

退官記念講演
消化管ホルモンと私

岸 本 眞 也

広島大学医学部保健学科教授

平成12年3月2日

(於：広島大学医学部第5講義室)



岸本 眞也 教授 略歴

昭和40年	鳥取大学医学部医学科卒業
同年	滋賀県長浜市立病院にて医学実地修練
昭和41年	京都大学医学部附属病院副手および医員 (内科学第一講座)
昭和45年	広島大学医学部附属病院研究生および医員 (第一内科)
昭和47年	原爆障害調査委員会 (広島) 臨床検査部遺伝生化学研究員
昭和48年	米国ミシガン大学医学部人類遺伝学生化学部研究員
昭和50年	広島大学医学部助手 (第一内科)
昭和54年	英国ロンドン大学大学院ハマスミス病院組織化学部研究員
昭和57年	広島大学医学部講師 (第一内科)
昭和62年	広島大学医学部助教授 (第一内科)
平成6年	広島大学医学部教授 (保健学科)

私はここに消化管ホルモンと私という演題をあげた。ちなみに私の恩師である三好秋馬先生の退官の演題は私と消化管ホルモンであった。私のがその Part 2 ということであり、私が退官までの24年余りの間このホルモンの振り回されたのでこの演題のように消化管ホルモンと私になった。1966年から1972年の間は京都大学内科学第一講座の三好研究室での仕事で、この時期の消化管ホルモンの研究はその黎明期であり、意図するホルモンの組織からの抽出、同定と消化管壁における局在、生理作用のときであった。1903年の Edkin の Gastrin の発見につづく1905年の英国の生理学者であった Bayliss と Starling の有名なイヌの膵外分泌の実験における Secretin の発見から消化管ホルモンの歴史がはじまり、1960年代から三好先生が日本で初めて臨床医学にこのホルモンの概念を導入した。この時期に私が三好研究室に入ったのが私が消化管ホルモンと生涯付き合うことになった始まりである。この時期から三好先生が広島大学に在任の間は消化管ホルモンの同定と局在、それらの生理作用と病態生理作用、とくに当時は Gastrin の胃酸分泌作用、細胞増殖作用と消化性潰瘍の病因、発生機序への関与の解明、治療法の確立をするために産生腫瘍を発掘するのが主な仕事であった。

Gastrin を産生する腫瘍を調べるということは Gastrin の詳細な生理および病理作用を明らかにし、本腫瘍の症状、検査、診断、治療の確立に重要であり、そのために本邦での症例の発掘と集積に努力していた。1965年に Gregory と Tracy がこの腫瘍から Gastrin を抽出し、その化学構造を決定したのを契機に多くの消化管ホルモン（ペプチド）の発見とアミノ酸配列の決定、化学合成が相次ぎ、消化管ホルモンの研究が飛躍的に進歩し、この時期は chemical era といわれました。この時期のわれわれが扱っていたホルモンは Gastrin, secretin, somatostatin, vasoactive intestinal peptid (VIP), substance P (SP), glucagon, neurokinin A and B などであり、それらの消化管

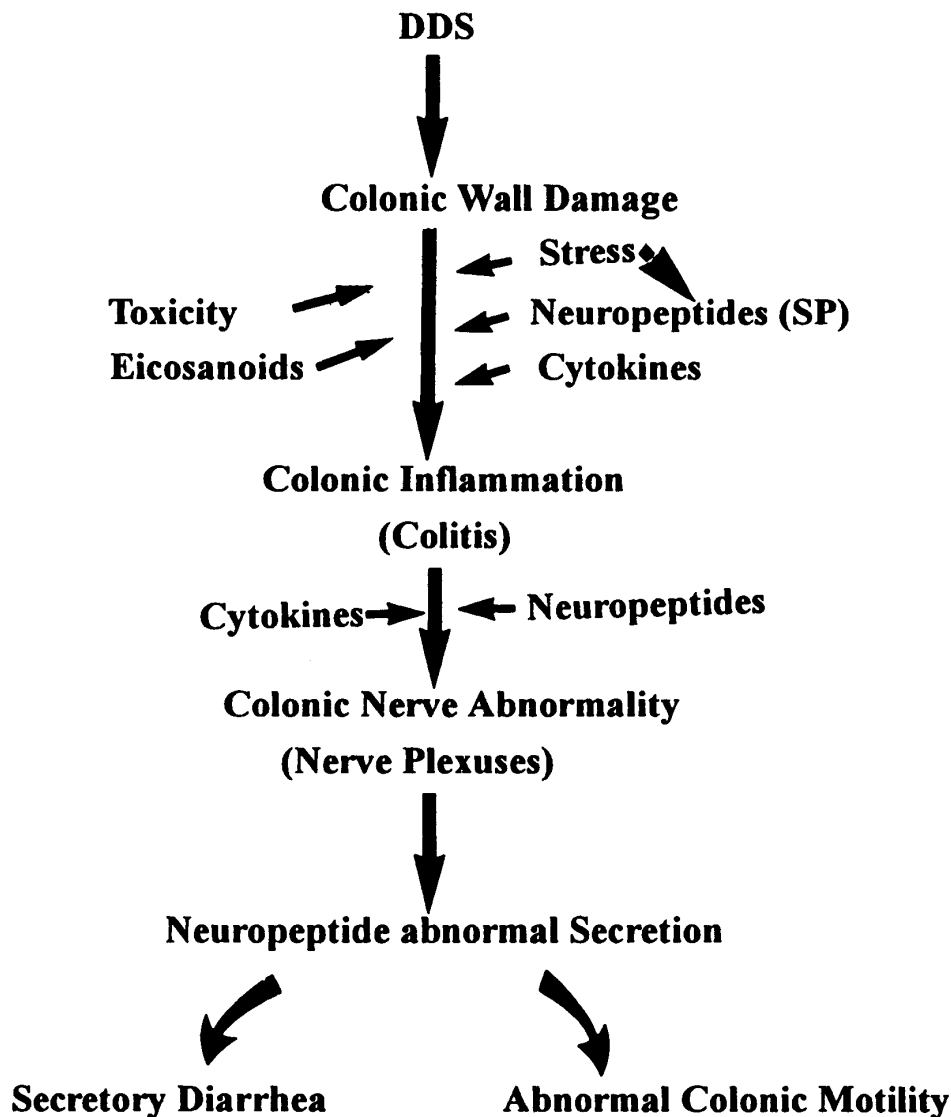


表1 ヒト潰瘍性大腸炎とラット大腸炎の大腸粘膜に於ける病理所見の比較

	Human	Rat
Shortening of colon	+	+
Erosions and ulcers	+	+
Mucosal edema	+	+
Congestion	+	+
Goblet cell depletion	+	+
Local lymphoid hyperplasia	+	+
Mucosal hyperemia	+	+
Inflammatory cell infiltration	+	+
Crypt abscesses	+	+
Inflammatory polyposis	+	+
Reactive epithelial hyperplasia	+	+
Distortion of crypt architecture	+	-
Hypertrophy of lamina muscularis mucosae	+	-
Paneth cell metaplasia	+	-
Endocrine cell hyperplasia	+	+
Malignant changes	+	+

壁内の同定と局在, 生理作用, 病態生理作用などを国の内外に発信しており, 当時は第一内科が本邦での消化管ホルモン研究のメッカールといわれていました。

さて, 恩師の停年退官後の1982年からかねて計画していました研究に着手しました。これは私の若いときに潰瘍性大腸炎 (UC) で大出血を起こした青年を宗教的な理由から輸血の承諾が得られず亡くした経験からいつか潰瘍性大腸炎の研究をすることを心に決めていたからです。私はこの潰瘍性大腸炎の病態発現に消化管ホルモンとくに神経ペプチドである VIP, SP が関与していると考え, それを明確にできれば本症の治療も可能にすることも夢ではないと考えました。さて, VIP にはその腫瘍 (VIPOMA) の研究から腸液分泌作用, 平滑筋弛緩作用を有することが分かっている。まず, UC 活動期には血性の下痢が主症状であり, この下痢の発生の機序に VIP が関与していると考え, それを証明しようとした。そこで, UC 患者の血漿中の VIP 測定をしてみると本症の活動期に高値で緩解期に正常値に戻ることが分かった。そこで図のような機序を考えて, 臨床例ではこれを証明するには無理があるので, 実験モデル (DDS 投与) を作成した。この実験モデルは血性下痢, るいそう, 貧血, 体重減少などの肉眼所見に加えて病理所見 (表1) がヒト UC のそれぞれに酷似している。この実験モデルを用いて VIP の下痢の発現機序を証明するために *in vivo* 還流系を作成し, VIP が確かに下痢の発生機構に関与している事実を VIP と VIP の受容拮抗剤を投与して確認した。さらに, この拮抗剤を depot の形でこの実験モデルラットに投与するとラットが血性下痢, 貧血, 電解質の異常が改善し, 体重の増加することも証明できた。これらの事実からわれわれは VIP が潰瘍性大腸炎の病態発現に関与していることを示すことができた。このように大腸組織中の VIP, SP が高い濃度で存在するのは実験モデルのラットがストレス状態にあるためと考えた。VIP は副交感神経緊張状態でその神経終末から分泌されるが, 実験モデルの大腸壁のアセチルコリン活性は高値であった事実から, そのために VIP が大腸壁に放出過剰状態になっており病態が発現したことが考えられた。また, 交感神経系の興奮については, SP が交感神経系に存在する神経ペプチドであるので, 大腸壁内 SP 濃度の高い事実, つまりこのペプチドも放出過剰の状態であり, これがさらに大腸炎の病態を修飾していることが考えられた。

さて, ヒトの潰瘍性大腸炎の大腸運動は抑制されることが既に知られた事実であるが, われわれのフォーストランスジューサーを用いた研究でも本実験モデルの大腸運動は抑制されていた。さて, これが起こる機序は何であろうか。当初は SP が大腸壁に過剰に存在する事実から大腸運動は亢進していると考えていたのである。そこで, 試しに SP の受容体拮抗剤を実験モデルラットに投与してみたところ減少した大腸収縮運動に変化はなかった。今度は VIP の受容体拮抗剤を投与したところ大腸収縮運動は有意に亢進した。これらの事実からわれわれは本実験モデルの病態発現とくに下痢の発生には分泌の面だけでなく大腸運動の面においてもその発生機序に VIP が強

く関与していることを証明した。ところで、SP は神経原性炎症性ペプチドといわれ炎症の発現機序に深く関与しているが、本研究においても SP が大腸粘膜の炎症細胞浸潤を増加させ、炎症を増悪させていることを認め、さらにこのペプチドの受容体拮抗剤がそれを抑制する事実も確認している。

さて、潰瘍性大腸炎が長期間にわたると大腸腫瘍の発生することが知られ、本実験モデルにおいても大腸腫瘍が発生する。ところが SP 受容体拮抗剤を depot の剤型で実験モデルラットに長期間投与すると、この大腸腫瘍の発生を抑制することが分かった。私達は大腸腫瘍が発生する背景粘膜の炎症の発生を抑制すると腫瘍の発生も抑制しうだろうと想定していたが、実際に本実験モデルラットに SP の受容体拮抗剤を投与したところ大腸粘膜の炎症を抑制し、さらに腫瘍性病変の発生をも抑制した事実は消化管ホルモンの研究に生涯身を投じた私にとって嬉しいことであった。これは私の研究生活最後の成績で SP 受容体拮抗剤と大腸粘膜内の Interleukin 1 α and β そして Interleukin 8 との関係を見たものである。これまでの研究成績から DDS 投与による大腸粘膜の炎症発現には複数の因子が関与していると考えられるが、その最大の因子が SP であり、SP 受容体拮抗剤がサイトカインを含めた種々の炎症メジエータの分泌を抑制することで大腸炎の発生を抑制する事実から SP が大腸炎発生の機序に関与する重要な因子であることを証明することができた。

これらに示した潰瘍性大腸炎の成績はほとんどが試獣によるものである。これらの成績をどのように臨床に Feedback させるか重要なテーマである。Interleukin 1 についてはすでにその受容体拮抗剤の臨床試験が始まっているが、SP の受容体拮抗剤はその臨床試験が世界で一国だけ始められていると聞いている。しかし、いずれも非経口投与であるので、実際の医療において使いにくいことは否めない。しかし、本剤ではないが小腸で分解されずにそのもの自体が小腸粘膜から吸収されて作用を発揮する薬剤の剤型が現在開発されているのでそれほど遠くない将来潰瘍性大腸炎にもこれが応用される時がくるものと思っている。ご静聴ありがとうございました。この研究に携わった第一内科第2研究室の先生方に深謝します。