氏　　名　福井広一（ふくい ひろかず）
学位（専攻分野）　博　士（医　学）
学位記番号　医博第2116号
学位授与の日付　平成11年3月23日
学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻　医学研究科内科系専攻
学位論文題目　Regenerating gene protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats.
（Regenerating gene蛋白の，高ガストリン血症ラットにおける胃粘膜増殖作用に関する研究）
論文調査委員　（主査）教授 中尾一和　教授 今村正之　教授 千葉　勉

論文内容の要旨

ガストリンが胃粘膜上皮細胞に対して増殖作用を有することは既知のことであるが，その作用機序は明らかでない。現在，ガストリンに応答するガストリン受容体の存在は，胃粘膜上皮細胞を供給する増殖帯細胞には証明されておらず，壁細胞とEnterochromaffin-like（以下ECL）細胞だけに存在が証明されている。近年我々は，ラットの再生膵ラ氏島より単離され，ラ氏島細胞に対し細胞増殖能を有する*Regenerating gene*（以下Reg）蛋白が，ガストリン受容体を有するECL細胞に発現していることを示唆した。そこで，ガストリンがECL細胞におけるReg蛋白の発現を誘導し，かつ，Reg蛋白が胃粘膜上皮細胞に対して細胞増殖能を有するのであれば，ガストリンがReg蛋白を介して胃粘膜上皮細胞に増殖作用をきたす可能性があると考えられた。この研究の目的は，ガストリンによる*Reg*遺伝子およびReg蛋白の発現の誘導と，Reg蛋白の胃粘膜上皮細胞に対する増殖作用を検討し，Reg蛋白を介したガストリンの胃粘膜増殖作用機序を解明することである。

実験には7週齢のSprauge-Dawleyラットを用いた。プロトンポンプ阻害剤を28日間投与した高ガストリン血症ラット群と，同時にガストリン受容体拮抗剤を投与したラット群も作成した。これらのラット群の胃におけるRegの発規をNorthern blot法および免疫組織学的手法で検討した結果，高ガストリン血症ラットの胃では，Regの発現は増強し，そのRegの発現はガストリン受容体拮抗剤の投与により消失した。このことより，高ガストリン血症ラットの胃では，Regの発現はガストリンに影響されていることが確認された。つぎに，ラットに対しガストリンを投与し，胃における*Reg* mRNAの発現を経時的に検討した結果，投与3時間後を頂値とする発現の増強が認められた。さらに*In Situ Hybridization*法で，このReg mRNAの発現はECL細胞によるものと確認され，*in vivo*でRegの発現がガストリンに誘導されることが示された。他方，ECL細胞におけるRegの発現を*in vitro*で検討するために，Counterflow Elutriation法を用いてラットの胃粘膜からECL細胞を分離培養し，ガストリンを投与して*Reg* mRNAの発現を経時的に検討した。結果は，in vivoと同様で，投与3時間後を頂値とする，発現の増強が認められた。つぎに，Reg蛋白の胃粘膜細胞に対する増殖作用を検討するために，分離培養された胃粘膜上皮細胞にReg蛋白を投与し，増殖能を［^{3}H］Thymidineの培養細胞への取り込みと，培養細胞の増殖数で検討した。その結果，［^{3}H］Thymidineの取り込みはReg蛋白の用量依存性に亢進し，また，培養細胞数はReg蛋白投与24時間以後に有意に増加した。これらのことより，Reg蛋白は分離培養された胃粘膜上皮細胞に対して細胞増殖作用を有することが示された。

以上の結果より，ガストリンはECL細胞における*Reg* mRNAおよびReg蛋白の発現を惹起し，Reg蛋白が胃粘膜上皮細胞に対して細胞増殖作用を有することが証明された。このことより，ECL細胞産生Reg蛋白を介して，ガストリンが胃粘膜上皮細胞に増殖作用を及ぼす可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ガストリンが胃粘膜上皮細胞に対し増殖作用を有することは知られているが，作用機序は明らかでない。近年，膜ラ氏島細胞に対し細胞増殖能を有する*Regenerating gene*（以下Reg）蛋白が，ガストリン受容体を有する胃Enterochromaffin-like（以下ECL）細胞に発現するとの報告がある。そこで，ガストリンによるECL細胞でのReg発現の誘導と，Reg蛋白の胃粘膜上皮細胞に対する増殖作用を検討し，ガストリンのReg蛋白を介した胃粘膜増殖作用機序の解明を試みた。実験には７週齢のラットを用いた。Regの発現は高ガストリン血症ラットのECL細胞で増強し，ガストリン受容体桔抗剤の投与により消失した。また，ラットにガストリンを投与した結果，ECL細胞におけるRegの発現は投与３時間を頂値とし，同様の結果は分離培養されたECL細胞でも確認された。これらにより，ガストリンはECL細胞におけるRegの発現を惹起することが示唆された。一方，分離培養された胃粘膜上皮細胞にReg蛋白を投与した結果，培養細胞の［^{3}H］Thymidine取り込みはReg蛋白の用量依存性に亢進し，培養細胞数はReg蛋白投与24時間以後に有意に増加した。これらにより，Reg蛋白は分離培養された胃粘膜上皮細胞に対して細胞増殖作用を有することが示された。

以上の結果より，ECL細胞産生Reg蛋白を介して，ガストリンが胃粘膜上皮細胞に増殖作用を及ぼす可能性が示唆された。

以上の研究はガストリンおよびReg蛋白の胃粘膜上皮細胞に対する増殖作用機序の解明に貢献し，胃上皮性腫瘍の診断・治療に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成11年２月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。