

Title	Localization of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor in Human Gastric Mucosa
Author(s)	村山, 洋子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40351
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	村 山 洋 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 5 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 7 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Localization of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor in Human Gastric Mucosa (ヒト正常胃粘膜におけるへパリン結合性 EGF 様増殖因子の発現および局在)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 沢 佑 次 (副査) 教 授 門 田 守 人 教 授 谷 口 直 之

論 文 内 容 の 要 旨

【 目 的 】

Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) は、他の EGF family と同様に EGF-受容体へ結合し、EGF や TGF- α に存在しないへパリン結合能を有し、血管平滑筋細胞に対する強力な増殖作用をもつ増殖因子である。胃粘膜は、増殖帯の幹細胞により上方に分化・増殖した被蓋上皮細胞と下方に分化・増殖した固有胃腺により構成されている。胃粘膜上皮細胞の多くは EGF-受容体を有していると考えられているが、HB-EGF の胃粘膜での存在については明らかではない。

本研究は、HB-EGF のヒト胃粘膜における発現の有無とその局在について検討することを目的とした。

【 方 法 】

対象：外科手術時に得られた切除胃資料 (n=15, 7M, 8F, 27-60 years old) および胃内視鏡施行時に得られた胃粘膜生検資料 (n=20, 10M, 10F, 24-63 years old) において組織学的に正常と判断されたものを使用した。

1. 胃粘膜における HB-EGF mRNA の発現

手術により得られた組織から胃粘膜を採取し胃体部と幽門部に分けて、poly (A)⁺ RNA を抽出した。HB-EGF の遺伝子発現は、ヒト HB-EGF cDNA をプローブとして用い Northern blot 法にて検討した。

2. 免疫組織学的検討

得られた組織を10%中性緩衝ホルマリンで固定後、パラフィン包埋し 3 μ m の連続切片を作製し、以下の抗体を用いて免疫組織化学的検討を行なった。HB-EGF の免疫染色は、HB-EGF の細胞内ドメインおよび細胞外ドメインを特異的に認識する 2 種類のポリクローナル抗体を用い、Peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法で行なった。さらに陽性細胞の同定を行うためにプロトンポンプ及びガストリンに対する抗体を使用し、それぞれ PAP 法で行なった。HB-EGF の受容体である EGF-受容体の免疫染色は、Labelled streptavidin biotin (LSAB) 法にて行った。

【 成 績 】

1. 胃体部および幽門部粘膜組織のいずれにおいても、2.5 kb の単一バンドとして HB-EGF の遺伝子発現を認めた。

2. HB-EGF の免疫活性は、胃体部の壁細胞および幽門部のガストリン細胞に認められた。
3. HB-EGF の受容体である EGF-受容体の免疫活性は、被蓋上皮細胞や増殖帯の幹細胞さらに固有胃腺では壁細胞やガストリン細胞に認められた。

【総括】

ヒト正常胃粘膜において、HB-EGF は主に壁細胞およびガストリン細胞に存在していることが明らかとなった。これらの細胞で作られた HB-EGF は、EGF-受容体を介して増殖帯の幹細胞や固有胃腺に存在する壁細胞やガストリン細胞に作用し、酸分泌調整系の細胞の増殖や機能維持に関与していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ヘパリン結合性 EGF 様増殖因子 (HB-EGF) は、EGF や TGF- α に存在しないヘパリン結合能を有し、血管平滑筋細胞に対する強力な増殖作用をもつ増殖因子である。胃粘膜上皮細胞の多くは、HB-EGF の受容体である EGF-受容体を有していると考えられているが、HB-EGF の胃粘膜での存在については明らかではない。本研究はヒト正常胃粘膜における HB-EGF の発現の有無とその局在について、ノーザンブロット法と免疫組織染色法を用いて検討したものである。その結果、正常ヒト胃粘膜において HB-EGF 遺伝子の発現を認め、HB-EGF の免疫活性は、主に胃体部の壁細胞および幽門部のガストリン細胞に認められた。

また HB-EGF の受容体である EGF-受容体の免疫活性は、被蓋上皮細胞や増殖帯の幹細胞さらに固有胃腺では壁細胞やガストリン細胞に認められた。

本研究は、ヒト正常胃粘膜において HB-EGF が発現していること、および HB-EGF が壁細胞とガストリン細胞に局在していることを初めて明らかにし、HB-EGF が胃粘膜細胞の増殖や機能維持に重要な働きを担っていることを示唆する重要な知見を示したものであり、学位授与に値するものと考えられる。