

S-1 基礎医学の立場から

札幌医科大学 解剖学第2講座

藤宮 峯子

研究者として歩み始めてから25年以上になります。大学院生の時に参加した脳腸ホルモン学会で伊藤漸先生と初めて出会った時の印象を今でも鮮明に覚えています。「格好いい!」。姿も研究内容も生き方も全てにおいて格好いい先生でした。私の所属する研究室は神経解剖学を専門としていたため、消化管ホルモンの研究を志していた私は孤独でした。そんな私が元気になれたのは学会で伊藤漸先生をはじめ消化管ホルモンの大家と会える時でした。

この25年間で、研究テーマは消化管ホルモン、セロトニン、脳腸相関、骨髄幹細胞と変わっていききましたが、どんな時もオリジナリティーを追求するという生き方は、伊藤先生に教えられたことです。20年くらい前、「セロトニンがEC細胞から管腔へ外分泌される」と、学会で発表した時、参加者からは非難ごうごうでしたが、伊藤先生は「峯子さんの言うことは、ひょっとしたらホントかも知れない」と言って下さいました。この一言で、その後あらゆる方法を使って証明しようとしていました。数年前、軽井沢の伊藤塾で骨髄幹細胞と脳のミクログリアの話をした時、「また峯子さん突飛なことを言ってるよ。ウソかも知れないね。」この時は、伊藤先生からウソかも知れないと言っていたことがうれしいでした。

イヌでトランスデューサーを用いて消化管運動を測定されていた伊藤先生に刺激されて、ラットやマウスで内圧測定法を用いた消化管運動測定を可能にしました。ラット、マウスに適応することで、脳室内への薬物投与と消化管運動測定を組み合わせることで脳腸相関を調べたり、遺伝子改変動物における消化管運動の測定が可能になりました。さらにGFPマウスから骨髄移植したキメラマウスを使えば、骨髄由来の細胞がミクログリアとなって脳実質に侵入し、ニューロンの活動性に影響を与えることもわかってきたのです。

このように、全てが連動して新たな学問分野を切りひらいて来れたのも、若い頃に伊藤漸先生の格好いい生き方に啓発されたからです。

S-2 伊藤先生との研究生活から

草津総合病院 消化器外科

水本 明良

伊藤漸先生が群馬大学第一外科から医療技術短期大学の教授に移られたのは1982年で、その5年後の1987年にわたくしは滋賀医科大学の大学院に入学し、伊藤漸先生の研究室で勉強することになりました。これは、当時滋賀医科大学第二外科のわたくしのボスである藤村昌樹先生の、「どうせ研究するなら一流のところでやってこい」という命令があったからです。それからわたくしは、1年半の留学をはさんで1997年の春に伊藤先生が群馬大学を退官されるまで、約10年間の長きにわたって伊藤研究室にお世話になることになりました。伊藤漸教授の定年退職記念の書に“モチリン研究30年”がありますが、そのモチリン研究の約3分の1を共に過ごさせてもらったことになりました。

厳しくも時に優しく、研究に対して決してぶれない伊藤漸教授の姿を見て、超一流の研究者というものはかくあるものかと実感しました。

今回の発表では、伊藤漸教授の業績などを振り返りながら、わたくしたち研究員が得たものや感じたことに関して発表したいと思います。

S-3 群馬大学外科の研究から

群馬大学大学院 病態総合外科

○持木 彫人, 矢内 充洋, 小川 敦, 森田 廣樹, 大野 哲郎, 鈴木 秀樹, 芳賀 紀裕, 桑野 博行

私が伊藤教授の研究室を訪れたのは1993年で、伊藤教授が群馬大学医療技術短期大学教授として一外科を離れてから約10年ぶりの外科との関係復活でした。その後、私を含めて3名が一外科から伊藤教授のもとで研究をすることになりました。

伊藤教授がトランスデューサーを開発し、イヌの慢性実験を開始したのは1970年でした。一外科の狭い研究室でイヌの消化管運動を24時間記録し、消化管収縮が空腹期と食後期の全く異なる2つの収縮パターンからなり、両者の間には移行パターンが存在する事を確認しました。伊藤教授らが最も興味を持ったのは100分間隔で正確に胃に収縮が起きる事であり、そのメカニズムを解明する事が大きな命題でありました。1974年12月8日に京都大学の矢島教授にお願いした合成 motilin が完成し、それをイヌに投与したところ、空腹期伝播性強収縮 (interdigestive migrating motor contraction: IMC) が再現され、motilin が IMC を発現する物質であることが判明しました。そして motilin の血中濃度を測定する radioimmunoassay が完成し、血中 motilin 濃度が100分間隔で増減を繰り返す事を1978年に発見しました。その後、消化管運動研究は下部食道括約筋、胆嚢収縮、膵外分泌へと移行していきました。

第一外科時代でもう一つの大きな発見は抗生物質のエリスロマイシンが motilin agonist であることを発見したことでした。50 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{hr}$ でエリスロマイシンを持続静注すると、motilin と全く同じ作用が発現する事が判明しました。その後ウサギの十二指腸を用いて motilin の結合実験を行い、その結合がエリスロマイシンによって用量依存性に抑制される事を確認し、1988年にエリスロマイシン = motilin が実証されました。

第一外科から久しぶりに伊藤教授の門下生となった我々3名は、motilin と PP, motilin と insulin の協調分泌の研究や消化管収縮に対する serotonin の役割の研究を行い学位を取得させてもらいました。伊藤教授が退官された後も一外科で研究を継続し、伊藤教授の孫弟子6名が消化管運動で学位を習得し、今も大学院生3名がトランスデューサーを用いて研究しています。

S-4 伊藤先生とストレンゲージフォーストランスデューサー

東北大学大学院生体調節外科

○柴田 近, 三浦 康, 内藤 剛, 長尾 宗紀, 工藤 克昌, 菊地 大介, 染谷 崇徳, 佐々木 巖

筆頭演者は、1989年から1年間群馬大学の伊藤漸研究室に在籍した。当時、伊藤先生は医療短期大学部の教授であった。伊藤先生が、医療短大のすぐ脇にあった研究室に降りてこられることはあまり多くはなかったが、研究室では私の隣の机でもっぱら strain gauge force transducer (SGFT) の作製に没頭されていた。SGFTは、機械的なひずみを電気信号に変えることにより消化管運動を記録できる装置で、運動を測定したい部位に縫着すれば、数ヶ月もの長期間安定して消化管運動を測定できる。伊藤先生の研究成果はSGFTなしには語れない。SGFTは元来心筋収縮を測定する装置なこと、伊藤先生がご自分で消化管運動測定用のSGFTを開発されたこと、伊藤先生はSGFTの作製方法を他人には絶対に教えてくれないこと、をその後知ることになった。前橋での研究生活を終えて仙台に戻ることになり、その後も消化管運動の研究を続けるためにはSGFTが必要である。市販のSGFTが極めて高価なことが判明し、自前でSGFTを作製できないかと考え始め、相談したのは東北大学の工学部である。事情を話したところ、'SGFTを作製するのは容易である'との返事をもらい、大喜びした。ところが、実際に工学部が作製したSGFTはイヌの腹の中ではわずか2-3日しかもたない代物と分かった。無理を承知で伊藤先生にSGFTの作製過程を見せてくれるようお願いしたところ、ご快諾を頂いた。工学部の修士課程の学生と二人で、SGFT作製見学に前橋に向かったのは仙台に戻ってから3-4年後のことであった。そこで、SGFT作製の一部始終を目のあたりにしたのだが、得た結論は、伊藤先生のようなSGFTを作ることは不可能、であった。特に、銅板に貼付けたSGFT周囲をシリコンゴムで被覆して表面を滑らかにする過程は、名人芸と呼ぶべきものであった。まともなSGFTを作製できるまでに十年かかった、と言う伊藤先生のお言葉に納得せざるをえなかった。自前のSGFTを作製できるようになるはずの見学が、逆に自前のSGFTをあきらめる契機となった。その後は市販のSGFTを値切って購入し、研究を継続している。

S-5 ヒトの研究から

群馬大学医学部附属病院光学医療診療部

草野 元康

Zen Itoh らの研究により、空腹期の phase III に生じる空腹期強収縮運動 interdigestive migrating contractions (IMC) はモチリンにより引きおきされることが判明し、その生理的意義は消化管内の掃除 (housekeeper) とされている。IMC を抑制すると小腸内で bacterial overgrowth が生じ、phase II では腸管内で分泌型 Ig A の分泌が亢進し、胆嚢は胆石予防のために収縮し、膵液の分泌も亢進する。これらは消化管内の洗浄液の役割とも考えられている。

われわれはヒトの胃十二指腸運動を内圧法で長時間観察し、胃潰瘍患者で IMC の発現頻度の低下、胃酸は十二指腸潰瘍患者の胃の IMC を抑制し H2 antagonist がそれを回復させること、dysmotility-like dyspepsia 患者の約 1/3 にモチリンの低下を伴う IMC の減少を認め、彼らの特徴は食思不振や嘔気が多い事などを報告してきた。また、治療への応用としてエリスロマイシンや motilide の EM523L (残念ながら本薬剤は市場には出なかった) は強力に IMC を発現させることや、両側足三里 (ST36) への鍼刺激はモチリンの上昇と IMC の発現を来し、IMC の低下した患者での臨床応用が期待できること、また難治性胃食道逆流症の一因として考えられている nocturnal gastric acid breakthrough (NAB: proton pump inhibitor でも抑制されない夜間の胃内 pH の低下) は IMC を境に改善されることなども報告してきた。

Functional dyspepsia は胃排出や accommodation の異常を病態とする gastric disorder から Rome III では gastroduodenal disorder へと変遷し、最近では小腸機能 (小腸内ガス分布、腸内細菌など) が注目されている。また、IMC の発現にはモチリンのみならずグレリンや管腔内のセロトニンの関与も指摘されている。ヒトでの IMC 研究はその測定法の煩雑さや患者への負荷などから広く行われているとは言い難いが、消化管の housekeeper である IMC の研究は機能性消化管障害の病態解明と治療への応用が期待できる重要な分野である。

S-6 グレリンの研究から

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学

○乾 明夫, 浅川 明弘

グレリンはモチリン関連ペプチドとして、胃から見出された消化管ホルモンである。1999 年のこの発見により、長年孤児であったモチリンに、家族が出来る事になった。神経ペプチド Y (NPY), ペプチド YY (PYY) の発見により、我が隣ポリペプチド (PP) に同族ファミリーが誕生したのと同じ事である。モチリンも PP のように、弟分のグレリンや NPY の方が有名になるという運命を辿ることになった。もちろんこれは、モチリンや PP が重要でないという意味では決してない。脇役は時として、主役以上に光るものである。

伊藤先生は晩年、空腹期の消化管運動を見直すことを、よく口にしておられた。確かに、ここには多くの謎がある。消化管機能の根本の調節機構の一つが、ここにあるに違いない。脳腸相関の中でこの謎解きをするためには、伊藤先生のように、個体生理学の真髄を追求して行く必要があろう。雑念や雑多な仕事に明け暮れている我々に、果たして成しうることが可能であろうか。次代を担う若い研究者達に期待するにしても、グレリンや NPY を見ながら、モチリンや PP 研究に帰ってゆきたいと思うのは、私だけではあるまい。伊藤先生の叱咤激励の声が、天国から届いてきそうである。

S-7 Brain-Gut Interactions

Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine Sendai, JAPAN

Shin Fukudo

Professor Zen Itoh clarified interdigestive motor complex of the gastrointestinal tract and he greatly focused role of motilin in induction of phase III motor activity. Although he is one of representative researchers of the gut peptide, he recognized future direction of the research on the gastrointestinal function. That is because he and David Wingate strongly supported to rename Journal of Gastrointestinal Motility to Neurogastroenterology and Motility and made a memorable lecture on the “neo-nervism” of the research on gastrointestinal function. Following his findings of the autonomous and endogenous induction of phase III in the stomach and small intestine, we have to recognize the role of the brain in modifying gastrointestinal motility. Acute stress is known to inhibit occurrence of phase III and increase the duration of phase II. However, precise pathway of this phenomenon is largely unknown. Corticotropin-releasing hormone (CRH) is one of the brain-gut peptides and a major mediator of stress response in the brain-gut axis. We showed that administration of CRH aggravated visceral sensorimotor response in patients with irritable bowel syndrome (IBS). It is of interest that intravenous administration of CRH causes phase III-like activity in not all but many of the subjects. Conversely, administration of CRH antagonists likely alleviate IBS pathophysiology. To clarify the controlling system of gastrointestinal motility via whole body physiology especially brain-gut axis is warranted in the future and Professor Itoh would have liked to know it.

S-8 消化管運動測定法の研究—未知と無知と機智からの遭遇—

川崎医科大学消化管内科学

春間 賢

私の消化管運動の研究は、萎縮性胃炎や胃潰瘍の発生に胆汁を含んだ十二指腸液の胃内逆流が関わっていることを明らかにすることから始まった。ラットでの十二指腸液胃内逆流モデルの作成、胃液中の胆汁酸濃度の測定、偶然、胆道系の検査である、 ^{99m}Tc -HIDA を用いた胆道シンチグラムが十二指腸胃逆流現象の評価に使えることが分かった。しかしながら、高価で被爆する検査を容易に臨床に用いることは出来ず、紆余屈折の結果、体外式超音波を用いて胃十二指腸運動の評価法を考案した。当時は、胃排出はアイソトープ法かアセトアミノフェン法、収縮運動はインフュージョン法による内圧測定が主流であった。元来、消化管の運動機能に対する基礎知識がなく、体外式超音波法を用いた学会発表しても批判を浴びることが多く、落ち込むことが多かったが、「面白い方法だ」と声をかけていただいたのが、伊藤 漸先生であった。

その後、学会での批判、問題提起を課題とすることができ、「その方法で胃の Phase III」は見れるかと質問され、共同研究者の誰もその意味が分からなかった。機会があり、先生の前で講演する機会に恵まれ、必死で胃の Phase III 運動を超音波法で記録した。もともと、1 から 2 時間に 1 回の運動。きれいな録画は困難を要し、ようやく録画できたのは講演会の前日深夜であった。伊藤先生の前でその運動を提示させて頂いたが、一言先生は、「夢をありがとう」と仰った。私の消化管運動の研究は、伊藤先生との関わりをなくしてはあり得なかった。先生には、心よりお礼申し上げます。

S-9 Contributions of professor Zen Itoh to motilin research. A new perspective and future for the motilides.

Gut Peptide Laboratory, University of Leuven, Leuven B-3000, Belgium.

T.L. Peeters.

Motilin was discovered in 1973 by John Brown, who gave the peptide a very appropriate name. Indeed motilin is one of the most powerful compounds able to induce contractions in the gastrointestinal tract. Motor effects are more difficult to study than secretory effects, and perhaps for this reason motilin research was initially limited. However thanks to Zen Itoh's brilliant mind, exceptional experimental skill and strong dedication most of our knowledge of the role of motilin became known. In 1976 he showed that motilin induces the migrating motor complex (MMC) and suggested that motilin fluctuations regulate the MMC. Only two years later he confirmed that this was indeed the case. His finding that cyclic plasma motilin fluctuations correlated with the MMC was, and still is, a landmark paper in the study of gastrointestinal motility. He suggested that motilin was a "hunger hormone", a concept that was forgotten for a long time, but attracted attention very recently. Zen Itoh carefully studied both the mechanism of the MMC, in particular serotonergic and cholinergic pathways, and the factors regulating the cyclic secretion of motilin, and the interaction with the secretion of other peptides, in particular insulin. However, the apparent lack of an important role of the MMC in pathophysiology pushed motilin almost into oblivion. Zen Itoh brought it back in the spotlights when he showed that the antibiotic erythromycin mimicked the effect of motilin, a finding that attracted the attention of all major pharmaceutical companies. Together with S.Omura he developed a new class of prokinetics, the motilides. Although strongly involved in the development of several motilides, Zen Itoh followed their clinical application somewhat from a distance. Perhaps because he was not convinced that gastroparesis was a good target for motilin agonists in view of the primary role of motilin in the interdigestive state. He therefore favored application of motilin agonists in the fasted state in situations where the induction of the MMC would be an advantage such as in post-operative ileus. Zen Itoh also proposed that inducing an MMC may reduce exposure of the stomach wall and of the esophagus to acid secretions, and could be of benefit in reflux disease and in peptic ulcer. In addition it should be remembered that absence of the MMC was originally linked to bacterial overgrowth, a condition which is now considered to play a role in the development of IBS. The pharmacokinetic properties of the existing motilides are not well suited for this purpose and "second generation" motilin agonists with shorter half-life and less desensitization properties should be envisaged. If new compounds, for new applications could be developed in the future, they would owe much to the insights gathered by Zen Itoh.