

Title	Increased production of interleukin-1 $\beta$ and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis
Author(s)	安永, 祐一
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41080">https://hdl.handle.net/11094/41080</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	やす なが ゆう いち 安 永 祐 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 1 7 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 10 月 6 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	Increased production of interleukin-1 $\beta$ and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis (皺襞腫大型胃炎における腺窩上皮過形成の機序—インターロイキン-1 $\beta$ および肝細胞増殖因子産生亢進の寄与—)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 澤 佑 次 (副査) 教 授 門 田 守 人 教 授 中 村 仁 信

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目的]

上部消化管の造影検査や内視鏡検査において胃皺襞の腫大はしばしば認められる所見である。私達の検討では、胃の皺襞腫大を認める患者において低分化型胃癌発症の危険性が高いという結果が得られている。したがって、胃の腫大皺襞形成の機序を解明することは胃癌発症の機序を解明していくための一助となると考えられる。私達は胃の皺襞腫大を認める患者の大部分にヘリコバクター・ピロリ感染による胃炎を認め、除菌により胃炎とともに皺襞腫大が改善することを報告した (Gut 1994 ; 35 : 1571-4)。この皺襞腫大型胃炎における胃粘膜増殖の分子機構を明らかにする目的で、皺襞腫大型胃炎患者の粘膜形成状態、上皮細胞増殖を調べるとともに、胃粘膜上皮細胞の増殖を強力に促進する因子であるトランスフォーミング増殖因子- $\alpha$  および肝細胞増殖因子、また、主としてマクロファージで産生される炎症反応や免疫反応において中心的役割を果たすサイトカインであるインターロイキン-1 $\beta$  の関与について検討した。

### [方法]

対象は皺襞腫大型胃炎患者 8 名、皺襞腫大を認めない有症状患者 13 名。上部消化管造影において最大皺襞幅が 5 mm を超えるものを皺襞の腫大とした。ヘリコバクター・ピロリ感染の診断は内視鏡時の生検組織を用いた培養およびウレアーゼ・テストにより行い、皺襞腫大型胃炎患者 8 名全員、皺襞腫大を認めない患者 13 名中 5 名においてヘリコバクター・ピロリ陽性であった。胃粘膜の炎症細胞浸潤は、単核球・多形核球の評価に加えて、抗 CD-68 抗体を用いた免疫染色を行いマクロファージ浸潤を評価した。胃体部の粘膜厚および腺窩上皮部厚は画像解析装置を用いて計測した。胃体部粘膜の上皮細胞増殖は抗 PCNA 抗体を用いた免疫染色を行い、腺頸部上皮細胞数に対する PCNA 陽性上皮細胞数の比率をラベリング・インデックスとして計測した。胃体部粘膜におけるトランスフォーミング増殖因子- $\alpha$  および肝細胞増殖因子のメッセンジャー RNA はラットのメッセンジャー RNA を内部標準とした競合的逆転写-ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて定量した。胃体部粘膜における肝細胞増殖因子およびインターロイキン-1 $\beta$  の分泌能は

生検組織の24時間短期培養を行い、上清中の濃度を ELISA 法で測定し評価した。また皺襞腫大型胃炎患者の胃体部粘膜における肝細胞増殖因子の分泌能をインターロイキン-1 受容体拮抗薬存在下および非存在下で測定した。皺襞腫大型胃炎患者 8 名についてはビスマス製剤、メトロニダゾール、テトラサイクリンの 3 剤併用療法を行い、除菌による影響を検討した。

#### [成績]

- A. 皺襞腫大型胃炎患者の胃体部粘膜においては、皺襞腫大を認めない患者と比較して、
- 炎症細胞浸潤、特にマクロファージの浸潤が強かった。
  - 粘膜厚および腺窩上皮部厚が高値であったが、胃底腺部厚には有意差を認めなかった。
  - PCNA ラベリング・インデックスが高値であった。
  - 肝細胞増殖因子のメッセンジャー RNA は高値であったが、トランスフォーミング増殖因子- $\alpha$  のメッセンジャー RNA 量には有意差を認めなかった。
  - 肝細胞増殖因子およびインターロイキン-1 $\beta$  の分泌能は高値であった。
- B. 皺襞腫大型胃炎患者の胃体部粘膜における肝細胞増殖因子の分泌能はインターロイキン-1 受容体拮抗薬存在下で低下した。
- C. 皺襞腫大型胃炎患者およびヘリコバクター・ピロリ陽性の皺襞腫大を認めない患者の計13名において、胃体部粘膜における肝細胞増殖因子分泌能はインターロイキン-1 $\beta$  分泌能および腺窩上皮部厚と正の相関を示した。
- D. 皺襞腫大型胃炎患者において、ヘリコバクター・ピロリの除菌により胃体部粘膜における炎症細胞浸潤、インターロイキン-1 $\beta$  および肝細胞増殖因子の分泌能が減少するとともに、PCNA ラベリング・インデックス、腺窩上皮部厚、粘膜厚および皺襞幅は減少した。

#### [総括]

皺襞腫大型胃炎患者の胃体部粘膜において、インターロイキン-1 $\beta$  の産生分泌の亢進およびそれを介すると思われる肝細胞増殖因子の産生分泌が亢進していることが示された。すなわち、ヘリコバクター・ピロリ感染による胃炎における胃体部粘膜の上皮細胞増殖亢進、腺窩上皮過形成および皺襞腫大に上記サイトカイン、増殖因子が重要な役割を果たしていると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

胃X線検査や内視鏡検査においてしばしば認められる胃皺襞の腫大症例においては胃癌発症の危険性が高いことが示されている。したがって、胃の腫大皺襞形成の機序を解明することは胃癌発症の機序を解明していくための一助となると考えられる。

本研究では、皺襞腫大型胃炎の全例に *Helicobacter pylori* 感染を認め、胃体部粘膜の上皮細胞増殖が亢進し、腺窩上皮過形成が生じていることを示した。また、胃体部粘膜の interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) の産生分泌の亢進およびそれを介する hepatocyte growth factor (HGF) の産生分泌が亢進していることを明らかにした。さらに、*Helicobacter pylori* の除菌により IL-1 $\beta$ 、HGF の産生分泌が減少し、これと平行して上皮細胞増殖や腺窩上皮過形成、皺襞の腫大が軽減することを示した。すなわち、皺襞腫大型胃炎における胃体部粘膜の上皮細胞増殖亢進、腺窩上皮過形成および皺襞腫大に、*Helicobacter pylori* 感染を基盤とした IL-1 $\beta$  の産生分泌亢進およびそれを介する HGF の産生分泌亢進が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

本研究は、皺襞腫大型胃炎における腫大皺襞形成の機序を示したのみならず、*Helicobacter pylori* 感染、cytokine 分泌、増殖因子産生および粘膜増殖の相互の間に密接な関係が存在することを示した最初の知見であり、胃癌発症の機序を解明していくうえにおいても貢献するところは大きいと考えられる。よって、学位に値するものと考えられる。