

氏名	CHAYON GOSWAMI
博士の専攻分野の名称	博士（学術）
学位記号番号	博理工甲第990号
学位授与年月日	平成27年9月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The regulatory mechanism of motilin-induced gastric acid and pepsinogen secretion in <i>Suncus murinus</i> (スンクスにおけるモチリン誘導性胃酸及びペプシノーゲン分泌調節機構)
論文審査委員	委員長 教授 坂井 貴文 委員 准教授 塚原 伸治 委員 准教授 坂田 一郎 委員 教授 菅沼 雅美

論文の内容の要旨

Motilin and ghrelin constitute a peptide family, and these hormones are important for the regulation of gastrointestinal motility. In this study, we examined the effect of motilin and ghrelin on gastric acid secretion in anesthetized suncus (house musk shrew, *Suncus murinus*), a ghrelin- and motilin-producing mammal. We first established a gastric lumen-perfusion system in the suncus and confirmed that intravenous (i.v.) administration of histamine (1mg/kg body weight) stimulated acid secretion. Motilin (0.1, 1.0, and 10 μ g/kg BW) stimulated the acid output in a dose-dependent manner in suncus, whereas ghrelin (0.1, 1.0, and 10 μ g/kg BW) alone did not induce acid output. Furthermore, in comparison with the vehicle administration, the co-administration of low-dose (1 μ g/kg BW) motilin and ghrelin significantly stimulated gastric acid secretion, whereas either motilin (1 μ g/kg BW) or ghrelin (1 μ g/kg BW) alone did not significantly induce gastric acid secretion. This indicates an additive role of ghrelin in motilin-induced gastric acid secretion. We then investigated the pathways of motilin/motilin and ghrelin-stimulated acid secretion using receptor antagonists. Treatment with YM 022 (a CCK-B receptor antagonist) and atropine (a muscarinic acetylcholine receptor antagonist) had no effect on motilin or motilin-ghrelin co-administration-induced acid output. In contrast, famotidine (a histamine H₂ receptor antagonist) completely inhibited motilin-stimulated acid secretion and co-administration of motilin and ghrelin induced gastric acid output. This is the first report demonstrating that motilin stimulates gastric secretion in mammals. By using the above mentioned gastric lumen-perfusion system, we also found that the intravenous administration of carbachol and motilin (0.1, 1.0, and 10 μ g/kg BW) stimulated pepsinogen secretion, the latter in a dose-dependent manner, whereas ghrelin had no effect. We then investigated the pathways of motilin-induced pepsinogen secretion using acetylcholine receptor antagonists. Treatment with atropine, a muscarinic acetylcholine receptor antagonist, completely inhibited both carbachol and motilin-induced pepsinogen secretion. Motilin-induced pepsinogen secretion was also observed in the vagotomized suncus. Our results suggest that motilin stimulates gastric acid secretion via the histamine-mediated pathway and also stimulates pepsinogen secretion through a cholinergic pathway in suncus.

論文の審査結果の要旨

Goswami Chayon 氏（申請者）の提出した学位論文について、本論文の審査委員会は平成27年8月3日に理学部4番教室において公開で発表会を開催し、詳細な質疑を行って内容を審査した。以下に、審査結果の概要を示す。

モチリンは、1970年代に単離・同定された上部小腸のM細胞から産生・分泌される22アミノ酸残基からなるペプチドホルモンであり、空腹期の消化管収縮運動を強力に刺激する。消化管運動は空腹期と食後期で異なり、空腹期には約100分間隔の周期性を持つ特徴的な収縮様式が見られる。胃を起点するこの収縮は、下部小腸へと伝播する様子から伝播性収縮運動（Migrating motor complex; MMC）と呼ばれ、胃や小腸内の食物残渣やバクテリアを一掃し、次の摂食に備えるという重要な生理学的意義を持つと考えられている。空腹期のMMCは、摂食によって律動的な収縮である食後期収縮と呼ばれる運動様式へと移行する。モチリンとその特異的受容体であるG-protein coupled receptor 38（GPR38）はラットやマウスなどのげっ歯類では偽遺伝子化しており、モチリンによる消化管運動研究はこれまで主にイヌを用いて行われてきた。イヌは大型動物であり、生理学的解析には有用であったが、細胞レベルやより詳細なモチリンの生理作用を検討するために、小型哺乳動物の探索が行われた。近年、食虫目動物であるスルクスが消化管運動モデル動物として見出され、モチリンは胃の筋間神経叢を介して収縮運動を惹起すること、また、グレリンと協調的に胃強収縮を刺激することが明らかにされてきている。さらに、モチリン受容体であるGPR38遺伝子発現は、消化管以外にも脳や下垂体、求心性迷走神経細胞体であるnodose ganglion、肺、心臓などの全身の組織にも分布していることが明らかにされ、消化管運動以外にもモチリンは幅広い生理作用を有している可能性が示唆される。モチリンによる胃収縮運動と胃酸との関連は密接であり、胃内pHの低下によりモチリン誘導性胃運動が減弱することが知られている。そこで、申請者はモチリンの新規生理作用を見出すために、スルクスを用いてモチリンによる胃酸分泌及びペプシノーゲン分泌効果を明らかにする一連の研究を行った。本編に述べられている主要な研究成果は以下の通りである。

第一章では、本論文の着想に至った背景を詳細に記述している。これまでに明らかにされている消化管での胃酸分泌機序について、ガストリンやヒスタミンなどの消化管ホルモンによる調節、モチリンとそのペプチドファミリーであるグレリンの発見の経緯及びこれまでに明らかにされているそれぞれのホルモンの生理作用とその作用メカニズムを述べている。さらに、モチリン研究が遅延している理由と、モチリンによる消化管機能研究のための食虫目スルクスの有用性と本研究の目的と仮説について説明している。

第二章では、モチリンとグレリンによる胃酸分泌調節機構について検討した結果を記述している。まず、麻酔下スルクス胃内perfusion実験系を確立し、ヒスタミン（1mg/kg）の頸静脈投与による胃酸分泌量の増加を確認した。モチリン（0.1 μ g/kg、1.0 μ g/kg、10 μ g/kg）の投与は、vehicle群に比べて濃度依存的に胃酸分泌を刺激し、それに伴いpHを低下させることを示した。一方、グレリン（0.1 μ g/kg、1.0 μ g/kg、10 μ g/kg）は胃酸分泌に影響を与えなかったが、それぞれ低濃度である0.1 μ g/kgと1.0 μ g/kgのモチリンとグレリンの共投与は、胃酸分泌を有意に増加させた。さらに、モチリンとモチリン/グレリン共投与による胃酸分泌刺激への作用経路を検討した結果、CCK-Bアンタゴニストやムスカリン作動性アセチルコリン受容体アンタゴニストは影響しないが、ヒスタミンH2受容体アンタゴニストであるファモチジンの投与によってモチリンとモチリン/グレリン共投与による胃酸分泌刺激効果が完全に阻害されることを示した。

以上のことから、モチリンはECL細胞に直接的に作用するか、もしくは神経系を介して間接的にヒスタ

ミン放出を増加させることで最終的に壁細胞に作用し、胃酸分泌を惹起する可能性を示した。

第3章では、第2章の胃酸分泌実験と同様の実験系を用いて、ペプシノーゲン分泌刺激効果の検討を行っている。モチリン (0.1 μ g/kg、1.0 μ g/kg、10 μ g/kg) は濃度依存的にペプシノーゲン分泌量を増加させた一方、グレリンはペプシノーゲン分泌を刺激せず、モチリンとの協調的作用も見られないことを明らかにした。また、モチリン誘導性ペプシノーゲン分泌は迷走神経切除によって影響されなかったが、ムスカリン性アセチルコリン受容体アンタゴニストのアトロピンで完全に阻害されることを示した。以上の結果は、モチリンが胃壁内神経叢のコリン作動性神経を介して胃粘膜の主細胞からのペプシノーゲン分泌を刺激することを示唆している。

以上、本論文によって、スunksにおいてモチリンによる胃酸とペプシノーゲンの刺激作用とその作用経路を明らかにした。これらの結果はモチリンが空腹期 phase III を刺激することで胃に強収縮を引き起こし、胃内を機械・物理的に清掃すると同時に、胃酸分泌とペプシノーゲン分泌を刺激し、胃内の食物残渣を化学的に消化することで胃内環境を清浄に保っていることを示唆する。本研究は、モチリンの新たな生理作用とその機序を明らかにしており、胃酸分泌調節に加えてMMCの生物学的意義の理解に大きく貢献するものである。なお、上記の内容は査読付き国際学術専門誌に発表している。これらの成果から、本審査委員会は本学位論文を博士（学術）の学位を授与するに値するものと判断し、合格と判定した。