私の研究40年の回顧と提言

群馬大学名誉教授　元・生体調節研究所長
伊　藤　　漸

ご紹介をいただきました群馬大学の伊藤でございます．本日は，50年に一度という又とない機会を与えていただきまして大変ありがとうございました．今日は「私の研究40年の回顧と提言」ということで，お話をさせて頂きたいと思います．

最初にお見せしたいのは，私の恩師であります石原恵三先生であります（図1）．石原先生は群馬大学医学部第一外科教授を30年間ほど勤められ，その後，群馬大学の学長を勤められましたが，誤診や手術の失敗のほとんどない先生でございました．先生が定年になられた時に，私ども弟子は先生の定年後の再就職をいろいろと心配いたし，お世話を申し上げたのですが，「定年というのは人生のけじめである」といわれ，我々の申し出を頑としてお聞き入れにならず，定年後は一切の公職を辞退されました．そうした折に先生は「君たちに言っておくが，第一線を退いたものが物欲しげな顔をして，学会あたりをウロウロするなかれ」といわれました．私はこの教えをずっと胸に抱いておりますが，本日はこの先生の教えを破りまして，一言二言申し上げたいと思います．

図2は私たちの主な研究成果をまとめたものです．先ず，慢性植込型センサーを開発いたしまして，イヌ消化管運動の実態を示したということです．特に空腹期の胃運動の発現機構について調べ，この運動が十二指腸粘膜から分泌されるモチリンという活性ペプチドによって調節されていることと，消化管運動が食後期と空腹期では明確に違うことを示しました．空腹期は単に消化・吸収が終って消化管が休んでいる状態ではなく，次の摂食に対する準備を着々と行っている時期であり，こうした活動は胃などの消化管のみならず他の臓器にもそうした機能があること，更にモチリンの特異的アゴニストであるエリスロマイシンを発見したということで，これはモテライドの創製に繋がりました．

以下，代表的スライドを数枚用いて私たちの研究成果について説明したいと思います．図3はイヌの摂食前後の消化管運動です．摂食の前

慢性植込型センサーの開発によるイヌ消化管収縮運動の実態の提示
特に食後期と空腹期の明確な相違
空腹期の胃収縮運動の発現機構の解明
モチリンの生理活性の発見
空腹期の臓器相関（胆汁濃縮機構の解明など）
モチリンの消化管以外での作用
モチリンの特異的アゴニスト、エリスロマイシンの発見とモチライドの創製

図2.　私たちの主な研究成果

図1.　恩師・石原恵三先生
（元群馬大学・第一外科教授，群馬大学長）

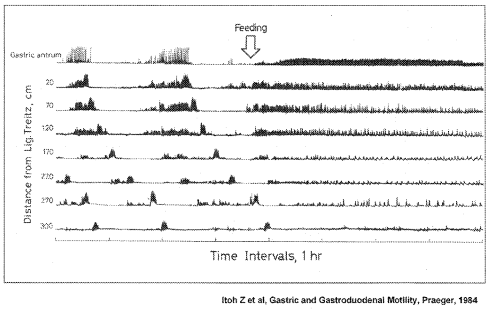
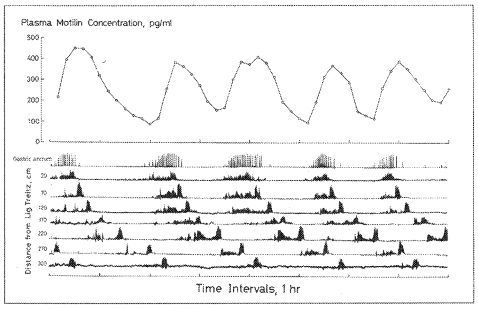


図3.　イヌにおける摂食前後の消化管収縮運動

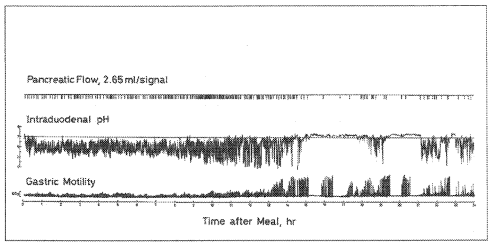
後で収縮のパターンが全く違うことがわかります．しかも，実に精妙にコントロールされている．昔から真善美という言葉がありますが，まさに真実であり，じつに美しい，こうした波形を見るたびに感動した覚えがございます．図4は，空腹期の胃運動が血液中のモチリンによって制御されていることを示す実験結果です．

図5は臓器相関について示したもので，イヌに1日1回食事を与えて，次の食事までの24時間の膵液分泌量，十二指腸起始部のpH，胃前庭部の収縮等の変化を表示したものであります．後半に典型的な空腹期収縮が起こりますが，pHが中性よりややアルカリ性になる頃からが本当の空腹期で，以後定期的に収縮運動が起こります．しかしその間に胃酸分泌が起こり，pHが酸性になると，胃活動は典型的なphase 3にはなりません．この点は後ほどふれますので記憶しておいていただきたいと思います．図6は，上段が胆嚢内の胆汁のNaおよびビリルビンの濃度の変化，中段がモチリン濃度の変化，下段が胃前庭部それから十二指腸，胆嚢の収縮の変化を示します．図からわかりますように，空腹期においても胆嚢が胃のphase 3と同期して収縮運動を起こします．この活動は胆嚢内の胆汁濃縮に深く関係するということがわかりました．図7は，マイクログラムレベルのエリスロマイシンを投与したときの消化管運動の変化を現しています．エリスロマイシンは抗生剤として用いられてきましたが，抗生剤としての薬効用量はミリグラムレベルの濃度ですが，その千分の一程度の薄い濃度で，モチリンと同じような収縮運動が消化管に起こることがわかります．さらにヒトの胃平滑筋を用いてモチリンの結合実験をしてみますと，図8にありますように，エリスロマイシンがモチリンの非ペプチド性アゴニストであることがわかりました．図9はモチリンが食後期において強力な胃排出能をもっていることを示した実験結果で，何も処理しないときの胃排出曲線に比べ，あらかじめ α_2-アド



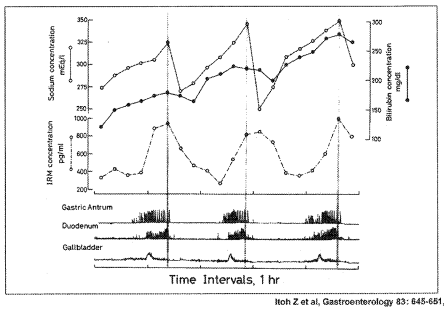
Itoh Z et al, Scand J Gastroent 18: Suppl 82: 121-134, 1982

図4.　空腹期のイヌ血中モチリン濃度の変化と消化管収縮運動の関係



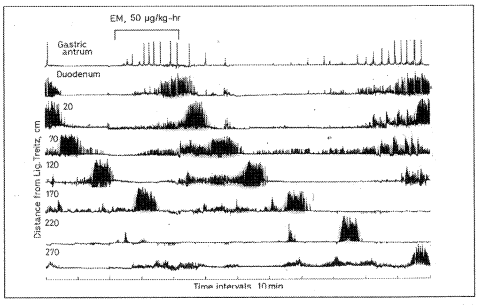
Itoh Z et al, Am J Physiol 241: G98-103, 1981

図5.　イヌにおける摂食後24時間にわたる膵外分泌量，十二指腸内pH，胃前庭部収縮運動の変化



Itoh Z et al, Gastroenterology 83: 645-651, 1982

図6.　イヌにおける空腹期の胆汁濃度，血中モチリン濃度，胃十二指腸運動，及び胆嚢の収縮運動の変化

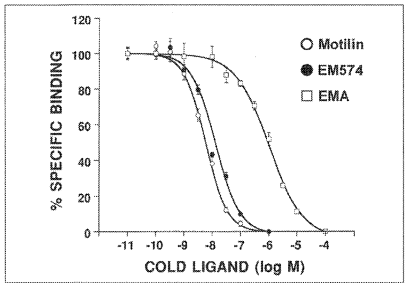


Itoh Z et al, Am J Physiol. 248: G320-325, 1985

図7.　エリスロマイシンの静脈内持続投与による消化管収縮運動に対する作用

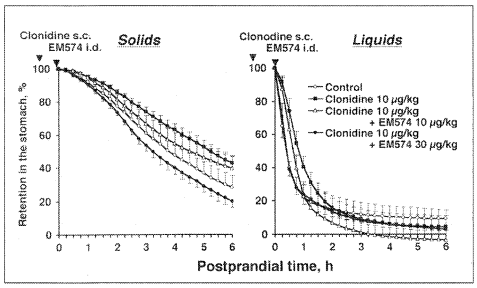
レナリン作動薬であるクロニジンを投与しておきますと，アセチルコリンの放出が抑制されるので胃排出速度が遅くなります．エリスロマイシン誘導体のEM574を10マイクログラムあるいは30マイクログラム投与しますと，胃排出速度は次第に早くなり，30マイクログラムですでに対照値よりも早くなることを示しています．こうした実験結果に基づきまして，ベルギーの高名なVantrappenらは糖尿病によって胃排出が悪くなるdiabetic gastroparesisに対してエリスロマイシンが非常に良く効くことをNew England Journal of Medicineに発表いたしました(Janssensら，1990)．これは非常に発行部数の多いジャーナルでありますから，たちまちdiabetic gastroparesisに対してtherapeutic valueが非常にあるということが世界中に広まりました．エリスロマイシンはgastric emptyingを良くするということは，その後多くの人たちによって報告されました．最後のとどめを刺したのがこの論文です（Talleyら，2000)．これはシカゴのアボット社が開発しましたモチライトの一種であるABT-229の効果を，functional dyspepsiaの患者600名あまりについて，あらかじめgastric emptyingを調べた後に，このABT-229の効果を調べたものです．その結果，確かにgastric emptyingは良くなったが，ABT-229はプラセボに比べて全く価値がない，つまり症状の改善には全く役立たなかった，というnegativeな結果を報告いたしました．結果はnegativeでしたが，この報告は非常に意味がありまして，functional dyspepsiaの病態のpathogenesisの一端を明らかにした非常に示唆に富む報告であったと思います．

先ほど，胃内が酸性だと空腹期収縮が起こらないと申し上げましたが，図10に示しますのは，迷走神経支配のないHeidenhain Pouchの収縮運動と，迷走神経支配のあるPavlov Pouchの収縮運動の比較であります．ヒスタミンを投与して胃内を酸性にしますと，外からモチリンを投与しても，迷走神経支配のあるところは絶対にphase 3が起こらないけれども，Heidenhain Pouchは迷走神経支配がありませんので，このように収縮運動が起こります．実際に臨床での成績をみてみますと，図11に示すのは41歳の十二指腸潰瘍の患者ですが，12時間以上絶食状態にあるときに胃内のpHをはかりますと，ほとんど1です．そういう低いpHの内容物が十二指腸へ出るので，盛んに中和反応が起こります．胃では典型的なphase 3が起



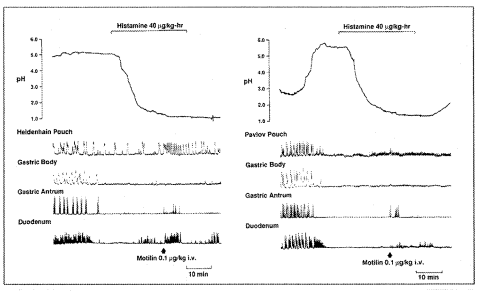
Satoh M et al, J Pharmacol Exp Ther 271: 574-579, 1994

図8.　ヒト胃平滑筋におけるヨード化モチリン結合に対するモチリン，EMA及びEM574による抑制



Tanaka T et al, J Pharmacol Expt Ther 287: 712-719, 1998

図9.　Clonidine（α_2 adrenergic receptor agonist）によるイヌ胃排出抑制に対するEM574の回復作用



Yamamoto O et al, Gastroenterology 106: 1533-1541, 1994

図10.　胃前庭部の酸性化による胃における空腹期収縮の抑制
迷走・迷走反射による抑制

こっていないのですが，しかし血中のモチリンを測りますと，このように高くなったり低くなったりする変化がみられます．このときファモチジンという強力な胃酸分泌抑制剤を投与いたしまして，胃酸分泌を止めます．そうすると，それまで溜まっていた酸性胃内容が徐々に排出されて，ここで中性になると，見事なphase 3が起こりまして，消化管内の掃除が開始されます．つまり，高酸症はH2 receptor antagonistの作用によって潰瘍は治りますが，その陰にはこうした掃除がうまくいくことが必要で，実際この患者はこの時に非常に胃がすっきりしていると申しました．

以上のような成果は多くの国際学会でも報告しました．例えば図12はMayo Clinicの Dr. Charles Codeですが，彼は消化管運動の分野では雲の上の人のような存在でしたが，私がこのエリスロマイシンの報告をしたときには，ポスターのまえに来ていろいろ質問をして下さいました．最後に“incledible”と言ってポスターの前を去られた，そんな記憶がございます．まあ，Code先生の評価は別といたしまして，国際的な評価について申し上げますと，私が定年退職を迎えた1997年に，アメリカのS. Sarna，J. Wood，フランスのL. Buenoの3人が発起人となりまして，私の退職を記念して，神戸でThree Decades of Advances in Gastrointestinal Motilityというシンポジウムを催してくれました．私の生涯忘れえぬ最も有難い名誉ある出来事でございました．その2年後にアメリカのR. Castellから電話がありまして，お前に褒美をやるから出て来い，ということでアメリカ消化器病学会のMasters Awardsを頂きました．図13が神戸のときの集合写真です．多くの第一線で活躍しておられる内外の先生方が，わざわざこの会のために神戸にお出でくださいま

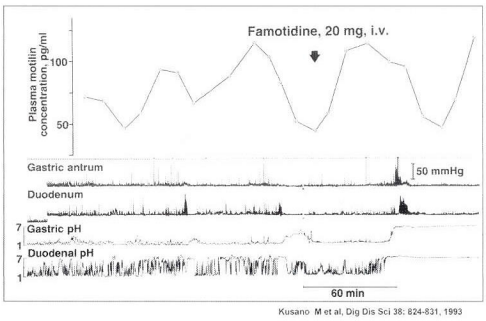


図11.　十二指腸潰瘍患者（41歳，男）における血中モチリン濃度，胃十二指腸運動とpHの変化に対するファモチジンの作用

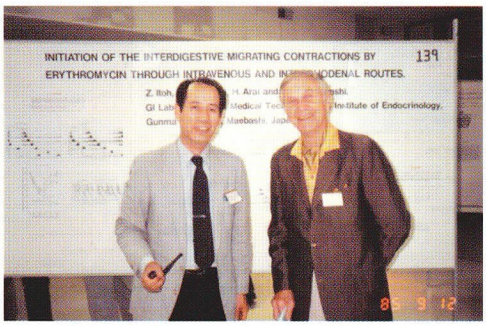


図12.　9th International Symposium on GI Motility, Sept. 12, 1985, Rochester

図13.　Three Decades of Advances in Gastrointestinal Motility
April 8, 1997, Portpia Hotel, Kobe, Japan

図14.　1999 AGA Masters Awards in Gastroenterology
May 19, 1999, Orlando, Florida

した．感謝感激です．図14がAGAの授賞式のときの写真で，初めてタキシードを着ました．外国の写真が出ましたので，図15をお目にかけますが，これは2年前に自治医大の菅野先生が国際活性ペプチドシンポジウムを日本でおやりになって，そのMemorial Lectureに私が引っ張り出されました．渋々出て行きましたが，そのときの写真です．VIPのS. Said，CCKのJ. Rehfeld, pancreasのW. Go, motilinのZ. Itohです．なぜこれを出したかと言うと，この3人とも年齢はほぼ私と同じですが，まだ現役のバリバリです．私だけが群馬の田舎で孤独に毎日を送っておる．科学立国とか科学技術立国とか盛んに日本の政府は言いますが，日本はこんなことでは科学立国は成り立たない，60歳や65歳で定年を迎えた人たちで，有能な人はたくさんいる．私が出来るかどうかは別として，そういう人たちの能力を活用すべきです．国民健康保険は75歳で線引しましたが，なにも学問の世界で線を引く必要は絶対にないと思います．

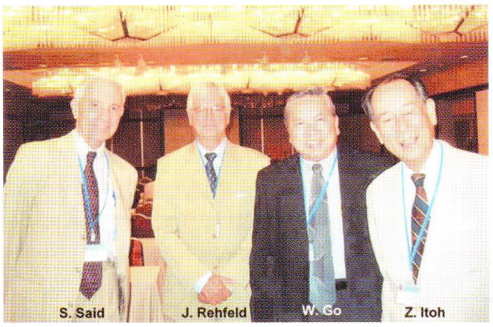


図15.　Invited Speakers of Memorial Lecture The 16th International Symposium on Regulatory Peptide.　August 30, 2006

大井　実先生ご略歴

Oi, M., J. Gastroent. 30: 122-127, 1995 より

Date of Birth: May 27, 1906
Place of Birth: Tsuruoka, Yamagata Prefecture, Japan

Medical School
1927–1931　University of Tokyo School of Medicine Postgraduate Course
1931–1937　First Department of Surgery, University of Tokyo

Professorships
1937–1941　Toho University School of Medicine
1941–1947　Kumamoto University School of Medicine
1947–1969　Jikei University School of Medicine
1969–　Honorary Professor, Jikei University School of Medicine

Hospital Directorships
1969–1978　Tokyo Kosei Nenkin Hospital
1978–　Honorary Director, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

Society Membership
1965　65th President of the Japan Surgical Society
1982–　Honorary President of the Japan Surgical Society
1992　Honorary President of the Japanese Society for Clinical Surgery
1976–　Honorary Member of the Japanese Society of Gastroenterology

図16.

日本平滑筋学会に戻ります．図16にありますのは大井実先生です．私は，大井先生にはいろいろお世話になりました．私は，大井先生は日本平滑筋学会の精神的な支柱であった，と信じております．例えば，白鳥教授がかつて奈良で学会をおやりになったときに，学生運動の連中が押しかけて，学会開催を妨害しようとしたことがあります．そのときの大井先生の学会に対する信念は，まことに立派でした．学生はサッと退散いたしました．大井先生にはいろいろとお叱りも受けました．「伊藤君，君はちょっと頭が高いですよ」「やあ伊藤君，宿題を差し上げます．Magen Strasseというのは，何ゆえ小湾側にのみ出来るのか？　つぎの学会までに回答をしてください」．

あるとき，大井先生から新聞が送られてきました．それは2002年10月3日の朝日新聞で，そこには，私が所長をしておりました群馬大学生体調節研究所がCenter of Excellence（COE）に選ばれたことが載っておりました．その新聞には，お手紙がついておりました．大井先生のお祝辞です．「さて，同封の新聞はすでに御高覧のことと思いますので，当方からわざわざ送ったりする筋合いのものではないのですが，うれしさのあまり送らずにはおられない状態です．」とあり，最後に，私の恩師の石原恵三先生と大井先生とは青山外科の同門でございましたが，「石原先生が生きておられればなあ」，とありました．泣かせますね．「当方はまだ，よたよたながら96歳，おかげさまです」とあります．出来れば私も大井先生のようになりたいのですが，まだ20年ありますから，どうでしょう，しかしそこまで生きられるかどうか．

いままでお話しましたような研究は「かかあ天下と空っ風」で有名な群馬県前橋市にありますこの群馬大学で行いました．いま思いますとやはりこの慢性植込型センサーを作ったことが，今日があることに繋がっていると思っております．図17に一覧表にさせていただきましたが，このようにいろんな方々に支えていただきました．今日は自画自賛でなくて，すでにお話

相澤　勇	草野　元康	園部　光一	樋渡　克俊
阿部　次男	小山　晴子	高橋　逸夫	別当　有光
家崎　桂吾	坂井　貴文	高柳　隆一	本多　隆一
一色　重雄	佐藤　稔	竹内　真人	松永　勇吾
稲富　信博	財　裕明	田中　俊行	水沢　富美江
伊藤　邦雄	塩谷　真一	田部　三男治	水本　明良
乾　明夫	柴　義博	田村　達也	村松　誠司
伊吹　令二	柴田　近	唐原　和秀	持木　彫人
大島　喜八	下田　洋子	友政　剛	柳田　恵子
上木　茂	鈴木　榮太郎	中島　政美	山田　拓郎
遠藤　特一	鈴木　知明	中屋　光雄	山本　修
大村　智	鈴木　秀樹	根岸　健	吉田　直之
河村　修	関口　利和	芳賀　紀祐	

図17.　私の研究を支えてくれた人々(敬称略，あいうえお順)

若い人たちに対する私の提言

広範な(浅くても良い)正しい知識の習得

自己の確立に基づく批判精神の養成

ヒトの病態生理解明に向けた個体生理学の実践

群馬大学・名誉教授
伊　藤　　漸

図18.

申し上げたように国際的な評価を頂きましたので，若い人達に次のように申し上げたい（図18)．先ず，正しい知識を習得すべきです，すくなくとも消化器に関する一般的な生理学の知識は，ちゃんと持った上で学会に出席すべきです．教科書に書いてあるようなことをあれこれ議論することは時間の無駄です．そういうことに基づいて，やはり実験をきちっとやって，先ず自分を確立すべきである．その上に立った批判精神，健全な批判精神を持つべきです．特にこのグローバルな世界において，何がなんだかわからないようなことを言っているようでは，とても日本は勝てないと信じています．最後に，最近とみに少なくなりました個体生理学の重要性を強調して，私の責を終えたいと思います．

ご清聴いただきましてありがとうございました．

文　献

Janssens, J., Peeters, T.L., Vantrappen, G., Tack, J., Urbain, J.L., De Roo, M., Muls, E. and Bouillon, R. (1990). Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *New Engl. J. Med.* **322**: 1028-1031.

Talley, N.J., Verlinden, M., Snape, W., Beker, J.A., Ducrotte, P., Dettmer, A., Brinkhoff, H., Eaker, E., Ohning, G., Miner, P.B., Mathias, J.R., Fumagalli, I., Staessen, D. and Mack, R.J. (2000). Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **14**: 1653-1661.