Osaka University Knowledge Archive

Title	Induction of Heparin Binding Epidermal Growth Factor-like Growth Factor and Amphiregulin mRNAs by Gastrin in the Rat Stomach
Author(s)	筒井, 秀作
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42776
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏　　名　筒井秀作（つついしゅうさく）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　15688　号

学位授与年月日　平成12年8月7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　Induction of Heparin Binding Epidermal Growth Factor－like Growth Factor and Amphiregulin mRNAs by Gastrin in the Rat Stomach.
（ガストリンは胃粘膜上皮細胞のヘパリン結合性EGF様増殖因子およびアンフィレギュリンを誘導する）

論文審査委員　（主査）
教　授　松澤　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】

ガストリンは胃酸分泌刺激作用ばかりでなく胃底腺粘膜に対する強力な増殖作用を有する。胃底腺は壁細胞、主細胞、粘液細胞、Enterochromaffin-like（ECL）細胞、D細胞などにより構成されている。これらの胃底腺構成細胞は腺頸部に存在する共通の幹細胞から分化する。ガストリン刺激により幹細胞の細胞分裂は亢進し、すべての胃底腺構成細胞数が増加する。しかし、ガストリン受容体は壁細胞とECL細胞に局在するものの幹細胞には存在しないため、ガストリンの胃底腺粘膜に対する増殖作用のメカニズムは不明であった。壁細胞はEGFファミリー増殖因子に属するTGF-alphaやamphiregulinを産生する事が知られており、私達のグループにおいて壁細胞がheparin-binding epidermal growth-like growth factor（HB－EGF）を産生することが最近明らかにされた。本研究は、ガストリンの胃底腺粘膜増殖作用に壁細胞由来の増殖因子が関与する可能性を明らかにするため、ガストリン刺激による壁細胞でのEGFファミリー増殖因子（HB-EGF, amphiregulin, TGF-alpha）の発現調節について検討することを目的とする。

【方法ならびに成績】

雄性S-Dラットの鎖骨下静脈へ持続的にgastrin-17I（2.5nmol/kg/hour）を投与し胃底腺粘膜を経時的に採取し、胃底腺粘膜におけるEGFファミリー増殖因子（HB-EGF, amphiregulin, TGF-alpha）の発現をRNase protection assayにより検討した。その結果、ラット胃底腺粘膜内のHB-EGF mRNAの発現は3時間以内に著明に増加し、6時間後をピーク（前値の約8倍）として以後漸減した。Amphiregulin mRNAの発現はHB-EGF mRNAの発現とほぼ同様の変化を示し、3時間以内に有意な上昇を示し12時間をピークとし以後漸減した。一方、TGF-alpha mRNAの発現には有意な変化は認められなかった。次に、ガストリン受容体拮抗剤L740, 093（2.0mg/kg/hour）をgastrin-17I（2.5mol/kg/hour）と共に鎖骨下静脈内へ持続投与した。ガストリン受容体拮抗剤の投与により、ガストリン投与による胃底腺粘膜でのHB-EGFmRNAの発現上昇は75%、amphiregulin mRNAの発現上昇は68%抑制された。次にガストリン投与によるHB-EGF mRNAの発現増強が壁細胞に起こっていることを確認するために、胃底腺粘膜をコラゲナーゼ処理しエルトリエーターにより細胞をサイズ別に7分画に分離した。Northern法での検討によりHB-EGF mRNAは壁細胞分画に強く発現しており、ガストリン刺激により壁細胞分画でのHB-EGF mRNAの発現がさらに増強することが確認された。

【総括】

本研究によりガストリンが壁細胞における HB-EGF や amphiregulin の発現を促進することが明らかとなった。以上より、HB-EGF や amphiregulin がガストリンによる胃底腺粘膜増殖作用のメディエーターである可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究はガストリンの胃底腺粘膜に対する増殖促進作用を、壁細胞に発現が証明されている EGF ファミリー増殖因子に注目して検討を加えたものである。これまで、ガストリン受容体を持たない胃底腺粘膜幹細胞がガストリン刺激により著明に増殖するメカニズムは不明であった。著者らはガストリン受容体を有する壁細胞に HB-EGF や amphiregulin が発現していることおよび胃底腺粘膜幹細胞が EGF 受容体を有することに着目し、ガストリンの胃底腺粘膜増殖作用に壁細胞の HB-EGF や amphiregulin がパラクライン増殖因子として関与する可能性を検討するため、ガストリン持続投与後のラット胃底腺粘膜における HB-EGF、amphiregulin 遺伝子の発現につき検討した。その結果、ガストリン投与後の胃底腺粘膜で、HB-EGF や amphiregulin 遺伝子の発現は著明に上昇し、ガストリンによる両遺伝子の発現はガストリン受容体拮抗剤により有意に抑制されることを明らかにした。さらに、単離壁細胞をガストリンで刺激すると、壁細胞の HB-EGF や amphiregulin 遺伝子の発現が誘導されることを明らかにした。

本研究により、ガストリンは壁細胞における HB-EGF や amphiregulin 遺伝子の発現を促すことが明らかとなった。ガストリンの胃底腺粘膜に対する増殖促進効果が、HB-EGF や amphiregulin をメディエーターとして発現する可能性を示したことは、意義深いと思われる。

以上のことより、本研究はガストリンの消化管粘膜に対する増殖促進作用を解明するうえで重要な知見であり、学位に値すると認めるものである。