

Title	Epithelial carbonic anhydrases facilitate Pco2 and pH regulation in rat duodenal mucosa
Sub Title	上皮性炭酸脱水酵素はラット十二指腸粘膜におけるPco2とpHの調節を促進する
Author	水森, 美佐
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.1 (2007. 3) ,p.7-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070302-0007

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.

Epithelial carbonic anhydrases facilitate P_{CO_2} and pH regulation in rat duodenal mucosa

(上皮性炭酸脱水酵素はラット十二指腸粘膜における P_{CO_2} とpHの調節を促進する)

水 森 美 佐

内容の要旨

ラット十二指腸における管腔-粘膜間の H^+ および CO_2 の移動を解明し、その機序における細胞内および細胞外炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase: CA) の役割について検討した。麻酔下にラット十二指腸ループを作成、様々なpHおよび CO_2 濃度の溶液で灌流し、灌流液中のpH、 CO_2 濃度をpHおよび CO_2 電極を用いて持続的に測定、さらに灌流終了時に門脈血pHおよび P_{CO_2} を測定した。pH6.4高 CO_2 溶液灌流により管腔内 CO_2 濃度の減少すなわち CO_2 の粘膜への吸収と、 HCO_3^- 濃度の増加すなわち HCO_3^- 分泌の増加が認められ、同時に門脈血pH低下と P_{CO_2} 上昇が認められたが、門脈血 CO_2 濃度は不変であった。これらの変化は細胞膜透過性および細胞膜非透過性CA阻害剤により抑制された。Na⁺/H⁺交換体 (NHE)-1阻害剤も高 CO_2 溶液による変化を抑制したが、NHE-3阻害剤は効果がなかった。pH2.2低 CO_2 溶液灌流により管腔内 CO_2 濃度の低下すなわち HCO_3^- 分泌の減少と、 H^+ 濃度の減少すなわち H^+ の粘膜への吸収、および門脈血pH低下と P_{CO_2} の上昇が認められ、これらの変化がCA阻害剤により抑制された。また、pH2.2高 CO_2 溶液灌流により、 CO_2 吸収の増加と H^+ 吸収の低下が認められた。さらに、高 $^{13}CO_2$ 溶液灌流により門脈血pH低下と P_{CO_2} 上昇を伴う $^{13}CO_2$ の門脈血への移動が認められたが、 CO_2 濃度は不変であった。これらの変化もCA阻害剤によって抑制された。以上のことから、十二指腸管腔内 H^+ は CO_2 として上皮細胞に吸収され、細胞内CAにより H^+ への解離が促進されることで、上皮細胞を酸性化すること、この H^+ が基底側膜のNHE-1を介して間質へ汲み出され、門脈血を酸性化すること、細胞内に生じた HCO_3^- および間質から取り込まれた HCO_3^- が管腔側膜より分泌され、細胞外CAにより CO_2 への変換が促進されることで再び CO_2 が吸収されることが明らかとなった。十二指腸上皮性CAは、胃で分泌された酸を十二指腸で再吸収する胃十二指腸間での酸-塩基調節機構において重要な役割を担うことが示唆された。

論文審査の要旨

十二指腸粘膜は常に大量の H^+ と CO_2 に暴露されており、 H^+ および CO_2 による傷害に対する粘膜防御機構を有している。管腔内 H^+ および CO_2 により上皮細胞は酸性化され、それが引き金となり粘膜防御機構が働くと考えられている。赤血球では、炭酸脱水酵素CAとイオン交換体の存在下で、細胞外 H^+ と分泌された HCO_3^- から生じた CO_2 が血球膜を通過して細胞内に入って再度 H^+ と HCO_3^- となり、 H^+ は細胞内の酸性化を引き起こし、 HCO_3^- は細胞外に分泌されて再び CO_2 へと変換される、というJacobs-Stewart cycleの存在が知られている。本研究では、十二指腸にもこのcycleが存在すると仮定し、ラット近位十二指腸ループを灌流するシステムを用い、高 CO_2 溶液、酸溶液の灌流と同時にCAとNa⁺/H⁺交換体 (NHE) の阻害剤を投与し、灌流液中のpHと CO_2 濃度、門脈血中のpHと P_{CO_2} の変化を観察した。その結果、十二指腸では、胃で分泌された酸を HCO_3^- 分泌により CO_2 へと変換し、この CO_2 が細胞内へと移動して細胞内を酸性化すること、この機序に細胞内外のCAと細胞基底側膜のNHE-1を必要とするが、管腔側膜のNHE-3は関与していないことが明らかになった。したがって、十二指腸上皮性CAは、胃で分泌された酸を十二指腸が再吸収するという胃十二指腸での酸-塩基調節機構において重要な役割を果たしていると考えられた。

審査では、実験方法についていくつかの質問があった。まず実験に用いた高 CO_2 溶液の CO_2 濃度を決めた理由については、人における十二指腸 CO_2 濃度が食後に200mmHg以上の高濃度となることから、これに基づき200mmHg以上に調整したと説明された。CA阻害剤MTZ、ACZの前処置に要した時間の差については、事前の検討にて十分に抑制したい部位のCAを抑制しうる最低の時間を用い、さらにこれらの投与による全身への影響を最小限にすることも考慮したと説明された。

CO_2 の細胞内流入の調節に関与しているものについては、細胞内外の濃度勾配による単純拡散、アクアポリンやRh glycoproteinを介するchannelによる移動の可能性が考えられるが、未だ解明されておらず、まさに今後の展望の一つであると説明された。 H^+ が上皮細胞内に移動しないことを証明できるか否かの質問があり、 H^+ の移動を直接証明することは難しいが、本研究の結果からは H^+ が移動した証拠が得られず、代わりに CO_2 が移動したと説明できたことから、 H^+ の移動の可能性は少ないと説明された。CAの発現を刺激する要因、CAの酵素活性や酵素量を調節する機序については、CA発現はhypoxiaで誘導される可能性があること、CA活性や酵素量をin situで測定する方法がないこと、これらが調節される機序については未だ不明な点が多いことが挙げられた。さらに、本研究の臨床的意義については、近年、腫瘍細胞で特定のCAの誘導が報告されており、今後、これらのCAの働きなどの詳細が明らかになれば、腫瘍マーカーや抗腫瘍薬等に活用できるのではないかと考えられていると説明された。

以上のごとく、本研究には今後検討されるべき課題を残しているものの、十二指腸が胃酸を効率良く処理し、上皮内酸性化による粘膜傷害を防ぐひとつの機序を明らかにした点で、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 日比 紀文
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹
解剖学 相磯 貞和
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成18年11月6日