

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1993.09) 13巻9号:2099～2102.

エンドキシンの胃粘膜防御効果
—胃分泌と胃運動の抑制—

上原 聡、辻 和之、谷口由輝、渡邊泰男、小野寺秀、久
保光司、久保田達也、釈 文雄、原田一道、並木正義

エンドトキシンの胃粘膜防御効果

—胃分泌と胃運動の抑制—

上原 聡 辻 和之 谷口 由輝 渡邊 泰男
 小野寺 秀 久保 光司 久保田達也 釈 文雄
 原田 一道 並木 正義*

はじめに

エンドトキシンを大量に投与すると、消化管に出血性潰瘍病変の生じることが古くから知られています^{1,2)}。今回われわれは、低濃度のエンドトキシンはむしろ胃粘膜防御作用を発揮することを見出しましたので報告します。

実験方法(表1)

実験動物としては、体重約200gのSprague-Dawley系雄性ラットを用いました。また、一部の実験では、エンドトキシン非感受性動物であるC3H/HeJマウスと、その対照動物であるC3H/OuJマウスを用いました。エンドトキシン製剤としては、大腸菌由来のlipopolysaccharideを使用しました。また、遺伝子組換え型interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist も用い、いずれも生理食塩水に溶解した後、腹腔内へ投与しました。実験潰瘍モデルとしては、水浸拘束潰瘍、インドメサシン潰瘍およびエタノール潰瘍を用いました。また、胃機能に及ぼす作用として、エンドトキシンの胃酸分泌および胃排出に及ぼす影響についても併せて検討しました。

表1 実験方法

動物：1) Sprague-Dawley 系雄性ラット
2) C3H/HeJ マウス (LPS 非感受性動物)
C3H/OuJ マウス (LPS 感受性動物)
薬 剤：Lipopolysaccharide (LPS ; <i>E. coli</i> , 055 : B5)
Interleukin-1 受容体拮抗物質 (IL-1 ra)
実験潰瘍モデル：
1) 水浸拘束ストレス潰瘍
2) 薬剤(インドメサシン)潰瘍
3) エタノール潰瘍
胃機能：胃酸分泌および胃排出

結果と考察

1. 抗潰瘍作用

はじめに、各種潰瘍モデルにおけるエンドトキシンの胃粘膜防御効果について示します。エンドトキシンは、潰瘍惹起刺激開始の60分前に投与しました。

図1は、水浸拘束ストレス潰瘍モデルにおけるエンドトキシンの効果のみたものです。エンドトキシンの前投与によりストレス潰瘍の発生が用量依存性に抑制されています。

*A. Uehara, K. Tsuji, Y. Taniguchi, Y. Watanabe, S. Onodera, K. Kubo, T. Kubota, F. Shaku, K. Harada, M. Namiki : 旭川医科大学第三内科

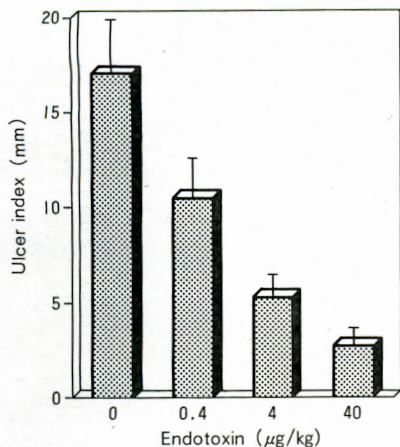


図1 Effects of endotoxin on water-immersion stress ulcer

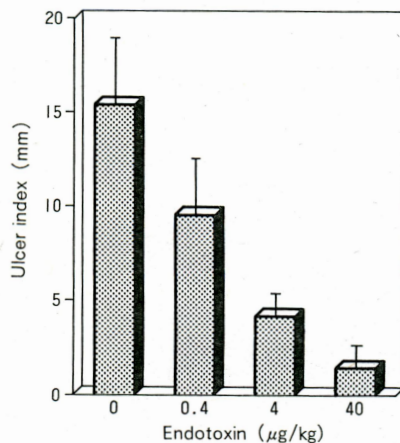


図2 Effects of endotoxin on NSAID ulcer

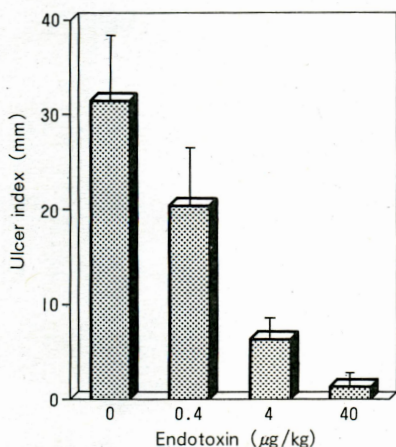


図3 Effects of endotoxin on ethanol ulcer

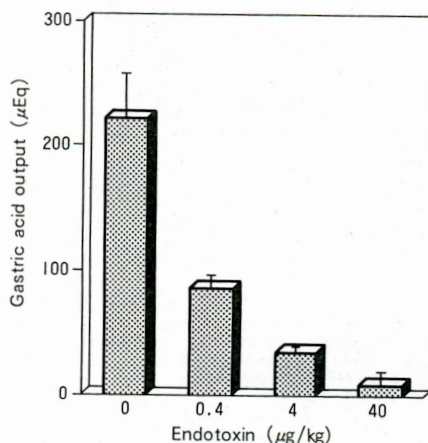


図4 Effects of endotoxin on gastric acid secretion

図2はインドメサシン潰瘍での検討結果です。インドメサシン(20mg/kg)を胃内へ直接投与しますと、4時間後には、臨床でみられる急性胃粘膜病変に類似した胃粘膜損傷が生じますが、エンドトキシンの前投与によりこのインドメサシン潰瘍の発生が用量依存性に抑制されました。

さらに、エンドトキシンの胃粘膜保護作用についてエタノール潰瘍モデルで検討しました(図3)。エタノールを胃内へ投与しますと、エタノールの物理化学的作用により胃粘膜損傷の生じること、およびこの胃粘膜損傷はプロスタグランジンのサイトプロテクション作用により予

防されることは周知のとおりです。この潰瘍モデルでエンドトキシンの効果をみたところ、エタノール潰瘍の発生も用量依存性に抑えられました。

以上の実験結果より、低濃度のエンドトキシンは、潰瘍発症機序の異なる3種類の実験潰瘍モデルにおいて、いずれも強い胃粘膜保護作用を発揮することが明らかとなりました。これらの結果は、エンドトキシンは強力な胃粘膜損傷惹起物質であるという従来の概念とは正反対のものです。

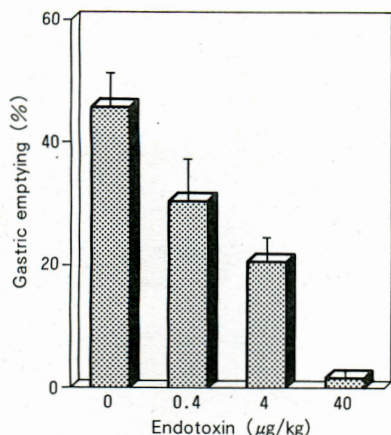


図5 Endotoxinの胃排空に対する影響

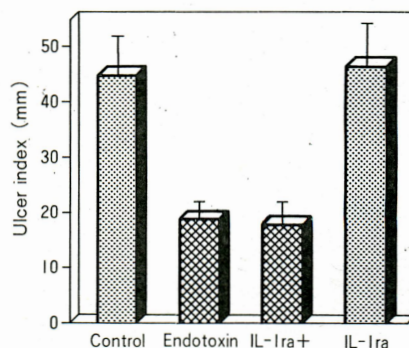


図6 IL-1raの胃粘膜保護作用に対するエンドトキシンとエタノールの影響

2. 胃分泌・胃運動作用抑制作用

次に、エンドトキシンの抗潰瘍作用の発現メカニズムを解明するために検討を加えました。古くから“no acid no ulcer”と言われるように、胃酸分泌は潰瘍発症機序における最も重要な攻撃因子であることは改めていうまでもありません。そこで、エンドトキシンの胃酸分泌の及ぼす影響について検討しました。図4のように、エンドトキシンは胃酸分泌を用量依存性に抑制しました。

また、胃酸分泌に加えて、胃運動の亢進も潰瘍形成に重要な役割を果たしていることが明らかになってきています。そこで、エンドトキシンの胃排出に及ぼす影響についても同様に検討しました。エンドトキシンは、胃排出も用量依存性に抑制する作用のあることが分かりました(図5)。

以上の結果より、エンドトキシンの抗潰瘍作用の発現には、胃酸分泌と胃運動に対する抑制効果が大きく関与していることが推測されます。しかし、エタノール潰瘍に対する胃粘膜保護作用は胃酸分泌や胃運動だけでは説明できず、胃粘膜プロスタグランジンに及ぼす影響なども考慮する必要があります。いずれにしても、エンドトキシンは複数の機序を介して抗潰瘍作用を発揮すると考えられます。

3. IL-1の関与

ところで、われわれはここ数年来、サイトカインのIL-1が胃粘膜保護作用を持つことを報告してきました³⁻⁵。また、エンドトキシンはIL-1の分泌や産生を刺激することが知られていますので、エンドトキシンの作用の直接効果というよりも、内因性のIL-1を介したものであることが推測されました。そこで、エンドトキシンのエタノール潰瘍における胃粘膜保護作用に及ぼすIL-1 receptor antagonistの影響を検討しました。

図6は左から対照群、エンドトキシン群、IL-1 receptor antagonist+エンドトキシン群およびIL-1 receptor antagonist単独群を示しています。エンドトキシンによる胃粘膜保護作用は、予想に反して、IL-1 receptor antagonistによってブロックされませんでした。しかし、IL-1 receptor antagonistに関しては、投与量、種特異性および拮抗活性スペクトラムの問題がまだまだ完全には解決しておりませんので、別の角度からエンドトキシンと内因性サイトカインの関連性について検討を加えました。

マクロファージの機能異常のためにエンドトキシンの刺激してもIL-1を産生できない動物モデルとしてC3H/HeJマウスが知られています。そこで、このマウスとその対照動物を用いて、エンドトキシンのエタノール潰瘍に対する

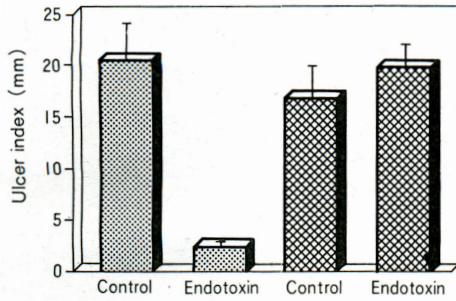


図7 Effects of endotoxin on ethanol ulcer in endotoxin-sensitive and -resistant mice

効果を比較検討しました。

エンドトキシン感受性マウスではエンドトキシンの胃粘膜保護作用が観察されましたが、エンドトキシンを投与しても、IL-1を産生できないマウスではエンドトキシンの抗潰瘍作用が観察されませんでした(図7)。

これらの結果より、エンドトキシンの作用は、内因性のサイトカイン、特にIL-1を介している可能性が強くと示唆されました。

結 語

以上、潰瘍惹起物質というこれまでの概念に反して、低濃度のエンドトキシンはむしろ胃粘膜防御作用を有することを初めて明らかにしました。この物質がエンドトキシン、すなわち内毒素という呼び名にもかかわらず、このような生体にとって有益な効果を持つという事実は非常に示唆に富むものと考えられます(図8)。

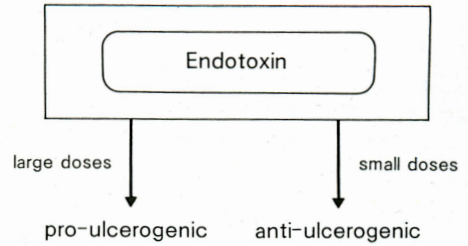


図8 Conclusion

文 献

- 1) Richardson, R. S., Norton, L. W., Sales, J. E., L., Eiseman, B. : Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer. *Arch. Surg.* **106** : 191-195, 1973
- 2) Cheung, L. Y., Reese, R., Moody, F. G. : Direct effect of endotoxin on the gastric mucosal microcirculation and electrical gradient. *Surgery* **79** : 564-568, 1976
- 3) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S., Takasugi, Y., Namiki, M. : Interleukin-1 : a cytokine that has potent gastric antisecretory and anti-ulcer actions via the central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **173** : 585-590, 1990
- 4) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S. et al. : Gastric antisecretory and anti-ulcer actions of interleukin-1 : evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis. *J. Clin. Gastroenterol.* **14** : S149-S155, 1992
- 5) Uehara, A., Namiki, M. : Immunopathology of ulcer disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993 (in press)