

氏名	中田敬吾 なかたけいご
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第590号
学位授与の日付	昭和56年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	The Role of Prostaglandins in the Guinea Pig Biliary System (モルモット胆道系におけるプロスタグランディンの役割)
論文調査委員	(主査) 教授 高折修二 教授 沼正作 教授 藤原元始

論文内容の要旨

近年不飽和脂肪酸から合成されるプロスタグランジン（以下 PG と略す）の生体における役割が注目されつつある。胆道系においてもその作用について報告されているが、生理的意義は未だ明らかでない。本研究の目的は胆道系における PG の生理的役割を明らかにすることであり、とくに自律神経機能との関連性について摘出したモルモット胆のうおよび胆管終末部を用いて研究を行った。

第1編では両臓器の交感神経性反応に対する PG の影響を検討した。胆道系の交感神経性反応は、胆のうでの α 受容体を介する収縮と β 受容体を介する弛緩、胆管終末部での β 受容体を介する弛緩と α 受容体を介する弛緩および収縮に分類された。PGE₁, E₂ および F_{2 α} は胆のうの α 受容体性収縮反応を増強した。しかし胆管終末部の α および β 受容体性反応には影響しなかった。次に交感神経終末からのノルアドレナリン（以下 NA と略す）遊離に対する PG の影響をみるため、交感神経末端にあらかじめ ³H-NA を取り込ませた標本に表面灌流法を適用して検討した。その結果交感神経終末からの NA 遊離は PGE₁, E₂ および F_{2 α} によっていずれも抑制された。これらの結果より、交感神経性反応は PG により前シナプス性に抑制されるとともに、後シナプス性には胆のうの α 受容体反応の増強されることが示唆された。

第2編では両臓器の副交感神経性反応に対する PG の影響を検討した。更にインドメサチンを処置する前後での PG の影響を比較し、内因性 PG の意義について追究した。外来性アセチルコリン（以下 ACh と略す）および経壁電気刺激により両標本は収縮し、その反応はアトロピンにより抑制された。PGE₁ および E₂ は胆のうの ACh および電気刺激による収縮反応を増強したが、胆管終末部の反応を逆に抑制した。PGF_{2 α} も胆のうにおいて PGE₁, E₂ と同様の効果を惹起したが、その作用発現には約10倍の濃度を必要とした。胆管終末部の反応には PGF_{2 α} は影響しなかった。インドメサチンは胆のうの静止時筋緊張度を低下させるとともに、経壁電気刺激および外来性 ACh の収縮反応を抑制した。その作用は用量依存的であり、 3×10^{-6} M のインドメサチン処置で最大の抑制効果を認め、経壁電気刺激による収縮反応は処置前の40%に減弱した。このインドメサチンによる収縮反応抑制効果は低濃度 (3×10^{-10} M) の PGE₁, E₂

により回復したが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ では回復しなかった。一方インドメサチンは胆管終末部の収縮反応にはなんら影響しなかった。これらの結果は内因性 PG、とくに PGE_1 , E_2 が胆のうの筋緊張を維持し、副交感神経性収縮反応を増強するものであることを示唆している。

第3編では胆のうにおける PG 合成能を検討した。モルモット胆のうのマイクロゾーム画分と ^{14}C -アラキドン酸をトリプトファン、グルタチオン、ヘモグロビン存在下で 30°C 、5 分間反応後、シリカゲルカラムで PG 画分を分離抽出し、その放射活性を測定した。また合成された PG を薄層クロマトグラフィーで同定した。その結果、PG 合成は反応時間およびマイクロゾームの蛋白量に依存して増加した。その合成能は $0.7 \text{ pmol/min}/\mu\text{g protein}$ であった。生成した PG を薄層クロマトグラフィーで同定すると PGE_2 と $\text{F}_{2\alpha}$ が主成分であり、その比率は 4:1 であった。インドメサチンは PG 合成を濃度依存的に抑制し、 10^{-6} M で完全に抑制した。この抑制効果はインドメサチンの生理反応抑制効果とよく類似しており、インドメサチンによる胆のうの収縮反応抑制は内因性 PG 合成阻害による二次的效果であることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

本研究は胆道系におけるプロスタグランディン（以下 PG と略す）の生理的役割を検討したものである。まず、モルモット摘出胆道系の交感神経性反応は、PG により前シナプス性に抑制されるとともに、後シナプス性には胆のうの α 受容体反応が増強されることを示した。次に副交感神経性反応に対する影響を検討するため、インドメサチン処置前後での PG の影響を比較し、内因性 PG の意義について追究した。その結果、とくに内因性 PGE_1 および E_2 が胆のうの筋緊張を維持し、副交感神経性反応を増強するものであることを示唆した。さらに胆のうにおけるアラキドン酸からの PG 合成能を検討し、生成 PG は E_2 と $\text{F}_{2\alpha}$ が主であり、比率は 4:1 であることを示した。インドメサチンは PG 合成を濃度依存的に抑制し、この効果はインドメサチンの生理反応抑制効果と類似したことから、インドメサチンによる胆のうの収縮反応抑制は内因性 PG 合成阻害による二次的效果であることを示唆した。以上の研究は、胆道系における PG の生理的意義を明らかにしたものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。