

氏 名 (本籍)	あ べ たか し 阿 部 隆 志
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 第 2815 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 9 月 13 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 59 年 3 月 27 日 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業
学 位 論 文 題 目	ラット膵外分泌および膵浮腫における知覚神経系 と NO の関与

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教 授 豊 田 隆 謙	教 授 松 野 正 紀
	教 授 西 山 明 徳	

論文内容要旨

ラットの膵外分泌およびセルレイン膵炎の膵浮腫における知覚神経系とNOの役割を、知覚神経毒であるカプサイシンやNO合成酵素阻害剤を用いて明らかにすることを目的に、以下の膵外分泌実験と膵炎実験を行なった。

1. 膵外分泌実験

知覚神経系の膵外分泌への作用を調べるために、麻酔下ラットにおいて、カプサイシン0.013, 0.13, 0.65, 1.3mg/kg/hを静脈内に投与して膵液分泌に及ぼす影響を検討した。カプサイシンは、用量依存性に膵液量を増加させ、1.3mg/kg/hの用量では、投与50分後に膵液量を基礎分泌の約3.9倍まで増加させた。膵組織血流は、カプサイシン1.3mg/kg/hの投与により、水素ガスクリアランス法による測定で約15%増加した。次に、カプサイシンによる膵液分泌の増加への抗コリン剤アトロピン(120 μ g/kg/h)、CGRPアンタゴニストCGRP8-37(2mg/kg/h)、タヒキニンアンタゴニストスパンタイドII(200ng/kg/h)、NO合成酵素阻害剤N^o-nitro-L-arginine(L-NNA, 25mg/kg/h)の影響を調べた。アトロピン、CGRP8-37、スパンタイドIIの投与は、カプサイシンの膵液増加作用に有意な影響を及ぼさなかった。これに対し、L-NNAは、カプサイシンによる膵液量の増加を部分的ではあるが、有意に抑制した。また、カプサイシンの膵液増加作用は、大量のカプサイシン前投与による脱知覚神経処理で完全に消失した。

2. 膵炎実験

実験的急性浮腫性膵炎モデルであるセルレイン膵炎を作製し、膵浮腫における知覚神経系とNOの役割を、大量のカプサイシン前投与による脱知覚神経処理とNO合成酵素阻害剤を用いて検討した。セルレイン膵炎は、セルレイン40 μ g/kgを1時間毎に2回腹腔内に投与して作製し、5時間後の膵傷害を、血漿アミラーゼ濃度、膵乾湿重量比、エバンスブルー漏出量により評価した。エバンスブルーは、アルブミンと結合し、その血中から間質への漏出が血管透過性の亢進を示すことより、セルレイン膵炎における膵浮腫の指標として用いた。

脱知覚神経処理は、血漿アミラーゼ濃度、膵乾湿重量比、エバンスブルー漏出量に影響を及ぼさなかった。また、L-NNA(10mg/kg)の膵炎作製開始30分前から1時間毎3回の皮下投与も、膵浮腫に影響を及ぼさなかった。しかし、この2つを組み合わせることにより、血漿アミラーゼ濃度への影響は認めなかったものの、セルレインによる膵乾湿重量比とエバンスブルー漏出量の増加は有意に軽減された。

L-NNA 10mg/kg の投与を 1 時間毎 3 回から 5 回に増やすことにより、通常のラットにおいても腭乾湿重量比、エバンスブルー漏出量の有意な軽減が認められたため、次に L-NNA の腭浮腫軽減における用量依存性を検討した。1, 2.5, 5, 10mg/kg の 4 つの濃度の L-NNA をセルレイン腭炎作製開始 30 分前より 1 時間毎に 5 回皮下投与して、腭浮腫への影響を評価した。L-NNA の投与は、血漿アミラーゼ濃度には影響を及ぼさなかったものの、エバンスブルー漏出量ではすべての用量で、腭乾湿重量比では一部の用量でその増加を有意に軽減した。L-NNA の最大効果は、腭乾湿重量比、エバンスブルー漏出量のいずれにおいても 2.5mg/kg (×5, sc) で認められ、コントロール群からの増加を 65~70%軽減した。この L-NNA による腭乾湿重量比とエバンスブルー漏出量の軽減は、NO 産生の基質である L-arginine (20mg/kg×5) の腹腔内投与により、部分的に約 50%抑制されたが、D-arginine では影響されなかった。

以上の結果より、1) カプサイシン感受性知覚神経系が腭液分泌の調節に関与していること、2) カプサイシン感受性知覚神経刺激による腭液分泌の増加には、少なくとも一部 NO が関与していること、3) NO はセルレイン腭炎の腭浮腫形成に重要であること、4) 知覚神経系と NO はセルレイン腭炎の腭浮腫形成において相互作用を有すること、が示唆された。

審査結果の要旨

著者は、ラットの腭外分泌および腭浮腫形成における知覚神経系と NO の役割を明らかにする目的で研究を行なった。

初めに、著者は、カプサイシンの静脈内投与による知覚神経刺激が、麻酔下ラットの腭外分泌に及ぼす影響を検討した。カプサイシン (0.013~1.3mg/kg/h) の投与は、腭液分泌を用量依存性に増加させた。このカプサイシンの腭液増加作用は、大量のカプサイシン前投与による脱知覚神経処理で完全に消失したことより、カプサイシン感受性知覚神経系を介することが確認された。また、NO 合成酵素阻害剤の投与が、カプサイシンの腭液増加作用を部分的ではあるものの有意に抑制したことより、カプサイシンの作用の少なくとも一部に NO が関与することが明らかにされた。モルモットの下気道では、NO が知覚神経系の神経伝達物質である可能性が報告されているが、今回の結果は、ラットの腭外分泌でも NO が知覚神経系の機能調節に関与していることを示唆するもので興味深い。

さらに、著者は、腭浮腫形成における知覚神経系と NO の役割を、ラットセルレイン腭炎モデルを用いて検討した。腭浮腫の程度は、腭炎作製 5 時間後に、血管透過性亢進の指標であるエバンスブルーの腭間質への漏出量で評価した。脱知覚神経処理はセルレイン腭炎の腭浮腫形成に影響を及ぼさなかったが、NO 合成酵素阻害剤 (1~10mg/kg) の 1 時間毎 5 回の皮下投与は、腭炎ラットのエバンスブルー漏出量を有意に軽減させた。最大の軽減は 2.5mg/kg で認められ、コントロールからのエバンスブルー漏出量の増加は 67% 減少した。この結果より、セルレイン腭炎の腭浮腫の形成には NO の役割が重要であることが明らかにされた。NO 合成酵素阻害剤の大量単回投与は、セルレイン腭炎の腭傷害を憎悪させるという報告が多く認められるが、著者は、比較的少量の NO 合成酵素阻害剤を繰り返し投与することにより、これまでの報告と異なる成績を得た。NO は、レドックスフォーメーションにより、生体に対し有益あるいは有害な様々な作用を示すことが近年明らかにされつつある。これまでの報告と著者の成績の違いは、投与方法や投与量の違いにより、多彩な作用を有する NO の異なる側面を捉えた結果と考えられる。NO が血管透過性の亢進に関与することはすでに他の組織で報告されているが、本論文は、ラットセルレイン腭炎の腭浮腫形成において NO の重要性を初めて指摘した点で意義がある。

以上のように、本論文では、知覚神経系が腭液分泌の調節に関与すること、知覚神経の作用の少なくとも一部に NO が関与すること、セルレイン腭炎の腭浮腫形成に NO が重要であることなど、ラットの腭外分泌および腭浮腫形成における知覚神経系と NO の役割に関する新しい知見が示されており、十分に学位に値する。