OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress epithelial cell kinetics and delay gastric wound healing in rats
Author(s)	孫, 為豪
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41778
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

氏名	孫 為豪（そん いごう）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 15271 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学位論文名	Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress epithelial cell kinetics and delay gastric wound healing in rats （胃粘膜におけるCOX－2の発現とその意義についての検討）
論文審査委員	（主査） 教授 堀 正二 （副査） 教授 林 紀夫　教授 竹田 潤二

論文内容の要旨

【目的】

プロスタグランディン合成の律速酵素であるcyclooxygenase（COX）は従来、構成型の酵素であるとされてきたが、最近、誘導型のアイソザイムがクローニングされた。従来のCOX－1に対しCOX－2と名付けられた本アイソザイムは増殖刺激やサイトカインにより誘導されるが、その意義については不明な点も多い。一般的に胃に存在する主なCOXはCOX－1であるとされており、事実、COX－2特異的阻害剤が開発され、これらは胃病変惹起作用の弱い安全性に優れた非ステロイド系消炎鎮痛剤として使用できることが報告されている。しかしながら*H.pylori*感染その他の病的条件では胃粘膜にCOX－2が発現しうることを明らかにしてきた。そこで胃粘膜病変の治癒過程におけるCOX（特にCOX－2）の発現とその役割を明らかにせんとした。

【方法ならびに成績】

胃粘膜損傷治癒過程におけるCOX－1／COX－2の発現

SD系雄性ラットを24時間絶食後1mlの0.6N塩酸を胃内投与し急性潰瘍を作成した。10分後にCOX－2特異的阻害薬（NS－398；40mg／kg）またはCOX－2非特異的阻害薬（Indomethacin；40mg／kg）を、対照群にはAarabic gum（50mg／kg）を胃内投与した。塩酸投与前と投与後の1、3、6、12、24、48時間にラットを屠殺し、胃粘膜を採取しCOX－1／COX－2の発現とその局在をWestern blottingならびに免疫組織化学染色を用い解析した。

その結果、胃粘膜COX－2は塩酸投与前に比べ投与3～24時間後より著しくその発現が増強した。NS－398ならびにIndomethacin投与群ではCOX－2の発現が塩酸投与後さらに増強する傾向がみられた。胃粘膜COX－1の発現には変化が見られなかった。また、胃粘膜COX－1は塩酸投与前には被蓋上皮を中心に発現していることが確認され、この局在は塩酸投与後も変化しなかった。胃粘膜COX－2は塩酸投与前には被蓋上皮に極く弱く発現しているのみであったが、塩酸投与3時間後には被蓋上皮と腺頸部に発現することが示された。

胃粘膜損傷治癒過程に対するCOX－2阻害剤の影響

同様にラットを絶食後1mlの0.6N塩酸を胃内投与し急性潰瘍を作成した。10分後にNS－398（0.4、4、40mg／kg）またはIndomethacin（40mg／kg）を、対照群にはAarabic gum（50mg／kg）を胃内投与した。塩酸投与前と投与後の1、3、6、12、24、48時間にラットを屠殺し、胃を摘出、展開し胃病変の面積を計測した。さらに胃組織を固定

しパラフィン包埋切片を作成した。Hematoxylin-Eosin染色切片を用い、病変の深さをWhittleらの方法に準じ評価した。さらにproliferative nuclear antigen（PCNA）に対する免疫組織化学染色を行い粘膜上皮細胞の動態に対するCOX－2阻害剤の影響を解析した。

その結果、塩酸投与後Arabic gumを投与した対照群では胃病変は巨視的にも組織学的にも塩酸投与後48時間でほぼ消失し治癒した。ところがNS－398投与群では薬剤の投与量に依存して、またIndomethacin投与群でも病変面積の縮小が遷延した。胃病変の程度を組織学的に評価すると対照群では塩酸投与3時間後よりPCNA陽性の増殖帯が拡大し、びらん面が上皮細胞で被覆される現象が観察されたが、NS－398またはIndomethacin投与群では増殖帯の拡大が有意に抑制され、びらん面の修復も遷延した。またPCNA陽性の増殖帯はCOX－2の発現が見られる腺頸部に一致していた。

【総括】

急性潰瘍モデルを用い損傷発生後に、COX－1の発現は損傷発生に関わらず変化がみられないが、COX－2の発現が増強し、さらにCOX－2特異的または非特異的阻害薬を投与するとCOX－2の発現は増大する傾向がみられた。一方、COX－2の発現増強に伴い、胃粘膜上皮の病変部の被覆と増殖帯の拡大がみられるが、これらの変化はCOX－2の特異的・非特異的阻害薬により抑制された。以上の結果より、胃粘膜におけるCOX－2の発現は胃の潰瘍性病変の治癒を促進することが示された。またCOX－2特異的阻害剤は一旦発生した胃粘膜傷害の治癒には抑制性に働くと考えられた。

論文審査の結果の要旨

消化性潰瘍は臨床上、致命的となる事が多い疾患であるが、その発生と治癒の機序については不明な点が多い。本論文はシクロオキシゲナーゼの誘導型アイソザイムに着目し、胃粘膜防御機構ならびに潰瘍治癒プロセスにおけるその意義を明らかにしたものである。さらに発表者は病変修復時の胃粘膜上皮細胞の動態を免疫組織化学的手法により詳細に検討し、本アイソザイムが上皮細胞を中心に発現すること、本アイソザイムの特異的阻害剤により上皮細胞が損傷部を被覆するプロセスが抑制されることを示し、本アイソザイムが胃の損傷修復に重要であることを明らかにした。

本論文は本アイソザイムと胃粘膜防御機構ならびに潰瘍治癒機転を関連づけるものであり、臨床的にも頻用されるシクロオキシゲナーゼ阻害薬（非ステロイド系消炎鎮痛薬）と消化性潰瘍との関連について重要な示唆を与える研究であり、学位の授与に値すると考えられる。