氏　名（本籍）	岡内　博（滋賀県）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士 第４８１号
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学位授与年月日	平成１６年　９月　８日
学位論文題目	Immunocytochemical localization of monoamine oxidase type B in enterochromaffin-like cells of rat oxyntic mucosa （ラット胃底腺領域におけるＢ型モノアミン酸化酵素の局在）
審査委員	主査　教授　岡村富夫
	副査　教授　松浦　博
	副査　教授　大久保岩男

別紙様式3

論文内容要旨

*整理番号	484	氏名（ふりがな）	岡内 博（おかうち ひろし）
学位論文題目	Immunocytochemical localization of monoamine oxidase type B in enterochromaffin-like cells of rat oxyntic mucosa (ラット胃底腺領域におけるB型モノアミン酸化酵素の局在)		

【目的】モノアミン酸化酵素（MAO）はモノアミンの酸化的脱アミノ反応を触媒し、その基質特異性と阻害剤感受性の違いによりA型（MAOA）とB型（MAOB）の2つのタイプに分類される。中枢神経系においてはその局在、機能等MAOの研究は多く成されてきたが、末梢器官に関してはMAO活性が存在することは報告されているが、その細胞レベルや細胞下レベルの局在は明らかにされていない。今回我々は、中枢神経系において、ヒスタミンニューロンが豊富な視床下部のヒスタミン代謝に関与していると考えられているMAOBが、末梢器官において、胃酸分泌に関わる胃底腺領域のヒスタミンの代謝と関与するのかという疑問に対し組織学的アプローチを試みた。

【方法】免疫組織化学染色法：体重180-200gの雄性Sprague-Dawelyラットを麻酔下にパラフォルムアルデヒドで灌流固定した。胃を摘出しさらに同液にて浸漬固定した。固定した胃の胃体部の厚さ30μmの切片を作成した。アビヂン－ビオチン－ペルオキシダーゼ複合体法を用い一次抗体としてウサギ抗MAOB抗体、色素としてヂアミノベンジヂンを使用し染色、光学顕微鏡で観察した。また上記切片を用い抗ヒスチジン脱炭素酵素（HDC）抗体と抗MAOB抗体を用いた蛍光抗体二重染色法を行った。

免疫電子顕微鏡観察法：上記ラットを麻酔下に、パラフォルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、およびピクリン酸の混液で灌流固定した。摘出した胃をパラフォルムアルデヒドとピクリン酸の混液で浸漬固定、胃体部の厚さ50μmの切片を作成した。上記と同様抗MAOB抗体を用い染色後、切片を酸化オスミウムで処理し脱水の後、エポンで包埋した。この超薄切片を作成し、酢酸ウランと鉛の染色液で処理した後、透過型電子顕微鏡で観察した。

【結果】光学顕微鏡下において、MAOB免疫反応産物を有する細胞は胃底腺粘膜の基底膜側1／2から1／3の領域に認められた。また蛍光抗体二重染色法においてMAOB陽性細胞のそのほとんどがHDC陽性であった。電子顕微鏡下においてはMAOB免疫反応産物はelectron-dense granulesとelectron-lucent vesiclesを有する細胞のミトコンドリア外膜上およびその周囲に存在した。

【考察】上記結果より、ラット胃底腺粘膜においてMAOB免疫反応産物を有する細胞の特徴はenterochromaffin-like (ECL) 細胞のそれと一致する。すなわち、ECL細胞にMAOBが存在することがこの研究で証明されたのである。ECL細胞はガストリンに反応し、ヒスタミンを合成、分泌する。このECL細胞から分泌されたヒスタミン

（備考）1．論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2．※印の欄には記入しないこと。

（続　紙）

は壁細胞に働き胃酸分泌を促進させる。しかしながらこのあとヒスタミンがどのように不活化されるかに関しては明確にはわかっていない。ヒスタミンの不活化に関しては生化学的に２つの分解経路があげられている。すなわちジアミン酸化酵素（DAO）を主とする経路とヒスタミンメチル転移酵素（HMT）とモノアミン酸化酵素を主とする経路の２つである。後者ではヒスタミンはまずHMTによってメチル化され、さらにメチルヒスタミンがMAOBにより酸化的脱アミノ反応を触媒される。DAO活性が胃に存在することは知られているが、その局在は不明である。一方、HMTは免疫組織化学的にモルモットの胃底腺粘膜の表層から基底膜側にかけて存在することがいわれている。よってHMT活性を有するラット胃においてもHMTが胃底腺粘膜に存在する可能性があり、ECL 細胞から分泌され壁細胞に作用したヒスタミンがその後HMTによってメチル化され、さらにECL細胞に存在するMAOBにより触媒される可能性がいえよう。

【結論】ラット胃底腺領域においてECL細胞のミトコンドリア外膜にMAOBが存在し、このMAOBはヒスタミンの代謝に関与している可能性がある。

別紙様式８

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	484	氏名	岡内 博

（学位論文審査の結果の要旨）

モノアミン酸化酵素（MAO）は種々の生理活性アミンの代謝を担う酵素であるが、末梢器官における知見が乏しい。本研究は、中枢神経系においてヒスタミン代謝に関与するMAOBが、胃底腺領域の胃酸分泌に重要な役割を担うヒスタミンの代謝に関与するのかという疑問に対し、免疫組織化学的アプローチを試みたものである。

その結果、ラット胃底腺粘膜をMAOB抗体で染色した光学顕微鏡観察、電子顕微鏡観察、およびMAOB抗体とヒスタミン合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素抗体との蛍光抗体二重染色法などにより、MAOBがエンテロクロマフィン様(ECL)細胞のミトコンドリア外膜に存在することを明らかにした。

このように本論文は、MAOBがECL細胞に存在することを初めて明らかにするとともに、胃酸分泌に密に関係するヒスタミンの分解にMAOBが関与する可能性を示唆したものであり、博士（医学）の学位授与に値するものと認められる。

（平成16年9月1日）