

氏名	杉山 哲大		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位授与番号	博甲第3614号		
学位授与の日付	平成20年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)		
学位論文の題目	ヒスタミンH ₂ 受容体遮断薬Lafutidineの血管周囲ペプチド作動性神経伝達促進作用に関する研究		
論文審査委員	教授 川崎 博己	教授 合田 榮一	准教授 杉本 幸雄

学位論文内容の要旨

新規抗潰瘍薬であるlafutidineはヒスタミンH₂受容体遮断に基づく胃酸分泌抑制作用に加えて胃粘膜保護作用を有する。その胃粘膜保護作用機序としてcapsaicin感受性知覚神経から神経ペプチドとしてカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が遊離され、遊離されたCGRPによる血管拡張が胃粘膜血流の増大をもたらすと考えられている。ラット腸間膜動脈にはCGRP神経が高密度に分布し、血管緊張度を調節している。しかし、CGRP神経機能におよぼすlafutidineの影響についての報告およびその作用機序についての詳細は明らかになっていない。

本研究は、ヒスタミンH₂受容体遮断薬であるlafutidineを用いて、ラット腸間膜動脈抵抗血管でのCGRP含有血管拡張性神経の神経機能に及ぼすlafutidineの影響を検討し、その作用機序を明らかにする目的で行ったものである。

摘出ラット腸間膜動脈血管床の灌流標本作製した。Krebs液を一定流量で灌流し、灌流圧の変化を血管緊張度変化として測定した。血管内皮細胞の除去は、sodium deoxycholateを30秒間灌流して行い、交感神経遮断薬guanethidineおよび α_1 -アドレナリン受容体作動薬methoxamineを含むKrebs液により血管を収縮させ灌流圧を上昇させた標本において、経壁電気刺激およびCGRP注入による血管弛緩反応を観察した。

LafutidineはCGRP注入すなわち外因性CGRPによる血管弛緩反応には影響しなかったが、経壁電気刺激による血管弛緩反応は濃度依存的に増大させた。一方、ヒスタミンH₂受容体遮断薬famotidineは、経壁電気刺激およびCGRP注入による血管弛緩反応に対して影響を与えなかった。さらに、lafutidineはcapsaicin注入による血管弛緩反応を濃度依存的に増大させた。しかし、vanilloid受容体遮断薬capsazepineおよびruthenium red灌流下では、lafutidineの経壁電気刺激による血管弛緩反応の増強作用は出現しなかった。

本研究の結果より、ラット腸間膜動脈抵抗血管においてlafutidineはヒスタミンH₂受容体遮断作用とは異なった機序を介してCGRP神経上にあるvanilloid-1受容体の機能を促進的に変化させ、CGRP神経伝達の促進を起こすことが示唆される。

論文審査結果の要旨

新規抗潰瘍薬であるlafutidineはヒスタミン H_2 受容体遮断に基づく胃酸分泌抑制作用に加えて胃粘膜保護作用を有する。その胃粘膜保護作用機序としてcapsaicin感受性知覚神経から神経ペプチドとしてカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が遊離され、遊離されたCGRPによる血管拡張が胃粘膜血流の増大をもたらすと考えられている。ラット腸間膜動脈にはCGRP神経が高密度に分布し、血管緊張度を調節している。しかし、CGRP神経機能におよぼすlafutidineの影響についての報告およびその作用機序についての詳細は明らかになっていない。本研究は、ヒスタミン H_2 受容体遮断薬であるlafutidineを用いて、ラット腸間膜動脈抵抗血管でのCGRP含有血管拡張性神経の神経機能に及ぼすlafutidineの影響を検討し、その作用機序を明らかにする目的で行ったものである。摘出ラット腸間膜動脈血管床の灌流標本作製した。Krebs液を一定流量で灌流し、灌流圧の変化を血管緊張度変化として測定した。血管内皮細胞の除去は、sodium deoxycholateを30秒間灌流して行い、交感神経遮断薬guanethidineおよび α_1 -アドレナリン受容体作動薬methoxamineを含むKrebs液により血管を収縮させ灌流圧を上昇させた標本において、経壁電気刺激およびCGRP注入による血管弛緩反応を観察した。LafutidineはCGRP注入すなわち外因性CGRPによる血管弛緩反応には影響しなかったが、経壁電気刺激による血管弛緩反応には濃度依存的に増大させた。一方、ヒスタミン H_2 受容体遮断薬famotidineは、経壁電気刺激およびCGRP注入による血管弛緩反応に対して影響を与えなかった。さらに、lafutidine はcapsaicin注入による血管弛緩反応を濃度依存的に増大させた。しかし、vanilloid受容体遮断薬capsazepineおよびruthenium red灌流下では、Lafutidineの経壁電気刺激による血管弛緩反応の増強作用は出現しなかった。本研究の結果より、ラット腸間膜動脈抵抗血管においてlafutidineはヒスタミン H_2 受容体遮断作用とは異なった機序を介してCGRP神経上にあるvanilloid-1受容体の機能を促進的に変化させ、CGRP神経伝達の促進を起こすことが示唆される。本論文は、新規抗潰瘍薬lafutidineの新たな作用と作用機序を明らかにした有意義な研究であり、博士の学位に相当すると判断した。