

氏 名 : 貝原 奈緒子
学 位 の 種 類 : 博士 (学術)
学 位 記 番 号 : 博甲第 5 号
学位授与の日付 : 平成 29 年 3 月 18 日
学位授与の要件 : 東京家政大学学位規程第 3 条第 2 項該当
人間生活学総合研究科
学位論文題目 : 性差、性周期が消化器系、とくに胃機能に与える影響についての研究
論文審査委員 : (主査) 教 授 宮坂 京子
教 授 木元 幸一
教 授 岡 純
教 授 森田 幸雄
教 授 大西 淳之

論文内容の要旨

食前酒や食中酒は、ストレスを軽減させ、会話を楽しみ、食欲を亢進させられている。しかし、実際には、アルコール飲料の摂取は、胃排出速度を抑制していることが報告されている。さらにこの抑制効果は、男性では、はっきり認められるが、女性では、はっきりしないことがわかった。

1993 年、安定同位体である carbon thirteen (^{13}C)を用いた呼気テストが確立した。この呼気テストを用いて、アルコールの胃排出速度に及ぼす影響が男女で異なっていることの理由を、検討することを計画した。

本研究は第 I 章から第 IV 章までの構成となっている。第 I 章では、性周期と胃排出速度との関係について卵胞期、黄体期において、水、またはウォッカを飲用した際の胃排出速度の実験結果を示した。第 II 章ではプロゲステロンの野生型マウスにおける胃排出抑制効果の実験結果を示した。第 III 章ではコレシストキニン(CCK)、CCK-1 受容体 (R) ノックアウト (KO) マウスについて説明し、第 IV 章ではプロゲステロンによる胃排出抑制効果の機序について、CCK-1RKO マウスを用いた実験結果を踏まえて検討した。

第 I 章では ^{13}C 呼気テストを用いて、卵胞期および黄体期中におけるウォッカと水の胃内貯留時間を比較した。

先行研究において、アルコールは胃排出速度を遅延させていること、さらに、この抑制効果は男性でははっきりと認められるが、女性でははっきりとしないこと、が報告されている。女性には性周期があり、先行研究では性周期を考慮せずに実験を行っている。しかし、成熟女性において、卵胞期と黄体期では体内で分泌されるホルモンが異なる。そこで、卵胞期、黄体期それぞれ時期の、水とウォッカを飲用した際の胃排出速度を測定した。その結果、黄体期には飲料の種類に関わらず、全体的な胃排出抑制が生じていることが考えられた。

第Ⅱ章では、プロゲステロンが胃排出速度に与える影響について、野生型マウスを用いて検討した。第Ⅰ章の実験で、黄体期において胃排出抑制が生じた結果を受け、黄体期に特異的に分泌されるプロゲステロンが影響しているという仮説を立て、マウスにプロゲステロンを腹腔内注射し、**vehicle**(水)とアルコールの胃排出速度の検討を行った。その結果、プロゲステロンは野生型雄マウスにおいて用量依存的に **vehicle** の胃排出速度を抑制した。野生型雄マウスにアルコールの胃内投与を行うと胃排出速度が遅延するが、本実験ではアルコール投与時においても、プロゲステロンはさらに有意に胃排出速度を遅延させた。野生型雌マウスにおいても水、アルコールともに抑制効果が見られた。これらの結果からプロゲステロンは野生型マウスにおいて、**vehicle** 投与時も、アルコール投与時も胃排出を抑制することが明らかになった。

第Ⅲ章では研究に使用する実験動物である、**CCK-1RKO** マウスについて記述した。

CCK は古典的な消化管ホルモンの一つである。神経系にも豊富に存在し、神経ペプチドとしての働きも持つ。消化管ホルモンとしての **CCK** は、上部小腸粘膜に散在する **I** 細胞で合成され、脂肪酸などの刺激に応じて血中に分泌され、胆嚢収縮、膵外分泌を促す。**CCK** の受容体(**R**)には **1** と **2** の **2** 種類が存在する。マウスでは **CCK-1R** は膵臓や胆嚢等に存在し、**CCK-2R** は胃や脳に存在する。本研究で使用する **CCK-1RKO** マウスは **CCK-1R** の遺伝子配列の一部を **LacZ** という遺伝子配列に置き替えている。そのためこのマウスには **CCK-1R** が存在せず、**CCK** の働きがあらわれないため胆嚢収縮不全や胆石が発現しやすいという特徴がある。

第Ⅳ章では、Ⅲ章で述べた **CCK-1RKO** を用いてプロゲステロンの胃排出抑制効果について検討を行った。

アルコールの消化管内投与は **CCK** を放出する、**CCK-1R** を欠損するラットでは、アルコール投与によって膵外分泌が増加しないという報告があり、また、**CCK** による情報は、**CCK-1R** から迷走神経を介してアセチルコリン放出を制御し、胃の平滑筋運動を抑制していると考えられている。よって **CCK-1RKO** マウスではアルコール投与によって胃排出速度が遅延しない。プロゲステロンの作用機序が **CCK**、**CCK-1R** とは全く別個の機序を介して生じているのであれば、**CCK-1RKO** マウスにおいても、アルコールの胃排出速度を抑制できるはずであるという仮説を立て、**CCK-1RKO** にプロゲステロンを腹腔内注射し、アルコールの胃排出速度を測定した。その結果プロゲステロンは **CCK-1RKO** 雄マウスにおいて、強い胃排出抑制効果を示した。同様に、**CCK-1RKO** 雌マウスにおいても、プロゲステロンはアルコールの胃排出速度を有意に遅延させた。従って、プロゲステロンは **CCK**、**CCK-1R** とは別個に独立して胃排出抑制作用を出現させていることが証明された。

本研究により、アルコールの胃排出速度は男女で差があり、女性では性周期によって差が見られること、プロゲステロンは女性の性周期以外に、特に胃内容物排出の速度に影響を与えていることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、アルコール飲料は、胃内容物の十二指腸への排出速度を抑制するが、この抑制効果は男性でははっきりと認められるが、女性でははっきりしない、という過去の報告をもとにしたものである。女性で、胃排出抑制効果がはっきりと認められなかった理由として性周期の関与を想定し、高温相、低温相で実験を行ったところ、低温相では、男性と同様の抑制効果が認められたが、高温相でははっきりとしなかった。

高温相の特徴は、黄体形成による黄体ホルモン(プロゲステロン)の血中上昇である。プロゲステロンが胃排出速度を抑制する作用があるかどうかを、マウスを用いて検討し、プロゲステロンは用量依存的に胃排出速度を抑制することを確認した。

アルコールの胃排出抑制効果の出現には、消化管ホルモンであるコレシストキニン(CCK)が関与することがわかっている。プロゲステロンの作用機序を調べるため、CCK の受容体を欠損させたマウスで実験を行ったところ、CCK とは別の経路(おそらく直接作用)で、抑制効果を出現させていることが分かった。

結果として、本論文では以下のことを明らかにした。

- ・女性の性周期によってアルコールの胃排出速度が異なること(低温相では男性と同様の排出、高温相でははっきりしない)
- ・動物試験から、雄雌マウスともにプロゲステロンは、用量依存的に胃排出速度を抑制すること
- ・プロゲステロンの作用機序は CCK とは別の経路で胃排出速度抑制効果を示しているということ

これらの報告は新規性が認められ、医学的に役立つ情報である。

以上の観点から、審査員一同は本論文が、その研究の課題の設定、研究手法の適正さ、研究結果の評価、総括的議論において本学の博士の学位審査における合格基準に達したものと評価する。