

氏名(本籍)	こ ばやし ひろ こ 小林裕子(東京都)		
学位の種類	博 士(医 学)		
学位記番号	博 甲 第 2,157 号		
学位授与年月日	平成11年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Fine structural and morphometric studies on gastric parietal cells of peptic ulcer patients after long-term treatment with omeprazole (オメプラゾール長期投与後の消化性潰瘍患者における胃壁細胞の微細構造及び形態計測学的検討)		
主 査	筑波大学教授	理学博士	久 野 節 二
副 査	筑波大学教授	医学博士	深 尾 立
副 査	筑波大学助教授	理学博士	石 井 哲 郎
副 査	筑波大学助教授	薬学博士	幸 田 幸 直
副 査	筑波大学助教授	医学博士	斎 田 幸 久

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

胃壁細胞(以下壁細胞)は胃底腺にあって胃酸を分泌し、管状小胞構造と微絨毛を有する細胞内細管などの特有な膜構造をもつ。これらの構造に存在する $H^+-K^+-ATPase$ (プロトンポンプ)は肥満細胞のhistaminergic刺激などに反応して胃酸を分泌する。壁細胞の膜構造は胃酸分泌に伴って変化し、休止期には多数の管状小胞構造と少数の微絨毛、分泌期には管状小胞構造の減少、細胞内細管とその微絨毛の発達が見られる。近年開発されたbenzimidazole誘導体の1種のおメプラゾールはプロトンポンプ α サブユニットのシステイン残基と共有結合し、胃酸分泌を抑制する。この薬剤は消化性潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の治療薬として汎用されている。その長期投与による壁細胞の微細構造の変化については、管状小胞構造および細胞内細管とその微絨毛の減少がラットで報告されている。今回、ヒトにおいて治療量のおメプラゾールの長期投与を行い、壁細胞の微細構造を解析し、プロトンポンプの動態を考察した。

(対象と方法)

インフォームドコンセントを得た4人の消化性潰瘍患者に治療量おメプラゾール(20mg/日)を8週間経口投与した。投与前後で上部消化管内視鏡検査にて胃体中央大弯側より生検組織を4個採取し、2%グルタルアルデヒド-2%パラホルムアルデヒドで固定後、オスミウム後固定した。アルコール脱水、エボン包埋後、超薄切片を作成し、電顕観察した。さらに、各組織標本あたり壁細胞の6視野を無作為選択し、1症例あたり24視野を撮影した。WEIBELのポイントカウンティング法で、胃壁細胞内小器官の体積率(volume density: $V_v(mm^3/mm^3)$)、表面積率(surface density: $S_v(mm^2/mm^3)$)、及び単位面積あたりの個数率(numerical profile density: $NA(1/mm^2)$)の形態計測を行った。

(結果)

1) 電子顕微鏡的観察: オメプラゾール投与前の酸分泌の休止期とみられる壁細胞では、豊富な管状小胞構造と少数の短い微絨毛の細胞内細管が認められた。分泌期とみられる壁細胞では、少数の管状小胞構造と多数の長い微絨毛の細胞内細管が存在した。投与後8週の壁細胞では、管状小胞構造と細胞内細管の微絨毛が減少した。細胞内には多胞小体やオートファジー小体などのライソゾーム様小体が高頻度で出現したが、細胞変性は認められな

かった。

2)形態計測：投与後，管状小胞構造と細胞内細管の微絨毛のVvとSvは減少し，ライソゾーム様小体のVv，SvおよびNAは増加した。粗面小胞体のVvは有意差はないものの，投与後に増加傾向を示し，ゴルジ体のVvは有意に増加した。

(考察)

H₂レセプター拮抗剤は，ヒスタミンレセプター阻害により胃酸分泌を抑制するが，このとき壁細胞では管状小胞構造が増加し，細胞内細管とその微絨毛が減少する。我々は以前にオメプラゾール投与後のラット胃壁細胞において管状小胞構造および細胞内細管とその微絨毛の減少，ライソゾーム様構造の増加を報告した。今回，ヒト壁細胞においても同様に微細形態が変化することを定量的に証明した。特にライソゾーム様小体，中でもオートファジー小体は顕著に増加した。オメプラゾールは管状小胞構造や細胞内細管微絨毛の形質膜のプロトンポンプと結合し，不活化する。今回の結果は，この結合が不可逆的なために形質膜がライソゾームにより酵素的に分解され，管状小胞構造と細胞内細管微絨毛が激減することを示唆している。この管状小胞構造と微絨毛の間でのプロトンポンプのリサイクルの阻害が，酸分泌抑制の一因かもしれない。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は，臨床症例において実際の治療量と期間でオメプラゾールを投与し，壁細胞に関する詳細な電子顕微鏡学的並びに定量形態学的観察を行うことにより，極めて貴重な臨床的新知見を提示している。この薬剤によるプロトンポンプ阻害と微細形態変化との相関の証明には，直接証拠または更なる傍証を必要とするが，総合的に見て胃壁細胞に対するオメプラゾールの治療効果とその機序に関して今後の進展が期待される優れた研究で，学位論文として高く評価できる。

よって，著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。