

甲 第 号

川原 勲 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	川原 勲
論文審査担当者	委員長	教 授	吉 栖 正典
	副委員長	教 授	福 井 博
	委 員	教 授	中 島 祥介
	委 員	教 授	國 安 弘基
	委 員	特任教授	高 木 都
	(指導教員)		

主論文

Comparison of effects of a selective 5-HT reuptake inhibitor versus a 5-HT₄ receptor agonist on in vivo neurogenesis at the rectal anastomosis in rats

選択的セロトニン再取り込み阻害薬とセロトニン4受容体作動薬の直腸吻合部における
インビボ神経再建に与える効果の比較

川原 勲、國安 弘基、松吉 ひろ子、後藤 桂、小畑 孝二、

三澤 裕美、藤井 久男、高木 都

American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology

302 巻、 G588-G597 頁、

2012 年 3 月 発行

論文内容の要旨

排便反射（直腸－直腸収縮反射と同時に起こる直腸－内肛門括約筋弛緩反射）における腸壁内神経系（ENS）の果たす役割は重要である。本研究では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬フルボキサミンマレイン酸塩（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI）により内因性セロトニンを増加させることにより、損傷された腸壁内神経の再生・新生促進作用が得られるかどうかを検討した。

ウイスター系雄系ラットに対して直腸切離吻合術を行い、SSRI 局所投与2週間後に、直腸吻合部の免疫組織学的観察と吻合部肉芽組織の切片を作成し免疫組織学的観察を行った。ハートレー系雄性モルモットでは直腸－内肛門括約筋弛緩反射の回復を検討した。比較のために先行するモルモットの研究にて、腸壁内神経の再生・新生を促進して、直腸－内肛門括約筋弛緩反射を回復させる作用を有することを発見した 5-HT₄ 受容体作動薬クエン酸モサプリド（Mosapride citrate : Mos）の効果も検討した。さらに、ラットの皮下にスポンゼルを埋め込み動員されてくる細胞の免疫組織学的検索も行った。

直腸吻合部の抗NF抗体による免疫組織学的検討と新生した肉芽組織の抗PCNA, 抗DLX2, 抗SR4, 抗NF抗体による同様の検討の結果、ラット SSRI 投与群では、吻合部において再生・新生した神経は観察されなかった。また、モルモット SSRI 投与群で、直腸－内肛門括約筋弛緩反射の回復は見られなかった。一方、ラット Mos 投与群では、吻合部での神経の再生と吻合部肉芽組織での動員された神経幹細胞から分化した新生神経細胞が観察された。

内因性のセロトニンを増加させる SSRI の投与2週間後では、予測と異なり、直腸切離吻合術後の切断された腸壁内神経の再生・新生および直腸－内肛門括約筋弛緩反射の回復は見られなかった。

参 考 論 文

1. In vivo imaging of enteric neurogenesis in the deep tissue of mouse small intestine
Goto K, Kato G, Kawahara I, Luo Y, Obata K, Misawa H, Ishikawa T, Kuniyasu H, Nabekura J, Takaki M
PLoS ONE 8: e54814, 2013
2. In vivo enhanced differentiation of neural networks in ES gut-like organ from mouse ES cells by a 5-HT₄-receptor activation
Takaki M, Misawa H, Matsuyoshi H, Kawahara I, Goto K, Zhang GX, Obata K, Kuniyasu H
Biochem Biophys Res Commun 406: 529-33, 2011
3. Changes in contractile and electrical activity in the ileum of DSS-induced colitis model W/W^v mutant mice
Matuyoshi H, Nakagawa T, Zhang GX, Obata K, Misawa H, Kawahara I, Takaki M
J Smooth Muscle Res 46: 143-56, 2010
4. 角速度及び収縮様式の違いによる大腿四頭筋の筋活動分析
川原勲, 市橋則明, 三宅裕子, 末吉勝則, 高登樹恵, 石川斎
神大医短紀要 8: 173-77, 1992
5. 早期より積極的筋力トレーニングを行った前十字靭帯の一症例
三宅裕子, 市橋則明, 川原勲, 石川斎
神大医短紀要 7: 217-222, 1991

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文もあわせて腸壁内神経の再生・新生効果の機序解明と排便機能障害の病態解明の進歩に寄与するところが大きく、十分に学位に相当する内容であると考えられる。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教授 吉栖 正典

学位審査副委員長

消化器病態・内分泌機能制御医学

教授 福井 博

学位審査委員

消化器機能制御・移植医学

教授 中島 祥介

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員（指導教員）

分子腫瘍病理学

特任教授 高木 都