



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胃食道逆流症の消化管運動低下と加齢におけるストレス時摂食低下に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	名畑, 美和
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	乙第6895号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53960
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Miwa_Nahata_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(生命科学) 氏 名 名 畑 美 和

審査担当者	主 査	教 授	南	雅 文
	副 査	教 授	原 島	秀 吉
	副 査	教 授	武 田	宏 司
	副 査	講 師	中 川	宏 治

学 位 論 文 題 名

胃食道逆流症の消化管運動低下と
加齢におけるストレス時摂食低下に関する研究

博士学位論文審査等の結果について(報告)

わが国においてはストレスに関連する疾患は増加の一途をたどっているが、その発症には様々な因子が複雑に関与しており、真の原因は未だ明らかになっていない。本論文は、ストレス関連疾患として、胃食道逆流症(gastro-esophageal reflux disease, GERD)における消化管機能障害ならびにストレスによる高齢者の摂食障害の二つを取り上げ、動物モデルを用いてこれらの病態を解明し、新規治療法を開発することを目的として行われたものである。

第一部、第一章では、GERD モデルラットにおける消化管運動機能が検討された。GERD モデルラットでは、Sham ラットと比べて胃前庭部運動、固体胃排出能および摂餌量が顕著に低下していた。Sham ラットでは食欲亢進や消化管運動亢進作用を示すグレリンの投与によりこれらの指標が亢進したが、GERD モデルラットではグレリンの作用は減弱ないし消失していた。以上より、GERD ラットの消化管運動障害にはグレリン感受性の低下が関与していることが示された。GERD ラットへの六君子湯投与は、胃前庭部の運動を亢進させ、さらにグレリンとの併用投与によって、胃前庭部と十二指腸における運動ならびに胃排出能を顕著に亢進させた。以上のより、低下したグレリン反応性を六君子湯によって高めることによって、GERD における消化管機能低下を改善させ得る可能性が示唆された。

第一部、第二章では GERD ラットにおける摂餌量低下の機序について検討が行われた。GERD ラットの血漿グレリン濃度が GERD 惹起後から持続的に増加していたにも関わらず摂食量や体重は低下していた。GERD ラットでは視床下部の NPY および AgRP の mRNA 発現は有意な増加が認められたが、MCH および orexin の mRNA 発現には変化が認められなかった。これらの結果から、GERD ラットでは末梢グレリンによる摂食亢進シグナルは視床下部弓状核まで伝達されているが、その下流にある外側野の MCH ニューロンおよび orexin ニューロンの活性化が抑制されているために摂食低下を惹起したことが示唆された。以上の結果より、GERD ラットにおける摂食低下には、グレリンシグナルの伝達障害が関与していると結論した。

第二部では高齢者の環境変化による食欲不振の原因を明らかにすることを目的として、動物モデルによる病態解明が試みられた。加齢マウスに対して新奇環境暴露(群飼育から個別飼育ケージへの移動) ストレスを負荷すると、持続的なストレスホルモンの分泌増加および顕著な摂食低下を来した。薬理的検討および 5-HT_{2C} 受容体遺伝子の定量的解析から、これらの異常には視床下部室傍核の CRF ニューロン上に局在する 5-HT_{2C} 受容体の機能亢進が関与していることが明らかとなった。また、これらの異常は SB242084 や六君子湯など 5-HT_{2C} 受容体拮抗薬によって抑制されることから、加齢マウスにおける新奇環境下の摂食低下には、室傍核の 5-HT_{2C} 受容体の過剰刺激が関与していると結論した。

これを要するに、著者は、ストレス関連疾患としての GERD における消化管機能障害ならびに新奇環境変化による高齢者の摂食障害の動物モデルを用いて解析をおこない、それぞれグレリンシグナルの伝達障害および 5-HT_{2C} 受容体の機能亢進が関与するとの新知見を得たものである。本研究で得られた知見は、ストレス関連疾患の病態解明ならびに新規治療の開発に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(生命科学)の学位を授与される資格あるものと認める。