

氏 名	お 小 ざわ まこと 澤 陸
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1743 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 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Central Effects of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) on Gastric Function in Rats. (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) の胃機能に対する中枢作用)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 中 尾 一 和 教 授 内 山 卓

論 文 内 容 の 要 旨

セクレチン/グルカゴン/vasoactive intestinal peptide 族に属する Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) を含む神経線維は中枢神経だけでなく広く消化管に分布している。末梢作用として膵内・外分泌刺激, 胃酸分泌抑制, 胆嚢収縮を有し, 中枢性では食行動抑制作用, 全身血圧上昇作用などをもつことが報告されている。本研究では, PACAP の胃機能に対する中枢作用を明らかにするために PACAP を脳室内に投与し, 胃酸, ペプシン分泌, 胃粘膜血流, 胃運動, 胃排出に対する効果を検討した。

一連の検討においてラットを使用し, PACAP は中枢投与, 末梢投与ともに 2, 4, 8 nmol / rat の用量を選択した。

胃酸, ペプシン分泌を麻酔下 Ghosh-Lai 胃内灌流法にて測定した。PACAP38, PACAP27 脳室内投与にて用量依存的に胃酸, ペプシン分泌を刺激した。PACAP38 は PACAP27 に比し約 1 ~ 1.5 倍の強い刺激作用があった。また, ペンタガストリン刺激下において PACAP38 中枢投与は胃酸, ペプシン分泌をさらに刺激した。PACAP38 の中枢性胃酸, ペプシン刺激効果は頸部迷走神経切離またはアトロピンの末梢投与の前処置にて抑制された。PACAP 単独末梢投与では胃分泌に作用を認めなかった。PACAP 受容体拮抗剤 PACAP6-38 の単独中枢投与において, 4 nmol では胃酸, ペプシン分泌に影響を与えなかったが高用量 8, 16 nmol ではこれらを刺激したために, PACAP6-38 4 nmol を拮抗作用量として用いた。この用量の PACAP6-38 は PACAP38 の中枢性胃酸, ペプシン刺激効果を抑制した。以上より, PACAP の中枢作用は迷走神経系を介し, 中枢レベルで PACAP レセプターを介していると考えられた。

麻酔下での胃粘膜血流量をレーザードップラー血流計を用いて検討すると急速静注では一過性の増加を認めるのみであったが, PACAP38 中枢投与では持続的・用量依存的に胃粘膜血流量を増加させた。

胃運動, 胃排出への影響を胃内圧法とフェノールレッド法で検討した。麻酔下において胃内にバルーンを挿入し, 経時的に胃収縮弛緩運動を観察した。胃排出はフェノールレッド溶液を経口投与し, 意識下で測定した。PACAP38 中枢投与で胃内圧は用量依存的に増加し, だが, 一方, 胃排出は用量依存的に抑制された。その作用は α アドレナリン作働性拮抗薬, β アドレナリン作働性拮抗薬, 副腎摘出に影響されず, 迷走神経切離で抑制されたことから迷走神経系を介する作用と考えられた。急速静注投与では胃運動および胃排出はともに抑制され, その作用は上記同様の前処置にて影響されず, 自律神経系以外の経路の関与も示唆された。

麻酔下にて PACAP38 の血糖への作用の検討すると, 中枢投与では影響を認めなかったが, 急速静注投与では血糖上昇作用を認めた。

一般的には, 胃運動と胃排出は相関するとされているが, PACAP が中枢性に胃運動を亢進したにも関わらず, 胃排出を抑制したことは PACAP には胃十二指腸協調運動を障害する作用の可能性が考えられた。末梢性の胃排出抑制は胃運動抑制作用を反映しているが, 血糖上昇作用にも影響されていると考えられた。

迷走神経は消化管機能に重要な役割を持ち, PACAP は迷走神経核にも多く存在することから, 中枢性に迷走神経系を介して胃機能を刺激し, 脳・腸管ペプチドとして胃機能を制御することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) を含む神経線維は中枢神経だけでなく消化管にも分布している。本研究では、PACAP の胃機能に対する中枢作用を明らかにするために PACAP をラットの脳室内に投与し、胃酸、ペプシン分泌、胃粘膜血流、胃運動、胃排出に対する効果を検討した。

PACAP38 は中枢投与にて胃酸、ペプシン分泌を刺激した。これらの効果は頸部迷走神経切離またはアトロピンの末梢投与、PACAP 受容体拮抗剤 PACAP6-38 の中枢投与にて抑制されたことから迷走神経系を介し、中枢レベルで PACAP レセプターを介すと考えられた。PACAP38 中枢投与は胃内圧を増加し、胃排出を抑制した。これらの作用は迷走神経切離で抑制されたことから迷走神経系を介すと考えられた。胃粘膜血流量は、PACAP38 中枢投与では増加を認めた。

以上、PACAP は中枢性に胃機能を刺激し、脳・腸管ペプチドとして胃機能制御に関与していると考えられた。

本研究は PACAP の中枢性の消化管機能制御の解明に貢献し、消化管の生理機構の理解に寄与する。従って、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13年1月15日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。