

胃液分泌および胃粘膜防御機構の薬理学的研究—この40年—  
**Pharmacological Studies for Gastric Acid Secretion and Mucosal Integrity  
over the Past 40 years**

岡部 進

同志社女子大学

Susumu Okabe, Doshisha Women's College of Liberal Arts

筆者は、新規抗潰瘍薬の開発を目的として、ヒトの消化性潰瘍と類似する病態モデルである酢酸潰瘍を考案し、また急性潰瘍モデルである水浸ストレス潰瘍（ケージ使用法）、虚血・ヒスタミン潰瘍モデルなどを使用し、潰瘍の病態、発生機序の解明、種々薬物の効果を検討した。これらの実験モデルの使用により、ポンプ阻害薬、粘膜防御薬（プロスタグランジン、EGF等）の治癒促進効果を証明し、作用機序を解明した。また、潰瘍の治癒、再発に関する諸問題（胃粘膜血流、新生血管、非ステロイド系抗炎症薬による治癒の遅延等）にも検討を加えた。

胃内細菌ヘリコバクター・ピロリ菌（ピロリ菌）の胃粘膜に対する影響はスナネズミを使用して検討した。その結果、ピロリ菌感染4～5ヶ月後に慢性潰瘍が発生し、また酢酸潰瘍の治癒を遅延させること判明した。酢酸潰瘍が完全に治癒した後にピロリ菌を感染させると、1～6ヶ月後に全例の潰瘍が再発した。感染1.5～2年後には、萎縮性胃炎、カルシノイド、腸上皮化生、胃ガン様病変などが高率に発生し、抗生物質による除菌効果を確認した。しかし、感染後、除菌の時期が遅いと腸上皮化生の発生の抑制は不可であった。この結果は、ピロリ菌感染が陽性的場合は、可及的すみやかに除菌を実施すべきことを示唆した。

イヌを使用した胃液分泌の研究では、ウォルトマンニンの胃粘膜適用により胃液分泌が抑制されたが、壁細胞内の小胞の膜への輸送を抑制することを発見した。

種々遺伝子欠損マウスの使用により新しい知見を得た。まずヒスタミン $H_2$ 受容体欠損マウスにおいて、胃粘膜にメネトリエ氏病に酷似した病変の発生、 $TGF\alpha$ の発現増加、血清アルブミン価の低下を確認した。従来成因不明であった本病は、 $H_2$ 受容体の欠損、あるいは受容体の発現低下に基づくことが強く示唆された。ヒスチジン脱炭酸酵素欠損マウス（生体内ヒスタミン含量ほぼゼロ）の使用により、アセチルコリン、ガストリン単独では胃酸分泌の刺激は起きないが、ヒスタミンとの共存下でのみ胃酸分泌が起きることを認めた。さらに、外因性ヒスタミンへの壁細胞の過敏応答、雌マウスの内臓脂肪の著明な蓄積など新規の知見を得た。この欠損マウスは、肥満の研究に貴重であることが判明した。ムスカリン性受容体 $M_1$ 、 $M_3$ および $M_5$ 受容体欠損マウスでは、主として $M_3$ および $M_5$ 受容体が胃酸分泌反応に関与していることが判明した。とくに、 $M_3$ 受容体欠損マウスでは、ヒスタミン $H_2$ 受容体欠損マウスと同じく、血清ガストリン価の上昇があったが、胃粘膜肥厚は発生しなかった。この結果は、増殖性疾患に $M_3$ 受容体の存在が不可欠であり、選択性の高い $M_3$ 受容体拮抗薬が開発されれば、胃癌などの悪性疾患の治療にも有効である可能性が示唆された。

以上より、実験潰瘍モデルを中心に、抗潰瘍薬の薬効評価、胃酸分泌および胃粘膜の防御機構の検討を行ってきたが、今後種々の遺伝子改変マウスの作製により、薬理的には解明されなかった病気の成因などが明白になることが期待される。本研究は、京都薬科大学応用薬理学教室の職員、院生などの協力を得て実施され、記して感謝します。