

Title	Marked Increase in Gastric Histidine Decarboxylase Activity in Patients with Hypergastrinemia
Author(s)	宮崎, 義司
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37516
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	宮崎 義司
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9576 号
学位授与の日付	平成3年3月5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	Marked Increase in Gastric Histidine Decarboxylase Activity in Patients with Hypergastrinemia (ヒト胃粘膜におけるヒスチジン脱炭酸酵素活性の存在と高ガストリン血症における上昇)
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 鎌田 武信 教授 和田 博

論文内容の要旨

(目的)

従来, ラット胃粘膜においてヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) は胃底腺領域のみに分布する Enterochromaffin-like (ECL) cell に局在し, ガストリンにより誘導されることが知られている。しかし, ヒト胃粘膜におけるHDC活性の存在, 変動に関し一定の見解は得られていない。本研究の目的は, ヒト胃粘膜におけるHDC活性の存在を明らかにし, 血清ガストリン値との関連を検討することにある。

(方法ならびに結果)

外科手術により得られた胃粘膜標本を用いてHDCの kinetics を検討した。さらに血清ガストリン値正常 (30-180pg/ml) かつ胃, 十二指腸病変を有さない対照群19名 (男15名, 女4名) および高ガストリン血症 (血清ガストリン値400pg/ml以上) を伴う萎縮性胃炎患者6名 (男1名, 女5名) の内視鏡下生検材料を用い, HDC活性ならびにヒスタミン含量を測定した。内視鏡は Olympus XQ20, 生検鉗子はFB25Kを用い, 血清ガストリン値の測定は Radioimmunoassay により行なった。HDC活性は基質L-ヒスチジンより単位時間に生成されるヒスタミンをHPLC法にて測定した。

1. ヒト胃粘膜HDCの kinetics

胃粘膜を抽出溶液 (0.1M potassium phosphate buffer, pH7.0, 0.01mM pyridoxal-5'-phosphate, 0.2mM DTT, 1.0%PEG300, 0.01mM aminoguanidine, 20µg/ml PMSF) にてホモゲナイズ, 遠心分離後, 上清を一晩透析してヒスタミンを除去し, HDC活性を測定した。37°Cで0.25mM L-ヒスチジンを添加して反応を開始し, 一定時間後PCA (終濃度3%) を加えて停止したところ4時間後にいたるまで直線的なヒスタミン生成が観察された。また, 基質-反応速度曲線からKmは

5.75×10^{-5} Mであった。一方、ヒスタミン生成はHDCの特異的阻害剤 α -fluoromethylhistidine (α -FMH)により濃度依存性に阻害された。

2. ヒト胃粘膜HDCの分布および血清ガストリン値との関係

各々の被験者の幽門前庭部より2個、胃体上部大弯より2個の生検材料を得た。上述の抽出溶液1.0 mlにてホモゲナイズし、一部はただちに10倍量の3%PCAにて除タンパクしたのちヒスタミン含量を測定し、残りのサンプルを用いてHDC活性を測定した。

(1) 対照群の胃粘膜ヒスタミン含量およびHDC活性

対照群の血清ガストリン値は 78 ± 9 pg/mlであった。胃体部、前庭部のヒスタミン含量は各々 143 ± 10 , 120 ± 14 nmol/g wet tissueで有意差を認めなかった。一方、胃体部HDC活性は 120 ± 13 fmol/min/mg proteinと幽門部HDC活性 39 ± 5 fmol/min/mg proteinの約3倍であった。

(2) 高ガストリン血症患者の胃粘膜ヒスタミン含量およびHDC活性

高ガストリン血症患者6名の血清ガストリン値は 1.34 ± 0.61 ng/ml (最高 4.36 ng/ml, 最低 0.40 ng/ml)であった。胃体部ヒスタミン含量は 209 ± 22 nmol/mg wet tissueと対照群に比し有意の増加を認めたが幽門部ヒスタミン含量は 107 ± 19 nmol/g wet tissueで対照群と差を認めなかった。一方、これらの患者の胃底腺粘膜HDC活性は 713 ± 181 fmol/min/mg protein (最高 $1,527$ fmol/min/mg protein, 最低 344 fmol/min/mg protein)と例外なく著明な上昇が見られた。しかし、幽門部粘膜HDC活性は 34 ± 7 fmol/min/mg proteinで対照群と有意差を認めなかった。

(総括)

1. ヒト胃粘膜にHDC活性の存在を明らかにした。

2. ヒト粘膜HDC活性は胃底腺粘膜で幽門腺粘膜の約3倍高いこと、一方、ヒスタミン含量は両者に差が見られないことを明らかにした。したがって、ヒスタミンの代謝回転は胃底腺粘膜で幽門腺粘膜より速いことが示唆された。

3. 高ガストリン血症患者において胃底腺粘膜に著明なHDC活性の上昇、有意なヒスタミン含量の上昇が見られ、幽門腺粘膜には全く変化が見られないことを明らかにした。したがって、ガストリンが胃底腺粘膜のみに存在するヒスタミン細胞、すなわちECL細胞のヒスタミン合成を促進することが強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究者はヒト胃粘膜におけるヒスタジン脱炭酸酵素(HDC)活性およびヒスタミン含量を測定し、血清ガストリン値との関連を検討した。その結果、高ガストリン血症患者において胃底腺粘膜に著明なHDC活性の上昇、および有意なヒスタミン含量の上昇が見られること、一方、幽門腺粘膜では両者が全く変化を示さぬことを明らかにした。この結果は、ヒト胃粘膜においてガストリンが胃底腺領域のみに分布するヒスタミン細胞、すなわちECL細胞のヒスタミン合成を亢進させることを強く示唆するものである。本研究はガストリン作用機構および胃疾患の病態生理解明に新しい知見を与えた点で有意義であり学位に値すると考えられる。