

(東女医大誌 第57巻 第7号)  
頁 719~722 昭和62年7月)

原 著

## ラット胃十二指腸組織短期培養による prostaglandin E<sub>2</sub>放出の検討

### —Indomethacin および喫煙の影響—

東京女子医科大学 成人医学センター (所長: 渋谷 実教授)

カワムラ マサエ シゲモト ムツオ アキモト マスミ モギ モトコ  
川村 雅枝・重本 六男・秋本真寿美・茂木茂登子  
ナカイ テイコ ミワ ヨウコ アカガミ アキラ ヤマウチ ダイソウ  
中井 呈子・三輪 洋子・赤上 晃・山内 大三  
マエダ アツシ ヤマシタ カツコ ヨコヤマ イズミ  
前田 淳・山下 克子・横山 泉

東京女子医科大学 内科2

オオムラ エイジ ツシマ トシオ  
大村 栄治・対馬 敏夫

(受付 昭和62年3月19日)

### Prostaglandin E<sub>2</sub> Production by Culture of Gastroduodenal Tissue in Rats

#### —Effects of Indomethacin and Cigarette Smoking—

Masae KAWAMURA, Mutsuo SHIGEMOTO, Masumi AKIMOTO,  
Motoko MOGI, Teiko NAKAI, Yoko MIWA,  
Akira AKAGAMI, Daizo YAMAUCHI, Atsushi MAEDA,  
Katsuko YAMASHITA and Izumi YOKOYAMA

The Institute of Geriatrics (Director: Prof. Minoru SHIBUYA)

Eiji OHMURA and Toshio TSUSHIMA

Institute of Clinical Endocrinology

Tokyo Women's Medical College

Gastroduodenal whole layer of rats were incubated in Hanks buffer in air at 37°C for 30 minutes, and the accumulation of prostaglandin E<sub>2</sub> in the incubation medium was measured by radioimmunoassay. We assumed that accumulation of prostaglandin in the medium reflected gastroduodenal synthesis. We studied on the effects of indomethacin and the effects of cigarette smoking on gastroduodenal prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in rats. The administration of indomethacin (20mg/kg sc) caused a significant decrease in prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in gastroduodenum, and cigarette smoking caused the same decrease in duodenum. This decrease of prostaglandin may explain that the depression of mucosal protective factors are concerned with the mechanism of ulcer producing by cigarette smoking.

#### 緒 言

著者らは胃十二指腸粘膜中の prostaglandin E<sub>2</sub>  
(以下 PGE<sub>2</sub>)を測定し, 消化性潰瘍の発生, 治癒,

再発の過程における PG の役割について, 他の防  
御因子とともに検討してきた<sup>1)</sup>. 胃における PG の  
測定法としては, 胃液中のあるいは胃粘膜組織中

のPG含量測定以外に、胃組織の短期培養によるPG放出量の測定が報告されている<sup>2)~4)</sup>。今回はラット胃組織の短期培養により、indomethacinおよび喫煙のPGへの影響について検討したので報告する。

### 対象および方法

対象は210~240gのWistar系雄性ラットである。ラットはPentobarbital (50mg/kg)麻酔下で胃十二指腸を摘出し、十二指腸近位部、胃前庭部、胃体部の3カ所において粘膜から漿膜までの全層組織を2mm径にくりぬいた。この組織片をそれぞれ2mlのHanks液中で37℃、空気相で30分間培養した。培養液中のPGE<sub>2</sub>量は既報<sup>1)</sup>に従いRIA法で測定した後、組織単位重量あたりのPGE<sub>2</sub>放出量として示した。

## 成績

### 1. Indomethacinの影響

無処置ラット4匹、indomethacin 20mg/kg皮下注射40分後のラット4匹を用いた。無処置群のPGE<sub>2</sub>量は十二指腸近位部組織の培養では788.7±180.2、胃前庭部では256.0±142.7、胃体部では361.7±217.7ng/g tissue (mean±SD)、indomethacin投与群では十二指腸近位部272.0±99.8、胃前庭部84.5±44.3、胃体部120.0±33.8ng/g tissueであった。indomethacin投与群で無処置群に比べ有意にPGE<sub>2</sub>放出量が少ない結果であった(有意差は十二指腸近位部はp<0.005、胃前庭部と胃体部はp<0.05)(図1)。

### 2. 喫煙の影響

ラット6匹に10分間の喫煙(10回のpuff)をさせた後、直ちに胃十二指腸を摘出して組織片を採

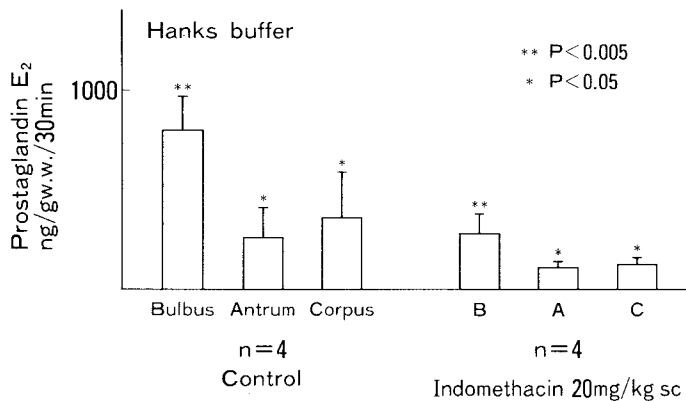


図1 Indomethacin 20mg/kg皮下注射によるラット胃十二指腸組織 prostaglandin E<sub>2</sub>放出量への影響

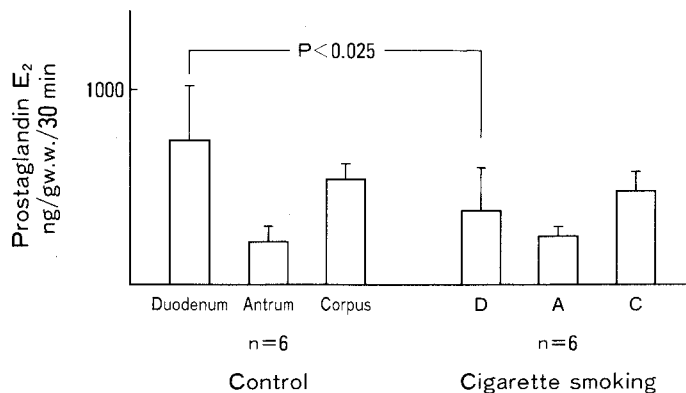


図2 喫煙のラット胃十二指腸組織 prostaglandin E<sub>2</sub>放出量への影響

取し培養した。培養液中の  $\text{PGE}_2$  放出量は十二指腸近位部では  $388.0 \pm 21.4 \text{ ng/g tissue}$  (mean  $\pm$  SD) と control 群の  $745.8 \pm 270.6$  に比べ有意に減少していた ( $p < 0.025$ )。胃前庭部、胃体部については control 群と差がなかった (図 2)。

### 考 察

著者らは胃十二指腸粘膜防御機構を解明する目的で、粘膜血流<sup>5)</sup>、 $\text{PO}_2$ <sup>5)</sup>、potential difference<sup>6)</sup>、 $\text{HCO}_3^-$ <sup>7)</sup>、hexosamine<sup>8)~11)</sup>、リン脂質<sup>12)</sup>、 $\text{PGI}$ <sup>1)</sup>を測定し、それらを防御因子の指標として実験的、臨床的に検討してきた。中でも  $\text{PG}$  は粘膜防御機構において中心的役割を果たすといわれており、著者らも潰瘍発生実験系において  $\text{PG}$  が他の防御因子に先駆けて変化することを報告した<sup>13)14)</sup>。しかし、粘膜組織中の  $\text{PGE}_2$  含量測定では抽出、精製過程に手間がかかるため<sup>1)</sup>、今回はラット胃十二指腸組織片を短期培養し、液中に放出された  $\text{PGE}_2$  を直接 RIA 法で測定する方法をとった。胃組織の短期培養の一法として Krebs-Ringer-bicarbonate 液 (以下 KRB 液) による培養が行なわれているが<sup>3)</sup>、KRB 液は  $\text{O}_2$ 、 $\text{CO}_2$  混合ガス下での incubate が必要であり、混合ガスの吹き込みや、 $\text{pH}$  の安定化に手間がかかるため<sup>15)</sup>、著者らは空気相と平衡する Hanks 液で培養している<sup>16)</sup>。

Indomethacin 投与後の胃十二指腸組織の30分間培養では、 $\text{PGE}_2$  放出量が無処置群に比べ1/3~1/4に減少していた。しかし、著者らは、胃粘膜組織中の  $\text{PGE}_2$  含量を測定した場合には indomethacin 投与により  $\text{PGE}_2$  量は1/100程度に減少することをすでに確認しており<sup>17)</sup>、培養液中では indomethacin による  $\text{PGE}_2$  抑制は十分とはいえなかった。Indomethacin による cyclooxygenase 阻害には可逆性があるため、培養液による indomethacin の wash out によって  $\text{PG}$  合成の再開がおこっている可能性が考えられた。

喫煙が消化性潰瘍の発生、治癒、再発に及ぼす悪影響については古くから臨床的検討がなされてきた。著者らも健康管理科会員を対象とした潰瘍の再発に関する検討の中で、1日10本以上の喫煙が有意に潰瘍再発率を高めることを報告した<sup>18)</sup>。また、実験的にラット消化管粘膜血流が喫煙によ

り低下することも確認している<sup>19)</sup>。最近、喫煙が胃液中の  $\text{PGE}_2$  を減少させるとの報告<sup>20)</sup>がなされ、喫煙と胃における  $\text{PG}$ 、喫煙と潰瘍との関連が具体的に示されるようになってきた。今回は喫煙によるラット十二指腸の  $\text{PGE}_2$  放出の減少を示し、 $\text{PG}$  を始めとして粘膜血流その他の防御因子の減少が喫煙の潰瘍発生機序に関与する可能性を示唆した。

### 結 語

ラット胃十二指腸組織を Hanks 液 37°C、空気相で30分間培養し、放出された  $\text{PGE}_2$  を測定して、indomethacin 投与による胃十二指腸組織の  $\text{PGE}_2$  放出量減少と、喫煙による近位十二指腸組織の  $\text{PGE}_2$  放出量の減少を示した。

### 文 献

- 1) 川村雅枝, 重本六男, 栗本文彦ほか: 直視下生検材料による胃粘膜 Prostaglandin の研究 (第1報). *Gastroenterol Endosc* 27: 1716-1721, 1985
- 2) 石原和彦, 小原 進, 安海義曜ほか: ラット胃粘膜器官培養法を用いた粘液蛋白質の生合成に及ぼす Cimetidine と Cetraxate の効果. *日消誌* 78: 1896-1900, 1981
- 3) 樋口和秀, 荒川哲男, 重本達弘ほか: 十二指腸潰瘍における粘膜 prostaglandins の検討. *臨床成人病* 15: 1357-1362, 1985
- 4) Quimby GF, Bonnice CA, Burnstein SH et al: Active smoking depresses prostaglandin synthesis in human gastric mucosa. *Ann Inter Med* 104: 616-619, 1986
- 5) 上地六男, 横山 泉: 血流および酸素分圧からみた粘膜防御機構. 胃粘膜血流の基礎と臨床. 水素ガスクリアランス法を中心として. pp167-173, 羊土社, 東京 (1983)
- 6) 山下克子, 上地六男: 胃粘膜血流と potential difference (PD). *Gastroenterol Endosc* 27: 1148-1149, 1985
- 7) 新見晶子, 上地六男, 中島弥生ほか: 十二指腸における  $\text{HCO}_3^-$  分泌について. *消化器内視鏡の進歩* 24: 171-174, 1984
- 8) 上地六男, 中島弥生, 川村雅枝ほか: 胃粘膜防御機構と粘液成分—mucous-bicarbonate barrier—. *胃と腸* 19: 543-548, 1984
- 9) 上地六男, 新見晶子, 川村雅枝ほか: 消化性潰瘍と粘液物質—mucous-bicarbonate barrier—. *消化器内視鏡の進歩* 23: 37-42, 1983
- 10) 上地六男, 新見晶子, 中島弥生ほか: 胃潰瘍と背景胃粘膜—とくに防御因子面から—. *消化器内視鏡の進歩* 24: 37-41, 1984

- 11) 上地六男, 横山 泉, 中井呈子ほか: 生検材料による胃潰瘍の治癒過程におけるムコ多糖物質の変動一とくに<sup>35</sup>SO<sub>4</sub> Autoradiography 所見と粘膜内 Hexosamine 量について. Gastroenterol Endosc 24: 449-454, 1982
- 12) 重本六男, 川村雅枝, 中井呈子ほか: 消化管粘膜・リン脂質とテブレノン. 胃潰瘍治療剤の新展開, 粘膜防御の立場から. (竹本忠良編) pp41-45, メディカルトリビューン社, 東京 (1986)
- 13) 川村雅枝, 重本六男, 森吉百合子ほか: ラット cysteamine 十二指腸潰瘍の発生機序について. 東女医大誌 56: 668-676, 1986
- 14) 川村雅枝, 重本六男, 茂木茂登子ほか: ラット cysteamine 胃粘膜病変の発生機序について. 東女医大誌 57: 1-8, 1987
- 15) 鎮目和夫, 対馬敏夫編: 内分泌実験講座. 第3巻, 内分泌細胞実験法, pp126, 講談社, 東京 (1982)
- 16) 川村雅枝, 重本六男, 佐藤秀一ほか: 生検組織の短期培養による胃粘膜 prostaglandin の検討—胃びらん例における prostaglandin 放出量の測定—. 消化器内視鏡の進歩 30: 124-128, 1987
- 17) 前田 淳, 川村雅枝, 中井呈子ほか: 坐薬による胃病変の内視鏡的および病態生理学的検討. 消化器内視鏡の進歩 28: 24-28, 1986
- 18) 中島弥生, 川村雅枝, 中井呈子ほか: 成人病検診における胃潰瘍の臨床的検討—再発を中心に—. 東女医大誌 55: 330-335, 1985
- 19) 三輪洋子, 前田 淳, 赤上 晃ほか: 大腸における内視鏡的粘膜血流の測定. 第1報. Gastroenterol Endosc 25: 421-427, 1983
- 20) Fung WP, Mahoney DP, Beilin LJ et al: Effect of cigarette smoking on gastric secretion of 6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub>. Aust NZ J Med 12: 206-208, 1982