

Title	Gastrin enhances gastric mucosal integrity through cyclooxygenase-2 upregulation in rats
Author(s)	小森, 真人
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45315">https://hdl.handle.net/11094/45315</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	小 森 真 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 4 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Gastrin enhances gastric mucosal integrity through cyclooxygenase-2 upregulation in rats (cyclooxygenase-2 発現を介するガストリンの胃粘膜防御能)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 林 紀夫 教 授 門田 守人

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### (目 的)

Gastrin、prostaglandin (PG)、growth factor (GF) は粘膜血流や上皮細胞の遊走など胃粘膜機能の調節に重要な役割を担っている。Cyclooxygenase (COX) は PG 合成の律速酵素であり、COX-1 (構成型) /COX-2 (誘導型) のアイソザイムが存在していることが明らかになり、COX-2 の持つ意義に注目が集まっている。一般的に胃に存在する主な COX は COX-1 であるが、COX-2 も胃粘膜上皮細胞に発現しうることが明らかになっている。PG は粘膜血流や重炭酸分泌、粘膜上皮細胞の遊走など胃粘膜機能を調節しているが、COX-2 に由来する PG の胃における役割には不明な点が多い。このたび、gastrin 負荷時の胃粘膜における heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)、COX-2、PG の発現と粘膜防御能との関わりについてラットをモデルに検討した。

##### (方 法)

SD 系雄性ラットに gastrin を皮下投与し、血清 gastrin レベルを RIA 法により経時的に測定するとともに、胃粘膜を採取し COX-2、HB-EGF の発現を Western blotting により、PGE2 レベルを EIA 法により測定した。また、gastrin の胃粘膜防御能を、1 ml acidified ethanol 胃内投与 1 時間後に、胃病変の面積を planimetry により、病変の深さを組織学的に評価することにより検討した。さらに、これらに対する YM022 (gastrin receptor antagonist)、NS-398 (COX-2 阻害剤) の影響をも検討した。

次に、ラット胃粘膜切片を gastrin とともにインキュベートし、COX-2 の発現ならびに局在を免疫組織化学染色法により検討した。また、これに対する HB-EGF neutralizing antibody の影響を検討した。さらに、ラット胃粘膜切片を HB-EGF とともにインキュベートし実際に胃粘膜 COX-2 の発現が増強するかどうかを確認するとともに、これに対する EGF 受容体阻害薬の影響を検討した。

##### (成 績)

Gastrin 負荷により血清 gastrin レベルは 1 時間後をピークに、かつ容量依存性に上昇した。胃粘膜における HGF、

COX-1 の発現レベルに明らかな変化は認められなかったが、gastrin 負荷により HB-EGF、COX-2 の発現レベルは 1 時間後をピークに 6 時間後まで、かつ容量依存性に増強した。この増強は、YM022 の前投与により抑制された。また、gastrin 負荷にて胃粘膜 PGE2 レベルは容量依存性に上昇したが、YM022、NS-398 各々の前投与にてこの上昇は抑制された。さらに、gastrin の胃粘膜防御能の検討では、gastrin 前投与群では無投与群と比較し容量依存性に、acidified ethanol により誘導される潰瘍面積 (ulcer index) は縮小し、組織学的損傷係数 (histologic score) も減少した。Gastrin 負荷による胃内酸分泌亢進の影響を除く目的で、プロトンポンプ・インヒビター (lansoprazole) 前投与による胃内酸分泌抑制下にて同種の検討したところ、同様の結果が得られた。また、これらの gastrin による胃粘膜防御能は YM022、NS-398 各々の前投与により抑制された。

次に、免疫組織化学法による検討では、gastrin 刺激にて胃粘膜上皮細胞全体に COX-2 の発現が認められたが、HB-EGF neutralizing antibody の前投与にてこの発現は減弱した。さらに、HB-EGF 刺激にてても上皮細胞全体に同様の COX-2 の発現が認められたが、EGF 受容体阻害薬の前投与にてこの発現は抑制された。

(総括)

gastrin は gastrin/CCKB レセプターを介して、さらに、順に HB-EGF、COX-2、PGE2 を介して胃粘膜防御能を持つことが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

Gastrin、prostaglandin (PG)、growth factor (GF) は粘膜血流や上皮細胞の遊走など胃粘膜機能の調節に重要な役割を担っている。Cyclooxygenase (COX) は PG 合成の律速酵素であり、COX-1 (構成型) /COX-2 (誘導型) のアイソザイムが存在している。一般的に胃に存在する主な COX は COX-1 であるが、COX-2 も胃粘膜上皮細胞に発現しうることが明らかになっている。PG は粘膜血流や重炭酸分泌、粘膜上皮細胞の遊走など胃粘膜機能を調節しているが、COX-2 に由来する PG の胃における役割には不明な点が多い。

このたび、gastrin 負荷時の胃粘膜における heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)、COX-2、PG の発現と粘膜防御能との関わりについてラットをモデルに検討したところ、gastrin は gastrin/CCKB レセプターを介して、さらに、順に HB-EGF、COX-2、PGE2 を介して胃粘膜防御能を持つことが示唆された。

このように、gastrin の胃粘膜防御能の機序を詳細に解明した報告は初めてであり、学位の授与に値すると考えられる。