

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 塚本 篤士

本論文における一連の研究は、犬における胃運動障害の病態への関連性を明らかにするとともに、モサプリドの臨床的有用性を提示することを目的とするものである。

第1章：超音波診断装置による犬の胃運動測定系の確立

犬における臨床的に応用可能な胃運動測定系を確立した。健常犬において超音波診断装置を用い、胃運動の指標である Motility Index を計測した。Motility Index の最適な計測点を評価した上で、従来の胃運動検査である ^{13}C オクタンサン呼気試験との相関を確認した。さらにアトロピン誘発性胃運動低下モデルを用いた胃運動変化検出精度の検討では、全個体においてアトロピン誘発胃運動低下が検出された。本章における研究は、超音波診断装置による新規胃運動測定系の妥当性を示すものであり、獣医臨床現場における胃運動障害評価ツールとしての応用が期待される。

第2章：健常犬におけるモサプリドの胃運動促進効果

本章では、犬におけるモサプリドの胃運動促進用量を評価検討した。モサプリド単回投与による胃前庭部運動促進効果を検討した結果、 $0.75 \sim 2 \text{ mg/kg}$ の範囲において用量依存性の胃前庭部運動促進作用を認めた。高栄養食負荷胃排出遅延モデルを用いた胃排出改善効果の検討では、モサプリドが有意な固形食胃排出促進効果を有することが明らかとなった。本章における検討から、犬におけるモサプリドの有効用量が明らかとなった。

第3章：薬剤誘発性消化器毒性への胃運動障害の関与およびモサプリドの臨床的有用性の検討

本章では、消化器系副作用が臨床上問題となるビンクリスチンおよびプレドニゾロンの消化器毒性の病態を検討し、さらにモサプリドの臨床的有用性を検討した。

ビンクリスチンの消化器毒性に対する胃運動障害の関与を検討し、それに対するモサプリドの併用効果を検討した。その結果、ビンクリスチン投与により可逆性の胃前庭部運動障害が引き起こされることが明らかとなった。モサプリド併用時には胃運動低下は認められず、さらに消化器系副作用の発現頻度は顕著に減少した。本研究より、ビンクリスチンの消化器毒性に対する胃運動障害の関与が示された。モサプリドの併用は、ビンクリスチンの消化器毒性の管理において有用であると考えられた。

近年モサプリドは、胃潰瘍予防効果を有することがラットにおいて報告されており、抗潰瘍薬としての臨床応用が期待されている。本研究では、プレドニゾロンの消化器毒性の病態を評価し、さらにモサプリドの併用効果を検討した。プレドニゾロンは多発性糜爛などの顕著な胃粘膜障害を引き起こすと同時に、胃排出障害を引き起こすことが明らかとなった。モサプリド併用時には有意な胃粘膜障害の軽減ならびに胃排出時間の短縮を認め、さらに消化器系副作用の発現頻度の低下を認めた。本研究から、プレドニゾロンの消化器毒性に、胃粘膜障害および胃排出障害が関与することが明らかとなった。モサプリドは胃排出促進作用のみならず胃潰瘍予防効果を有し、消化器症状の緩和に有効であると考えられた。

第4章：モサプリドの炎症性サイトカイン抑制効果

炎症性サイトカイン発現に対するモサプリドの直接的な効果について、犬初代培養マクロファージを用いて検討した結果、モサプリド添加により、TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインの発現が抑制されることが明らかとなった。しかしこの発現抑制効果は5-HT₄受容体アンタゴニストによって拮抗されなかった。本章における検討より、作用機序は明らかでないものの、モサプリドが直接的に炎症性サイトカイン発現を抑制することが示された。

本論文では、犬における胃運動障害の病態を明らかにするとともに、モサプリドの臨床的有用性を示した。第一章で樹立した胃運動測定系は、獣医臨床現場における胃運動障害評価ツールとして有用であり、さらに今後の消化管運動研究の進展に寄与するものと考えられる。第2章以下では、これまで獣医療で明らかにされていなかった胃運動障害の病態を検討すると同時に、モサプリドの臨床的有用性を検討した。その結果、モサプリドは上部消化管に対して一定の運動機能改善効果を示すこと、作用機序は不明ながら抗潰瘍、抗炎症作用を有することを明らかとした。本論文の研究から得られた知見は、胃運動障害に対する有効な評価法および治療法を提供し、獣医療における上部消化器症状の管理の向上に寄与するものである。さらにモサプリドの胃潰瘍予防効果、抗炎症効果について、今後の新たな展開を期待できる基盤を構築するものであり、獣医療のみならず、人医療におけるモサプリドの新規臨床応用を提示するものであると考えられる。

本申請論文を審査した結果、審査委員一同博士（獣医学）の学位を授与するに値すると判断した。