

氏名	山 崎 勝 也		
学位(専攻分野の名称)	博 士 (薬 学)		
学位授与番号	博 乙 第 2340 号		
学位授与の日付	平成 3 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)		
学位論文題目	Rebamipide [(±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid] の抗潰瘍作用に関する薬理学的研究		
論文審査委員	教授 田坂賢二	教授 蒔田政見	教授 山本 格
	教授 四方田穆	教授 猪 貴義	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

新規化合物, rebamipide [(±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid] の抗潰瘍作用を検討し, その作用機序について薬理的解析を行なった。Rebamipideは, ラット酢酸潰瘍において惹起される慢性型胃潰瘍の治癒促進作用を示すと共に, 種々な急性胃潰瘍モデルにおいても潰瘍の発生を抑制した。Rebamipideは, 胃粘膜攻撃因子である HCl および pepsin の基礎分泌や, それら分泌細胞のレセプター刺激下における分泌促進に対しては抑制作用を示さなかった。しかし, rebamipide は胃粘膜の防御因子であるアルカリ分泌, 粘液分泌, 胃粘膜上皮細胞の再生, 胃粘膜血流量などを促進し, また胃粘膜関門を保護したことから, 防御因子を増強する作用様式を主体とした抗潰瘍作用を発揮することが明らかになった。また, 本化合物は, 胃粘膜内の PGE₂ および PGI₂ 含量を増加させたことから, 主として内因性 PGs の増加を介して種々な防御因子を賦活させ, 攻撃因子から胃粘膜を保護するものと考えられた。さらに, 好中球から生ずる活性酸素種に対してもその産生を抑制し, それが rebamipide の抗潰瘍作用に寄与していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

胃潰瘍が, 胃粘膜における攻撃因子である塩酸や pepsin と防御因子である粘液やアルカリ分泌などの balance の乱れによって生じる事は, 知られている。攻撃因子を抑制する抗潰瘍薬 (例えば H₂-blockers など) は, 急性潰瘍には非常に良く奏効するが投薬を中止

すると rebound が起こりやすく、慢性潰瘍に対する治療効果は不十分である。このような観点から、本研究は慢性潰瘍のモデルであるラット酢酸潰瘍のスクリーニング系で浮かび上がった新規化合物 rebamipide の抗潰瘍作用の機序解明を志向して開始されている。

rebamipide は、ラット酢酸潰瘍に対し有意な治療促進効果を示したが、塩酸や pepsin の基礎分泌や histamine や tetragastrin 刺激負荷時の分泌亢進を抑制しなかった。一方、本薬物は、1) 胃粘膜被覆粘液量を有意に増加させ、これが胃粘膜の抵抗性を大きく上昇させる事、2) 胃粘膜におけるアルカリ分泌を亢進させる事、3) 胃粘膜血流量を増大させる事を見出している。また、4) ラット胃粘膜被覆上皮細胞の平均寿命は 4～5 日であるが、本薬物を経口投与すると胃腺の細胞増殖帯における細胞新生が促進される事や、5) 胃の粘膜面と漿膜面との電位差（胃粘膜電位差）は、正常ラットでは $-38.3 \pm 1.3 \text{mV}$ であるが、胃粘膜を阻害する ethanol 灌流により -10mV に低下するのに、rebamipide 前処置によりこの電位差の減少が有意に防止される事を確認している。これらの効果は、いずれも防御因子的に作用するものであり、胃粘膜の抵抗性を上昇させ得る。また、本薬物のこのような cytoprotection 効果が PGE_2 の効果と類似していたため、投与前後における PGE_2 および PGI_2 の胃粘膜含量を比較した所、潰瘍治療用量においてこれら 2 つの典型的な PGs の含量が増大しているのを認めた。rebamipide が、PGs の生合成系に対しては作用せず、代謝系を抑制して PGs 含量を上昇させる事も明らかにしている。その他、本薬物は、血小板活性化因子によって誘発される胃粘膜病変を抑制する事を見出し、その病変には O_2^- や H_2O_2 などの活性酸素種が関与している事も併せて証明している。

以上の如く、本研究は rebamipide の抗潰瘍効果が防御因子の増強効果を介して発現する事を見出すと共に、防御因子の重要性も明確にしており、学位論文に値するものと判断した。