

氏 名（本籍）                    菊                    地                    徹

学 位 の 種 類                    博                    士                    （ 医                    学 ）

学 位 記 番 号                    医                    第                    3 1 7 3                    号

学 位 授 与 年 月 日                    平 成 11 年 9 月 8 日

学 位 授 与 の 条 件                    学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                    平 成 4 年 3 月 25 日  
日 本 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目                    *Helicobacter pylori* 除菌後長期観察例における  
炎症性細胞浸潤動態からみたケモカインの変動に  
関する研究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員                    教 授 豊 田 隆 謙                    教 授 名 倉                    宏

教 授 本 郷 道 夫

# 論文内容要旨

*Helicobacter pylori* (HP) は、種々の疫学的検討ならびに臨床成績よりヒト胃十二指腸疾患との強い因果関係が示唆されている。HP 感染胃粘膜では、著明な多核白血球浸潤とともに、好酸球やリンパ球の組織浸潤も同時に認められる。このような炎症細胞浸潤には強力な白血球遊走作用を有するケモカインが重要な役割を果たしていると考えられる。

本研究では、HP 感染胃粘膜ならびに除菌後長期経過における IL-8 と RANTES の発現動態と炎症細胞浸潤の動態、とくに、IL-8 と RANTES の標的細胞である好中球とメモリー T リンパ球、好酸球の浸潤細胞数の推移について、HP 陰性健常ボランティア 30 例と HP 陽性慢性胃炎 40 例を対象に検討した。

## (1) HP 除菌後長期経過例における炎症細胞浸潤動態の評価。

HP 感染胃粘膜における好中球浸潤と単核球浸潤を updated Sydney 分類に基づいて各々 activity score と inflammation score としてスコア化し、除菌後 24 ヶ月目までの推移を検討した。

HP 陰性健常例は activity score と inflammation score はともに 0 であったが、HP 陽性例ではともに有意に高値となった。activity score は除菌後 1 ヶ月目ではほぼ 0 となったが、inflammation score は除菌後 24 ヶ月でも健常例に比して高値となった。

## (2) RANTES と IL-8 の免疫組織化学。

IL-8 は HP 陽性胃粘膜の被蓋上皮と炎症細胞に発現していた。一方、RANTES は粘膜固有層内の単核球系細胞にのみ陽性となり、粘膜上皮細胞には発現していなかった。

## (3) HP 除菌前後の IL-8 タンパク量と MPO 活性の変化

HP 陽性例の胃前庭部粘膜組織中の IL-8 タンパク量は  $68.93 \pm 10.89$  pg/mg protein であり、陰性例の  $13.04 \pm 2.39$  pg/mg protein と比較して有意に高値となった ( $p < 0.0001$ )。除菌後 1 ヶ月目の胃粘膜組織中 IL-8 タンパク量は  $17.13 \pm 3.43$  pg/mg protein と陰性例とほぼ同等の値にまで低下した ( $p < 0.0001$ )。

同様に、好中球浸潤の指標である MPO 活性は、HP 陽性例で  $0.69 \pm 0.27$  units/mg protein と陰性例の  $0.12 \pm 0.03$  units/mg protein と比べて有意に高値となった ( $p < 0.0001$ )。除菌後 1 ヶ月目の MPO 活性は  $0.19 \pm 0.01$  units/mg protein と陰性例とほぼ同等の値になった ( $p < 0.0001$ )。

## (4) HP 除菌前後の RANTES タンパク量の変化ならびに RANTES, CD45RO, MBP 陽性細胞数との相関関係。

HP 陽性例の胃粘膜組織中 RANTES タンパク量は  $368.36 \pm 40.16$  pg/mg protein であり、陰性例の  $80.74 \pm 12.21$  pg/mg protein と比較して有意に高値を示した ( $p < 0.0001$ )。HP 除菌後 1 ヶ

月目は  $243.89 \pm 30.89 \text{ pg/mg protein}$  となり除菌前と比較して有意に減少するが、健常例と比較すると依然有意に高値となった ( $p < 0.001$ )。

RANTES タンパク量と RANTES, CD45RO, MBP 陽性細胞数との間にはいずれも有意な正の相関関係が認められた。RANTES が好酸球やメモリー T リンパ球浸潤に密接に関与していることが示された。

(5) HP 除菌後長期経過における RANTES, CD45RO, MBP 陽性細胞数の変化。

HP 陽性例では健常例に比較して RANTES, CD45RO, MBP 陽性細胞数はいずれも有意に高値となった。これらはいずれも除菌後長期にわたって胃粘膜に残存し、除菌により有意に減少し漸減していったが、除菌後 24 ヶ月たっても健常例に比していずれも有意に高値となった。

以上により、HP 感染胃粘膜では、IL-8 や RANTES の発現と好中球や好酸球、メモリー T リンパ球浸潤動態が密接に関連していることが示された。RANTES の発現と好酸球ならびにメモリー T リンパ球浸潤は除菌後も長期にわたって持続しており、RANTES は除菌後の胃粘膜の病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

これらの病態生理学的意義については未だ不明な点が多く、除菌後も長期にわたって持続する胃粘膜炎症を治療の対象とすべきか否かを含めて、今後更なる検討が必要であろう。

## 審査結果の要旨

*Helicobacter pylori* (HP) 感染胃粘膜は著しい好中球浸潤と同時にリンパ球や好酸球などの単核球浸潤がみられ組織学的に慢性活動性胃炎を呈している。このような病態の形成には強力な白血球遊走作用をもつケモカインが重要な役割を担っているものと考えられる。本研究では、とくに、好中球に強い遊走活性を持つケモカインである Interleukin (IL) 8 とメモリー T リンパ球と好酸球に対して遊走活性を示す RANTES (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) に着目し、HP 感染胃粘膜ならびに除菌後長期経過におけるこれらケモカインの発現の推移と炎症細胞浸潤の動態との関連について検討している。

対象は、HP 陰性で組織学的にも胃炎を認めない健常ボランティア 30 例、HP 陽性慢性胃炎 40 例と除菌後 24 ケ月目までの経過観察例である。IL-8 と RANTES の発現動態については免疫組織化学と ELISA 法により、また、好中球浸潤の指標として胃粘膜内の好中球 myeloperoxidase (MPO) 活性を測定し、さらに、メモリー T リンパ球と好酸球浸潤の指標として CD45RO と好酸球顆粒内にある Major basic protein (MBP) の免疫組織化学と陽性細胞数を計測した。

HP 陽性慢性胃炎症例の前庭部粘膜標本では、IL-8 タンパク量と MPO 活性は、HP 陰性健常例に比べて有意に高値となった。IL-8 は HP 陽性胃粘膜の被蓋上皮と炎症細胞に発現していた。除菌後、好中球浸潤は速やかに消退し、IL-8 タンパク量と MPO 活性は健常例と同程度にまで減少した。同様に、RANTES のタンパク量とその標的細胞であるメモリー T リンパ球数と好酸球数も HP 陽性慢性胃炎症例で、HP 陰性健常例に比べて有意に高値となった。RANTES は粘膜固有層内の単核球系細胞にのみ陽性となり、粘膜上皮細胞には発現していなかった。また、RANTES タンパク量と RANTES、CD45RO、MBP 陽性細胞数との間にはいずれも有意な正の相関関係が認められた。好中球の場合と異なり、単核球浸潤は除菌後も長期にわたって残存し、RANTES の発現とメモリー T リンパ球数、好酸球数は除菌後 24 ケ月たっても健常例に比べて有意に高値となった。

以上により、HP 感染胃粘膜では、IL-8 や RANTES の発現と好中球や好酸球、メモリー T リンパ球浸潤動態が密接に関連していることが明らかとなった。とくに、RANTES の発現と好酸球、メモリー T リンパ球浸潤は除菌後も長期間持続しており、これらが除菌後の胃粘膜の病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

これまで、本研究のような HP 感染胃粘膜における炎症性細胞浸潤と IL-8 ならびに RANTES の発現動態を除菌後長期観察をもとに検討した研究は行われていない。とくに、除菌後も長期にわたって残存する単核球浸潤と RANTES との関連については全く報告がなく、本研究はこれらを明らかにした点で学位に値する。