

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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 題 目	Portal blood flow-dependent NO-mediated lymph formation in rat jejunum (ラット門脈血流に依存した一酸化窒素(NO)を介するリンパ産生機構)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕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、そのリンパ液内の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、並びにそのリンパ液内のアルブミン濃度を著明に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、アルブミンなどの高分子物質の透過性を亢進するメカニズムは未だ不明である。そこで今回我々は、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。</p> <p>〔材料及び方法〕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。腹部を切開し、空腸の腸間膜リンパ管からリンパ液を採取した。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、腸間膜リンパ流量とリンパ液内のアルブミン濃度を測定する実験を行った。NO シンターゼの阻害薬である L-NAME、カルシウム拮抗薬であるニカルジピン、カルシウムイオノフォアである A23187、ミオシンライチェンカイネースインヒビターである ML-7 を用いて、それぞれに対する影響を検討した。</p> <p>〔結果〕セロトニンを静脈内投与しての腸間膜リンパ流量、リンパ液内のアルブミン濃度の増加現象に対する、L-NAME の静脈内投与による効果をみると、明らかにセロトニンによる腸間膜リンパ流量とリンパ液内のアルブミン濃度の増加は L-NAME の前処置によって抑制された。驚くべきことに、セロトニンを静脈内投与しない状態で L-NAME を静脈内に投与したところ、同じように腸間膜リンパ流とリンパ液内のアルブミン濃度が著しく減少することを見出した。そこで、門脈血流量を変化させて腸間膜リンパ流量とリンパ液内のアルブミン濃度を測定したところ、門脈血流量が増えると両者とも増加し、L-NAME の静注前処置によって両者とも抑制されたことを確認した。同じ門脈血流量を増加させた同じ条件下でニカルジピンを静脈内に投与したところ両者とも明らかに増加することを見出した。反対に A23187 を静脈内に投与すると、両者とも明らかに減少することを確認した。さらに ML-7 を静脈内に投与すると、腸間膜リンパ流量とリンパ液内のアルブミン濃度はともに減少した。門脈血流が空腸細静脈の内皮細胞に対するずり応力を増加させ、それによって内因性の NO が分泌されアルブミンを含めた水分透過性が亢進し、腸間膜リンパ流量とそのリンパ液内のアルブミン濃度を増加させたものと考えられた。この内因性 NO による細静脈内皮細胞の収縮性には細胞外からのカルシウム流入が関与しているものと考えられる。A23187 でリンパ管内皮細胞の収縮性を高めると、アルブミンの高分子を含めた透過性が抑制されたのはその為と考えられる。ところが、ML-7 によるアルブミンの高分子を含めた水分透過性の減少は内皮細胞の収縮性だけでは説明ができないので今後の課題と考えられる。</p> <p>〔結論〕空腸細静脈内皮細胞のアルブミンを含めた水分透過性は門脈の血流量に依存して制御されており、それはリンパ管内皮細胞の内因性 NO を介する弛緩作用に基づくものと推定された。さらに、セロトニンの空腸壁のリンパ産生機構にも、内因性 NO が関与している事も明らかになった。</p>