

## ラット酢酸胃潰瘍の治癒と Lysosome

和歌山県立医科大学消化器外科学教室 (指導: 勝見正治教授)

柳 一 平

〔原稿受付: 昭和54年9月5日〕

### Lysosome and Healing of Gastric Ulcer Developed by Acetic Acid in Rats

IPPEI YANAGI

Department of Surgery (Gastroenterological Division), Wakayama Medical College  
(Director : Prof. Dr. MASAHARU KATSUMI)

Lysosomal activity and acid mucopolysaccharide in and around an ulcer developed by acetic acid in rats were investigated histochemically in its healing course. And influences of cortisone as a lysosomal stabilizer and of vitamin A as a lysosomal labilizer on healing of an ulcer were also studied.

Results obtained are as follows.

From the point of view of histochemical findings, the healing process of an ulcer may be divided into two stages, early and late. Lysosomal activity in the regenerated mucosa and the ulcer base at an early stage changes soon. On the other hand, it changes slowly at a late stage. Stainability for acid mucopolysaccharide changes in accordance with lysosomal activity in the regenerated mucosa and the ulcer base.

Administration of the stabilizer at an early stage diminishes phagocytes, fibroblasts and collagen fibers in the ulcer base. Administration of the labilizer at an early stage markedly diminishes phagocytes and fibroblasts, but increases collagen fibers. Two weeks after administration of the both drugs at a late stage, collagen fibers are found markedly diminished.

Diminution of an ulcer is observed macroscopically, when administered a lysosomal stabilizer or labilizer at an early stage. The observation on the 56th day after ulcer development shows that the stabilizer tends to delay ulcer healing but the labilizer accelerate it, when administered at an early stage. The both drugs delay it evidently when administered at a late stage.

---

Key words : Lysosome, Cortisone, Vitamin A, Acid mucopolysaccharide, Experimental gastric ulcer.

索引語 : ライソゾーム, コーチゾーム, ビタミンA, 酸性ムコ多糖類, 実験潰瘍

Present address : Department of Surgery (Gastroenterological Division), Wakayama Medical College, 7-Bancho, Wakayama, 640 Japan.

## はじめに

胃潰瘍の発生ならびに治癒過程のメカニズムを理解しようとして、近年、種々の酵素活性や mucopolysaccharide の検索がなされてきた<sup>14)23)28)</sup>。その結果、lysosome 酵素は最も顕明な動態を示す酵素の1つとして注目されているが<sup>11)</sup>、その機能については不明の部分が多い<sup>27)</sup>。

胃潰瘍の場合では、lysosome 酵素に攻撃因子として、あるいは防御因子としての役割があると考えられる。人の胃潰瘍や動物の実験潰瘍で、lysosome 酵素に関する研究は数多くされているが<sup>2)26)</sup>、その役割について言及した報告は非常に少ない。

潰瘍における lysosome の役割の一端を解明しようとして、著者はラットの実験潰瘍の治癒経過について、組織化学的立場から lysosome 酵素の動態を検索した。そしてまた、lysosome stabilizer として cortisone を、lysosome labilizer として vitamin A をラットに投与し、治癒過程におよぼす影響を観察した。

## I 実験

## 1. 実験対象

オリエンタル固型飼料で飼育された、体重 200g の Wistar 系雄ラットを用いた。

## 2. 実験方法

高木ら<sup>20)</sup>の考案した方法によって、ラットの胃の腺胃部に20%酢酸を26G 針で注入して、後壁漿膜下に直径 5 mm の膨疹を作り、実験潰瘍を作製した。

そのラット 110 匹のうち、30匹は無処置群とし、残りの80匹を薬剤負荷実験群とした。

無処置群 (I 群) のラットを潰瘍作製後第7日目、第14日目、第28日目、第42日目、第56日目に6匹ずつ屠殺して腺胃部を摘出し、ホルモールカルシウム液<sup>16)</sup> (pH 7.35 4°C) にて約20時間固定した。

薬剤投与群はさらに3群にわけて、II, III, IV群とした。II群には saline 0.5ml/rat を、III群には cortisone (Cortisone acetate) 5mg/100g を、IV群には vitamin A (Retinol palmitate) 15,000 I.U./rat をそれぞれ隔日にて合計7回投与した。

各薬剤投与群は  $\alpha$  と  $\beta$  の2 subgroups にわけた。Subgroup  $\alpha$  は薬剤投与期間を、潰瘍作製後第8日目から第21日目までの2週間とし、Subgroup  $\beta$  は第29日目から第42日目までの2週間とした (Fig. 1)。

以上のごとく処置をした後に、次項目の検索をおこなった。

(1) 自然経過をたどる潰瘍部胃壁の lysosome 酵素活性と Acid mucopolysaccharide (以下 AMPS と略) の消長。

lysosome 酵素活性としては  $\beta$ -glucuronidase (以下  $\beta$ -G と略) と N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (以下 Na $\beta$ G と略) を simultaneous coupling アゾ色素法

Group	Subgroup	Rat No.	Administration of drugs	Time of <sup>4)</sup> administration	Time of <sup>4)</sup> studies	Studies
I	—	30	—	—	7, 14, 28, 42, 56.	Histological and histochemical study
II (control)	$\alpha$	13	saline <sup>1)</sup>	8~21	21, 56.	I <sub>a</sub> , III <sub>a</sub> , IV <sub>a</sub> , Subgroups : 1. Diminishing rate of ulcer 2. Volume and pH of gastric juice 3. Serum gastrin
	$\beta$	8	saline <sup>1)</sup>	29~42	56.	
III	$\alpha$	19	cortisone <sup>2)</sup>	8~21	21, 56.	All Subgroups : 1. Histological and histochemical study 2. Macro. findings of ulcer 3. Body weight
	$\beta$	12	cortisone <sup>2)</sup>	29~42	56.	
IV	$\alpha$	19	vitamin A <sup>3)</sup>	8~21	21, 56.	
	$\beta$	9	vitamin A <sup>3)</sup>	29~42	56.	

1) Saline 0.5ml/rat I.M. 7 times, every other day for 2 weeks.

2) Cortisone 5mg/rat I.M. 7 times, every other day for 2 weeks.

3) Vitamin A 15,000 I.U./rat I.M. 7 times, every other day for 2 weeks.

4) Days after ulcer development.

Fig. 1 Program of experiments on healing of gastric ulcer in rats

により, acid phosphatase(以下 AcP と略)は Barka-Anderson 法によって染色した<sup>16)</sup>. AMPS については胃壁を中性ホルマリンで固定した後に, pH 2.5 の alcian blue<sup>9)</sup> (以下 AB と略) 染色をおこなった.

(2) 体重変化

薬剤負荷群 (II, III, IV Group) について, 潰瘍作製時と作製後第28日目および第56日目に体重を測定し, 薬剤投与の影響をみた.

(3) 空腹時の胃液量, 胃液 pH, 血中 gastrin 値.

各薬剤投与群の  $\alpha$  Subgroups について, 潰瘍作製後第21日目に検索した. 検索前24時間固型食と, 6時間水分の制限の後に開腹して, 採取しえた胃内容物の液成分量をマイクロピペットで測定し, その pH を東洋ユニバーサル試験紙によって測定した. 胃液採取に先だって心採血をおこない, その血清について radio-immunoassay 法 (ガストリンキット) を用いて gastrin 値を測定した.

(4) 潰瘍部胃壁の組織学的ならびに組織化学的検索

各群の  $\alpha$  Subgroups については, 潰瘍作製後第21日目に摘出した胃を, 各群の  $\beta$  Subgroups については第56日目に摘出した胃を中性ホルマリンで固定した後に, AB, Azan-Mallory (以下 AM と略). Hematoxilin-Eosin の各染色をおこなって光学顕微鏡的に観察した.

(5) 潰瘍縮小率ならびに潰瘍残存率

潰瘍の粘膜面の計測によって長径(A)と短径(B)を求め, その積 ( $A \times B$ ) を潰瘍指数とした. 各群の  $\alpha$  Subgroups について, 潰瘍作製後第7日目と第21日目に gastrectomy をおこない, 潰瘍指数  $A_0 \times B_0$  と  $A \times B$  を求めた. 肉眼的な潰瘍縮小率は次の様にして求められた.

$$\text{潰瘍縮小率(\%)} = \left(1 - \frac{A \times B}{A_0 \times B_0}\right) \times 100$$

各群の  $\alpha, \beta$  Subgroups については, 第56日目に摘出された胃の粘膜面を肉眼的, 組織学的に観察した. 潰瘍残存率は各 Subgroups における開放型潰瘍 (UL-IV<sup>1)</sup>) をもつラットの割合である.

3. 実験結果

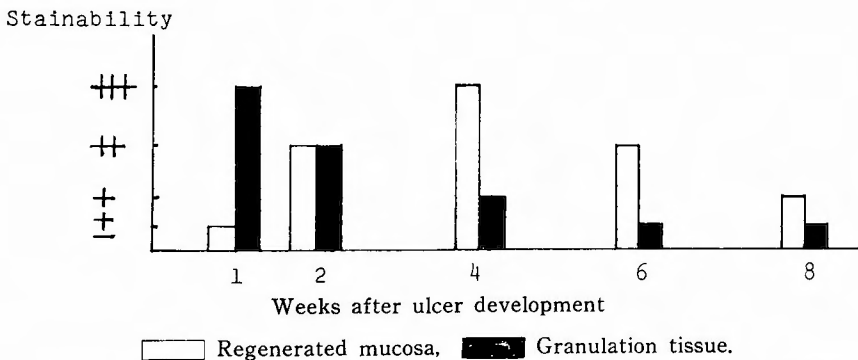
(1) 潰瘍部胃壁の lysosome 酵素活性ならびに AMPS の消長.

$\beta$ -G, Na $\beta$ G, AcP の三酵素の活性部を比較して, 三者の一致する場所は腺頸細胞, 再生上皮細胞, 好中球, 組織球, 線維芽細胞などである. 再生上皮では経時的に活性が強まり, 第28日目には最も強くなる. その後は軽度に低下するが, 第56日目においても強い陽性度を示す (Fig. 2). 潰瘍底の活性は第7日目が最も強く, 第28日目まで急速に低下するが, その後は緩徐に低下する (Fig. 10, 11, 12, 13).

AMPS の局存部は主に再生上皮, 幼若な膠原線維や基質にみられた. 再生上皮の染色性は第7日目より次第に増強し, 第28日目に最強となる. その後は染色性の急速な低下がみられる. 潰瘍底では第7日目から第28日目まで急速に染色性は低下するが, それ以後は緩徐に低下する (Fig. 3).

(2) 体重変化

各群の変動は Fig. 4 にみられる様に, cortisone および vitamin A 投与中には体重増加が妨げられたが, 投与終了後は増加していた. 薬剤は間歇投与されたために, ビタミンA過剰症による脱毛や, るい瘦, あるいは cortisone による過度の体重減少や副腎不全症状はみられず, 実験に不適当な副作用はあらわれなかった.



Activities are indicated as follows ;  $\pm$  weak, + slight, ++ moderate, +++ intense.

Fig. 2 Changes of  $\beta$ -glucuronidase activities in the course of ulcer developed by acetic acid

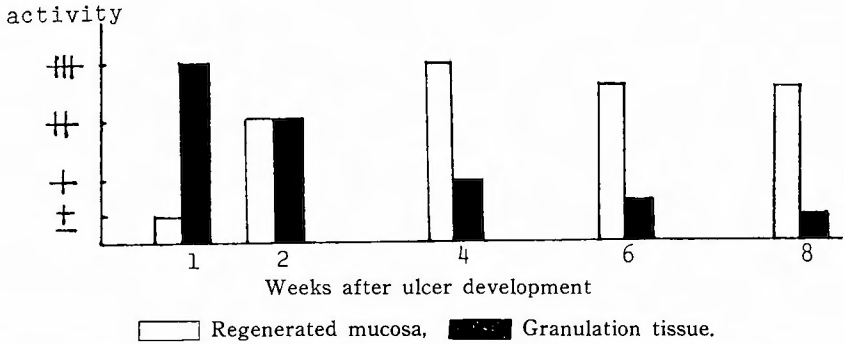


Fig. 3 Changes of alcian blue staining in the course of ulcer developed by acetic acid

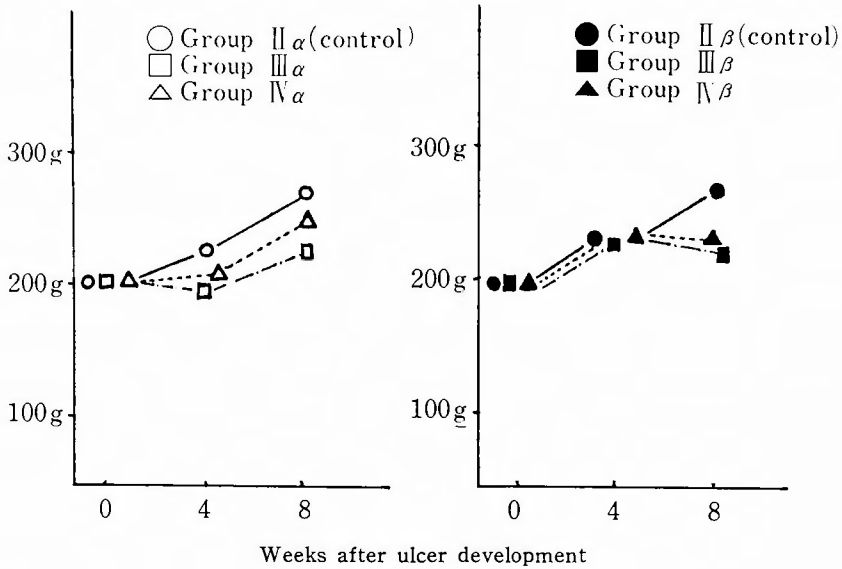


Fig. 4 Body weight changes

(3) 空腹時の胃液量, 胃液 pH, 血中 gastrin 値.

空腹時胃液量は Group IIα;  $0.39 \pm 0.13$  ml, Group IIIα;  $0.23 \pm 0.1$  ml, Group IVα;  $0.28 \pm 0.09$  ml で3群間に有意差はなかった. 胃液 pH は Group IIα;  $3.7 \pm 0.7$ , Group IIIα;  $2.3 \pm 0.5$ , Group IVα;  $4.1 \pm 0.3$  で cortisone 投与により pH 値の低下がみられた. gastrin 値は Group IIα;  $151.30 \pm 18.0$  pg/ml, Group IIIα;  $182.67 \pm 46.70$  pg/ml, Group IVα;  $220.0 \pm 45.30$  pg/ml で vitamin A 投与によって幾分高値になる傾向があった (Fig. 5).

(4) 胃壁組織学的ならびに組織化学的所見

Group IIIα の所見では, 多核球, 組織球, 線維芽細

胞の減少がみられ, 組織には浮腫がみられた (Fig. 15). 潰瘍底では AB 染色性の軽度の増強がみられ, AM 染色では染色線維の細少化と染色性の低下がみられた (Fig. 17). Group IVα では多核球やリンパ球の著明な減少と, 線維芽細胞の軽度の減少がみられ, 浮腫もみられた. しかし本群では線維芽細胞の核の肥大と潰瘍底表層部の類線維素変性部の拡大が, 特徴的所見として観察された. 潰瘍底の AB 染色性は増強し, AM 染色では染色線維の肥大と染色性の増強がみられた (Fig. 18).

なお再生上皮の AB 様色性については, IIα, IIIα, IVα の3群間に差異はみられなかった (Fig. 6).

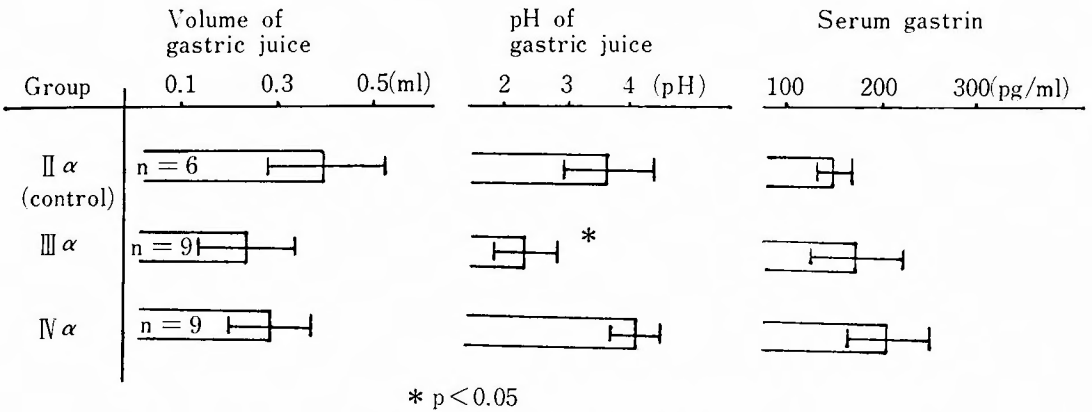
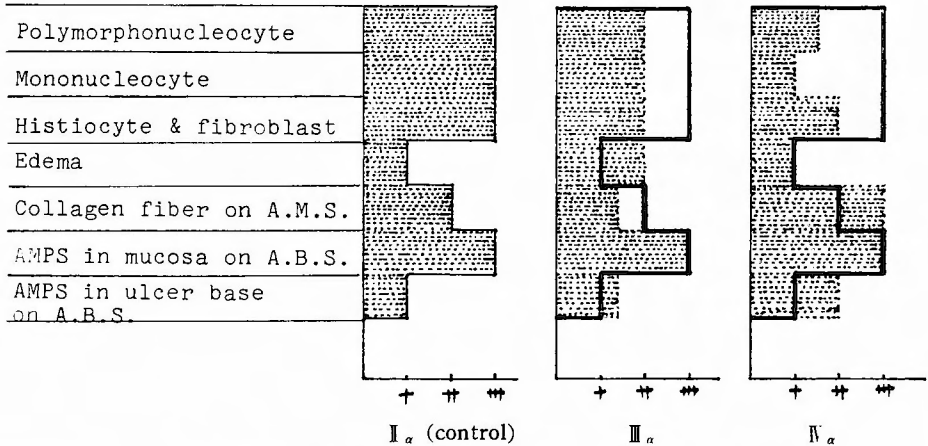


Fig. 5 Influences of stabilizer and labilizer on gastric juice and serum gastrin (Mean  $\pm$  S.E.M)



A. M. S. : Azan-Mallory stain, A. B. S. : Alcian blue stain.  
Cell infiltration or stainability is indicated as follows ;  
slight +, moderate ##, intense ###.

Fig. 6 Histological and histochemical findings in the ulcer base after administration of stabilizer or labilizer

薬剤投与群の第56日目における、潰瘍底の組織学的、組織化学的所見は Fig. 7 に表わした。

Group III $\alpha$  では control 群に比べて好酸球の軽度の減少とともに軽度の浮腫がみられた。AB 染色性は増強していたが、AM 染色による膠原線維の観察では、その成育障害はみられなかった (Fig. 19)。

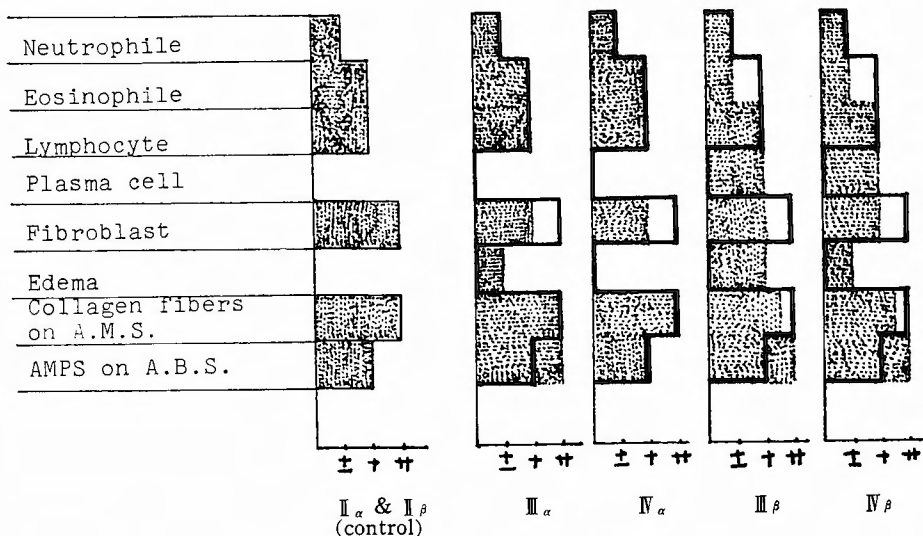
Group III $\beta$  は好中球、リンパ球、プラズマ球の減少はなく、むしろ12例中2例にプラズマ球の強い浸潤がみられた。AB 染色では染色性の増強がみられ、AM 染色では膠原線維の成育障害が著明であった

(Fig. 20)。

Group IV $\alpha$  では組織学的、組織化学的所見は control 群とほぼ同じであった。

Group IV $\beta$  では潰瘍底の好酸球の減少がみられた。又、9例中1例にプラズマ球の強い浸潤がみられた。AB 染色性は軽度の増強がみられ、AM 染色性によって膠原線維の成育障害が、Group III $\beta$  よりやや軽度ではあるが、観察された。

潰瘍周辺部の線頸細胞や、再生上皮の AB 染色性では、各群間に著明な差はみられなかった (Fig. 7)。



A. M. S. ; Azan mallyory stain, A. B. S. ; Alcian blue stain.  
 Cell infiltration or reaction to stain is indicated as follows  
 equivocal ±, slight +, moderate ++.

Fig. 7 Microscopic findings on granulation tissue in each group (56 days after ulcer development)

(5) 潰瘍縮小率ならびに潰瘍残存率  
 cortisone や vitamin A 投与ラットの胃粘膜面にびらんや出血斑はみられず、潰瘍部に潰瘍再燃の所見もなかった。  
 潰瘍縮小率は Group IIα; 65.72±7.49, Group IIIα; 65.85±16.05, Group IVα; 73.36±12.69 で推計学的に

有意の差はなかった (Fig. 8).  
 潰瘍残存率は Group IIIβ が最も高く、次いで Group IIIα, Group IVβ, Group IVα の順となった。Group IVα の値は control 群より低値で、その他の群はより高値となった。又、Group IVα と Group IIIβ との間みに有意差を認めた (Fig. 9).

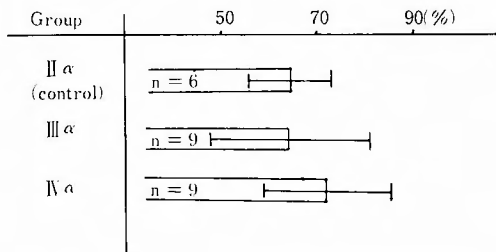
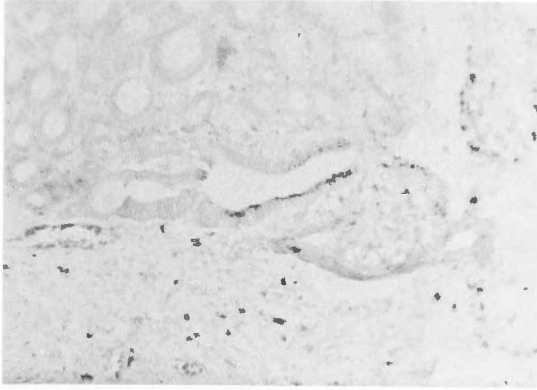


Fig. 8 Influences of stabilizer and labilizer on the diminishing rate of experimental gastric ulcer (Mean±S.E.M)

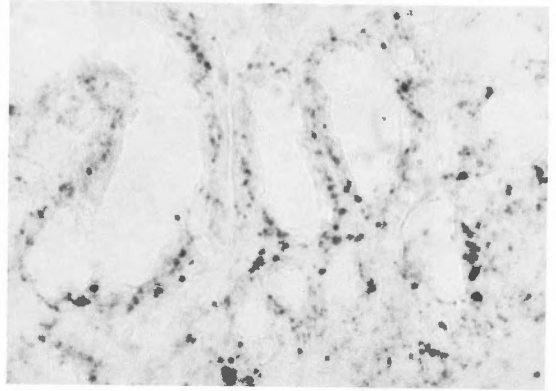
Group	Rat No.	No. of stomachs with ulcers	Fisher test against Group IIIβ
IIα (control)	7	1 (14%)	p=0.08
IIIα	10	3 (30%)	p=0.15
IVα	10	1 (10%)	p=0.027*
IIIβ (control)	8	1 (12%)	p=0.052
IIIβ	12	7 (58%)	-
IVβ	9	2 (22%)	p=0.45

\* p<0.05

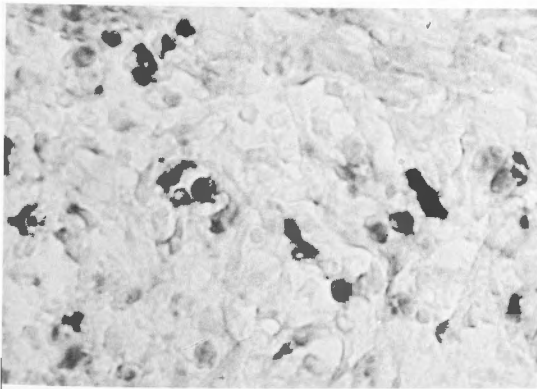
Fig. 9 Numbers of stomachs with ulcers in each group on the 56th day



**Fig. 10** Photomicrograph showing red granules, stained  $\beta$ -glucuronidase, in the regenerated mucosa and the ulcer base, 7 days after ulcer development.  $\times 100$ .



**Fig. 11** Photomicrograph showing red granules, stained N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase, in the regenerated mucosa and the submucosal layer, 14 days after ulcer development.  $\times 100$ .



**Fig. 12** Photomicrograph showing strong activity of acid phosphatase in phagocytes and fibroblasts of the ulcer base, 7 days after ulcer development.  $\times 400$ .



**Fig. 13** Weak activity of acid phosphatase visible in the ulcer base, 14 days after ulcer development.  $\times 400$ .

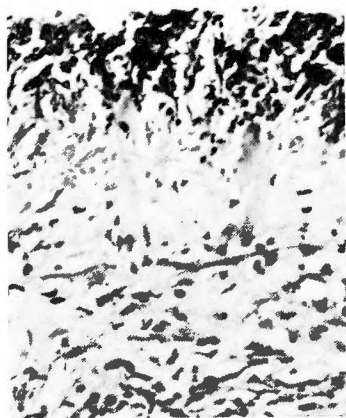


Fig. 14 Photomicrograph showing the ulcer base, 21 days after ulcer development. Hematoxylin-Eosin staining.  $\times 400$ .

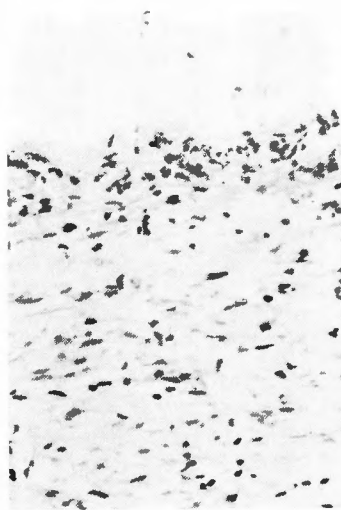


Fig. 15 Photomicrograph showing slight inflammatory reaction, loosened collagen fibers and edema in the ulcer base, 21 days after ulcer development, caused by administration of lysosome stabilizer in the early stage of the ulcer. Hematoxylin-Eosin stain.  $\times 400$ .

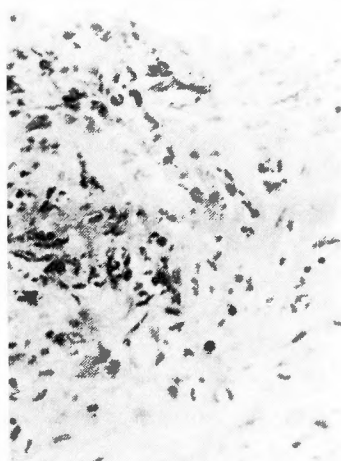


Fig. 16 Photomicrograph showing slight inflammatory reaction and marked fibrinoid degeneration, 21 days after ulcer development, caused by administration of lysosome labilizer in the early stage. Hematoxylin-Eosin stain.  $\times 400$ .

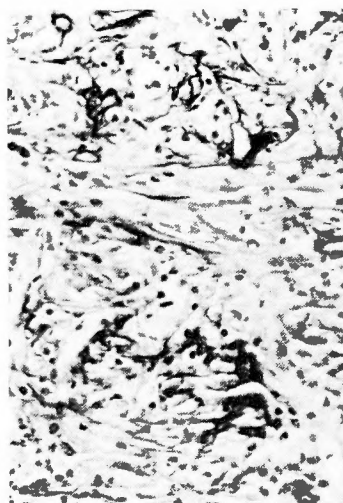


Fig. 17 Photomicrograph showing thin and faintly stained immature collagen fibers in the ulcer base caused by lysosome stabilizer, 21 days after ulcer development. Azan-Mallory stain.  $\times 400$ .





Fig. 18 Photomicrograph showing thick and intensely stained immature collagen fibers in the ulcer base caused by lysosome labilizer, 21 days after ulcer development. Azan-Mallory stain.  $\times 400$ .

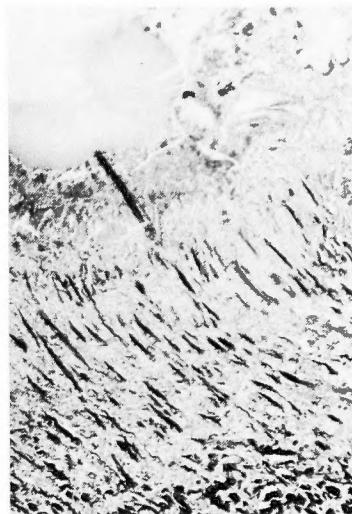


Fig. 19 Photomicrograph showing abundantly matured collagen fibers, 56 days after ulcer development, when administered stabilizers in the early stage. Azan-Mallory stain.  $\times 100$ .



Fig. 20 Photomicrograph showing poorly matured collagen fibers, 56 days after ulcer development, when administered stabilizers in the late stage. Azan-Mallory stain.  $\times 100$ .

## Ⅱ 考 案

胃潰瘍は卑近な、しかも数多い疾患であるが、その成り立ちや治癒に因して、解明されるべき部分が多く残されている。潰瘍は内視鏡や手術摘出標本によって、よく観察されている。しかし、連続的かつ総体的な観察のできる動物の実験潰瘍が、その解明のためによく使用されている。

従来、潰瘍に因して、攻撃因子として、胃液の研究が多いなかで、最近、防御因子としての局所血液循環<sup>19)</sup>、粘液物質<sup>13)</sup>、粘膜再生機構<sup>11)</sup>などの研究が行われるようになった。特に胃壁自身の性質を探求する際には、潰瘍と組織 lysosome との関連が触れられるようになってきた<sup>10)26)</sup>。

lysosome は酸性領域に至適 pH をもつ水解酵素群を含んだ、リポプロテイン膜に包まれた細胞内顆粒である。その働きは、現在、なお解明されつつあるが、

- (1) 細胞内に取込まれた物質の消化。
- (2) 細胞の生理的な自己融解。
- (3) 細胞の病的な自己融解。

#### (4) 細胞分裂.

などに対して一義的役割をはたすと考えられている<sup>1)</sup>  
6)7)15).

潰瘍発生時の lysosome は攻撃因子としての役割をはたすとも考えられ、青木<sup>2)</sup>らは酢酸潰瘍発生の直前に、胃粘膜の free lysosomal activity が著明に上昇した事を報告している。

一方、lysosome 防御因子あるいは組織の賦活という面でも、その役割をはたすと考えられている。糸川<sup>11)</sup>は、その理由として、粘膜再生機構での mitosis の増加と lysosome 酵素活性の上昇とが一致するとした。

このように repair enzyme として lysosome が注目されているなかで、著者は酢酸潰瘍の胃壁の lysosome の態度と、lysosome 膜に影響を与える薬剤が潰瘍の治癒に、どのような影響を与えるかをみるために、本実験をおこなった。

なお、ラットの酢酸潰瘍は治癒に約8週を要する亜急性潰瘍であるが、作製して1週後に大きな潰瘍となったものでは、治癒経過が長期にわたる傾向があるために、短径5mm以上の潰瘍をもつラットを実験対象から除外した。

### 1. 組織化学的立場からみた酢酸潰瘍の経過

#### (1) 潰瘍部胃壁の lysosome 酵素活性の変動.

潰瘍底部と再生上皮部について、潰瘍作製後の経過における lysosome 酵素活性をみると、潰瘍底では活性の最も強い時期は潰瘍作製後第7日目であり、以後28日目まで急激に減弱する。その間を早期とすると、第29日目から第56日目までは緩徐で安定した活性変化を示す期間で、これを晩期とする事ができる。再生上皮部では、早期にあたる第7日目から第28日目までに急激に活性は上昇していく。晩期にあたる第29日目から第56日目までは、強い活性が持続して余り変化しない。

潰瘍作製後の7日間は、強度な炎症性反応のために浮腫が強いので、組織化学的な検索には不適當であった。従って、その間の変化は推測になるが、潰瘍底では炎症細胞浸潤の増加と浮腫の消退に比例して、活性が急激に上昇し、上皮部では再生上皮の出現とともに、急激に活性が上昇すると考えられた。

#### (2) 潰瘍部胃壁の AMPS の動態

潰瘍底部では、早期の AB 染色性は急激に増強し、晩期では変化に乏しかった。上皮部では早期に染色性は急激に上昇したが、晩期は上皮化の完了に伴って、やゝ急速に染色性は減退した。このように AB 染色性

の変動よりみて、AMPS の動態は、晩期の上皮部の変動を除くと、lysosome 酵素活性の動態に類似していた。

潰瘍底の AMPS は hyaluronic acid ならびに sulfated mucoprotein が大部分であるとされ<sup>13)</sup>、上皮細胞では sialomucin の存在が示唆されている<sup>23)</sup>。これらの AMPS は lysosome 酵素のうちのムコ多糖類分解酵素や蛋白分解酵素群によって分解されていくと推定されている<sup>19)</sup>。早期での再生上皮では、lysosome の増加と AMPS の増加が同時にみられる。その事より lysosome 酵素は AMPS の生成にも関与している事がうかがわれる。晩期での再生上皮では lysosome 酵素活性が高いなかで AMPS が消退していく。その事より lysosome 酵素が AMPS の分解に関与すると考えられた。

### 2. Lysosome stabilizer および Lysosome labilizer 投与実験

lysosome 膜に作用する薬剤では、cortisone が stabilizer として、vitamin A が labilizer として実験的に使用される事が多い<sup>8)18)25)</sup>。しかし、それらの投与方法については、検討すべき問題が残されている。文献によれば、cortisone の大量投与を連日おこなうと、15%以上の体重減少があり<sup>8)31)</sup>、本実験のように治癒の観察が目的である場合は無視できない。そこで、できるだけ大量の cortisone や vitamin A が投与でき、しかも副作用の少ない方法として、間歇投与方法<sup>22)</sup>を採用した。

#### (1) 体重変化への影響

創治癒にとって、体重減少即ち体蛋白の異化の亢進は重大な因子であるが、stabilizer や labilizer の間歇投与では両者共に投与期間中に軽微な体重減少をもたらしたにすぎない。又、投与終了後には順調な体重の増加がみられた (Fig. 4)。従って、両薬剤による体重減少が、治癒経過に与える影響は無視しうる程度と考えられた。

#### (2) 胃液、血中 gastrin 値への影響.

両薬剤の投与が攻撃因子である胃液に影響を与えるかどうか、について検討されねばならない。一般に、cortisone は胃液分泌の亢進<sup>4)5)12)</sup>と塩酸濃度の増加をきたすとされている。間歇投与によって胃液 pH の低下がみられたが、胃液量の増加や血中 gastrin 値の上昇はみられなかった。一方、vitamin A によって胃液 pH、胃液量、血中 gastrin 値に影響はなく、同じく胃液分泌に影響がないとする Wedell<sup>26)</sup>らと一致した。

従って、両薬剤による胃液への影響も無視しうる。

### (3) 潰瘍底組織に与える影響。

stabilizer が早期に投与された場合、投与直後の潰瘍底の所見では、炎症性細胞浸潤の抑制がみられ、膠原線維の粗鬆化をもたらした (Fig. 15)。そして第56日目には、投与後の炎症性細胞の増加や膠原線維の成育が代償性に亢進したためか、control 群とほぼ同じ所見がみられた (Fig. 19)。

labilizer が早期に投与された場合、投与直後では、非常に強い炎症性細胞の減少がみられた。膠原線維の成育は、線維芽細胞の減少にもかかわらず、むしろ促進された様に線維の肥大と、染色性の増強がみられた (Fig. 16)。その点に関して、Ehrlich<sup>8)</sup> も vitamin A 5,000 I. U. をラットに投与した後に、膠原線維の増加と多核球や単核球の減少を報告している。又、第56日目には投与後の代償性の組織反応によるのか、control 群と同じ所見を示した。

stabilizer が晩期に投与された場合、第56日目には、好中球や線維芽細胞などに変化はみられないが、膠原線維の発育が著明に障害されていた (Fig. 20)。

labilizer が晩期に投与された場合、第56日目には細胞群に影響はみられないが、膠原線維の成育障害がみられた。

両薬剤は早期に投与されると、好中球や線維芽細胞などの減少をきたすが、stabilizer はそれらの移動性<sup>22)</sup>や増殖能力を低下させるためであろう。labilizer も細胞の lysosome 酵素を過剰に遊出させた結果、これらの細胞群の移動性や増殖能力を亢進する事はなく、むしろ抑制したと考えられる。

stabilizer の早期投与は、膠原線維の成育を比較的軽微に阻害したが、晩期投与は強く阻害した。その理由としては、早期より晩期の方が、膠原線維の成育が盛んなためと考えられる。一方、labilizer の早期投与は各細胞の lysosome 酵素の遊出によって線維芽細胞の線維合成機能を亢進した。晩期投与では逆に成熟した線維の分解が促進されて、あたかも成育障害とみられるようになったと考えられる。

### (4) 潰瘍部胃壁の AMPS への影響。

両薬剤の早期投与によって、第21日目には潰瘍底 AMPS の染色性の増強がみられた。早期における AMPS の自然な消退は、主に食細胞の lysosome 酵素の分解<sup>21)</sup>によるが、AMPS 染色性の増強は分解の遅延した結果である。分解の遅延した原因は、両薬剤の炎症性細胞浸潤を抑制することにあると考えられる。

両薬剤の晩期投与でも、潰瘍底 AMPS の染色性は増強した。晩期での AMPS の自然消退は食細胞の分解にもよるが、主として膠原線維の合成に消費されるために生じる<sup>17)</sup>。従って、晩期の AMPS の自然消退が遅延したのは、膠原線維の成育障害のためであろうか。

再生上皮の AMPS は潰瘍表面を保護するために分泌される物質なのか、lysosome 酵素活性の上昇した、上皮細胞自身の自己融解を防御する物質なのかは明らかにされていない。しかし、AMPS の産生および分解には lysosome 酵素が関与することは既に述べた。両薬剤の投与実験の結果から、stabilizer や labilizer は結合織 lysosome には作用したが、上皮の lysosome には作用がおよばなかった事が推測された。

### (5) 潰瘍縮小率と潰瘍残存率への影響。

早期の潰瘍治癒は主に contraction によるものとされている<sup>24)</sup>。contraction のメカニズムは組織水分量の減少によるのか、膠原線維の収縮によるのか、あるいは他の機序が働くのかは充分判明していない<sup>3)24)</sup>。stabilizer ならびに labilizer の潰瘍縮小率への影響は、ほとんどなかったといえる。つまり、lysosome の contraction への関与は非常に少ないと考えられる。

潰瘍残存率からみると、stabilizer の早期投与は治癒に影響を与えなかったが、stabilizer の晩期投与は治癒に悪影響をおよぼした。

labilizer の早期投与群は、潰瘍残存率が各群間で最も低値であった。しかし、labilizer 晩期投与は治癒に悪影響を与え、その値は stabilizer 晩期投与群に次ぐ高値となった。

以上の結果から、潰瘍残存率は膠原線維の成育の状態と密接に関連している。labilizer の早期投与が早期の同線維の成育を促進し、その結果、潰瘍残存率が低値となった。あるいは stabilizer と labilizer の晩期投与が、膠原線維の粗鬆化をもたらし、潰瘍残存率も高値を示した事などから、それらの関連が明らかとなった。

両薬剤によって、最も影響を受けた現象から推察すると、早期における lysosome の役割は、大部分は炎症性細胞の機能として、あるいは炎症性細胞浸潤をひきおこすことにある。一方、晩期においては、膠原線維の成育や潰瘍底の結合織への変移など、治癒に向かわしめる因子としての役割がより多いと思われる。

### Ⅲ 結 語

1. ラットの酢酸実験胃潰瘍の治癒過程において、 $\beta$ -G, Na $\beta$ G, AcP の3酵素が示す lysosome 酵素活性と、AMPS の態度を示す AB 染色性の変化を観察すると、上皮および潰瘍底において、両者の消長は互いに類似している。

2. lysosome 酵素活性の変動は、第28日目頃を境にその趣を異にする。早期は lysosome 酵素活性が急激に変化し、晩期は緩徐で安定した変化を示した。

3. 早期に lysosome stabilizer あるいは lysosome labilizer を投与すると、両者は炎症性細胞浸潤を抑制するが、膠原線維の成育を、前者は抑制し、後者は促進させる。晩期に投与すると、両者は潰瘍底の細胞成分に変化をきたさないが、膠原線維の成育を阻害して、潰瘍底の癒痕化を遅らせ、上皮化を遅延させる。

4. 両薬剤は潰瘍縮小率に影響を及ぼさないことから、lysosome は潰瘍治癒過程の contraction には関与しない事を示す。

5. 潰瘍残存率は stabilizer 晩期投与群が最も高値 (58%) で、labilizer 早期投与群が最も低く (10%)、両者間に有意差を認める。

6. 潰瘍の治癒過程早期での lysosome の役割は炎症性細胞の機能をはたすかたわら、炎症性細胞浸潤をひきおこすことにあると考えられる。一方、晩期においては、膠原線維の成育や潰瘍底の結合織への変移など、治癒に関与する役割がより多いと考えられた。

本論文の要旨は第15回日本消化器病学会秋期大会、第63回日本消化器学会総会、第4回実験潰瘍懇話会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った恩師勝見正治教授に深謝の意を表するとともに、終始御指導をいただいた河野暢之助教授に深謝の意を表します。また本研究に御協力をいただいた消化器外科胃研究グループ各位に感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) Allison AC and Mallucci L : Lysosome in dividing cells, with special reference to lymphocytes. *Lancet* **2** : 1371-1373, 1964.
- 2) Aoki Y, Taniguchi K, et al : Experimental gastric ulcer and lysosome activity. *Wakayama Med Rep* **18** : 13-18, 1975.
- 3) Billingham RE and Russell PS : Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in experimental wounds in rabbit's skin. *Ann Surg* **144** : 961-980, 1956.
- 4) Chaikof L, Janke WH, et al : Effects of prednisone and corticotropin on gastric secretion. *Arch Surg* **83**, 47-57, 1961.
- 5) Clark SD, Neill DW, et al : Effects of corticotropin and corticoids on secretion from denervated gastric pouches in dogs. *Gut* **1** : 36-43, 1960.
- 6) Cooke GMW : The golgi apparatus : form and function. In *The Lysosomes in Biology and Pathology* edited by Dingle JT, North Holland Pub. Co., Amsterdam London, 1973, p 237.
- 7) De Duve C and Wattiaux R : Function of Lysosomes. *Ann Rev Physiol* **28** : 435-491, 1964.
- 8) Ehrlich HP, Tarver H, et al : Effects of Vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* **177** : 222-227, 1973.
- 9) 藤田哲也, 竹岡 成, 他 : ムコ多糖実験法 (I) 1版, 阿武喜美子編, 南江堂, 東京, 1972, p 263.
- 10) 今井敬喜 : ラット実験的胃潰瘍における粘膜の電顕的観察 : 特に再生上皮細胞を中心に. *日消会誌* **68** : 176-193, 1971.
- 11) 桑川幸雄 : 実験的胃潰瘍における粘膜再生現象に関する研究. *日消会誌* **73** : 95-106, 1976.
- 12) Menguy R and Masters YF : Effects of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dog : pathogenesis of ulcer. *Surgery* **54** : 19-28, 1963.
- 13) 鍋島靖人 : clamping cortisone 潰瘍の胃壁内 acid mucopolysaccharide の変動に関する研究. *日消会誌* **69** : 1009-1021, 1969.
- 14) 永倉幸平 : 胃十二指腸潰瘍の酵素組織化学的研究. *日消会誌* **66** : 329-351, 1969.
- 15) Novikoff AB, Essner E, et al : Golgi apparatus and lysosomes. *Fed Proc* **23** : 1010-1022, 1964.
- 16) 小川和郎 : 酵素組織化学, 武内忠男編, 朝倉書店, 東京, 1972, p 46.
- 17) 大高裕一, 外野正己 : 結合織の組織化学. *最新医学* **16** : 1759-1766, 1961.
- 18) Sandberg N : Time relationship between administration of corticoid and wound healing in rats. *Acta Chir Scand* **127** : 446-455, 1964.
- 19) 杉野圭蔵, 松岡輝夫, 他 : 各種実験潰瘍と胃壁微小循環. *日消外会誌* **11** : 75-80, 1978.
- 20) 高木敬次郎, 岡野 進, 他 : ラット慢性潰瘍の発生並びに数種薬物の治療効果の検定. *日薬理誌* **64** : 211, 1968.
- 21) Touster O : Some aspects of the cellular

- biochemistry of lysosomal and related glycosidases. *Molec cell Biochem* **2** : 169-177, 1970.
- 22) 梅原千治, 佐藤武雄: ステロイドホルモン. 南江堂. 東京. 1972, p 937.
- 23) Velican C and Velican D : Studies of the superficial mucous layer of gastric mucosa related to the onset of peptic ulcer. In *The Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. edited by Graumann W, Stuttgart Portland, 1971, p 72.
- 24) Walter JB and Israel MS : *General Pathology*, Churchill Livingstone, Edinburgh London, 1974.
- 25) Weissmann G, Uhr JW, et al : Acute hypervitaminosis A in Guinea pigs Effects on acid hydrolases. *Proc Soc Exp Biol Med* **112** : 284-287, 1964.
- 26) Wedwll J, Grobe R, et al Zur prophylaktischen Wirkung einer langzeittherapie mit vitamin A beim streß ulkus. *Dtshe Med Wschr* **101** : 243-245, 1976.
- 27) 横野 靖, 堺 隆弘, 他: リソゾーム (II) 総合臨床 **19** : 793-799, 1970.
- 28) 吉利 和, 織田敏次, 他: 胃粘膜の酵素化学. 最新医学 **20** : 3039-3049, 1965.