

氏 名	ふく い とし ろう 福 井 寿 朗
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2986 号
学位授与の日付	平 成 18 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	Gastric mucosal hyperplasia via up-regulation of gastrin induced by persistent activation of gastric innate immunity in MHC class II-deficient mice. (MHC クラスⅡ欠損マウスにおける胃自然免疫持続活性化に伴うガストリン増加と胃粘膜過形成)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 杉 田 昌 彦 教 授 坂 口 志 文

論 文 内 容 の 要 旨

MHC クラスⅡ蛋白は様々な免疫担当細胞に表出され、抗原提示細胞と CD4 陽性 T 細胞, B 細胞と CD4 陽性 T 細胞, 胸腺上皮細胞と未熟 T 細胞との間において、それぞれ抗原提示, T-B 細胞間作用 (抗体産生), T 細胞の分化・成熟に関与し免疫反応の制御に重大な役割を担っている。

MHC クラスⅡ欠損マウス (以下 $A\alpha^{0/0}$ マウス) は末梢 CD4 陽性 T 細胞が著明に減少し、特異抗体産生能を欠如する。CD4 陽性 T 細胞減少という観点から $A\alpha^{0/0}$ マウスは AIDS 患者の免疫状態に類似し、獲得免疫能の低下した AIDS 患者では自然免疫が感染防御の主を担うと考えられる。日和見感染症を合併した AIDS 患者では、しばしば胃粘膜の著明な肥厚を認めるが、 $A\alpha^{0/0}$ マウスでは炎症細胞浸潤と血清ガストリン高値を伴う胃粘膜過形成を認めた。 $A\alpha^{0/0}$ マウスの胃粘膜過形成と胃における自然免疫の関係を明らかにすることを試みた。

$A\alpha^{0/0}$ マウスの脾臓では免疫染色にて I-A 陽性細胞は認められず、CD4 陽性細胞は著減していたが CD8 陽性細胞, B220 陽性細胞数の変化は認められなかった。胃粘膜には CD11b 陽性の好中球・マクロファージの浸潤を伴った瀰漫性の肥厚が認められ、粘膜厚は生後 6 ヶ月まで経時的に増加していた。Ki-67 の免疫染色により表層粘液細胞領域、胃粘膜峡部の増殖帯、壁・主・内分泌細胞からなる胃底腺領域の各層の肥厚が明らかになった。胃粘膜における IL-1 β , IFN- γ , TLR 2, TLR 4, COX-2 の遺伝子発現の増強が RT-PCR 法により確認され、MPO 活性も増加していた。胃組織培養では対照群の野生型マウスと比較し特別な病原微生物の増殖は認めなかった。

胃液の pH は正常であり幽門腺領域のガストリン分泌細胞数は増加していなかったが、血清ガストリン値は上昇し、胃粘膜の Reg-1 α 陽性細胞 (クロム親和性細胞, 主細胞からなる) は経時的に増加していた。この胃粘膜過形成はガストリン受容体拮抗薬 AG041R の連日経口投与にて消失し、粘膜厚は同月齢の野生型マウスと同等であった。AG041R 投与 $A\alpha^{0/0}$ マウスでは血清ガストリン値がさらに増加していた。

ヘリコバクター胃炎や、ある種の日和見感染症を合併した AIDS 患者では感染自体が胃粘膜肥厚に関係している。 $A\alpha^{0/0}$ マウスの胃粘膜には特別な病原微生物の増殖は確認出来なかったが、多核白血球の浸潤, MPO 活性増加, TLR や COX-2, 炎症性サイトカインの遺伝子発現の増加より、獲得免疫が欠如する $A\alpha^{0/0}$ マウスにおいて何らかのメカニズムで自然免疫系が活性化されたものと考えられる。

$A\alpha^{0/0}$ マウスは胃底腺過形成を伴う高ガストリン血症を呈したが、胃液 pH は正常であった。これは、炎症性の細胞浸潤・サイトカイン増加により壁・内分泌細胞のガストリン感受性低下を生じたため酸分泌が低下し、代償性にガストリン産生が増加し pH が保たれたものと思われる。AIDS 患者では酸分泌低下を認めるが、ガストリンの変化についてはコンセンサスが得られておらず、そのメカニズムも不明である。

ガストリン高発現マウスは表層粘液細胞領域過形成と胃底腺領域の萎縮, Reg-1 α 高発現マウスはその逆を呈する。

A $\alpha^{0/0}$ マウスの胃粘膜過形成は峽部の増殖帯を含め全領域が過形成を示しており、ガストリン、Reg-I α 両者の胃粘膜増殖作用が推測された。ガストリン受容体拮抗薬投与により胃粘膜過形成は消失したが、Reg-I α はガストリン以外に IFN- γ 等の炎症性サイトカインによる刺激も受けたものと考えられた。AIDS 患者に認める胃粘膜肥厚が同様のメカニズムによるか否かは興味ある今後の検討課題である。

論文審査の結果の要旨

日和見感染症を合併した AIDS 患者では、著明な胃粘膜肥厚がしばしば認められる。MHC クラス II 欠損マウス (A $\alpha^{0/0}$ マウス) は末梢 CD4 陽性 T 細胞が著明に減少し、AIDS の免疫状態に類似する。このマウスに炎症細胞浸潤と血清ガストリン高値を伴う胃粘膜過形成がみられた為、本研究で申請者は胃粘膜過形成と胃自然免疫の関係を解析した。

胃粘膜に病原微生物の増殖は確認出来なかったが、CD11b 陽性細胞浸潤、MPO 活性増加、TLR 2, TLR 4, COX-2, IL-1 β , IFN- γ の遺伝子発現増加より、自然免疫系が活性化された状態と考えられた。胃粘膜は高ガストリン血症を伴う胃底腺過形成を呈したが、胃液 pH は正常でガストリン分泌細胞数に変化はなかった。これは、炎症細胞浸潤・サイトカイン増加に伴う壁細胞のガストリン感受性低下により酸分泌が低下し、代償性にガストリン産生が亢進した結果と推測された。胃粘膜の Reg-I α 陽性細胞は経時的に増加した。

ガストリン高発現マウスは表層粘液細胞過形成と胃底腺萎縮、Reg-I α 高発現マウスはその逆の組織像を呈する。A $\alpha^{0/0}$ マウスでは胃粘膜を構成する各層が過形成を呈し、ガストリンと Reg-I α 両者の増殖作用が推測された。この過形成はガストリン受容体拮抗薬の投与で消失した。

以上の研究は胃粘膜免疫と胃粘膜過形成との関連の機序解明に貢献し、胃疾患の病態解析に寄与する所が多い。

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18年2月24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。