

氏名・(本籍)	中 島 滋 美 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士 (論) 第224号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成9年12月25日
学位論文題目	Roles and kinetics of mast cells in gastritis and peptic ulcer (胃炎と胃潰瘍におけるマスト細胞の役割と動態)
審査委員	主査 教授 瀬 戸 昭 副査 教授 服 部 隆 則 副査 教授 馬 場 忠 雄

論文内容の要旨

【目 的】

マスト細胞は炎症の発現とその後の進展・修復において重要な役割を演じることが知られているが、胃におけるマスト細胞の役割や動態はよくわかっていない。そこで申請者らは、ヘリコバクター・ピロリ(Hp)感染および非感染胃炎におけるヒト胃粘膜内マスト細胞を病理組織学的に観察し、胃炎におけるマスト細胞の関与とその役割を検討した。また、ラット酢酸胃潰瘍モデルを用いてマスト細胞の動態を観察した。

【方 法】

1. Hp感染および非感染胃炎におけるマスト細胞

対象として (1)Hp陰性健常者13例 (うち9例は正常、4例は慢性非活動性胃炎)、(2)Hp陰性非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) 誘発胃炎7例、(3)Hp陽性慢性活動性胃炎11例、(4)Hp陽性消化性潰瘍6例の計37例を光顕的観察に用いた。また電顕的観察には(1)Hp陰性者4例 (内視鏡的正常2例、除菌治癒した消化性潰瘍2例)、(2)Hp陽性の消化性潰瘍4例の計8例を用いた。材料は内視鏡的に胃から採取したジャンボ生検組織を用いた。光顕的観察には緩衝ホルマリン固定後パラフィン包埋した組織切片を用い、Hp感染の有無と炎症の判定にはGenta染色を、マスト細胞の観察には抗マスト細胞トリプターゼ抗体を用いた免疫組織化学的染色を施した。また消化性潰瘍の6例にはHp除菌後の経過観察をした。電顕ではマスト細胞の脱顆粒を観察した。

2. 胃マスト細胞の動態

ウィスター系雄性ラット49匹を研究対象とし、うち41匹に岡部らの方法により酢酸処理を施し、経時的に胃を摘出して病理組織学的検討を加えた。胃の摘出前にBromodeoxyuridine (BrdU) の単回投与を行い、S期にある細胞を標識した。標識されたマスト細胞の同定にはpH1.0アルシャンブルー (AB) 染色と抗BrdU抗体による免疫組織化学的染色の重染色を行った。酢酸処理部位とその周辺部でマスト細胞の動態を観察した。

【結 果】

1. ヒト胃粘膜内マスト細胞

正常群の胃粘膜のマスト細胞はおもに粘膜固有層に分布していたが、上皮間にもマスト細胞の浸潤がわずかに認められた。胃底腺領域と幽門腺領域では有意差がなかった。胃炎群では胃粘膜内マスト細胞の密度はすべての胃炎群と消化性潰瘍群で正常群に比べ2～3倍増加していた。上皮間に浸潤したマスト細胞もNSAIDs胃炎を除いてすべての群で正常群よりも胃底腺領域で4～6倍、幽門線領域で5～9倍増加していた。消化性潰瘍群においては幽門腺領域で胃炎群より有意にマスト細胞の密度が上昇していた。マスト細胞の浸潤は多核白血球および単核白血球の浸潤の強さと有意に相関していた。消化性潰瘍ではHpの除菌後マスト細胞の密度は除菌前に比べて有意に減少した。電顕的観察ではHp陰性例の胃粘膜内マスト細胞のほとんどは非脱顆粒の状態であったが、Hp陽性の胃粘膜ではすべてのマスト細胞で脱顆粒の所見を認めた。

2. 胃マスト細胞の動態

ラットの胃粘膜内マスト細胞は酢酸処理後2および24時間で一時減少したが、4～50日目までの間に急激に増加し無処置群の3.2倍に達した。酢酸処理後10～30日にはS期のマスト細胞が有意に増加した。

【考 察】

ヒトの胃のマスト細胞に関する報告はほとんどなく、あったとしてもフォルムアルデヒド固定を用いており、フォルムアルデヒド感受性の粘膜型マスト細胞の検討には信頼性に欠けるものとなっていた。今回申請者らは抗ヒトマスト細胞トリプターゼ抗体を用い、フォルムアルデヒド固定組織中の粘膜内マスト細胞の描出に成功した。この方法により、申請者らは、胃粘膜固有層および上皮間のマスト細胞がHp感染の有無に関わらず胃炎では増加していることを見いだした。さらにHpに感染した消化性潰瘍では他の胃炎群より有意のマスト細胞の増加を認め、この増加がHpの除菌により有意に減少することを見だし、マスト細胞が胃粘膜局所の炎症反応とくにHp感染消化性潰瘍において強く関与していることが示唆された。電顕では胃粘膜内マスト細胞がHp感染消化性潰瘍で脱顆粒を起こしている像が見られ、増加したマスト細胞が粘膜内で活性化していることが示唆された。今回組織化学的に同定したトリプターゼは好中球の走化性因子の1つであるが、このほかにも腫瘍壊死因子、血小板活性化因子もマスト細胞から放出されると考えられており、今回申請者らの研究でマスト細胞と好中球の浸潤に相関が示されたことより、マスト細胞がHpに感染した胃粘膜内の好中球浸潤を促進している可能性が示唆された。同様に単核白血球に関しても、マスト細胞から放出されたサイトカインが単核白血球の浸潤を促している可能性が考えられた。また、逆に炎症細胞からあるいはマスト細胞自身から放出されたサイトカインがマスト細胞の浸潤を引き起こしている可能性もあり、胃粘膜内の炎症における複雑な相互作用が考えられた。マスト細胞の増加のメカニズムに関してはマスト細胞走化因子とマスト細胞増殖因子の存在が考えられるが、申請者らが行った胃マスト細胞の動態の研究からマスト細胞自身が粘膜局所で分裂増殖する能力をもつことが証明され、胃粘膜内でマスト細胞増殖因子が存在することが示唆された。マスト細胞はさまざまな炎症修飾因子を放出するだけでなく、胃酸分泌や組織の修復を促進すると考えられており、胃炎や消化性潰瘍の発生と治癒に胃マスト細胞が関与している可能性が考えられた。

【結 語】

マスト細胞が、胃炎とHp感染消化性潰瘍の胃粘膜内で有意に増加し、炎症性細胞の浸潤とも有意に相関していること、および脱顆粒を起こして活性化していることから、マスト細胞が胃炎とHp感染消化性潰瘍の病理に関与していることが示唆された。また、マスト細胞が胃粘膜局所で分裂増殖することが証明され、胃粘膜内でマスト細胞増殖因子が存在する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

マスト細胞は炎症の発現とその後の進展・修復において重要な役割を演じることが知られているが、胃における機能や動態はよくわかっていない。本研究ではヒトの胃の生検材料を用いて胃炎と胃潰瘍における胃粘膜内マスト細胞の密度と形態を調べるとともに、ラットの実験潰瘍モデルを用いてその動態を観察し、胃粘膜におけるマスト細胞の役割を考察したものである。その結果、(1)マスト細胞の密度は、胃炎と消化性潰瘍では正常に比べ有意に増加しており、また多核白血球と単核球の浸潤程度と有意に相関していた。*Helicobacter pylori* (Hp) 感染消化性潰瘍の胃粘膜では除菌治療後にマスト細胞の密度が有意に低下し、マスト細胞はHpの感染による炎症性細胞浸潤の変化に伴い増減したと考えられた。(2)電顕的観察では、ヒト正常胃粘膜とHpを除菌治療した胃粘膜のマスト細胞に脱顆粒の所見を認めなかったのに対し、Hp感染慢性活動性胃炎ではマスト細胞に脱顆粒の所見が認められ、Hp感染慢性活動性胃炎ではマスト細胞は数が増えているだけでなく、刺激された状態にあると考えられた。(3)ラットの酢酸誘発胃潰瘍モデルの実験では、潰瘍辺縁粘膜と再生上皮内で潰瘍治癒に伴いマスト細胞の密度が有意に上昇した。マスト細胞の増加に

に伴いS期のマスト細胞の割合が増加していたことより、マスト細胞が胃粘膜局所で分裂増殖することが示された。

本研究は、胃炎と胃潰瘍の胃粘膜でマスト細胞が分裂して増加し、粘膜内の炎症を修飾し、潰瘍治癒や胃分泌などに関与している可能性を指摘したもので、博士（医学）の学位を授与するに値すると評価された。