



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1605号
学位記番号	第1140号
氏名	大口 英臣
授与年月日	平成 30年 3月 26日
学位論文の題名	Mechanisms of PTHrP-induced inhibition of smooth muscle contractility in the guinea pig gastric antrum (モルモット胃幽門前庭部平滑筋における PTHrP の収縮抑制メカニズム)  Neurogastroenterol Motil. 2017 Jun 28. doi: 10.1111/nmo.13142.
論文審査担当者	主査： 瀧口 修司 副査： 大矢 進, 城 卓志

## 論文内容の要旨

【背景】副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) は、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の原因物質として同定されたが、内因性の平滑筋弛緩物質として機能していることが現在までに明らかになっている。例えば、膀胱を機械的に伸展させると平滑筋より PTHrP が放出され、autocrine/paracrine 的に作用し排尿筋を弛緩させることで尿を蓄積できるようにしている。本研究では、胃幽門前庭部の受動的な伸展に対する PTHrP の平滑筋収縮抑制のメカニズムを調査した。

【方法】モルモットの胃幽門前庭部より摘出した輪走筋切片を 34~36°C の生理的電解溶液で灌流し、自発収縮、および細胞内電気活動への PTHrP の影響を、それぞれ等尺性張力測定法とガラス微小電極による細胞内電位測定法を用いて記録し検討した。免疫組織染色法によって PTH/PTHrP 受容体 (PTH/PTHrPR) の局在を検討した。

【結果】PTHrP (1-100nM) は、自発収縮の振幅と静止張力 (筋緊張度) を減弱させた。一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬である  $N^{\omega}$ -nitro-L-arginine (L-NA, 100  $\mu$ M) とグアニル酸シクラーゼ阻害薬である 1H-[1,2,4]oxadiazolo-[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ, 10  $\mu$ M) は、PTHrP (10 nM) による自発収縮の振幅減弱作用を抑制し、アデニル酸シクラーゼ阻害薬である SQ22536 (300  $\mu$ M) は PTHrP による自発収縮の静止張力減弱作用を抑制した。ODQ (10  $\mu$ M) と SQ22536 (300  $\mu$ M) を組み合わせることで、PTHrP による自発収縮の振幅減弱作用、および静止張力減弱作用の双方を抑制させた。細胞内電位測定法では、PTHrP (10-100 nM) が胃幽門前庭部平滑筋の電位に変化を与えないことが分かった。一方で、NO ドナーである 3-morpholino-sydnonimine (SIN-1, 0.1-1 $\mu$ M) は、胃幽門前庭部平滑筋の自発収縮に対して、PTHrP (10-100nM) と同等の減弱作用を有するが、PTHrP (10-100 nM) と同様に胃幽門前庭部平滑筋の細胞内電位に影響しなかった。免疫染色では、PTH/PTHrPR が、筋層間神経叢内において、腸管神経マーカーである PGP 9.5 陽性の細胞に発現していることが観察された。

【考察】PTHrP は、胃幽門前庭部において平滑筋細胞内の環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 濃度の上昇を介して直接的に胃幽門前庭部平滑筋の静止張力を減弱する。一方で、PTHrP は、筋層間神経から NO を放出させることで、平滑筋細胞内の環状グアニンーリン酸 (cGMP) 濃度を上昇させ、間接的に平滑筋の自発収縮の振幅を減弱することが示された。免疫染色法で筋層間神経細胞体に PTH/PTHrPR が存在することが明らかになったことも、PTHrP による NO-cGMP を介した間接的な平滑筋弛緩経路の存在の裏付けと考えられる。以上より、胃幽門前庭部において、PTHrP は cAMP と NO-cGMP の独立した二経路を経由して、確実な適応性弛緩を誘導する重要な内因性弛緩物質であることが示唆された。

