平滑筋収縮に対しペプチドロイコトリエンが引き起こす変化を、Ussing法（電解質輸送）とMagnus法（筋収縮）により測定し検討した。また、下部消化管内視鏡検査を受けた患者から同意のうえ得られたヒト結腸粘膜生検検体を、電解質輸送の検討に用いた。ペプチドロイコトリエン受容体拮抗阻害薬は、ONO-1078を用いた。

ペプチドロイコトリエンは、炎症性腸疾患患者や腸炎モデル動物において、炎症局所の腸管間質液中の濃度が1 nM から 100 nM の範囲とされているが、この範囲の用量のペプチドロイコトリエンは、ヒトおよびラットの結腸粘膜の電解質輸送とラット結腸の平滑筋収縮のいずれにも変化をおよぼすことが判明した。ペプチドロイコトリエンによる粘膜の電解質輸送の変化をUssing法によって短絡電流量として測定したところ、他の報告とは異なり、二相性の変化として記録された。イオンチャンネル阻害薬の使用や灌流液中の電解質の置き換えによる検討では、 $\text{Na}^+$  と  $\text{Cl}^-$  の輸送の変化は互いに反する方向への単相性の変化となり、二相性の変化は $\text{Na}^+$  と  $\text{Cl}^-$  の輸送の変化の和として生じたものであると思われた。ラット結腸平滑筋はペプチドロイコトリエンの灌流液への滴下直後より、一過性の収縮をきたした。以上のペプチドロイコトリエンの作用は、拮抗阻害薬により濃度依存的に拮抗阻害された。

炎症性腸疾患の治療薬としては、ステロイドと5-ASA やそのプロドラッグであるサラゾスルファピリジンなど、ロイコトリエンをはじめとする炎症関連物質の産生を抑制する薬剤が臨床的に使用されているが、本研究結果より、ロイコトリエン受容体拮抗阻害薬はロイコトリエンが関与する炎症の悪循環を断ち切ることで増悪や重症化に対して予防的に働くことのほかに、炎症性腸疾患患者のロイコトリエンの関与する下痢症状の改善にも役立つ可能性が示唆され、今後、新たな機序の薬剤として臨床応用されることが期待された。しかし、ペプチドロイコトリエンが腸管の電解質輸送や平滑筋収縮に影響をあたえるのは、腸管の粘膜および平滑筋層が十分に機能している状態に限られ、粘膜の広範な脱落や中毒性巨大結腸をきたして重症例においては、ペプチドロイコトリエン受容体拮抗阻害薬の症状改善効果はあまり期待できないものと思われた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、炎症性腸疾患の病態において重要な役割を果たしているロイコトリエンの、腸管機能に対する直接作用を評価し、その受容体拮抗阻害薬の臨床応用の可能性を検討したものである。ヒトおよびラット結腸粘膜の電解質輸送の変化をUssing法により短絡電流量として測定し、ラット結腸平滑筋の等尺的収縮をMagnus法により測定した。受容体拮抗阻害薬はONO-1078を用いた。ロイコトリエンによる短絡電流量変化は二相性であったが、イオンチャンネル阻害薬による検討から、 $\text{Na}^+$  と  $\text{Cl}^-$  の輸送の変化の和として生じたものと考えられた。ラット結腸平滑筋はロイコトリエンにより一過性の収縮をきたした。ロイコトリエンはNaClおよび水分の腸管内腔への喪失と腸管運動の亢進をきたし、炎症性腸疾患の下痢症状の原因のひとつと考えられた。このロイコトリエンの作用は、拮抗薬により濃度依存的に阻害された。

以上の研究は炎症性腸疾患の下痢症状にロイコトリエンが直接的に関与することを示すとともに、新たな作用機序の炎症性腸疾患治療薬としてのロイコトリエン拮抗阻害薬の臨床応用の可能性を示し、炎症性腸疾患の病態解明と治療法の確立に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成8年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。