



The effects of Helicobacter pylori infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード: 作成者: 高島, みさ子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1151

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 298号	学位授与年月日	平成12年 3月27日
氏名	高島みさ子		
論文題目	<p>The effects of <i>Helicobacter pylori</i> infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils (スナネズミにおけるヘリコバクターピロリ菌感染の胃酸分泌と血清ガストリン値に及ぼす影響)</p>		

博士(医学) 高島みさ子

論文題目

The effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils

(スナネズミにおけるヘリコバクターピロリ菌感染の胃酸分泌と血清ガストリン値に及ぼす影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

ヘリコバクターピロリ菌(HP)感染による体部胃炎では酸分泌が低下すると言われているが、その機序については明らかにされていない。また、HP感染により種々のサイトカインが誘導されるが、そのひとつであるインターロイキン1ベータ(IL-1 β)は、胃酸分泌を抑制するという報告がある。一方、スナネズミはHP感染動物モデルとして、この数年使用されるようになり、胃炎や胃潰瘍、さらには胃癌の発生まで認めているが、HP感染による胃酸分泌の変化や、IL-1 β をはじめとするサイトカインの検討は行われていなかった。そこで、スナネズミにおいてHP感染が胃酸分泌および血清ガストリン値に及ぼす影響を明らかにし、IL-1 β の関与についても検討した。

[方法]

- 1) 6週齢のスナネズミにHP培養液を経口投与した。投与前、および投与6週後と12週後それぞれ9匹づつのHP感染群と、HPを含まない溶液のみを投与した同数のコントロール群において、胃酸分泌および血清ガストリン値を測定し、さらにシドニーシステムによる胃炎スコアに基づき、組織学的検討を行った。
- 2) スナネズミのIL-1 β の相補的DNA(cDNA)とベータアクチン(β -actin)のcDNAの一部を、PCR産物からのサンガー法によるダイレクトシーケンスを施行してその塩基配列を明らかにした。それをもとに、胃粘膜中のIL-1 β のメッセンジャーRNA(mRNA)量を、競合的RT-PCR法にて測定した。
- 3) 投与12週後の感染群とコントロール群において、組み換えヒトIL-1受容体拮抗薬(rhIL-1ra)10unit/gを腹腔内に投与し、胃酸分泌と血清ガストリン値に対する効果を比較した。

[結果]

- 1) 投与6週後および12週後において、組織学的には腺境界を中心に前庭部から体部にかけて粘膜固有層と粘膜下層に炎症細胞の著明な浸潤を認めた。胃炎スコアでは、好中球および単核球浸潤のスコアにおいて、感染群ではコントロール群と比べ有意に上昇していたが、萎縮スコアでは有意差を認めず、腸上皮化生は両群ともほとんど認めなかった。また、胃酸分泌は感染群で投与6週後と12週後では投与前と比較し、有意に減少し(29.6 \pm 9.1 μ Eq/3hr, 22.5 \pm 4.3 μ Eq/3hr, vs. 51.5 \pm 6.2 μ Eq/3hr, p=0.0328, P=0.0061)、血清ガストリン値は有意に上昇した(153.9 \pm 13.4pg/ml, 157.3 \pm 10.2pg/ml, vs. 100.4 \pm 6.7pg/ml, p=0.0014, p=0.0008)。
- 2) 同定したスナネズミのIL-1 β のcDNAの一部は、ヒトとは85.1%、マウスとは90.2%の相同性を認めた。また、 β -actinのcDNAの一部も、ヒトとは97.0%、マウスとは96.3%の相同性を認めた。胃粘膜中のIL-1 β mRNAはコントロール群ではほとんど検出されなかったが、感染群では投与後6週及び12

週にて有意に上昇していた($IL-1\beta/\beta-actin$ 22.4 ± 8.6 , 26.5 ± 6.2 vs. 0.0 ± 0.0 , $p=0.0191$, $p=0.0006$)。

3) rhIL-1ra投与により、感染群では胃酸分泌は回復し、血清ガストリン値はコントロール群のレベルまで低下したが、コントロール群では有意な変化を認めなかった。

[考察]

ヒトにおいてHP感染による体部胃炎において胃酸分泌が低下する機序として、菌体自身からの放出物質やサイトカインの関与が考えられてきた。またHP感染により誘導されるサイトカインの中で、IL-1 β には胃酸分泌抑制作用があることがラットを使った実験で明らかにされている。今回我々は、スナネズミにおいてHP感染により前庭部から体部にひろがる胃炎を認め、胃酸分泌は減少し血清ガストリン値は上昇することを観察した。また、HPに感染したスナネズミでは胃粘膜中のIL-1 β mRNAが増加しており、感染により減少した胃酸分泌がrhIL-1raの投与により回復することから、HP感染による胃酸分泌の低下に、感染により誘導されるIL-1 β が関与していることが考えられた。

[結論]

HP感染により慢性体部胃炎が引き起こされ、胃酸分泌低下をきたす機序として、HP感染により誘導されるIL-1 β の関与が大きいことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

ヘリコバクターピロリ菌 (HP) 感染が慢性胃炎および消化性潰瘍の病因あるいはその増悪因子の1つである可能性については、ほぼ確実視されている。このHP感染による体部胃炎では胃酸分泌が低下することが知られているが、その機序は不明である。申請者はスナネズミのHP感染モデルを用い、HP感染が胃酸分泌、血清ガストリン、およびインターロイキン1 β (IL-1 β) に与える影響、およびIL-1 β の胃酸分泌、血清ガストリン値に及ぼす影響について検討した。

方法としては、スナネズミ (6週齢) にHPを経口投与し、投与前、投与後6、12週後に以下の項目を検討した。①組織学的検討(シドニーシステムによる胃炎スコア)、②胃酸分泌、③血清ガストリン値、④競合的RT-PCRによる胃粘膜のIL-1 β mRNAの定量。更に、HP感染スナネズミに組換えヒトIL-1受容体拮抗薬 (rhIL-1ra) 10unit/gを腹腔投与し、胃酸分泌と血清ガストリン値に与える影響について検討した。得られた主な結果は以下の通りである。

①HP投与後6週および12週に、前庭部から体部にかけて粘膜固有層と粘膜下層に炎症細胞の著明な浸潤を認めた。胃炎スコアでは、好中球および単球浸潤スコアが感染前および非感染対照群に比し有意に上昇していた。②胃酸分泌は感染群 (6週、12週後) で投与前および対照群に比し、有意に減少していた。③血清ガストリン値は感染群で有意に上昇していた。④競合的RT-PCRによる胃粘膜のIL-1 β mRNAの定量：対照群でほとんどIL-1 β mRNAを検出できなかったが、感染群では6週、12週後に有意に上昇していた。なお、スナネズミのIL-1 β cDNAの部分塩基配列の決定を行い、ヒトとは85.1%、マウスとは90.2%の相同性を認めている。⑤HP感染群にrhIL-1raを投与することにより、胃酸分泌は対照群のレベルまで回復し、血清ガストリン値も対照群のレベルまで低下した。

以上の結果より、申請者はHP感染によりスナネズミに慢性体部胃炎が引き起こされること、胃酸分泌

の低下にはHP感染により誘導されるIL-1 β が関与することを示した。

審査委員会では、HPに感染したスナネズミにおける胃酸分泌の低下、血清ガストリン値の上昇、胃粘膜のIL-1 β mRNAの発現を明らかにした点、および感染によって誘導されたIL-1 β がHP感染による胃酸分泌の低下に深く関与していることを明らかにした点を高く評価した。

以上の研究に対し、審査委員会では以下の質疑を行った。

- 1) HP感染後の菌数の時間経過について
- 2) 胃に浸潤した単核細胞の構成について
- 3) スナネズミのHP感染による慢性胃炎はヒトのモデルとして妥当か
- 4) IL-1 β に関し、mRNA量と分泌蛋白量は相関するか
- 5) スナネズミのIL-1 β 、 β -アクチンcDNAの塩基配列を決定した理由は
- 6) HP感染におけるIL-1 β の産生細胞について
- 7) IL-1 β を誘導するHPの因子は
- 8) 使用したヒトIL-1raがスナネズミIL-1受容体を阻害するという直接証拠はあるか
- 9) IL-1 β の胃酸分泌抑制機構について
- 10) 胃酸分泌の抑制はIL-1 β のみで説明可能か
- 11) IL-1 β は胃炎にも関与するか
- 12) 浸潤したリンパ球の胃炎、胃酸分泌抑制に果たす役割について
- 13) HP持続感染による胃の組織学的変化は

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 小出 幸夫

副査 筒井 祥博 副査 今野 弘之