

# AMCoR

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

Therapeutic Research (1997.03) 18巻Suppl.1:S18～S20.

アポリポrotein A-IV  
新しい脳胃腸軸の調節因子

奥村利勝, 久保田達也, 高後 裕

## アポリipoprotein A-IV：新しい脳胃腸軸の調節因子

奥村利勝 久保田達也 高後 裕

### はじめに

アポリipoprotein A-IV (アポA-IV) は小腸の上皮細胞で産生される分子量 46,000 の糖蛋白である<sup>1,2)</sup>。アポA-IVの産生は小腸内の脂肪吸収に伴って亢進する。アポA-IVの産生/代謝機構については多くの知見が得られているものの、その生理的意義については未解明であった。最近、Fujimotoらは、ラットの十二指腸内に脂肪を投与すると、血中のみならず脳脊髄液中のアポA-IV濃度が有意に増加することを報告した<sup>3,4)</sup>。またアポA-IVは中枢神経系に作用して摂食抑制に関与することを示唆した<sup>4)</sup>。一方、脳内で摂食行動に関与する物質の多くは、中枢性胃分泌および胃運動調節にも関与するこ

とが知られている。そこで、われわれは、アポA-IVが中枢神経系に作用して、胃分泌および胃排出に影響を及ぼすのではないかとの仮説をたて、実験を行った。

### 1 対象と方法

実験には24時間絶食させた雄性のSprague Dawleyラットを用いた。胃分泌は幽門結紮法<sup>5,6)</sup>により測定した。胃排出はフェノールレッド法<sup>7,8)</sup>を用いて測定した。

### 2 結 果

アポA-IVの大槽内投与は、容量依存性 (1.0, 2.0 and 4.0  $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ ) に幽門結紮2時間の胃酸

**Table 1** Effect of intracisternal apo A-IV on gastric acid secretion in pylorus-ligated rats

Apo A-IV ( $\mu\text{g}$ )	n	Acid output ( $\mu\text{Eq}/2\text{h}$ )
0	6	207 $\pm$ 28
0.5	4	183 $\pm$ 25
1.0	4	126 $\pm$ 6 *
2.0	4	110 $\pm$ 20*
4.0	9	85 $\pm$ 14*

\*  $p < 0.05$

**Table 2** Effect of intracisternal apo A-IV on gastric emptying of a liquid meal in rats

Apo A-IV ( $\mu\text{g}$ )	n	Gastric emptying (%)
0	5	65.4 $\pm$ 4.3
0.5	5	53.2 $\pm$ 3.5
1.0	5	44.6 $\pm$ 5.9*
2.0	5	39.6 $\pm$ 2.5*
4.0	4	28.1 $\pm$ 9.4*

\*  $p < 0.05$

### Apolipoprotein A-IV: A Novel Factor to Regulate Gastric Function through the Central Nervous System

Toshikatsu Okumura: Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan, *et al.*

**Key words:** アポリipoprotein A-IV, 中枢神経, エンテログストロン, 胃酸分泌

旭川医科大学第三内科

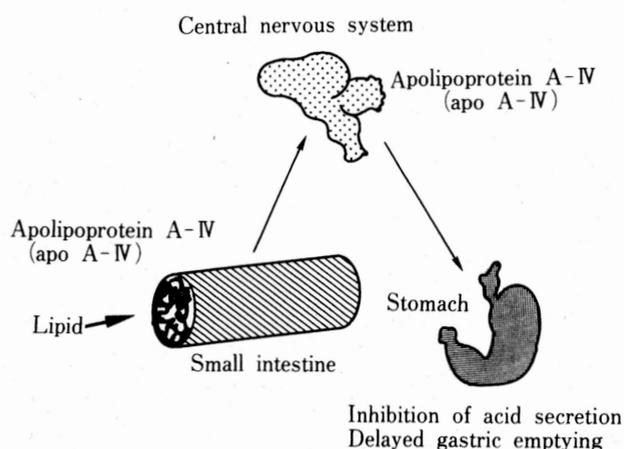


Fig. 1 Proposed mechanisms of apo A-IV-induced inhibition of gastric function

分泌量を抑制した (Table 1)。しかしながらアポA-IVを末梢 (腹腔内) に  $15 \mu\text{g}$  投与しても、胃酸分泌は変化しなかった。さらにアポA-Iを  $4 \mu\text{g}$  大槽内に投与しても、胃酸分泌に影響を与えなかった<sup>9)</sup>。

アポA-IVの大槽内投与は、容量依存性 ( $1.0, 2.0$  and  $4.0 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ ) に流動食投与 30 分後の胃排出を抑制した (Table 2)。しかしながらアポA-IVを末梢投与 ( $15 \mu\text{g}$ )、さらにアポA-I,  $4 \mu\text{g}$  の大槽内投与は胃排出に影響を与えなかった<sup>10)</sup>。

### 3 考 察

以上の成績より、アポA-IVは中枢神経系に作用して胃酸分泌および胃排出を抑制することが推測された。この成績はアポA-IVが、中枢性胃腸機能調節に関与する新しい生理活性物質である可能性を示唆した。今回の実験では  $1 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$  のアポA-IVが有意に胃分泌、胃排出を抑制したが、この容量は十二指腸に脂肪を投与した場合に認められる脳脊髄液中でのアポA-IV濃度の増加分<sup>4)</sup>と同等である。すなわち、生理的容量のアポA-IVの脳脊髄液内投与が胃分泌を有意に抑制することから、アポA-IVの胃分泌抑制は生理作用であることが強く推察される。

小腸内に脂肪があると胃分泌が強く抑制される事実が古くより知られている。この胃分泌抑

制は内腔の脂肪により刺激を受け小腸上皮で産生された何らかの物質が関与することが推察されてきており、その物質はエンテロガストロンと呼ばれる<sup>11)</sup>。本研究では、アポA-IVが中枢に作用して胃分泌を抑制することを見出したが、この胃分泌抑制が小腸内に投与した脂肪によって脳脊髄液中で増加するアポA-IVの容量で生じることから、小腸内脂肪による胃分泌抑制現象の発現にはアポA-IVが関与する可能性を示唆する (Fig. 1)。すなわちアポA-IVは、新しいエンテロガストロン様作用をもつ生理活性物質と考えられる。

以上の成績は脳-胃腸軸に新たな生理活性物質の存在を示唆するとともに、脂質代謝と消化器機能の相互連関を理解するうえで興味深い。さらに、従来脂質代謝にのみその生理学的意義が考えられてきたアポリポ蛋白の中には、神経伝達物質またはホルモン様の作用をもつものの存在が推定される。

### 文 献

- 1) Weinberg RB *et al* : Isolation and characterization of human apolipoprotein A-IV from lipoprotein-depleted serum. *J Lipid Res* **24** : 52-59, 1983
- 2) Elshourbagy NA *et al* : The nucleotide and derived amino acid sequence of human apolipoprotein A-IV mRNA and close linkage of its

- gene to the genes of apolipoproteins A- I and C-III. *J Biol Chem* **261** : 1998-2002, 1986
- 3) Fujimoto K *et al* : Increased apolipoprotein A-IV in rat mesenteric lymph after lipid meal acts as a physiological signal for satiation. *Am J Physiol* **262** (*Gastrointest Liver Physiol* **25**) : G1002-G1006, 1992
  - 4) Fujimoto K *et al* : Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest* **91** : 1830-1833, 1993
  - 5) Okumura T *et al* : Inhibition of gastric pepsin secretion by peripherally or centrally injected interleukin-1 in rats. *Biochem Biophys Res Commun* **167** : 956-961, 1990
  - 6) Okumura T *et al* : Central nervous system action of basic fibroblast growth factor ; Inhibition of gastric acid and pepsin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* **175** : 527-531, 1991
  - 7) Okumura T *et al* : Basic fibroblast growth factor (bFGF) acts centrally in the brain to inhibit gastric emptying in rats. *Neurosci Lett* **137** : 53-55, 1992
  - 8) Okumura T *et al* : Intracisternal injection of TRH antibody blocks gastric emptying stimulated by 2-deoxy-D-glucose in rats. *Brain Res* **674** : 137-141, 1995
  - 9) Okumura T *et al* : Intracisternal injection of apolipoprotein A-IV inhibits gastric secretion in pylorus-ligated conscious rats. *Gastroenterology* **107** : 1861-1864, 1994
  - 10) Okumura T *et al* : Apolipoprotein A-IV acts in the brain to inhibit gastric emptying in the rat. *Am J Physiol* **270** (*Gastrointest Liver Physiol* **33**) : G49-G53, 1996
  - 11) Kosaka T, Lim RSK : Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion. *Proc Soc Exp Bio Med* **27** : 890-891, 1930