

氏名(本籍)	ふるはしまさこ 古橋雅子(茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第901号
学位授与年月日	平成3年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Lysosomal Cysteine Proteinases in Gastro-Duodenal Epithelial Cells (胃, 十二指腸上皮細胞におけるリソゾーム性システインプロテアーゼ) (Dissertation形式)
主査	筑波大学教授 理学博士 坂内四郎
副査	筑波大学教授 医学博士 小田晋
副査	筑波大学教授 医学博士 河野邦雄
副査	筑波大学教授 医学博士 藤木素士
副査	筑波大学助教授 医学博士 小山哲夫

論文の要旨

[目的]

リソゾームの代表的システイン系蛋白分解酵素であるカテプシンB, H, L (それぞれ CB, CH, CL) は, 多くの細胞のリソゾームのみならず内分泌細胞の分泌顆粒にも局在すること, 悪性腫瘍の浸潤, 転移と関連すること, などが明らかとなり, 近年注目されてきている。本研究の第一の目的は, 正常の胃および十二指腸上皮におけるこれら酵素の局在を免疫組織化学的に明らかにすることであり, 第二の目的は, 強力な胃酸分泌抑制剤であるオメプラゾール投与による胃壁細胞の変化を調べることにより, 胃壁細胞におけるリソゾームの役割を推定することである。

[対象および方法]

I. 胃, 十二指腸上皮における CB, CH, CL の局在

材料として Wistar 系成熟雄ラットの胃粘膜 (胃体部および幽門部), および十二指腸粘膜を使用した。顕微鏡的には ABC 法に, 電顕的には金コロイド法に従って免疫染色した。抗体はアフィニティー精製したラビット抗 CB, CH, CL 抗体, および市販のラビット抗ガストリン抗体, 抗 CCK 抗体を用いた。

II. オメプラゾール投与によるラット胃壁細胞の変化

1) Wistar 系成熟雄ラットにオメプラゾール 20mg/kg を 2 週間ないし 5 週間連続皮下投与し, 投与群および対照群の血中ガストリン濃度測定, 壁細胞の形態観測および形態解析, さらに免疫組織化学的

な CB, CH, CL の局在の検討を行った。

2) ^{14}C -オメプラゾールを用いたオートラジオグフィーを行い、壁細胞におけるオメプラゾールの経時的な細胞内分布に関して検討した。

[結果および考察]

I. 胃, 十二指腸上皮における CB, CH, CL の局在

CB は, 十二指腸上皮を構成するほとんど全ての細胞のリソゾームにその局在が認められた。多くの胃粘膜上皮細胞のリソゾームは CH 陽性であるが, 特に胃壁細胞で顕著であった。十二指腸においては CH は間質マクロファージにのみ反応が認められた。胃, 十二指腸上皮における CL 免疫反応性は弱かったが, 間質マクロファージにその局在がみられた。ガストリン細胞および CCK 細胞の分泌顆粒には CH の局在が認められた。

II. オメプラゾール投与によるラット胃壁細胞の変化

1) 血中ガストリン濃度は投与群で対照群の約 2 倍に上昇した。投与群の壁細胞では酸分泌の場である細管小胞構造が著しく減少した。ミトコンドリアも減少したが, 粗面小胞体, リソゾームは増加した。リソゾームの形態は多様化し, 層状の膜成分を含んだ大型のリソゾームが多数認められた。免疫染色では, オメプラゾール投与群は対照群に比し, CB の免疫反応を示す細胞がより広い領域に認められた。

2) ^{14}C -オメプラゾールを示す銀粒子は壁細胞内細管及び細管小胞の膜に認められた。更に, 同粒子はリソゾームにも存在することが確かめられた。

以上より, 正常の胃, 十二指腸上皮における CB, CH, CL の局在には細胞間に heterogeneity が認められた。それはおそらく上皮細胞の特殊分化に伴う現象と思われた。またオメプラゾール投与実験から推察すると, 壁細胞リソゾームは細管小胞の代謝回転に積極的に関与するものと思われた。

審 査 の 要 旨

特異抗体を用いた免疫組織化学的手法により, 胃および十二指腸上皮細胞における CB, CH, CL の局在を初めて明らかにした。これら上皮細胞は存在部位によって機能特性が違ってくるが, CB, CH, CL の分布も細胞の存在部位によって異なることが示された。また, 新しいタイプの胃酸分泌抑制の治験薬であるオメプラゾール投与による胃壁細胞の変化を詳細に調べ, オメプラゾールによって障害された細管小胞構造がリソゾームで積極的に分解されることを示唆する結果を得た。

以上のことは, いずれもリソゾームおよびその蛋白分解酵素の役割を論ずる上で新知見を与えるものであり, さらに新しいタイプの胃酸分泌抑制剤の開発に有用な結果をも含んでいる。これにより本論文は医学博士論文として十分に評価し得ると考える。

よって, 著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。