

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Acid increases PGE₂ in the duodenal mucosa in rats
(酸によるラットの十二指腸粘膜の PGE₂ の増加)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

消化管疾患学 (指導教授 三輪 洋人)

氏 名 藤村 忠宏

機能性ディスぺプシア (FD) の病態については、消化管過敏症や運動機能障害が主な原因とされているが、これらの生理的異常の正確な理由は不明である。最近の報告では、健常者において酸や脂肪による十二指腸への刺激が胃の運動機能障害を引き起こすことが示されているが、機序については明らかではない。我々は、ラットの十二指腸に酸刺激したときに PGE₂ 濃度が上昇するか、また、プロスタグランジン関連受容体やその生成酵素の存在と局在を検討した。

本研究では、Sprague-Dawley ラットを使用した。塩酸を十二指腸に投与し、十二指腸の PGE₂ 濃度を ELISA 法を用いて測定した。塩酸の代わりに生理食塩水を投与したもの、何も投与せず十二指腸を取り出したものを比較対照群とした。また、正常の十二指腸におけるプロスタグランジン受容体 (EP1-4) およびプロスタグランジン合成酵素の mRNA の発現と局在を *in situ* hybridization で検討した。

十二指腸への酸灌流後、PGE₂ 濃度は生理食塩水処理ラットと比較して有意に増加した。生理食塩水投与ラットと正常ラットでは、PGE₂ 量に有意差はなかった。COX-1 mRNA は十二指腸全層に分布し、COX-2 mRNA は筋層、特に輪状筋に分布していた。さらに、mPGES-1 mRNA は絨毛に分布し、mPGES-2 mRNA は陰窩に優位に分布し、cPGES mRNA は十二指腸の筋層全体および陰窩に分布していた。また、EP1 mRNA 標識細胞は十二指腸では明確に発現しておらず、EP2 mRNA は主に十二指腸の絨毛に局在していた。EP3 mRNA は主に筋間神経叢に局在し、EP4 mRNA は絨毛上皮の先端、陰窩、筋間神経叢に存在した。

本研究により、十二指腸における PGE₂ 受容体およびプロスタグランジン合成酵素の存在が明らかとなった。十二指腸における酸は、PGE₂ を増加させることが判明し、EP2、EP3、EP4 受容体を介して何らかの役割を担っている可能性が示唆された。特に筋間神経叢に多く存在する EP3 受容体は、消化管運動障害の病態生理に PGE₂ が関与していることを示唆していると思われる。今後、FD 動物モデルや患者における PGE₂ およびその受容体を調査することにより、機能性ディスぺプシアの病態生理における PGE₂ の役割に関する疑問が解決されると思われる。

結論として、十二指腸酸性化により十二指腸の PGE₂ 濃度が上昇した。また、PGE₂ 受容体および PGE₂ 産生酵素もラット十二指腸で観察された。これらのことから、十二指腸の PGE₂ が FD の症状発現に関与している可能性が示唆された。