

学 位 論 文 題 名

胃酸分泌と潰瘍再発における gastrin の関与
及び新規抗腫瘍薬の作用

学位論文内容の要旨

摂食時の胃酸分泌には、胃粘膜中のhistamine含有(ECL)細胞とgastrin含有細胞からそれぞれ放出されるhistamineとgastrin、および迷走神経終末から放出されるacetylcholineの3者が関与している。このうち、gastrinの関与の程度は長い間不明であったが、最近選択的なgastrin拮抗薬(CI-988)が開発されたことで、これを検討することが可能になった。また、gastrinは胃酸分泌亢進作用以外にECL細胞に対する栄養効果を持ち、慢性的な高gastrin血症によりECL細胞の過形成が起こる可能性が報告されている。抗潰瘍薬のomeprazoleなどの持続的胃酸分泌抑制薬を長期間投与すると、その投与終了後に胃酸分泌の異常亢進（胃酸分泌リバウンド）が起こり、潰瘍再発の一因となる可能性が指摘されている。この原因として高gastrin血症に起因するECL細胞の過形成等が考えられるがその詳細は不明である。これを明らかにするためには、胃酸分泌リバウンドの実験系をつくり、潰瘍再発との関連を検討する必要がある。Gastrinは胃酸分泌抑制の程度に比例して血中に放出されるため、作用時間の短い胃酸分泌抑制薬は長い抑制薬よりも高gastrin血症を起こしにくいことが期待され、そのため胃酸分泌リバウンドを起こしにくい胃潰瘍治療薬となる可能性がある。

本研究の目的は先ず選択的gastrin拮抗薬を用いて摂食時の胃酸分泌へのgastrinの関与の程度を調べ、次いで胃酸分泌抑制薬の投薬中止による胃酸分泌リバウンドと胃潰瘍再発の関連性を検討し、田辺製薬（株）で開発された作用持続の短い胃酸分泌抑制薬であるT-330の胃潰瘍治療における有用性を調べることである。

1. ウレタンで麻酔したラットの胃内に生理食塩液3mlを注入して胃壁を伸展し、機械的刺激を加えて胃酸分泌を引き起こした。この分泌は選択的gastrin拮抗薬（CI-988）で影響を受けず、血中gastrin濃度も変化しなかったが、両側迷走神経切断(vagotomy)により消失した。これらのことから、この分泌は迷走-迷走神経反射によって引き起こされたこと、gastrinの関与はないことが示唆された。
2. 次に、麻酔ラットの胃内にpeptone溶液3mlを注入し、胃壁の機械的ならびに化学受容器を刺激して胃酸分泌を惹起させた。この分泌は血中gastrinレ

- ベルの上昇を伴い、CI-988で約50%抑制された。このことから、peptoneはgastrinを放出させ、これが胃酸分泌に関与することが示唆された。
3. vagotomyはpeptoneによる胃酸分泌を消失させたが、血中gastrinレベルの上昇には影響を与えなかった。このことから、peptoneによる胃酸分泌もまた迷走-迷走神経反射によって引き起こされたものであること、さらに迷走-迷走神経反射による胃酸分泌はgastrin分泌よりも下流で起こると考えられた。
 4. ラットにomeprazole(150mg/kg/day)を4週間経口連続投与すると高gastrin血症が発現した。投与終了4日目に血中gastrin濃度は通常レベルに戻ったが、胃酸分泌は有意に亢進していた(リバウンド)。その時の胃粘膜中のhistamine含量は有意に増加しており、ECL細胞の過形成が起こっていると推察された。
 5. omeprazole連続投与により作成した胃酸分泌リバウンドモデルラットではacetylsalicylic acid潰瘍モデルが有意に増悪し、一方、塩酸投与による胃粘膜障害は抑制された。
 6. T-330はラット胃粘膜膜小胞の H^+/K^+ -ATPase活性を濃度依存性に抑制した。その IC_{50} 値は $75\mu M$ であった。またラット十二指腸内にT-330(0.6~10mg/kg)を投与したところ胃酸分泌と H^+/K^+ -ATPase活性は用量依存性に抑制され、その力価はomeprazoleより約4倍強かった。
 7. T-330(10mg/kg,id)およびomeprazole(40mg/kg,id)による胃酸分泌抑制と H^+/K^+ -ATPase活性阻害の持続時間を比較したところ、T-330の場合は両作用とも24時間後には消失したが、omeprazoleの作用はまだ残っていた。T-330およびomeprazoleを3,10および30mg/kg/dayの用量でラットに3カ月間連続経口投与したところ、omeprazoleは10mg/kg/day以上で血中gastrin濃度を上昇させたのに対して、T-330の場合は30mg/kg/dayになって初めてこの効果がみられた。

以上、本研究で得られた成績から、1) gastrinは摂食時の胃酸分泌の一部に関与すること、2) 高gastrin血症に起因する胃酸リバウンドが胃潰瘍再発の一因となりうること、3) 作用持続の短い胃酸分泌抑制薬T-330が高gastrin血症を起こしにくい胃潰瘍治療薬になりうるということが明らかとなった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 中 里 幸 和
副 査 教 授 斉 藤 昌 之
副 査 教 授 葉 原 芳 昭
副 査 助 教 授 伊 藤 茂 男

学 位 論 文 題 名

胃酸分泌と潰瘍再発における gastrin の関与 及び新規抗腫瘍薬の作用

本研究は、選択的な gastrin 拮抗薬を用いて摂食時の胃酸分泌への gastrin の関与の程度を調べ、次いで胃酸分泌抑制薬の投薬中止による胃酸分泌リバウンドと胃潰瘍再発の関連性を検討し、作用持続の短い胃酸分泌抑制薬、T-330 の胃潰瘍治療における有用性を調べることを目的として行われた。

1. ウレタンで麻酔したラットの胃壁伸展による胃酸分泌は、選択的 gastrin 拮抗薬 (CI-988) の影響を受けず、血中 gastrin 濃度も変化しなかったが、両側迷走神経切断 (vagotomy) で消失した。

2. 麻酔ラットの peptone による機械的・化学的刺激は、胃酸分泌を引き起こし、血中 gastrin レベルの上昇を伴い、CI-988 によって約 50%抑制された。Vagotomy 後胃酸分泌は消失したが、gastrin レベルの上昇は変わらなかった。

3. ラットに omeprazole (150mg/kg/day) を 4 週間経口連続投与すると高 gastrin 血症が発現した。投与終了 4 日目に血中 gastrin 濃度は通常レベルに戻ったが、胃酸分泌は亢進していた (リバウンド)。その時胃粘膜中の histamine 含量は有意に増加していた。リバウンドモデルラットでは、acetylsalicylic acid 潰瘍モデルが増悪し、一方塩酸投与による胃粘膜障害は抑制された。

4. T-330 はラット胃ミクロソームの H^+/K^+ -ATPase 活性を濃度依存性に抑制した。またラット十二指腸内への T-330 投与は、胃酸分泌と H^+/K^+ -ATPase 活性を用量依存性に抑制し、その力価は omeprazole の約 4 倍強かった。

5. T-330 (10mg/kg) による胃酸分泌抑制と H^+/K^+ -ATPase 活性阻害は 24 時間後には消失したが、omeprazole (40mg/kg) の作用はまだ持続していた。3 カ月間連続経口投与では、omeprazole は 10mg/kg/day 以上で血中 gastrin 濃度を上昇させたが、T-330 の場合 30mg/kg/day で初めてこの効果が現れた。

以上、本論文では、1) gastrin は摂食時の胃酸分泌に関与すること、2) 高 gastrin 血症に起因する胃酸リバウンドが胃潰瘍再発の一因となりうること、3) 作用持続の短い胃酸分泌抑制薬 T-330 が、高 gastrin 血症を起こしにくい胃潰瘍治療薬になりうること、を明らかにした。これらの成果は、胃潰瘍の薬物治療に関して新知見を提供するものである。よって、審査員一同は、能登恒寿氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格が十分あると認めた。