

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 1292 号	氏名	甘利景
論文審査担当者	主査 栗田浩 副査 山田充彦・浅村英樹・各務秀明		

### (論文審査の結果の要旨)

日本では毎日の水分摂取が健康の秘訣であるとされてきた。ところが、その医学的な根拠についてはほとんど解明されていない。そこで我々はラットに水分を投与することで腸間膜のリンパ流量、アルブミン濃度並びに、自然リンパ球(ILC-3)から分泌される、IL-22の動態を検索した。その結果、水分摂取によって腸間膜リンパ流量は著しく増加し、アルブミン、IL-22も著明に増加することを報告した。さらに、この水分摂取によって空腸壁に分布するエンテロクロマフィン細胞からセロトニンが分泌され、血液循環を介したセロトニンが腸の微小循環に作用し腸間膜リンパ流量、並びにそのアルブミン濃度を増加させることをあわせて報告した。ところが、血液中を流れるセロトニン、並びに門脈の血流量が空腸壁の水分、アルブミンの透過性を亢進するメカニズムは未だ不明である。そこで我々は、ラット空腸の微小循環におけるセロトニンの作用機序と門脈流量とリンパ産生との関連について薬理学的手法を用いて解析した。

ラットをイソフルランで麻酔し仰臥位で手術台に固定した。空腸の腸間膜リンパ管からリンパ液を採取し、同時にそのリンパ液中のアルブミン濃度を測定した。加えて水分負荷によって門脈の血流量を変化させ、リンパ流量とリンパ液内のアルブミン濃度を測定した。L-NAME、ニカルジピン、A23187、ML-7を用いて、それぞれ検討した。

その結果、以下の結論を得た。

1. L-NAMEによる前処置後にセロトニンを投与するとリンパ流量、アルブミン濃度の増加は抑制された。
2. L-NAME単独の投与でリンパ流量、アルブミン濃度が減少した。L-NAMEによる前処置後に蒸留水の経口投与を行うと、蒸留水のリンパ形成の効果は抑制された。
3. A23187の投与によりリンパ流量、アルブミン濃度が減少した。反対にニカルジピンの投与では両者とも増加した。

これらの結果から、セロトニンによる空腸のリンパ機構には内因性のNOが関与すること、門脈血流に依存したずり応力によるリンパ産生機構には、NOを介する弛緩作用によるアルブミン透過性の亢進が寄与することが解明された。また、内因性のNOによる細胞の収縮性には細胞外からのカルシウムイオンの流入機構も関与することが示唆された。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。