
消化吸収過程が消化管ホルモンによる胃液、膵液分泌調節に及ぼす影響

(課題番号：07670621)

平成7年度～平成8年度科学研究費補助金
(基盤研究 C)

研究成果報告書



平成9年3月

研究代表者 白鳥敬子
(東京女子医科大学医学部助教授)

は し が き

消化器官の最も重要でかつ基本的な生理作用は食物の消化吸収であることはいうまでもないが、消化をつかさどる胃液、膵液、胆汁など消化液の分泌やそれを調節するガストリン、セクレチン、コレシストキニン（CCK）などの消化管ホルモンの遊離が、消化過程によって微妙に制御されていると考えられる。とくに腸管での消化過程は、腸相における胃液、膵液分泌調節に深く関わっている。すなわち、膵の消化酵素により蛋白質はペプチドやアミノ酸に、脂肪は脂肪酸にとそれぞれ消化されるが、その消化過程に応じ胃液、膵液分泌が適宜、刺激されたり抑制されたりして合理的な消化が速やかに進行すると考えられ、これに消化管ホルモンが重要な役割を果たしているのである。このような生理的な調節機構を解明することは、慢性膵炎や膵切除後などの膵外分泌不全状態や急性膵炎などの膵疾患、さらに胆石などの胆道系疾患における基本的な栄養管理の在り方、消化酵素薬の合理的な投与方法を示すことができるとともに、これらの疾患の病態生理の解明につながるものと考えられる。

本研究では、各種栄養素、とくに脂肪と蛋白質に注目し、それらの腸管内における消化過程がどのように胃液や膵液分泌に及ぼすのかを検討した。その結果、脂肪については、脂肪が膵液中のリパーゼによって脂肪酸に分解されると、はじめて胃酸分泌やガストリン遊離に対する抑制作用が発現すること、さらに、その機序には内因性セクレチンが重要な役割を果たしていることなどを証明した。また、炭素数の異なる中性脂肪（長鎖脂肪、中鎖脂肪、短鎖脂肪）の膵刺激性を比較検討したが、長鎖脂肪は腸管内膵液により消化が進行すると強い膵刺激性を有するが、中鎖脂肪は腸管内での消化の有無に関わらず膵刺激性を認めなかった。このように、脂肪の炭素数により膵刺激性に違いがあることも明らかにした。また、脂肪とならび重要な栄養素である蛋白質についても同様に検討し、カゼイン蛋白ではCCKを中心とした消化管ホルモン遊離が刺激され膵酵素を中心とした膵液分泌が促進されるが、蛋白質がペプチドやアミノ酸に消化分解されると、CCKよりもセクレチン有意のホルモン遊離刺激に変化し、重炭酸塩を主とする膵液分泌が促がされることを明らかにした。さらに、腸管内のアミノ酸がセクレチンを介し胃酸分泌やガストリン遊離を抑制することも明らかにし、脂肪とともにアミノ酸も、腸相における胃酸分泌調節機構に深く関与していることを証明した。

本研究で、腸管における生理的な食物消化過程が、消化管ホルモンを介し胃液分泌や膵液分泌調節の一端を担っていることが明らかにされ、今後、膵胆道疾患を中心に、病態生理の解明とより合理的な栄養管理をすすめる上で、極めて有用であると考えられた。

研究組織

研究代表者ならびに研究分担者：

白鳥敬子（東京女子医科大学医学部助教授）

研究経費

平成7年度	1300千円
平成8年度	1000千円
計	2300千円

研究発表

(1) 学会雑誌等

1. Shiratori K, Watanabe S, Takeuchi T.
Intestinal fat digestion plays a significant role in fat-induced suppression of gastric acid secretion and gastrin release in the rat. *Digestive Diseases and Sciences* 38(12):2267-2272, 1993.
2. Moriyoshi Y, Shiratori K, Takeuchi T, Watanabe S.
A new CCK-antagonist, KSG-504, administered intraduodenally, inhibits pancreatic secretion in rats. *Pancreas* 9(2):225-229, 1994.
3. Shimizu K, Shiratori K, Watanabe S, Takeuchi T, Chang T-M, Chey WY.
Effect of protein derivatives on pancreatic secretion and release of secretin and CCK in rats. *American Journal of Physiology* 267:G508-G514, 1994.
4. Shiratori K, Watanabe S, Moriyoshi Y, Takeuchi T.
Pancreatic juice-diversion augments oleic-acid stimulated pancreatic secretion and release of secretin and CCK in rats. *Biomedical Research* 15(Suppl.2):387-389, 1994.
5. 吉田憲司, 加藤多津子, 橋本悦子, 白鳥敬子, 渡辺伸一郎, 竹内 正, 林 直諒, 土岐文武.
シェーグレン症候群に合併した膵炎に対し、ステロイド療法が奏功した1例. *日本膵臓学会誌* 10(1):38-45, 1995.
6. Sato K, Toraya S, Shiratori K, Kasagi Y, Mandai Y, Miyamoto T, Fukuda I, Kasano K, Demura H, Obara T.
Appropriate intravenous doses of L-thyroxine and magnesium in a thyroidectomized patient with thyroid and parathyroid carcinomas receiving total parenteral nutrition during acute necrotizing pancreatitis. *Internal Medicine* 34(3):176-182, 1995.
7. Moriyoshi Y, Shiratori K, Watanabe S, Takeuchi T.
Effect of a novel cholecystokinin receptor antagonist, FK480, administered intraduodenally, on pancreatic secretion in rats. *Pancreas* 10(3):295-300, 1995.

8. 白鳥敬子, 池田みどり.
急性膵炎の輸液と栄養管理: 回復期の栄養管理.
医薬の門 35(4):290-294, 1995.
9. 白鳥敬子.
消化管ホルモン系負荷試験.
ホルモンと臨床 43(夏期増刊号):103-110, 1995.
10. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N.
Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality; Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis.
Digestive Diseases and Sciences 40(7):1561-1568, 1995.
11. 岩部千佳, 清水京子, 白鳥敬子.
膵内外分泌相関の基礎知識.
胆と膵 16(8):637-642, 1995.
12. 池田みどり, 白鳥敬子.
膵外分泌機能検査.
カレントセラピー 13(8):1373-1377, 1995.
13. 岩部千佳, 渡辺伸一郎, 土岐文武, 白鳥敬子, 竹内 正, 林 直諒, 唐沢英偉, 中迫利明, 今泉俊秀, 羽生富士夫.
Sjogren症候群を合併し、ステロイド療法が奏功したびまん性膵管狭細型慢性膵炎の1例.
日本膵臓学会誌 11(1):45-44, 1996.
14. Moriyoshi Y, Shiratori K, Iwabe C, Watanabe S, Takeuchi T.
Duration of anti-cholecystokinin (CCK) action on the rat exocrine pancreas of new CCK receptor antagonist, FK480, administered orally.
Journal of Gastroenterology 31(2):249-253, 1996.
15. 岩部千佳, 白鳥敬子, 清水京子, 森吉百合子, 渡辺伸一郎, 林 直諒.
膵外分泌調節因子としてのインスリンの役割に関する研究.
日本膵臓学会誌 11(5):360-367, 1996.

(2) 口頭発表

1. 白鳥敬子, 森吉百合子, 清水京子, 池田みどり, 岩部千佳, 渡辺伸一郎, 竹内 正, 林 直諒.
胃相における膵外分泌調節機構について.
第26回日本膵臓学会大会 (横浜) 1995年5月9日.

2. Shiratori K, Watanabe S, Shimizu K, Moriyoshi Y, Takeuchi T.
Effect of a novel and potent CCK-B receptor antagonist, YM022, on gastric and pancreatic secretion in vivo in rats.
The 96th Annual Meeting of The American Gastroenterological Association (米国サンディエゴ) 1995年5月16日.
3. 池田みどり, 白鳥敬子, 清水京子, 森吉百合子, 渡辺伸一郎, 林 直諒.
ラット十二指腸内アミノ酸投与による胃酸分泌抑制機構について.
第37回日本消化器病学会大会 (名古屋) 1995年11月10日.
4. 岩部千佳, 清水京子, 白鳥敬子, 森吉百合子, 渡辺伸一郎, 林 直諒.
CCK・セクレチンの膵外分泌刺激相乗効果に及ぼす内因性インスリンの影響.
第37回日本消化器病学会大会 (名古屋) 1995年11月9日.
5. 清水京子, 加藤陽一郎, 白鳥敬子, 渡辺伸一郎, 小林楨雄, 林 直諒.
膵ランゲルハンス島におけるコレシストキニンの発現;
in situ hybridization法での検討.
第27回日本膵臓学会大会 (神戸) 1996年4月19日.
6. Ikeda M, Shiratori K, Shimizu K, Watanabe S, Hayashi N.
Intraduodenal amino acids inhibit gastric acid secretion and gastrin release mediated by secretin in rats.
The 97th Annual Meeting of The American Gastroenterological Association (米国サンフランシスコ) 1996年5月20日.
7. Moriyoshi Y, Shiratori K, Watanabe S, Tatemoto K.
Effect of chromostatin, a novel chrmogranin A-derived peptide, on pancreatic exocrine secretion in rats.
The 97th Annual Meeting of The American Gastroenterological Association (米国サンフランシスコ) 1996年5月20日.
8. Shimizu K, Kato Y, Shiratori K, Kobayashi M, Watanabe S.
Cholecystokinin in rat pancreatic islet.
The 97th Annual Meeting of The American Gastroenterological Association (米国サンフランシスコ) 1996年5月21日.
9. Moriyoshi Y, Shiratori K, Shimizu K, Watanabe S, Takeuchi T.
Evaluation of CCK-A antagonistic activity of KSG504 and FK480 newly developed in Japan in the exocrine pancreas.
The Annual Meeting of The International Association of Pancreatology (ドイツ, マンハイム) 1996年6月13日.

10. Shiratori K, Shimizu K, Watanabe S.
The physiological role of gastrin, CCK, and acetylcholine in gastric acid secretion in the gastric phase in rats.
The 11th International Symposium on Regulatory Peptides (デンマーク, コペンハーゲン) 1996年9月5日.
11. Shimizu K, Shiratori K, Watanabe S, Kato Y, Kobayashi M, Chang T-M, Chey WY.
Expression of cholecystokinin in rat pancreas.
The 11th International Symposium on Regulatory Peptides (デンマーク, コペンハーゲン) 1996年9月5日.

(3) 出版物

1. 白鳥敬子.
コレシストキニン, パンクレオザイミン.
消化器病学用語集, 消化器病学会編, 金原出版, 1996.
2. 竹内 正, 白鳥敬子.
消化管の機能: 膵の機能.
ベッドサイド消化器病学, p.57-63, 丹羽寛文ら編, 南江堂, 1996.
3. 白鳥敬子.
消化器疾患の主要検査法: 血中膵酵素.
ベッドサイド消化器病学, p.248-249, 丹羽寛文ら編, 南江堂, 1996.
4. 上野秀樹, 白鳥敬子.
慢性膵炎-病態.
ビジュアル臨床栄養百科-第5巻 疾患別の臨床栄養 I: 内科(1),
p.86-89, 岡田 正ら編, 小学館, 1996.
5. 白鳥敬子.
消化管ホルモン.
消化性潰瘍-21世紀への道標, p.29-41, 寺野 彰編, 国際医書出版, 1996.

研究成果

本研究では消化吸収過程が消化管ホルモンによる胃液、膵液調節機構に及ぼす影響について検討した。なお、実験モデルはすべてラットである。

1. 十二指腸に脂肪を投与した時の膵液分泌を、腸管内膵液の有無で比較検討した。腸管内に膵液が存在すると中性脂肪も脂肪酸も同程度に膵液分泌を強く促進するが、膵液を排除したモデルでは脂肪酸は同様の膵刺激作用を示したが、未消化の中性脂肪では膵液分泌の増加を認めなかった。
2. 炭素数の異なる脂肪、すなわち長鎖脂肪、中鎖脂肪、短鎖脂肪について同様の検討を行い、長鎖脂肪が膵刺激性を発現するには、腸管内に膵液が存在することが不可欠であり、一方、中鎖脂肪や短鎖脂肪による膵刺激性は腸管内膵液による消化を必要としないことを明らかにした。
3. 腸管内に脂肪を投与すると胃酸分泌やガストリン遊離が抑制され、これには内因性セクレチンが重要な役割を果たす。さらに、脂肪による胃酸分泌抑制作用は、腸管内で中性脂肪が脂肪酸へと消化分解されることが必要条件であることを明らかにした。すなわち、未消化の脂肪では、このような抑制機構が作動しないことを意味するのである。
4. 腸管内蛋白質は、コレシストキニン（CCK）遊離を促進し酵素分泌を主とした膵液分泌が刺激される。しかし、蛋白質が膵トリプシンでペプチドやアミノ酸に消化分解されると、CCKよりもセクレチン遊離が促進され、重炭酸を中心とした膵液分泌刺激に推移していくことが明らかにされた。
5. 腸管内にアミノ酸を投与すると、脂肪投与時と同様に胃酸分泌やガストリン遊離の抑制が認められた。これには、4.で述べたように、アミノ酸投与で遊離が促進したセクレチンの酸分泌抑制作用によるものであることを、抗セクレチンウサギ血清を用いたimmunoneutralization法により証明した。

以上の結果から、摂取された食物、とくに脂肪、蛋白質は、腸管において膵酵素による消化を受け、その消化過程に応じて胃液分泌、膵液分泌を調節していることが明らかにされた。さらに、セクレチン、CCKなどの消化管ホルモンが栄養素の消化過程に合わせて自らの遊離を制御し、結果として合理的な消化液の分泌調節をもたらされていることが示唆された。

この研究の内容とその関連した内容について既に刊行されている論文を以下に提示する。