

氏 名 (本籍)	わた 渡	なべ 部	しげ 重	のり 則
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	第	1097	号
学位授与年月日	昭和53年2月22日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
最終学歴	昭和46年3月 岩手医科大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	胃粘膜および胃液カテプシンと胃潰瘍形成 に関する研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 後 藤 由 夫 教授 吉 永 馨  
教授 佐 藤 寿 雄

# 論文内容要旨

## 目 的

胃潰瘍形成に関与する攻撃因子は、従来より主役は強酸性の領域に至適 PHをもつペプシンと考えられていたが、低酸症や無酸症にも胃潰瘍患者がみられることや、胃角部や前庭部に胃潰瘍の発生頻度が大であるというような病態現象をペプシンとの関係だけで説明することは出来ない。ペプシンよりかなり中性領域に酵素活性の至適 PHをもつ、カテプシンの動態は不明な点が多く、本酵素と胃潰瘍との因果関係についてもほとんど解明されていない。本研究では、カテプシンが胃粘膜および胃液中での蛋白分解活性をもつもう一つの攻撃因子と考え、その動態と潰瘍形成との関係を検討した。

## 方 法

実験動物としてはWistar系ラット（体重200g前後）を用い、次の4群に分けて実験を行った。すなわち、リソゾーム膜のlabilizerであるビタミンAを毎日25万単位/Kgを5日間筋注した群（V-A群）、胃液分泌刺激剤であるヒスタミン500mg/Kgを屠殺4時間前に腹腔内に投与した群（H群）、上記量のビタミンAを5日間投与してから屠殺4時間前に上記量のヒスタミンを同様に投与した群（V+H群）および正常対照群の4群で各群とも例数は7匹である。屠殺後胃を摘出し潰瘍の有無を検索後、胃をa2.5M蔗糖液中でホモジナイズし、それについてペプシン活性とカテプシン活性を測定すると共に、ホモジネートの20,000xg上清については、カテプシン活性を測定した。一方、正常ラットおよびビタミンA投与群についての胃液カテプシン活性の測定は、shayの幽門内結紮法により胃液を採取して行なった。すなわち、ビタミンA10万単位/Kgを筋注し、17時間後に脱血死させ胃液を採取しその量とPHを測定してから実験した。他方sprague-Dawley（S・Oと略す）にビタミンA50万単位/Kgを1回投与4, 8, 12時間後に屠殺してから、胃ホモジネートを作製し、それらについては、ペプシンとカテプシンの両酵素活性と、ヘキソサミンを、また、ホモジネートの20,000xg上清についてはカテプシン活性を測定した。さらに内視鏡下でヒト胃粘膜生検を行ない、その生検組織標本のカテプシン活性を測定した。両酵素活性はAnsonの改良法、蛋白は、Lowry法、ヘキソサミンはGardell法で測定した。

## 成 績

Wistar系ラットの実験では、ビタミンAとヒスタミンは共に、20,000xg上清のカテプシン

活性も増大することがわかった。特に、V-H群で著明に活性の増大がみられた。一方各群におけるペプシン活性には、ほとんど差がみられなかった。さらにS・Dラットの実験では、すでにビタミンA投与4時間後の早期にカテプシン活性の増大がみられ、12時間後にはほぼ最高値に達したが、ペプシン活性には変化がみられなかった。また、ヘキソサミン値にも変化がみられなかった。一方、ビタミンAをラットに投与すると、胃液中にカテプシンが遊出するとみなされるデータが得られた。また、正常群、H群、V+H群の潰瘍係数を比較すると、V+H群で著明に高く潰瘍形成が大であった。ヒト胃粘膜生検組織標本のカテプシン活性は、胃角、前庭部に高値を示し、活動型の急性胃潰瘍では、その周堤部位の発赤に高値を示した。また、胃潰瘍癒痕では酵素活性に変化はみられなかった。

## 結 論

ビタミンAはリソゾームラビライザーとして、カテプシンを胃組織内および胃液中に遊出させるものとみなされた。また、胃液中のペプシンと共にカテプシンは胃潰瘍形成に関与する重要な酵素と推定された。カテプシンB (B<sub>1</sub> および B<sub>2</sub>) は至適PHがペプシンより中性側にあり、しかも、蛋白分解作用は、ペプシンに比し、非特選的にペプチド結合を切る強力な蛋白分解酵素であることが知られている。また、結合織を構成するコラーゲンの異化分解に対して、カテプシンB<sub>1</sub> は、まず、トロポコラーゲンのテロペプチド間の架橋の開裂に関与するほか、やゝ低分子化したコラーゲンの分解も行なうので胃潰瘍形成には重要な役割を果たしているものと思われる。カテプシンB (B<sub>1</sub> および B<sub>2</sub>) は胃壁より胃液中にも遊出することがわかったが、その酵素反応の重要な場は、ペプシンと異なり、主に胃組織内部と考えられた。本研究の結果からリソゾーム膜を変化させることによっても、胃潰瘍が形成させると言うことがわかり、潰瘍形成にリソゾームが重要な因子の一つになっていることが明らかになった。ヒスタミンによるカテプシン活性の増大は、胃組織の血管収縮—弛緩などの薬理作用によってもたらされた後に細胞障害による二次的なリソゾーム膜への影響と考えられ、リソゾーム膜に直接作用するビタミンAとは異なるものと考えられる。

一方、ヒトの胃粘膜生検組織標本で測定したカテプシンB活性は、胃角、前庭部で高値を示し、これはヒト胃潰瘍形成が同部位に高頻度であることと符合する結果を示した。また急性胃潰瘍患者の胃粘膜カテプシンB活性は、活動型の潰瘍でその周堤部位に最高値を示した。このことは、ヒトの場合にもカテプシンBが潰瘍形成に重要な役割を果たしていることを示唆する。

## 審 査 結 果 の 要 旨

この研究は弱酸性で作動するカテプシンが胃潰瘍の発生因子の1つとして関与する可能性を想定して行われたものである。著者はラットにヒスタミンあるいはビタミンAを投与して胃粘膜のカテプシン活性を測定するとともに胃潰瘍患者の胃粘膜についてもカテプシンの測定を行いその可能性を検討している。実験動物としてはWistar系ラットを用い、リソゾーム膜のlabilizerであるVAを連日5日間筋注した群、ヒスタミンを屠殺4時間前に腹腔内に投与した群、VAを5日間投与し屠殺4時間前にヒスタミンを注射した群、無処置対照群の4群に分けて実験を行なっている。屠殺後胃を摘出して、潰瘍の有無を観察した後に、蔗糖液でホモジュネートを作りペプシン活性とカテプシン活性を測定した。VAを1回投与してカテプシン活性の経時的変化を見ると、投与4時間後に活性の増大がみられ12時間後にほぼ最高となったが、ペプシン活性、ヘキソサミン値には変化はみられない。胃壁ホモジュネート20,000G上清のカテプシン活性を上記4群についてみると、VA投与群、ヒスタミン注射群ではカテプシン活性が増大するのが見られ、とくにVA連日投与後ヒスタミン注射群では著明に活性が増大した。しかし各群ともペプシン活性には変化はみられなかった。胃粘膜の潰瘍係数はVA連日投与後ヒスタミン注射群でもっとも高かった。

内視鏡下で採取した胃粘膜のカテプシン活性は、胃角、胃前庭部が高値であり、胃潰瘍患者では潰瘍周堤部の発赤部位では高値を示し、瘢痕部では健常粘膜と同様であった。

以上の実験成績をもとに著者は、胃液中のペプシンとともにカテプシンは胃潰瘍形成に関与する重要な酵素であり、リソゾーム膜を変化させることにより胃潰瘍が形成される可能性も考えられるとしている。

この研究は古来より諸説のある胃潰瘍の発生機構に一つの示唆を与えるものであり、学位授与に値する。