

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
依田有紀子	主査教授 谷川 允彦 副査教授 朝日 通雄 副査教授 芝山 雄老 副査教授 瀧内 比呂也

主論文題名

Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1

(ラットインドメタシン起因性小腸粘膜傷害に対するヘムオキシゲナーゼ-1を介したプロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールの予防効果)

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

近年、暗黒の臓器といわれた小腸にもさまざまな病変の存在することが、カプセル内視鏡や小腸内視鏡などの内視鏡機器の発展とともに明らかにされつつある。インドメタシン (IM) などの非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) は胃のみならず小腸でも粘膜傷害を引き起こし、原因不明の消化管出血の約 10%が NSAIDs に起因すると報告され、現在、その予防と治療の検討が急務となっている。Proton Pump Inhibitor (PPI) の一つであるランソプラゾールは強力な胃酸分泌抑制作用を有し、臨床の場で消化性潰瘍治療などに広く使用されているが、酸分泌抑制作用を介さずに消化管粘膜保護作用を発揮することも明らかとなり、酸の関与がない小腸の粘膜傷害を抑制する可能性が考えられている。

一方、ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) は heat shock protein-32 とも呼ばれるヘム代謝の律速酵素であり、細胞傷害性の高い遊離したヘムを分解することから強

力な細胞保護作用を示す。最近、ランソプラゾールはこの細胞保護作用を有する HO-1 を誘導するということが報告され注目されている。今回、申請者らはラットにおける IM 起因性小腸粘膜傷害に対して、ランソプラゾールの効果、特に HO-1 の誘導との関連について検討を行った。

《方 法》

雄性 SD 系ラット(220-240g)に IM 10mg/kg を経口投与し、IM 起因性小腸粘膜傷害モデルを作製し、以下の項目について検討した。

ランソプラゾールは IM 投与 30 分前に 1 回経口投与 (30mg/kg, 60mg/kg, 100mg/kg) した。24 時間後に小腸を摘出し、損傷面積(mm²)、Myeloperoxidase (MPO)活性、腸粘膜内浸潤細菌数を測定した。また 6 時間後に小腸を摘出し、inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA 発現、小腸粘膜粘液量を測定した。次に HO-1 阻害剤である tin-protoporphyrinIX (SnPP) (30mg/kg)をランソプラゾール(100mg/kg)投与 10 分前に経静脈内投与し、24 時間後の損傷面積を測定した。また ELISA 法と免疫組織染色にて HO-1 の発現を検討した。さらに CO 誘導剤である carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) (100mg/kg) を腹腔内投与することにより HO-1 で誘導される分解産物の中の CO の有用性について検討した。

なお、ランソプラゾールと同じ、PPI の一つであるオメプラゾールを IM 投与 30 分前に 1 回経口投与 (30mg/kg,100mg/kg) し、24 時間後の損傷面積(mm²)、ELISA 法による 6 時間後の HO-1 の発現の検討も行った。

《結 果》

ランソプラゾールは、IM による小腸粘膜傷害を用量依存的に抑制し、同時に MPO 活性、iNOS-mRNA 発現を抑制したが、粘液量の減少、腸粘膜内浸潤細菌数の増加に対しては影響を与えなかった。さらに、ランソプラゾール投与により小

腸粘膜に HO-1 は誘導され、HO-1 阻害剤の投与によりランソプラゾールで抑制された小腸粘膜傷害は増悪した。また、CORM-2 の投与により、小腸粘膜傷害は抑制された。

一方、オメプラゾールは、IM による小腸粘膜傷害を抑制せず、小腸粘膜に HO-1 の誘導もみられなかった。

《考 察》

IM などの NSAIDs は小腸に重篤な損傷を惹起することが知られている。この小腸粘膜傷害の発生機序に関しては、内因性のプロスタグランジンの低下を契機とし、小腸粘膜粘液量の減少、小腸運動の亢進、炎症細胞の活性化などがおき、さらに、nitric oxide や炎症性サイトカインの産生亢進、好中球や腸内細菌の粘膜内浸潤を導き、粘膜傷害を惹起すると考えられている。ランソプラゾールはオメプラゾールと異なり、IM 起因性小腸粘膜傷害を抑制した。また、ランソプラゾールは IM 投与により増加する iNOS mRNA 発現や MPO 活性を抑制したが、小腸粘膜粘液量の減少には影響を及ぼさなかった。さらに、ランソプラゾールは小腸粘膜に HO-1 を誘導し、さらに CORM-2 投与でも病変の発生を抑制することより、ランソプラゾールによって誘導された HO-1 の分解産物である CO の抗炎症作用も損傷を抑制する一つの機序である可能性が示唆された。今回の研究により、既存の消化性潰瘍治療薬であるランソプラゾールが IM 起因性小腸粘膜傷害に対する予防薬となりうることが期待される。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	依田有紀子
論文審査担当者			主査教授 谷川 允彦	
			副査教授 朝日 通雄	
			副査教授 芝山 雄老	
			副査教授 瀧内 比呂也	
主論文題名				
Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1				
(ラットインドメタシン起因性小腸粘膜傷害に対するヘムオキシゲナーゼ-1を介したプロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールの予防効果)				
論文審査結果の要旨				
<p>近年、暗黒の臓器といわれた小腸にもさまざまな病変の存在することが明らかにされつつあり、インドメタシン (IM) などの非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) は胃のみならず小腸でも粘膜傷害を引き起こすことが知られている。現在、その予防と治療の検討が急務であるにもかかわらず、臨床的に有効とされる薬剤のエビデンスは十分ではない。本研究は、IM 起因性小腸粘膜傷害モデルを用いて、既存の消化性潰瘍治療薬であるランソプラゾールの小腸への有効性および細胞保護作用を有するヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の誘導との関連について検討したものである。</p> <p>申請者は IM 起因性小腸粘膜傷害モデルを作製し、ランソプラゾールの前投与により損傷面積、Myeloperoxidase 活性、inducible nitric oxide synthase mRNA 発現を抑制することを示した。しかし、これまで損傷の抑制に重要と考えられてきた</p>				

IM 投与による小腸粘膜粘液量の減少に関しては影響を与えなかった。一方、ランソプラゾールが小腸粘膜で HO-1 を誘導し、HO-1 阻害剤によりランソプラゾールで抑制されていた IM 起因性小腸粘膜傷害が増悪することを示した。さらに carbon monoxide(CO)誘導剤投与で小腸粘膜傷害を抑制することより、ランソプラゾールによって誘導された、HO-1 の分解産物である CO の抗炎症作用も粘膜傷害を抑制する一つの機序である可能性が示唆された。本研究は IM などの NSAIDs による小腸粘膜傷害の治療法が確立されていない現状において、既存の薬剤であるランソプラゾールが治療薬として有用である可能性を示唆するものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Physiology and Pharmacology 61(3): 2010 in press