

## Trypsin-induced biphasic regulation of tone in the porcine lower esophageal sphincter

田中, 義将

<https://doi.org/10.15017/1543935>

---

出版情報 : 九州大学, 2015, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)

(別紙様式2)

氏名	田中 義将
論文名	Trypsin-induced biphasic regulation of tone in the porcine lower esophageal sphincter
論文調査委員	主査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副査 九州大学 教授 北園 孝成 副査 九州大学 教授 田口 智章

### 論文審査の結果の要旨

食道胃接合部に存在する下部食道括約筋(LES)は食道協調運動において重要な役割を果たしている。消化管収縮は、トリプシンとそれによって活性化されるプロテアーゼ活性化型受容体(PAR)によって制御されるという報告がある。そこで、申請者らは、トリプシンがLES収縮性に及ぼす影響を解明するために実験を行った。

ブタ食道胃接合部組織よりLES輪走平滑筋条片を作成し、トリプシンがLES収縮性に及ぼす影響を、等尺性張力を測定して検討した。

トリプシン(300 nM)は一過性収縮反応を引き起こした。1  $\mu$ M以上の濃度では2相性反応、すなわち初期の一過性収縮反応に引き続き、弛緩反応を引き起こした。この2相性収縮弛緩反応は、テトロドトキシンやカルベノキソロン前処置では抑制されなかったが、セリンプロテアーゼ阻害薬の前処置により完全に消失した。また、PAR<sub>2</sub>アンタゴニストであるFSLLRY-NH<sub>2</sub>(10  $\mu$ M)前処置により、2相性収縮弛緩反応は有意に抑制された。トリプシン(1  $\mu$ M)による収縮反応はRhoキナーゼ阻害薬Y-27632(10  $\mu$ M)の前処置により、部分的に抑制された。一方、トリプシン(10  $\mu$ M)による弛緩反応はY-27632(10  $\mu$ M)、MEK1/2阻害薬PD98059(10  $\mu$ M)およびp38MAPK阻害薬SB203580(10  $\mu$ M)の前処置により、部分的に抑制された。さらに、トリプシンによる弛緩反応はNOS阻害薬L-NAME前処置の影響を受けなかったが、細胞外液のK<sup>+</sup>濃度を5.9 mMから40 mMにすると完全に消失した。また、グリベンクラミド(10  $\mu$ M)または4-アミノピリジン(1  $\mu$ M)の前処置により、部分的に抑制された。

以上より、トリプシンは平滑筋に直接作用し2相性収縮弛緩反応を引き起こすこと、トリプシンによる収縮反応にはRhoキナーゼが関与し、弛緩反応にはRhoキナーゼ、ERK1/2、p38MAPK、そして膜電位の過分極が関与することがわかり、トリプシンがLESの機能調節に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義のあるものと考えられた。本論文についての試験では、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったところ、おおむね満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の上、試験は合格と決定した。