The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	W／WVマウスに自然発生する慢性胃潰瘍の原因としての胆汁逆流
Author(s)	横山, 正雄
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33514
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【50】

氏名・(本籍)	横山正雄
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5815 号
学位授与の日付	昭和57年10月6日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**W/W^v マウスに自然発生する慢性胃潰瘍の原因としての胆汁逆流**
論文審査委員	(主査) 教授 北村 幸彦 (副査) 教授 北村 旦 教授 松本 圭史

論文内容の要旨

〔目 的〕

ヒトの胃潰瘍は極めて多い疾患であるのにもかかわらず現在までその原因は不明である。その理由の1つは，胃潰瘍を高率に自然発生する疾患モデル動物がなかったためと思われる。私たちの研究室では，最近，マウスの第5番目の染色体上にあるW遺伝子座に2つの突然変異遺伝子を持つW/W^vマウスの幽門前庭部に慢性胃潰瘍が自然発生することを発見した。その組織像はヒトの慢性胃潰瘍に酷似する。W/W^vマウスは，不妊，大球性貧血，皮膚色素細胞及び組織肥満細胞の欠損を呈し，不妊を除く異常は各々の前駆細胞の欠陥によることが知られている。例えば，正常対称マウスの骨髄細胞を移植することにより，赤血球数と組織肥満細胞数は正常化する。慢性胃潰瘍を高率に自然発生するこのW/W^vマウスを用いて胃潰瘍の成因を明らかにすることが本研究の目的である。

〔方法ならびに成績〕

1．病理学的検索

生后日数を追って，W/W^vマウスの胃の半連続切片を作成し，ヘマトキシリン—エオジン染色ののち潰瘍の重症度を求めた。生后5日目のW/W^vマウスでは潰瘍性病変は見られないが，生后10日目のW/W^vマウスの幽門前庭部に糜爛が生じる。その后潰瘍は日を追って進行し生后40日目のW/W^vマウスでは約半数に穿通性の潰瘍が見られる様になる。一方正常対称マウスでは観察期間中潰瘍性病変は全く見られない。

2．胃粘膜のphと腺胃のガストリン量及び血中ガストリン値

同じく生后日数を追ってマウスの幽門前庭部の粘膜のphを測定したのち，腺胃全体に含まれるガ

ストリン量をラジオイムノアッセイで測定した。血中ガストリンについては，成熟したマウスを用い空腹時の値と空腹后食事負荷させたのちの値を求めた。その結果，生后５日目と10日目のW/W^vマウスの前庭部のphと腺胃に含まれるガストリン量は正常対称マウスと差がなかった。生后15日目以后W/W^vマウスの前庭部のphは正常対称マウスに比べて高値となり，腺胃に含まれるガストリン量は低値となる。空腹時の血中ガストリン値はW/W^vマウスと正常対称マウスとほぼ同様であったが正常対称マウスでは食事負荷后に血中ガストリン値が約６倍に増加するのに対し，W/W^vマウスでは有意の増加は見られなかった。

３．胆汁の逆流

哺乳期のW/W^vマウスを検索しているうちに正常対称マウスの胃にはミルクが充満し，固まっているのに対し，W/W^vマウスの胃内容は黄色かつ液状であることに気付いた。ヒトに於いて胆汁の胃への逆流が胃潰瘍発生の重要な原因の１つであると考えられていることから，この黄色色素はビリルビンではないかと考え以下の実験を行った。ヒトの尿中ビリルビンの証明に用いる Watson-Hawkinson 氏法でしらべてみると，生后10日目と15日目では約１/３のW/W^vマウスの胃内容中にビリルビンが陽性であった。すなわち，生后10日目と15日目のW/W^vマウスでは大量の胆汁が胃へ逆流していると考えられた。つぎに主として胆汁中に排泄される^{35}S-BSP を用いて胆汁の胃への逆流量を測定した。0.01 μCiの^{35}S-BSP を皮下注射后２hrののちに胃及び腸の内容を回収した。そして，胃内容中の^{35}Sの量を胃及び腸内容中の^{35}Sの量の和で割ったものを逆流率として表わした。生后５日目のW/W^vマウスでは胆汁の胃への逆流は見られないが，生后10日目では消化管へ排泄された BSP の約40％が胃へ逆流していた。（正常対称マウスの約60倍の逆流率である。）その后胆汁の逆流率は減少し生后30日目には正常対称マウスと同様となる。正常対称マウスでは観察期間中逆流率は常に１％以下であった。

〔総　括〕

１．W/W^vマウスの胃潰瘍は生后10日目に幽門部の糜爛から始りその后進行して生后40日目には穿通性の潰瘍となる。

２．W/W^vマウスの幽門前庭部の粘膜のphは正常対称マウスに比べて高値であることから過酸症がW/W^vマウスの胃潰瘍の原因とは考えられない。

３．W/W^vマウスの腺胃に含まれるガストリン量は少くまた空腹后食事負荷した時にも有意の血中ガストリン値の上昇は見られない。この原因としては潰瘍の結果ガストリン産生細胞の数が減少したためと思われる。

４．生后10日目に大量の胆汁が胃へ逆流していることと同時期から潰瘍性病変が生じることから，W/W^vマウスの胃潰瘍の発生には胆汁の胃への逆流が関与していると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文はヒトの慢性胃潰瘍に病理組織学的に酷似する病変が，W突然変異遺伝子を2個有するマウスに自然発症することを記載し，その自然史と病因について検索したものである。

この突然変異マウスでは胃のphは正常同腹マウスに比して高く，ガストリン含量は低い。さらに生後日を追ってしらべて胃潰瘍発症前に，正常同腹マウスの40倍もの胆汁が胃へ逆流していることを示した。

これらの結果はW/W^vマウスの胃潰瘍がその原因に関してもヒトの疾患と共通点のあることを示したもので，学位論文として価値あるものと認められる。