TITLE:

Adrenomedullin on digestive tract(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Fukuda, Kazuhito

CITATION:

Fukuda, Kazuhito. Adrenomedullin on digestive tract. 京都大学, 2001,
博士(医学)

ISSUE DATE:

2001-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/150505>

RIGHT:

氏 名	ふく だ かず ひと 福 田 一 仁
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2309 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 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	Adrenomedullin on digestive tract (アドレノメデュリンの消化管における生理学的役割)

論文調査委員 (主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 千 葉 勉 教 授 清 野 裕

論 文 内 容 の 要 旨

アドレノメデュリン (AM) は、1993年副腎から単離・同定されたアミノ酸残基約50、分子量約6000の血管拡張作用を持つ活性ペプチドである。アミノ酸配列上、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (以下 CGRP)、アミリンなどとともに CGRP ファミリーに属する。AM はおもに副腎やその他血管平滑筋や膵臓などに発現する。また消化管にも多く分布しているが、いまだ AM の消化管における作用は全く解明されていない。本研究では AM の胃、大腸における生理学的役割を解明するため以下の検討を加えた。

ラット胃灌流の系で、AM はペンタガストリンによる胃酸分泌を有意に抑制した。また同時にソマトスタチン (SM) の関与について検討したところ、AM は血中 SM を増加させた。バルーン付圧トランスデューサーによる胃内圧測定法にて、AM は濃度依存的に蠕動運動抑制および胃内圧を低下させた。酸分泌、胃運動のいずれも CGRP 受容体拮抗剤、迷走神経切離、副腎摘除の影響を受けなかった。これらのことから、AM は CGRP 受容体や神経、他の副腎由来のホルモンを介さず SM を介して酸分泌や胃運動を調節していることが明らかとなった。

さらに胃粘膜障害における治癒促進に AM が関わっているかについて検討するためユッシング法によるレスティテューションを検討した。レスティテューションとは、何らかの粘膜傷害が発生した際、露出した表面を迅速な細胞遊走によって再生することであり、細胞増殖とは異なる。本研究ではラットおよび内視鏡的に採取したヒト胃粘膜に対する高張食塩水負荷による実験的胃粘膜傷害モデルで評価した。コントロールと比較しラットおよびヒトともに AM の投与により有意な治癒促進効果がみられた。また CGRP 受容体拮抗剤により AM の効果は完全に抑制されたことより、レスティテューションに関しては AM は CGRP 受容体を介することが示された。

一方ユッシング法によるラット大腸粘膜電解質輸送に関する検討で、AM は主に神経を介して濃度依存性、急激かつ持続性に Na^+ イオンの吸収抑制および Cl^- イオンの分泌亢進をきたした。またマグヌス法による大腸平滑筋運動に関する検討で、AM は平滑筋 KCl 拘縮に対して神経を介して濃度依存性に強力な弛緩作用を示した。以上より AM は大腸電解質輸送では水分移動を助長し下痢傾向に働くと考えられたが、大腸運動では平滑筋収縮に対して抑制的に作用することからむしろ止痢傾向に働くと考えられた。

消化管における免疫組織学的検討では、AM はラット胃粘膜層基底部主細胞および平滑筋細胞に認められたことから AM は胃粘膜において合成・分泌され、酸分泌や運動に関しては直接壁細胞ガストリン受容体を遮断または D 細胞刺激による SM 分泌を惹起し、細胞遊走による粘膜修復作用とは異なる機序によって胃粘膜保護作用を示すことが示唆された。一方、AM は大腸粘膜表層および平滑筋細胞にも発現していることから、下部消化管においても合成、分泌されている可能性が示された。

これらの研究により AM の消化管における生理学的作用が解明され、病態における意義についても明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

アドレノメデュリンはラット胃主細胞・平滑筋細胞および大腸粘膜上皮細胞・平滑筋細胞に発現しており、胃・大腸において合成・分泌されている。そこで申請者はアドレノメデュリンの消化管における役割の解明を試みた。

アドレノメデュリンはソマトスタチン分泌を介して胃酸分泌を抑制した。また CGRP 受容体を介して、胃粘膜表層細胞の脱落を伴う損傷後の修復過程において重要な傷害部位への迅速細胞遊走を促進させた。さらに大腸粘膜では、アミロライド感受性 Na^+ チャンネルを介する Na^+ 吸収抑制と DPC 感受性 Cl^- チャンネルを介する Cl^- 分泌亢進がみられた。また大腸平滑筋では壁在神経叢を介する弛緩作用を示した。

したがって、アドレノメデュリンは胃粘膜に対し攻撃因子抑制と防御因子増強作用を有し、大腸では電解質輸送に伴う水分の分泌亢進や蠕動抑制を行っていることが明らかとなった。

以上の研究はアドレノメデュリンの消化管における生理作用や消化器疾患の病態解明に寄与するところが多い。

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12年12月11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。