

Title	Significant Role of Ceramide Pathway in Experimental Gastric Ulcer Formation in Rats.
Sub Title	実験的胃潰瘍形成過程におけるceramide pathwayの役割
Author	上原, 慶太
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.5-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0005">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0005</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Significant Role of Ceramide Pathway in Experimental Gastric Ulcer Formation in Rats.

(実験的胃潰瘍形成過程におけるceramide pathwayの役割)

上原 慶太

## 内容の要旨

著者らは、以前にphorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 惹起性胃潰瘍モデルを作成し、PMAが胃粘膜内の転写因子であるNF- $\kappa$ Bを活性化し、引き続き生じるTNF- $\alpha$ の産生がPMA惹起性胃潰瘍の形成過程における組織傷害発生に関与していることを明らかにしてきた。一方、ceramideなどのスフィンゴ脂質は非常に生物活性の高い化合物で、細胞間接着や分化増殖を含めた多様な細胞代謝過程に関与していることが明らかにされている。しかし、胃粘膜中におけるceramideとNF- $\kappa$ B活性化との相互関係に関する報告はみられず、ceramide類似体がアポトーシスを誘発することは以前から知られているが、胃潰瘍の発生過程におけるceramide形成とアポトーシスおよび胃粘膜傷害との関連についてin vivoでの検討はなされていない。そこで本研究は、1) 実験的胃潰瘍発生過程において胃粘膜中でのceramide形成が関与するかどうか、またその増加が胃粘膜細胞のアポトーシスに役割をはたすか、2) 胃潰瘍の形成過程で、ceramide発現がNF- $\kappa$ Bをはじめとする転写調節因子の活性化にいかに関与しているかを検討する目的で行った。

本研究ではWistar系雄性ラットを用いた。PMAと同時にceramide合成阻害薬であるfumonisins B1 (FB1)、アポトーシス阻害薬であるcaspase1/4、caspase3/7の阻害薬をラット胃粘膜下に局注することでPMAによる潰瘍の抑制が認められた。Ceramideの発現は主にC18とC24の2種類であり、いずれもFB1投与で抑制されたが、NF- $\kappa$ B阻害薬であるPDTC (pyrrolidine dithiocarbamate) やNF- $\kappa$ B decoyの投与では有意な抑制を認めなかった。また胃内のNF- $\kappa$ B、AP-1の発現はいずれもFB1投与にて抑制された。胃粘膜細胞のアポトーシスはceramide濃度の上昇と平行して増加したが、FB1、caspase1/4、caspase3/7の阻害薬にてアポトーシス抑制が認められた。しかしPDTC、NF- $\kappa$ Bのdecoyの同時投与ではその抑制は認められなかった。

本研究によりPMA惹起性胃潰瘍においてceramideの胃粘膜におけるde novo合成が増加しそれが潰瘍形成に関与していること、およびceramideがNF- $\kappa$ Bを活性化していること、アポトーシスを増加させることが示された。しかし、NF- $\kappa$ B活性化を抑制しても、この潰瘍モデルのアポトーシス増加を抑制できなかったことにより、NF- $\kappa$ Bとアポトーシスの経路は別々に潰瘍形成に関与している可能性がある。以上より、本研究は胃潰瘍形成に伴うceramide pathwayの重要性を明らかにし、潰瘍形成機序を解明する有用な情報を提供したと考えられた。

## 論文審査の要旨

Ceramideなどのスフィンゴ脂質は、細胞間接着や分化増殖を含めた多様な細胞過程に関与していることが明らかにされている。本研究ではphorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 惹起性胃潰瘍モデルにおいて胃潰瘍形成過程におけるceramide pathwayの関与について検討し細胞内シグナル伝達機構の解明を試みた。Ceramide合成阻害薬であるfumonisins B1 (FB1)、およびアポトーシス阻害薬にてそれぞれ潰瘍の抑制が認められた。Ceramideは胃潰瘍形成過程において増加し、FB1投与にて抑制されるが、NF- $\kappa$ B阻害薬では抑制されなかった。NF- $\kappa$ B、AP-1の発現はFB1投与にて抑制された。更に胃潰瘍形成に伴いアポトーシスの増加を認め、FB1、アポトーシス阻害薬では抑制された。しかしNF- $\kappa$ B阻害薬では抑制されなかった。以上より胃潰瘍形成過程におけるceramideの関与、更にceramideが転写因子であるNF- $\kappa$ B、AP-1を活性化し、アポトーシスを増加させることが示されたが、転写因子とアポトーシスの経路とは別々に関与していることが示唆された。

審査では、潰瘍部と非潰瘍部でのceramideの発現を比較検討したか指摘され、今回提示していないが、発現に有意差は認められたと回答された。C18とC24 ceramideの経時的変化の違いについて指摘され、今後脂肪酸の炭素鎖の違うceramideを実際に投与し炎症、潰瘍への評価をすることでceramideの機能の違いを検討していくと回答された。今回の潰瘍モデルはアポトーシス主体かどうか質問がなされ、潰瘍形成に伴うアポトーシスの増加、FB1による抑制よりアポトーシスが主体である可能性が示唆されると回答された。Histological damage scoresの定義について質疑され、潰瘍後階でのスコアを追加すべきと助言された。AP-1の作用機序について質問がなされ、AP-1については抗体を使用して検討していないためNF- $\kappa$ Bと同様の機序かは不明だが、文献的にceramideがc-junを活性化しAP-1のDNA結合能を高める報告もあり、ceramide発現後NF- $\kappa$ Bと異なるシグナルの可能性もあると回答された。人の胃生検組織でのceramideの測定が可能であるのか質問がなされ、組織量が少ないと脂質抽出自体が難しいが、*Helicobacter pylori*、胃癌とceramideが関与する文献報告もあり今後臨床での応用を考慮して検討していくと同答された。

以上のように、本研究は今後、更に検討すべき課題を残してはいるが、実験的胃潰瘍形成過程においてin vivoでのceramide pathwayの関与を明らかにしたことは消化器病学上、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正  
外科学 北島 政樹 医化学 末松 誠  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者：北島 政樹  
審査委員長：北島 政樹

試問日：平成15年7月26日