

Gastrointestinal serotonin: depletion due to tetrahydrobiopterin deficiency induced by 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine administration.

メタデータ	言語: en 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 貴明 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/940">http://hdl.handle.net/10271/940</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 87号	学位授与年月日	平成 2年 3月26日
氏名	小林 貴明		
論文題目	Gastrointestinal serotonin : depletion due to tetrahydrobiopterin deficiency induced by 2,4-diamino-6-hydroxyrimidine administration (消化管のセロトニン：2、4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン投与によるテトラヒドロビオプテリン欠乏に伴う減少)		

医学博士 小林 貴明

論文題目

Gastrointestinal serotonin: depletion due to tetrahydrobiopterin deficiency induced by 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine administration.

(消化管のセロトニン: 2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン投与によるテトラヒドロビオプテリン欠乏に伴う減少)

### 論文の内容の要旨

#### <はじめに>

セロトニンは広く体内に分布し、特に消化管粘膜の内分泌細胞に多量に含まれていることが知られている。本研究では消化管機能におけるセロトニンの役割を解析することを目的として、セロトニン生合成の律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素 (TRH) が補酵素テトラヒドロビオプテリン ( $BH_4$ ) を必須とすることに着目し、 $BH_4$  の生合成阻害剤である 2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン (DAHP) の投与によりビオプテリン欠乏状態を惹起させ、間接的に消化管のセロトニンを減少させる試みを行った。

#### <方法>

C57BL/6 (8-10 週齢、雄) マウスに対し、DAHP、(6R) $BH_4$ 、L-5-ヒドロキシトリプトファン (5HTP)、*p*-クロロフェニルアラニン (PCPA) (各々体重 kg/1 日当たり 3 g、20-200mg、100mg、200mg) を 4-7 日間、PCPA は腹腔内投与、それ以外は胃ゾンデを用い経口投与した。約 12 時間絶食にした後、消化管各部位、肝臓、副腎、脳そして血液を採取し、セロトニン、 $BH_4$ 、カテコールアミン類を各々の前処理を行ったのち、高速液体クロマトグラフィーにより分離し、蛍光検出器または電気化学的検出器により測定した。

#### <結果と考察>

1) DAHP の投与により十二指腸と大腸のセロトニンが有意に減少し、視覚的な消化管機能不全状態が観察された。他の消化管部位と脳、血液ではセロトニンの減少が認められなかったことより、この阻害剤が脳に到達しにくいことは確かであり、また器官によりこの阻害剤に対する感受性が異なる可能性が示唆された。直接の前駆体である 5HTP、もしくは  $BH_4$  と DAHP の同時投与ではいずれの場合も視覚的機能不全状態の改善が認められたが、5HTP の場合、消化管セロトニンの分布が攪乱されたのに対し、(6R) $BH_4$  ではセロトニンがコントロールレベルへ回復し生理状態に戻ることが認められ、消化管機能維持におけるセロトニンと  $BH_4$  の重要性が示唆された。TRH の阻害剤である PCPA の腹腔内投与により、測定した全ての消化管部位だけでなく脳と血液のセロトニンも有意に減少したことから、血液のセロトニンの一部は中枢由来の可能性が推定された。

2) DAHP の投与により、すべての末梢 (消化管、肝臓、副腎、血液) の  $BH_4$  はコントロールの約 8-30% まで減少したが、脳での減少は軽度であった。脳以外の末梢における  $BH_4$  の減少は速く、半減期は 12 時間以内と推定された。 $BH_4$  の減少に伴い十二指腸と大腸のセロトニンは減少したが、他の部位では減少は認められなかった。投与中止後、測定したすべての組織の  $BH_4$  と減少したセロトニンが 24 時間以内にコントロールレベルに回復したことより、両者の代謝回転は速いことが示唆された。

3) DAHP 投与により十二指腸と大腸のノルエピネフリンとドパミンが減少したが、セロトニンに比べこの減少は軽度であった。

#### <結論>

マウス消化管において、セロトニンは消化管機能維持に重要な役割を果たしており、十二指腸と大腸では  $BH_4$  の生合成に依存していることが明かとなり、胃では血液より供給されている可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

セロトニンは中枢神経系にも、またそれ以外の器官(末梢系)にも広く存在するモノアミンである。末梢系セロトニンは血管脳関門を通過せず、中枢神経系とは異なった機能を有している。また、末梢系セロトニンの大部分は消化管、特にそのenterochromaffin細胞(EC細胞)が産生している。しかし、EC細胞に存在するセロトニンの役割はよくわかっていない。そこで申請者は、消化管におけるセロトニンの役割を調べる目的で、セロトニン欠乏状態を実験動物において作り出すことを試みた。

申請者らはセロトニン生合成のための反応を触媒するtryptophan hydroxylaseがtetrahydrobiopterin( $BH_4$ )という補酵素を必要とする事実を利用して、 $BH_4$ の生合成を阻害する2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine(DAHP)を与えて $BH_4$ の欠乏、ひいてはセロトニンの欠乏状態をつくりだした。

動物はC57BL/6雄8~10週を使用し、DAHPは懸濁液として経口投与した。屠殺後直ちに採血ならびに胃と腸管の各部から組織を採取しセロトニンと $BH_4$ 量を測定した。

この結果、主として次のようなことが判明した。

1. 腸管はDAHP投与により腫脹し、下痢が発生した。この変化は $BH_4$ の同時投与により阻止された。
2. 十二指腸と結腸のセロトニン含量は、DAHP4日間投与後において有意に減少した。しかし胃と小腸では有意の減少は認められなかった。
3. DAHP単独投与では十二指腸、結腸においてセロトニン量は有意に減少するが、DAHPと $BH_4$ を同時に7日間投与した後屠殺すると、DAHP単独投与によるセロトニンの減少は阻止された。また、脳では何れの場合もセロトニン量は不変であった。このことは、DAHPが直接細胞に働いてセロトニンを減少させるのではなく、 $BH_4$ を介して作用することを示すものであると解釈された。
4. セロトニンの減少を経時的に解析すると、十二指腸と結腸ではDAHP投与後短時間でセロトニンと $BH_4$ の量は両者とも減少した。しかし、胃と小腸では $BH_4$ のみ有意に減少し、セロトニンは減少しなかった。

これらの実験結果は、 $BH_4$ の局所における生合成がセロトニン量の維持に重要な役割を果たしているものと解釈された。

この解釈に対して次のような討論がなされた。

1. 十二指腸と結腸ではこの解釈が成り立つが、胃と小腸の他の部位では異なった実験結果を得ている。これをいかに説明するか。
2. 経口投与のため、DAHPがEC細胞のセロトニンの合成、分泌に直接作用して上記の結果が得られたのではないか。
3. DAHP投与により引き起こされた消化管の変化は確かにセロトニン減少によるものか。DAHPの副作用の可能性はないのか。
4. DAHP投与のセロトニンと $BH_4$ に及ぼす経時的变化において、セロトニンの減少が $BH_4$ の減少によるものと何故言えるのか。個々の独立した現象ではないのか。

これらの質疑討論の結果、本論文は消化管におけるセロトニン生合成、維持の機構の重要な部分を明らかにした点で高い評価が与えられ、医学博士の学位授与に値するものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	喜納	勇			
	副査	副学長	本田	西男	副査	教授	藤田道也
	副査	助教授	鈴木	修	副査	助教授	馬場正三