

審査の結果の要旨

氏名 屋嘉比 聖一

本研究は過敏性腸症候群(IBS)の急激な下痢の発症のメカニズムについて、現在までの既報とは異なる機序を明らかにするために、IBSモデルラットを用いて活性化されている消化管部位の特定およびこの下痢の発症のメカニズムにおける血管作動性腸管ペプチド(VIP)との関係を証明しようとしたものであり、下記の結果を得ている。

1. ストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモン(CRF)により誘発される下痢はVIPアンタゴニストを同時に投与することにより下痢の誘発を抑制した。これらの結果よりCRFはVIPを介して下痢を誘発している可能性が示唆され、VIPの働きを抑制することでCRFにより誘発される下痢を抑制出来ることが示された。
2. CRFを投与することにより十二指腸、空腸、回腸の粘膜下層に*c-Fos*の発現を誘発し、特に回腸の粘膜下層において顕著な*c-Fos*の発現を認めた。また、結腸においては筋層に*c-Fos*の発現を認めた。これらの結果よりCRFは結腸だけではなく小腸その中でも特に回腸を活性化していることが示され、この下痢の発症の機序に結腸だけでなく小腸も関与している可能性が示された。
3. 免疫蛍光染色法を用いて、CRFを投与することにより回腸粘膜下層の活性化されている神経にVIPタンパクおよびCRFレセプター1が共発現していることを認めた。このことから、CRFは回腸粘膜下層においてCRF-R1を介してVIP神経を直接活性化している可能性が示された。
4. CRF投与により回腸におけるVIPタンパクは減少し、同時にVIPmRNAの増加は認めなかった。また、血中におけるVIPタンパクに有意差は認めなかった。このことより、CRFにより誘発される下痢は新たにVIPを合成するのではなく、もともと回腸に貯蔵されているVIPタンパクを分泌することにより下痢を誘発している可能性が示され、同時にVIPは回腸局所において作用している可能性が示された。

以上、本研究は過敏性腸症候群(IBS)モデル動物において、ストレスホルモンであるCRFが回腸粘膜下層のVIP含有神経をCRF-R1を介して直接活性化し、貯蔵されているVIPを分泌することにより下痢を誘発している可能性を示唆し、過敏性腸症候群(IBS)における急激な下痢の発症の機序においてCRFとVIPの関係を証明した初めての報告であり、今後IBSにおけるストレス下における急激な下痢の発症を抑制する新たな治療法につながる可能性が考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。