

氏 名	萩原 恭史
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士（論）第353号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成20年 3月25日
学位論文題目	Development of pancreatic acinar cell metaplasia after successful administration of omeprazole for 6 months in rats. (ラットにおけるオメプラゾール6ヶ月間投与成功後の膵上皮化生の発生)
審査委員	主査 教授 木村 博 副査 教授 岡部 英俊 副査 教授 小笠原 一誠

論文内容要旨

*整理番号	357	(ふりがな) 氏 名	(いほせしろう ていし) 萩原 恭史
学位論文題目	Development of pancreatic acinar cell metaplasia after successful administration of omeprazole for 6 months in rats. (ラットにおけるオメプラゾール6ヶ月間投与成功後の膵上皮化生の発生)		
<p>[目的]</p> <p>消化性潰瘍や胃食道逆流症の治療薬として強い胃酸分泌抑制薬である proton pump inhibitor (PPI) は重要な役割を担っているが、近年、PPI 投与の副作用が報告されるようになってきた。1995 年に Kuipers らは、<i>Helicobacter pylori</i> 感染患者に PPI (Omeprazole) を長期投与すると胃体部の萎縮性胃炎が悪化すると報告している。また、胃底腺ポリープの発生、胃粘膜の過形成や嚢胞性変化などの変化がおこることも報告されている。PPI 長期投与の副作用について解明するには、動物モデルを用いた研究が有効だが、これまで、PPI の動物への投与は、皮下注射もしくは、ゾンデを用いて経口投与しなければならず、連日の長期投与が困難なため、1ヶ月を越える PPI 長期投与に関する報告が少ないのが現状である。そこで、Omeprazole (OPZ) を餌に混ぜることにより、PPI の長期投与が可能なラット動物モデルを開発し、実験的に PPI 長期投与によりおこる組織学的変化を解明することを目的とした。</p> <p>[方法]</p> <p>8 週齢の雄性 Wistar rat に対して、3 種類の濃度 (70, 140, 210 mg/kg body weight/day) の OPZ を餌に混ぜて投与した群 (各 7 匹) と、通常の餌を与えた群 (コントロール群: 7 匹) を 1 ヶ月間飼育し、各群の動物の体重と胃液の pH 及び血中ガストリン値から、長期投与に適した濃度を決定した。次に、8 週齢の Wistar rat を用いて、最適と判断された濃度で OPZ を投与した群と、通常の餌を与えた群 (コントロール群) を 6 ヶ月間飼育した後に、屠殺、その際に血中ガストリン値を測定した。また、胃を摘出し、胃内の pH を測定した。摘出胃をホルマリン固定後、パラフィンブロックを作成し、hematoxylin and eosin 染色と、α-amylase、trypsin 及び chromogranin A の免疫染色にて組織学的検討を行った。</p> <p>[結果]</p> <p>最初の実験では、胃液の pH と血中ガストリン値は、コントロール群に比べ、すべての濃度の OPZ 投与群で高値であったが、体重では、210 mg/kg body weight/day の</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

OPZ を投与した群が、他の群に比べ低値であった。このことから、140 mg/kg body weight/day の OPZ を与えた群が最も効果的であると考えたが、長期投与により、OPZ が体内に蓄積する可能性も考慮に入れ、長期投与には、100 mg/kg body weight/day の OPZ が、最適であると判断した。一方、組織学的には、主に、壁細胞の空胞変性と小さな副細胞の増生を粘膜固有層の中層に多数認めた。これらの変化は、OPZ の濃度依存性に認められた。

次に、OPZ を6ヶ月間投与した実験では、胃内の pH は、コントロール群では 2.33 ± 0.47 、OPZ 投与群では 4.5 ± 0.71 であり、血中ガストリン値 (pg/ml) は、コントロール群では 124.7 ± 23.3 、OPZ 投与群では 1104.7 ± 362.6 と有意な上昇を認めた ($p < 0.005$)。組織学的には、OPZ 投与群で、壁細胞の増生からなる過形成性変化及び、小さな副細胞の増生が胃体部の粘膜固有層の中層にみられ、無構造の好酸性物質を伴う空胞変性と、赤色の顆粒を伴う膵の腺房細胞様細胞を胃体部の粘膜固有層の基底部に認めた。免疫染色では、この腺房細胞様細胞は、 α -amylase と trypsin で陽性であったが、内分泌細胞のマーカーである chromogranin A には陰性であった。この免疫染色のパターンは、膵腺房細胞の免疫染色のパターンに似ていた。上記の2つの実験において、腺癌やカルチノイドなどの腫瘍性病変は認めなかった。

〔考察〕

今まで困難であった PPI 長期投与の動物モデルの開発により、これまでヒトで報告されてきたような、壁細胞の過形成や嚢胞状の変化といった副作用を実験的に確認することができた。しかし、萎縮の結果起こる腸上皮化生や、腺癌やカルチノイドなどの腫瘍性病変は、6ヶ月間の投与にても発生しないことが判明した。6ヶ月間の PPI 長期投与で膵上皮化生が出現したことは、長期にわたる高ガストリン血症が、膵上皮化生の発生に関連していると考えられた。今後は、この動物モデルを用い、PPI 長期投与後に PPI 投与を中止すると、副作用の組織学的な変化は可逆性であるか否かの実験と、ヒトと同様の組織像を呈する *Helicobacter pylori* 感染スナネズミに対して、今回開発した方法にて、OPZ を投与し、*Helicobacter pylori* 感染状態で PPI 長期投与をおこなうと胃体部胃炎の増悪が起こるか否かを検討する必要があると考えられた。

〔結論〕

- (1) PPI 長期投与可能なラット動物モデルの開発に成功した。
- (2) OPZ の長期投与群にて、高ガストリン血症となり、組織学的には壁細胞の増生からなる過形成性変化、副細胞の増生、無構造の好酸性物質を伴う空胞変性、及び、膵上皮化生を認めたが、腸上皮化生や腫瘍性病変の発生は認めなかった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	357	氏名	萩原 恭史
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、餌に混ぜることにより、proton pump inhibitor (PPI) の長期投与が可能なラット動物モデルを開発し、実験的に PPI 長期投与によりおこる組織学的変化を解明することを目的とした。実験の結果として、高ガストリン血症、胃底腺の過形成、壁細胞の数の増加と縮小、内分泌細胞の過形成、HE 染色で赤色に染まる顆粒を有する細胞を認めた。この赤色の顆粒を有する細胞は、膵外分泌細胞に酷似し、α-amylase と trypsin に陽性的ことから、膵腺房細胞化生であることが強く示唆された。これらのことより、PPI の長期投与により生じる胃底腺の過形成は、高ガストリン血症の trophic effect により、壁細胞数の増加で生じ、膵腺房細胞化生は、この過程に随伴して生じる現象と推察された。また、カルチノイドの発生は認めなかった。本研究において、PPI の長期投与が可能な動物モデルを作製し、それによりおこる組織学的変化を解明したことは、学位論文に値するものと評価される。</p>			
(平成 20 年 2 月 18 日)			