

氏 名	森 賀 本 幸 もり が もと ゆき
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 373 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 43 年 11 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 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	Studies on "Gastric Secretory Inhibitor" and "Gastric Atrophy-producing Factor" (人胃液中の胃液分泌抑制物質及び胃粘膜催萎縮物質に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫 教 授 深 瀬 政 市

論 文 内 容 の 要 旨

人胃液中に含まれる胃液分泌抑制物質(ガストロン)を分画、精製し、その分泌抑制に対する作用機序、その物理化学的並びに免疫学的性質、更にその分泌部位を検索する目的で、まず人胃液を有酸、無酸に区別して採取し、おのおのの非透析成分を凍乾末として実験に供した。胃液の分画には2段階のゲル濾過を、すなわち初めにセファデックス G-75、次いで G-100又は G-50を利用して、0.9%食塩水を溶出液として行ない、280m μ 紫外線吸収度を測定し、有酸、無酸胃液共に8分画を得た。この分画のガストロン活性を幽門結紮ラットを用いて測定した結果、G-75次いで G-100 共に最初に溶出する分画 (有酸胃液 Fr. I、及び無酸胃液 Fr. I) にも最も強い活性があった。同時に上記分画投与のラットの胃粘膜壁細胞の組織化学的検索によって、有酸、無酸 Fr. I 投与共にコハク酸脱水素酵素の活性低下を認めた。従ってガストロンの作用は壁細胞に対する直接作用と思われる。上記の有酸、無酸Fr. Iについて次の諸検索を行なった。化学的には有酸に比して無酸は窒素量及び蛋白質含量が多いが、フコース、シアル酸共に両者にはほぼ同じに含まれていて、シアロムチン、フコムチン混合型の物質である。超遠心では有酸は8.0 S の1峯、無酸は8.0S 及び4.7 S の2峯を示し、濾紙電気泳動では、pH 9.0 硼酸緩衝液(イオン強度0.24)を用いたところ、泳動度は120ボルト5 $\frac{1}{2}$ 時間で陽極側へ14mmであった。しかも有酸は PAS 陽性物質のみで、無酸はそのほかにやや移動度の速い蛋白も含まれていた。以上からガストロンは8.0S の電気泳動度の遅い、シアロムチン、フコムチン混合型の PAS 陽性物質と考えられる。

有酸 Fr. I は pH 5.0ではその1g が0.1 N 塩酸6.7 ml と結合する。次に有酸 Fr. I に対する家兎抗血清を用いてゲル内拡散法を行なったところ、有酸、無酸 Fr. I 及び人唾液中の胃液分泌抑制物質は免疫学的に同一であり、人尿中ウロガストロンとも部分的に同一であった。この抗体に蛍光色素ローダミンを結合し、蛍光抗体法(直接法)にてガストロン及び類似物質の各臓器内の分布を検索した結果は、胃粘膜では上皮及び頸部粘液細胞、空腸では杯細胞及び附着粘液、唾液腺では一部の腺房、糖尿病患者脾臓でも一部の腺房にその存在が確認された。すなわち、ガストロン及びその類似物質は胃、空腸粘膜、唾液

腺、膵臓より由来するもので、その尿中排泄物がウロガストロンである。

引続いて、慢性萎縮性胃炎の成因に自己免疫的な機序が考えられる今日、犬について胃粘膜及胃液で免疫して胃粘膜の変化を起し得るか否かを検討した。約15Kgの雑種犬12匹を5群に分け、1群2～3匹として、自己、同種、異種（人）胃粘膜で免疫した3群、及び人胃液で免疫した群、及び対照群とした。いずれも免疫は Freund のアジュバントを用いて、2カ月の間をおいて前後2回行なった。それぞれの犬について、1カ月又は数カ月の間隔で胃生検、ヒスタミン刺激後の胃液遊離塩酸の有無、血清濾紙電気泳動、皮内反応を含めての免疫学的検索を20カ月に亘って行なった。結果は、胃粘膜の変化は自己、同種、異種胃粘膜及び胃液で免疫された群いずれにもみられたが、その内で自己胃粘膜免疫群が胃粘膜の萎縮をもっとも強く起し、それは初回免疫2カ月後に始まり、20カ月後も持続していた。一方対照犬には変化は認めなかった。免疫群にも胃酸は認められなかった。免疫犬の血清 γ グロブリン量は初回免疫後3カ月間上昇を示し、以後漸次低下した。免疫学的検索はいずれも不成功であった。

更に、胃粘膜の抗原性の修飾によって、それらをもって免疫した時、胃粘膜に与える影響が如何に異なるかを知るために、モルモット胃粘膜ホモジネートに ① 石炭酸を1%加える、② 塩酸酸性とした後中和する、③ それを透析する等の処理を行なった後で、それらをもってモルモットを免疫して検討したところ、胃液の如く塩酸酸性とし後に中和、透析したものがもっとも強い胃粘膜変化を起すことが確められた。又その免疫モルモット血清のみに胃粘膜と反応する沈降抗体がみられた。

本研究によって、人胃液中の胃液分泌抑制物質は、8.0Sの電気泳動度の遅い、シアロムチン、フコムチン混合型のPAS陽性物質であり、分泌部位としては胃粘膜の粘液細胞のほかに、類似物質が空腸、唾液腺、膵臓から分泌され、その尿中排泄物がウロガストロンであることが明らかにされた。

更に、胃粘膜及び胃液を用いて犬を免疫して胃粘膜萎縮を成立させた。その際自己胃粘膜を使用したものは最も強い変化を起し、20カ月後もその変化は持続した。加えて、モルモットについて同じ胃粘膜を抗原とした場合、抗原を変性させると、未処理に比して胃粘膜障害性が強くなることが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

著者は人胃液中に含まれている胃液分泌抑制物質の本態を明らかにするために、人胃液より胃液分泌抑制物質を Sephadex G-75、次いで Sephadex G-100または、Sephadex G-50 を用いて分画精製し、その物理化学的ならびに免疫学的特性、分泌部位等を検索した。その結果、人胃液中の胃液分泌抑制物質（ガストロン）は8.0Sの電気泳動度の遅いシアロムチン、フコムチン混合型のPAS陽性物質であり、その分泌部位としては胃粘膜の粘液細胞があるが、そのほかに空腸、唾液腺、膵臓等からも類似の物質が分泌され、またこれらの尿中排泄物がウロガストロンであることを明らかにした。さらに自己、同種、異種（人）胃粘膜および人胃液を用いて犬を免疫し、胃粘膜の変化を追及した結果、これらの免疫操作で胃粘膜の萎縮がおこり、とくに自己胃粘膜を用いて免疫した場合に最も強い変化がおこること、またモルモットを同種胃粘膜を用いて免疫した場合、抗原を変性させると胃粘膜障害度が強くなることを明らかにした。

本論文は人胃液中の胃液分泌抑制物質の本態を明らかにし、また実験的に胃粘膜萎縮の自己免疫的発生機序の可能性を示唆したもので、胃疾患の病態生理の解明に有意義な資料を提供するものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。