

氏 名 (本 籍) 藤 野 和 典 (滋賀県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 4 7 7 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 6 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in
conscious fed rats
(意識下ラット消化管におけるグレリンによる食後空腹期運動の誘発)

審 査 委 員 主 査 教 授 西 山 勝 夫
副 査 教 授 谷 徹
副 査 教 授 大 川 匡 子

論文内容要旨

*整理番号	480	(ふりがな) 氏名	ふじの かずのり 藤野 和典
学位論文題目	Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats (意識下ラット消化管におけるグレリンによる食後空腹期運動の誘発)		
<p>〔背景と目的〕 先進国の間で食行動の異常（過食、食欲不振、肥満、るい瘦）が大きな問題になってきたことに伴い、近年食行動に対する研究が急速な進歩を遂げている。その中枢は視床下部にあるとされており、視床下部を標的とした摂食に影響を及ぼす内因性物質に注目が集められている。グレリンは 1999 年日本で発見された新しい摂食促進物質であり、胃からも視床下部を標的とした摂食促進物質が放出されていたという事実と、その様々な作用に対し注目を集めている。以前より食行動と消化管運動は密接な関連があることが知られている。消化管運動は摂食後の食後期運動、空腹時の空腹期運動に大別されており、我々のグループでは、摂食促進物質である NPY が消化管にて摂食後にも関わらず空腹期運動を誘発すること、摂食抑制物質であるウロコルチンが空腹期運動を阻害することを報告してきた。そこで今回我々は、新しく発見された摂食促進物質であるグレリンが、消化管運動に及ぼす影響につき検討した。</p> <p>〔方法〕 麻酔下にて、ラットの胃、十二指腸に内圧測定用のチューブを留置し、脳室内カテーテル、静脈内カテーテルをそれぞれ留置した。術後約 1 週間にて、ラットが自由に動ける環境下にて空腹期、食後期にグレリンを脳室内、静脈内にそれぞれ投与し、内圧測定法にて胃十二指腸運動の変化を調査した。また、グレリンの作用発現経路を調べるため、抗 NPY 抗体、グレリンレセプターアンタゴニスト (GHS-R アンタゴニスト) を前投与後にグレリンを投与、あるいは迷走神経切除術、交感神経節切除術を施行後のラットにグレリンを投与し、胃十二指腸運動の変化を調査した。</p> <p>〔結果〕 グレリンを空腹期に脳室内、静脈内に投与すると、胃、十二指腸ともに空腹期運動の強収縮の頻度が増加した。またグレリンを食後期に脳室内、静脈内投与すると、胃の食後期収縮運動は増強され、十二指腸の食後期運動は空腹期運動へと変化した。但し、脳室内投与においてはこの変化は投与直後に見られたが、静脈内投与においてはこの変化は投与約 30 分後にて観察された。次に、食後期に脳室内に GHS-R アンタゴニストを前投与した場合、同経路でのグレリンの影響は消失した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

が、静脈内投与のグレリンの影響は変化しなかった。グレリンの食後期運動への影響は、脳室内投与の場合は迷走神経切除にて消失したが、静脈内投与の影響は残存した。また、この影響は交感神経節切除にてても変化は無かった。グレリンの脳室内、静脈内投与の食後期運動への影響は、脳室内への抗 NPY 抗体の前投与にて消失した。空腹期に GHS-R アンタゴニストを脳室内、静脈内に投与した場合、空腹期運動に変化は見られなかった。しかし、迷走神経切除後の場合、脳室内投与では変化は無く、静脈内投与にては空腹期運動は消失した。食後期に静脈内投与のグレリンの作用が約 30 分遅延する現象は、胃内 pH を上昇させる、ヒスタミンレセプターサブタイプ 2 アンタゴニストの前投与にて消失した。

〔考察〕グレリンの脳室内、静脈内投与にて、空腹期運動は強収縮の頻度が増加し、食後期運動は胃にては収縮波の増強、十二指腸にて空腹期運動の誘導が認められた。食後期にてのグレリンの脳室内投与の影響は、GHS-R アンタゴニストの脳室内前投与、抗 NPY 抗体の脳室内前投与、迷走神経切除にて消失するため、グレリンレセプター、NPY 神経を介し、迷走神経を経由した反応であることが示唆された。また、食後期の静脈内投与の影響は、抗 NPY 抗体の脳室内前投与にて消失するものの、GHS-R アンタゴニストの脳室内前投与にて消失はしなかったため、グレリンは脳内のグレリンレセプターを介さずに、NPY 神経を刺激することが示唆された。また、この反応は胃内 pH の影響を受け、迷走神経切除後にては、グレリンは正常とは異なる空腹期運動を誘導することから、おそらくまず末梢に存在する GHS-R を刺激した後、迷走神経の存在下にては NPY 神経を刺激し空腹期運動を誘導し、非存在下にては末梢に存在する GHS-R が直接、空腹期運動を誘導することが予測された。迷走神経切除後、非切除後のラットの空腹期に GHS-R アンタゴニストを投与した場合、非切除ラットにおいては影響が無かったものの、切除後ラットにおいては空腹期運動が消失したため、内因性グレリンは、迷走神経非切除ラットにては NPY 神経を刺激する一つの因子であり、迷走神経切除後ラットにては空腹期運動に対し重要な役割を持つものと考えられた。

〔結語〕グレリンは摂食促進、成長ホルモン放出刺激などの作用の他に、上部消化管運動調節能もあることが明らかとなった。脳、特に視床下部にて調節されていると言われてきた食欲調節機構が消化管運動も調節し、また胃からの信号に応じ調節されていることが示唆され、食行動と消化管運動に対する脳腸相関が形成されていることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

※整理番号	480	(ふりがな) 氏名	ふじのかずのり 藤野 和典
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>近年食行動に対する研究が急速な進歩を遂げており、それらの物質は消化管運動とは密接に関連していることが知られている。今回申請者らは新しく発見された摂食促進物質であるグレリンが、消化管運動に及ぼす影響につき意識下ラット胃十二指腸運動測定モデルを用い検討した。</p> <p>グレリンを食後期に脳室内、静脈内投与すると、胃の食後期収縮運動は増強され、十二指腸の食後期運動は空腹期運動へと変化した。その作用発現経路は、迷走神経求心路の GHS-R (グレリンレセプター) を介し、NPY 神経、迷走神経遠心路を経由した反応であることが示唆された。また、迷走神経切除後には、筋間神経叢に存在する GHS-R が直接空腹期運動を誘導するものと考えられた。視床下部にて調節されていると言われてきた食欲調節機構が、消化管運動も調節し、また、胃より産生されるグレリンに応じ調節されていることが示唆された。</p> <p>本研究は、食行動と消化管運動に対する脳腸間の密接な関連を示唆した研究であり、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p style="text-align: right;">(平成/8年2月/3日)</p>			