

インドメタシン誘発性胃粘膜障害と内因性金属, NOおよび脂質過酸化との関連

国 富 圭 介, 中 山 明 弘, 安 井 裕 之, 桜 井 弘
(京都薬科大学・代謝分析学教室*)

Relationship between endogenous metals, nitric oxide and lipid peroxidation on indomethacin-induced gastric mucosal damage

Keisuke KUNITOMI, Akihiro NAKAYAMA, Hiroyuki YASUI and Hiromu SAKURAI
*Department of Analytical and Bioinorganic Chemistry
Kyoto Pharmaceutical University*

Abnormal copper accumulation has been confirmed to induce gastric damage in Shay gastropathy model rats²⁾. Based on the observations, we examined the involvement of oxidative stress and copper accumulation in the damage sites in terms of the changes of lipid peroxides, nitric oxide (NO) and endogenous copper levels in indomethacin (IM) induced-gastric mucosal damage model rats. The gastric damage was developed for 6 hrs after IM administration. Lipid peroxides in the corpus and antrum increased after 3~6 hrs of IM administration, while NOx⁻ decreased for the same period. These results suggested that the oxidative damage in term of lipid peroxidation is induced at relatively early stage after the IM administration.

アスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬・non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) は解熱・鎮痛・抗炎症作用を示し、臨床で頻繁に使用されている薬物であるが、副作用として胃粘膜障害をおこすことがよく知られている。この障害に関する発症機序はまだ明確にはされておらず、現在でも消化器研究の重要なテーマとなっている¹⁾。一方、我々は、すでにShay (幽門結紮) 胃潰瘍病態モデルを用いた実験から、胃の障害部位に銅イオンが異常に蓄積することをESR法および原子吸光度法により明らかにしてきた²⁾。そこで今回、NSAIDの胃粘膜障害モデルとして代表的なインドメタシン誘発性胃粘膜障害について、損傷の発生機構に金属および酸化的ストレスが関与するかを調べること

* 所在地：京都市山科区御陵中内町5 (〒607-8414)

とした。インドメタシン投与により胃粘膜障害を誘発させたラットの胃における脂質過酸化，一酸化窒素 (NO)，および内因性の総銅レベルの変動について検討した。

実験方法

Wistar系雄性ラット (ST, 8週令) を48時間の絶食および6時間の絶水後，インドメタシン (30mg/kg) を，急性胃潰瘍病態モデルの作製において再現性が高いとされる投与経路である皮下で行い，投与後0, 3, 6, 9, 12時間にエーテル麻酔下で放血致死させた。胃組織の摘出後，大湾に沿って切開した。肉眼で傷の長さを測定し，前胃部と胃体幽門部に分け，それぞれの組織を1.15% KCl溶液を用いてホモジネートした。その溶液中の脂質過酸化物量はTBA法³⁾を用いて定量し，TBARS値として表した。NOについては，酸化物であるNO₂⁻とNO₃⁻の総量 (NO_x⁻) としてグリース法を用いて測定した。また，総銅レベルについてはICP-MSを用いて測定した。

結果と考察

肉眼的観察より，インドメタシン投与6時間後より胃体幽門部に点状あるいは線状の出血性損傷が現れた (データ省略)。

インドメタシン投与後3時間から6時間にかけて損傷部位 (胃体幽門部) において脂質過酸化量が顕著に増加し，6時間以後は経時的に減少した (Figure 1)。この結果から，損傷発生過程の比較的初期段階

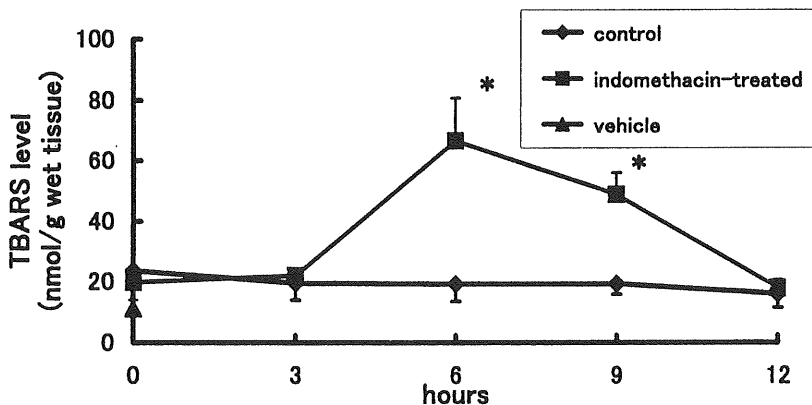


Fig. 1 Changes of TBARS levels in the corpus and antrum after the administration of indomethacin;

*P < 0.005 against the control and time 0 values. Each point represents the mean ± SD (n=3).

control; Rats were fast for 48 hrs and withydraw water for 6 hrs before administration of saline.

(投与後3-6時間)での酸化障害が誘導されていると示唆された。また、投与後6時間以後では、活性酸素種に対する生体内の防御作用が上昇しTBARS値が減少すると考えた (Figure 1)。一方、インドメタシン投与群におけるNOx量は、傷害の初期段階にあたる投与後3時間から6時間にかけてはコントロール群に比べ有意に低い (Figure 2)。この現象は血管拡張作用をもつNOレベルが低下したため、インドメタシンの副作用として粘膜血流が低下⁴⁾する報告と一致した。しかし、Shay (幽門結紮) 胃潰瘍病態モデルに観察された障害部位における銅の異常蓄積は、今回のインドメタシンによる障害モデルではみられなかった (データ省略)。

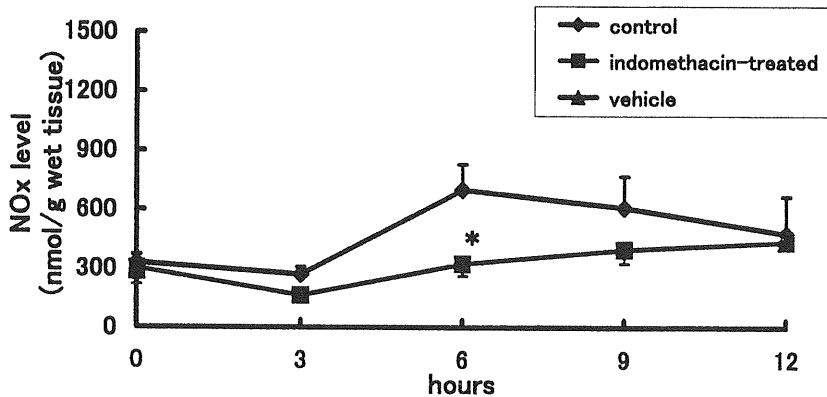


Fig. 2 Changes of NOx levels in the corpus and antrum after the administration of indomethacin;

* $P < 0.005$ against the control Each point represents the mean \pm SD ($n = 3$). control; Rats were fast for 48 hrs and withdraw water for 6 hrs before administration of saline vehicle; Rats were non-pretreated before administration of saline.

以上の結果から、インドメタシンにより誘導される胃粘膜損傷の発生機構として、以下のような2段階の過程を推察した。すなわち、インドメタシン投与により活性酸素種が発生し、一方、胃粘膜保護作用をもつNOが減少するため、この相乗的効果によって初期障害が発生したところに、分泌される胃酸やペプシンなどの攻撃因子によりさらに悪化すると考えた。この推察は、損傷度 (傷の長さ) がインドメタシン投与6時間後より12時間後まで経時的に増大したことから支持される (データ省略)。

文 献

- 1) 竹内孝治：インドメタシン誘起胃粘膜損傷の発生機序－胃運動および内因性プロスタグランジンの役割，消化性潰瘍－．基礎と臨床8：167-177, 1989
- 2) 桜井 弘，福丸克弥，澤田崇，西野則久，川崎真徳，佐野由幸，増山伸幸：ラット胃粘膜損傷組織中に異常蓄積した銅の検出と定量．*Biomed. Res. Trace Elements* 7(3)：45-46, 1996
- 3) K. Kikugawa, T. Kojima, S. Yamaki, and H. Kosugi：Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem.* 202：249-255, 1992
- 4) S. Kato, T. Hirata and K. Takeuchi：Nitric oxide, prostaglandin and sensory neurons in gastric mucosal blood flow response during acid secretion in rats. *Gen. Pharmacol.* 28：513-519, 1997