

学 位 論 文 題 名

Role of peptide tyrosine tyrosine (PYY)
in the regulation of gastrointestinal motility
and pancreatic exocrine secretion in sheep

(ヒツジの胃腸管運動および膵外分泌の調節におけるペプチド YY の役割)

学位論文内容の要旨

ペプチド YY (PYY)はアミノ酸 36 残基から成る生理活性ペプチドであり、回腸から直腸までの下部消化管の粘膜上皮に多く分布する内分泌細胞から、下部消化管管腔内の脂肪や脂肪酸、胆汁酸などが放出刺激となって分泌される。分泌された PYY は血流を介して上部消化管や膵臓、胆嚢などに作用し、主に抑制性調節を行う負のフィードバック機構の仲介因子と考えられている。しかし、これらの仮説は単胃動物、特にイヌとラットにおいて得られた実験結果に基づいており、他の動物種においても PYY を介したフィードバック系が機能しているかどうかは明らかでない。

単胃の肉食動物では食間期に胃内容物が大部分排出されるため、食餌の摂取は消化管の神経系および内分泌系に非常に大きな変化をもたらす。一方、草食動物の中でも貯留槽である複胃をもつ反芻動物の消化管はほぼ一定の持続的な消化活動を行っている。また、食餌についてみても、反芻動物の食する生草や乾草の脂肪含量は低く、摂取した脂肪も大部分は第一胃内微生物によって分解され、かつ小腸に流入した脂肪の大部分は下部回腸に至る前に大部分吸収される。このような条件下にある反芻動物の消化管における PYY の存在と分泌動態、分泌の有効刺激は未だ明らかにされておらず、また分泌された PYY が膵外分泌や消化管運動に対するフィードバック因子として生理学的役割を果たしているのかも明らかでない。

そこで本研究では、ヒツジを用いて消化管機能の調節に関わる PYY の生理的役割を明らかにすることを目的とし、1)ヒツジの腸管における PYY の組織分布と組織含量、2)ヒツジにおける PYY の血漿中濃度の変化、3)消化管内への栄養物質注入が PYY の分泌動態と十二指腸運動に及ぼす影響、および 4)静脈内投与された PYY がヒツジの上部消化管機能

に及ぼす影響について検討した。

- 1) 第一章では、免疫組織化学的方法によりヒツジの腸管における PYY の分布を調べた。

その結果、過去に報告された他の動物種と同様に、ヒツジにおいても回腸から直腸までの下部消化管の粘膜上皮層のみに PYY 陽性細胞が特異的に分布していることが明らかとなった。また、ヒツジの下部消化管粘膜のホモジネートを高速液体クロマトグラフィーとラジオイムノアッセイ(RIA)により分析したところ、純粋な合成ペプチド PYY と同じ分画に PYY 免疫反応活性が検出され、PYY の分布が確認された。しかし、各部位の粘膜の PYY 含有量を RIA により調べたところ、ラットのそれと比べて 1/10 程度の含有量であることが明らかとなった。

- 2) 第二章では、乾草主体の飼料および濃厚飼料主体の飼料を給餌した場合の PYY の血漿中濃度を 48 時間にわたって採血して RIA により調べた。その結果、給餌前のヒツジにおける PYY の血漿中濃度はラットのそれとほぼ同レベルであるが、いずれの飼料の給餌によっても変化せず、48 時間にわたりほぼ一定濃度で推移していることが明らかとなった。この結果からヒツジにおいて PYY が管腔内容物により分泌され、上部消化管機能を調節する生理的因子として機能していないことが示唆された。また、同様に脂肪や脂肪酸が刺激となって上部小腸から分泌されるコレシストキニン(CCK)が下部消化管からの PYY の分泌を促進することが単胃動物において報告されている。しかし、ヒツジにおいて膵液分泌を刺激する有効な用量で CCK を静脈内投与しても PYY の血漿中濃度は変化しなかったことから、CCK を介した PYY の分泌調節機構もヒツジにおいては機能していないことが明らかとなった。

- 3) 第三章では PYY が単胃動物では回腸ブレーキおよび結腸ブレーキの仲介物質と考えられていることから、脂肪酸やその他の栄養物質の回腸内および結腸内注入が PYY の血漿中濃度に及ぼす効果を検討した。その結果、比較的高濃度のオレイン酸、マルトース、カゼイン、および酪酸の何れの注入も PYY の血漿中濃度に影響しないことが明らかとなった。この結果は下部消化管の PYY がヒツジにおいては生理的調節因子として機能していないという仮説を支持する。そこで回腸ブレーキに代表される負のフィードバック調節そのものがヒツジにおいて存在するのかを明らかにするため、前述の各種栄養物質の回腸内注入が十二指腸運動に及ぼす影響について検討した。その結果、何れの回腸内注入も PYY の血漿中濃度を上昇させることはなく、十二指腸運動を抑制しないことが明らかとなった。

- 4) 第四章では PYY を静脈内投与した場合の消化管運動と膵外分泌に及ぼす効果について

検討した。まず PYY 投与の効果を調べる前に、膵液分泌と十二指腸の消化管運動 migrating motor complex (MMC)が単胃動物と同様に経時的に一致して変化するか否かをヒツジにおいて調べた。その結果、両者が同調して変化していること、および MMC の phase II がヒツジの MMC の 80%以上を占め、その間膵液分泌は比較的高いレベルに維持されていることが明らかとなった。さらにアトロピンおよび CCK-A 受容体拮抗薬 L-364,718 を総頸静脈に投与して調べたところ、コリン作働性神経と CCK の両者が phase II における膵液分泌の調節に関与しており、ヒツジにおいて MMC の phase II の膵外分泌調節機構は単胃動物の食後期のそれによく似ていることが明らかとなった。そこで、合成ブタ PYY を MMC の phase II において、単胃動物の食後期の血漿 PYY 濃度を再現する用量で静脈内持続投与して、PYY が胃腸管運動と膵液分泌に及ぼす効果を調べたところ、PYY の低用量での持続投与は十二指腸の MMC 周期を短縮させたが、膵液分泌および第一胃運動に影響しなかった。さらに高用量の静脈内一回投与の効果を同様に調べたところ、十二指腸 MMC の phase II の持続時間を短縮させたが、膵液分泌および第一胃運動に明らかな効果を及ぼさないことが明らかとなった。

以上のように、成ヒツジにおいて PYY は下部消化管の粘膜の内分泌細胞に存在するが、その組織含量はラットと比較して著しく少なく、食餌の摂取や管腔内の栄養物質によって PYY の血漿中濃度が変化することもなかったことから、下部消化管の内因性 PYY は下部消化管から上部消化管への負のフィードバック調節に関与していないことが示唆された。実際に各種栄養物質の回腸内注入が十二指腸運動を抑制しなかったことから、いわゆる回腸ブレーキはヒツジでは存在しないことが示唆された。さらに、合成ブタ PYY の生理的と考えられる用量での静脈内投与は十二指腸の MMC 周期を短縮させたがその意義は明らかでなく、高用量でも第一胃運動および膵液分泌に影響しなかったことは、下部消化管から分泌される内因性の PYY が上部消化管機能の調節に生理的役割を果たしていないという仮説を支持する。したがって、ヒツジにおける内因性 PYY の分泌動態、および PYY を投与したときの上部消化管におよぼす効果はいずれも単胃動物のそれと明らかに異なっていると結論した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 葉 原 芳 昭

副 査 教 授 岩 永 敏 彦

副 査 教 授 伊 藤 茂 男

副 査 教 授 加 藤 清 雄 (酪農学園大)

学 位 論 文 題 名

Role of peptide tyrosine tyrosine (PYY) in the regulation of gastrointestinal motility and pancreatic exocrine secretion in sheep

(ヒツジの胃腸管運動および膵外分泌の調節におけるペプチド YY の役割)

ペプチドYY (PYY) は36アミノ酸残基からなる生理活性ペプチドであり、下部消化管の内分泌細胞から分泌され、消化管機能に対して抑制性の調節を行う負のフィードバック機構の仲介因子と考えられている。しかし、この仮説は主にイヌとラットで得られた結果に基づいているものであり、獣医学領域で重要な位置を占める反芻動物におけるPYYの作用については明らかではない。本論文はヒツジにおけるPYYの存在と分泌動態、分泌刺激、および上部消化管機能に及ぼす効果に焦点を当て、その生理的意義について考察したものであり、以下の成績と結論を得た。

1. ヒツジの消化管におけるPYYの分布について免疫組織学的に検索したところ、他の動物種同様回腸から直腸までの下部消化管の粘膜上皮層のみにPYY陽性細胞が分布していた。その含有量はラットと比べて約1/10と少量であった。

2. 給餌後の血漿中PYY濃度変化を検討したところ、乾草主体の飼料および濃厚飼料給餌いずれの場合も血漿中濃度は変化せず、測定した48時間にわたってほぼ一定のレベルを維持していた。また、他の動物種ではPYYの血中濃度を上昇させるCCKを静脈内投与してもヒツジでは血漿PYY濃度は変化しなかった。

3. 単胃動物では、PYYが回腸ブレーキおよび結腸ブレーキの仲介物質と考えられていることから、次に脂肪酸およびその他の栄養物質を回腸および結腸に注入した際の血漿PYY濃度について検討を加えた。比較的高濃度のオレイン酸、マルトース、カゼイン、酪酸のいずれも無効であった。さらにこれらの注入が十二指腸運動に及ぼす影響についても検討したが、運動抑制は認められなかった。

4. さらにPYYの血中投与による消化管運動と膵外分泌反応に及ぼす効果について検討した。PYYの低濃度血中持続投与は十二指腸のmigrating motor complex周期を短縮させたが、膵外

分泌および第一胃運動には影響しなかった。高用量のPYYでも同様の結果であった。

以上の結果から、申請者は、ヒツジでは単胃動物とは異なり、PYYは上部消化管の消化機能に対して負のフィードバック調節を行っていないと結論した。

これらの知見と結論は、単胃動物と反芻動物で消化機能調節機構に相違があることを示唆したものであり、獣医学領域に新たな視点を提供するものであると評価される。よって審査委員一同は、上記博士論文提出者翁長武紀氏は博士（獣医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。