

氏名	富里 亘
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第2708号
学位授与の日付	平成16年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	非ステロイド系抗炎症薬による胃粘膜傷害機構の解明
論文審査委員	助教授 水島 徹 教授 亀井 千晃 教授 土屋 友房

学位論文内容の要旨

インドメタシンやアスピリンなどの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の副作用である胃粘膜傷害 (NSAIDs潰瘍) が臨床現場で大きな問題になっている。NSAIDsはこれまで、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、胃粘膜保護因子であるプロスタグランジン (PG) を低下させることにより、胃潰瘍を誘発すると考えられてきたが、最近それだけではNSAIDs潰瘍の発症機構を説明できないことが分かり、現在ではCOX阻害以外のNSAIDsの作用も関与すると考えられている。しかしその作用の実体は未解明であった。私は、モルモット胃粘膜初代培養細胞を用いて、NSAIDsが高濃度短時間処理ではネクローシスを、低濃度長時間処理ではアポトーシスを導くことにより、直接胃粘膜細胞を傷害することを見出した。また、培地中に十分量のPGを補っても細胞傷害が抑制されないこと、及びCOXを阻害するNSAIDs濃度と細胞傷害を導くNSAIDs濃度が乖離していることから、NSAIDsによる細胞傷害はCOX阻害とは無関係であることも示した。次に、その細胞傷害機構に関し、NSAIDsと膜リン脂質との相互作用に注目し、解析した。蛍光物質を封入したリポソームを用いてNSAIDsの膜傷害性を調べた結果、NSAIDsはリポソーム膜を傷害することが分かった。そしてそのリポソーム膜傷害に必要なNSAIDs濃度は、細胞傷害に必要なNSAIDs濃度と強い相関性を示した。以上の結果から、NSAIDsは膜リン脂質と相互作用し、生体膜を傷害することにより細胞を傷害することが示唆された。更にラットを用いて、NSAIDsによる細胞傷害が、NSAIDs潰瘍に関与しているか検討した。低用量インドメタシンの静脈内投与により、胃粘膜でのCOX活性は完全に阻害されたが、胃潰瘍は形成されなかった。また、*in vitro*で強い細胞傷害性を示すが、胃粘膜でのCOXは阻害しないCOX-2選択的NSAIDsを経口投与しても胃潰瘍は形成されなかった。興味深いことに、インドメタシン静脈内投与、及びCOX-2選択的NSAIDs経口投与を同時に行った場合、顕著に胃潰瘍が形成された。以上の結果から私は、NSAIDs潰瘍発症には、NSAIDsによる細胞傷害、及びCOX阻害の両者が必要であると考えている。

論文審査結果の要旨

インドメタシンやアスピリンなどの非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の副作用である胃粘膜傷害(NSAIDs潰瘍)が臨床現場で大きな問題になっている。NSAIDsはこれまで、シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害し潰瘍を誘発すると考えられてきたが、最近それだけではNSAIDs潰瘍の発症を説明できないことが分かり、COX阻害以外のNSAIDsの作用も関与すると考えられている。しかしその作用の実体は未解明であった。本研究により、モルモット胃粘膜初代培養細胞に対し、NSAIDsが高濃度短時間処理ではネクロシスを、低濃度長時間処理ではアポトーシスを導くことにより、直接胃粘膜細胞を傷害することが見出された。さらにその細胞傷害機構に関し、NSAIDsは膜リン脂質と相互作用し、生体膜を傷害することにより直接細胞を傷害することを示唆した。さらに、ラットを用いた動物実験により、NSAIDs潰瘍の発症には、NSAIDsによる細胞傷害、及びCOX阻害の両者が必要であることが示された。以上の研究は、これまで不明であったNSAIDs潰瘍のメカニズムを明らかにするだけでなく、膜傷害性のないNSAIDsを胃潰瘍誘発副作用のない新しいNSAIDsとして開発することに道を開くことになる。このようにこの研究は学術上優れており、審査委員会は博士に値すると判断した。