

論文内容要旨

結 言

1932年 Babkin & Komarov は胃粘液中に酸とは無関係に直接ペプシン作用を抑制するコンドロイチン硫酸などの存在を認め強力なペプシンの消化力に対する胃壁防禦機構の有力な要因と考えたが、同時にこれらの物質は将来消化性潰瘍の治療に用いることを指摘した。しかし複雑な化学構造のため、これらの物質の抗ペプシン作用については本体が不明のまま臨床的にも長い間応用されなかつたが、最近種々の多糖類硫酸エステルが合成され、抗ペプシン作用を有することが認められて以来、抗ペプシン剤による消化性潰瘍の治療が再び注目されるようになった。しかし未だ抗ペプシン作用の本体および臨床的応用について系統的な説明は行なわれていないのが現状である。本研究においては各種の anionic carbohydrate を用い、さらにその中でキストラン硫酸エステルについては種々の化学的变化を加え、化学構造と抗ペプシン作用との間の関連について比較したが、さらに抗ペプシン作用の実体について基礎的に検討し、抗ペプシン剤が臨床上消化性潰瘍の治療において有する意義について考察を加えた。

方 法

A) 試験管内実験 a) 結晶ペプシンによる抗ペプシン作用の検討: 各種抗ペプシン剤間の抗ペプシン作用を比較するため、1 ml 中に 0.01 mg の割合に結晶ペプシンを含む 0.04 N HCl と 2.0% ウンヘモグロビン塩酸溶液とを 35.5℃ 下に 5 ml づつ等量に混合し、PH 1.5 で正確に 10 分間消化実験を行なう一方、これに種々の量の抗ペプシン剤を加え、ヘモグロビンの消化により生ずるチロシン様物質を測定し、消化抑制の程度をしらべた。b) 胃液・胃粘膜・尿中の蛋白分解酵素に対する抗ペプシン作用の検討: 胃液・胃粘膜・尿中に含まれる複数の蛋白分解酵素に対する抗ペプシン作用をしらべるため、夫々の PH 活性曲線特に胃粘膜の場合には DEAE cellulose column により分離された 4 種の分画について PH 活性曲線を求め、抗ペプシン剤を加えて PH 活性曲線の変化を検討した。B) 濾紙電気泳動 抗ペプシン作用の実体を化学反応の面から検討するため、抗ペプシン剤を夫々ペプシンあるいは基質蛋白と種々の条件下に incubate した後、濾紙電気泳動法によつて生成物の分析・検討を行なつた。C) 免疫電気泳動 胃液中のペプシンによつて侵襲をうけると考えられる胃潰瘍病巣の表面を蔽っているいわゆる白苔中の蛋白成分を明らかにするため、早朝空腹時内視鏡直視下に白苔を採取し、同一人の血清を対照として抗人血清蛋白家兔血清あるいは抗人フィブリノゲン家兔血清を用いて寒天免疫電気泳動を行なつた。

成績および考案

試験管内実験の成績によると anionic carbohydrate の抗ペプシン作用と化学構造との間には密接な関連のあることが明らかである。すなわち一般にエステル化の高い程抗ペプシン作用の強い傾向があり、また硫酸エステル化が最も効果的であり、磷酸エステル化・カルボキシメチルエステル化の順となつている。一方原料となる炭水化物についても、その種類だけでなく、分子量の如何が抗ペプシン作用に影響を与え、デキストラン硫酸エステルを用いての実験によれば分子量約 16,000 以下では分子量の増大とともに抗ペプシン作用も大となるが、それ以上では分子量を大巾に変えても抗ペプシン作用には大きな変化は認められない。胃由来の蛋白分解酵素は単一ではなく数種の存在が確かめられているが、胃液やいわゆるウロペプシンを含む尿さらに胃粘膜から DEAE cellulose column によつて分離された 4 種の蛋白分解酵素は何れも抗ペプシン剤によつて活性を抑制されることが認められた。試験管内消化実験において抗ペプシン剤を最初にペプシンに作用させるか基質蛋白に作用させるかによつて抑制効果に相異が認められたが、これは抗ペプシン剤がペプシンだけでなく、ペプシンによつて消化される蛋白に対しても作用することを示すと考えられ、実際濾紙電気泳動法によりデキストラン硫酸エステルは両者と化学的に結合することが証明された。この結合は PH が低い程強く、PH が上昇するにしたがい解離することが認められたが、その程度は蛋白の種類により異なり、また抗ペプシン剤の化学構造によつても異なる。一方胃潰瘍病巣の表面を蔽っているいわゆる白苔は胃液の作用をうけて或程度化学的に変化してはいるが、アルブミン・グロブリン・フィブリノゲンなど血液由来の各種蛋白から成ることが確かめられたが、抗ペプシン剤がペプシンだけでなくこれらの蛋白とも化学的に結合する事実は臨床的に消化性潰瘍の治療の目的で経口投与した場合、抗ペプシン剤が胃液中のペプシンと化学的に結合して非活性化するだけでなく、白苔とも結合して胃液中のペプシンの消化作用から潰瘍底を保護することを意味していると考えられる。胃液中のペプシンを非活性化する直接作用はこれまで消化性潰瘍の治療に用いられた制酸剤と同じく、胃内容物が十二指腸へ排出されるとともに終り一過性であるが、白苔との結合による潰瘍底保護の間接的抗ペプシン作用は胃内容物の排出に無関係な持続的作用を意味するものであり、抗ペプシン剤の最も特長的な作用機序と考えられる。さらに臨床上的の使用に当つては食物中の蛋白との結合を避け、胃内空虚時に投与することが効果的であると考えられる。

結 語

anionic carbohydrate においては原料となる炭水化物の種類・分子量、エステル化の種類・程度あるいは塩を形成する金属の種類などの如何により抗ペプシン作用が決定される。抗ペプシン剤はペプシンとの化学的結合により活性を直接抑制するだけでなく、基質蛋白とも化学的に結合しペプシンによる消化から蛋白を保護する。臨床的には胃液中のペプシンを非活性化するとともに、潰瘍病巣表面の白苔と結合し胃液の消化力から潰瘍底を保護し、治癒に貢献すると考えられ、全く新しい作用機序をもつた消化性潰瘍治療剤として将来性が期待される。

審 査 結 果 の 要 旨

著者は各種の anionic carbohydrateを用い、さらにその中デキストラン硫酸エステルについては種々の化学的変化を加え、化学構造と抗ペプシン作用との間の関連について比較したが、さらに抗ペプシン作用の実体について基礎的に検討し、次の結論を得ている。

anionic carbohydrateにおいては原料となる炭水化物の種類・分子量・エステル化の種類・程度あるいは塩を形成する金属の種類などの如何により抗ペプシン作用が決定される。抗ペプシン剤はペプシンとの化学的結合により活性を直接抑制するだけでなく、基質蛋白とも化学的に結合しペプシンによる消化から蛋白を保護する。臨床的には胃液中のペプシンを非活性化するとともに、潰瘍病巣表面の白苔と結合し胃液の消化力から潰瘍底を保護し、治癒に貢献すると考えられ、全く新しい作用機序をもった消化性潰瘍治療剤として将来性が期待されると述べている。

したがって、本論文は学位を授与するに値するものと認める。