

Taenia taeniaeformis: Mechanisms of hepatic larvae-induced gastric hyperplasia and hypergastrinemia in rats.

（猫条虫囊虫感染ラットにおける胃の粘膜過形成と高ガストリン血症）

学位論文内容の要旨

寄生虫感染時には様々な病理学的変化が認められ、通常は寄生部位およびこれに関連した器官に変化がある。しかしながら、猫条虫幼虫(囊虫)が肝臓に寄生したラットでは寄生部位から離れた胃の顕著な粘膜過形成と高ガストリン血症が認められる。なぜ猫条虫囊虫感染ラットにこのような現象が起こるのかは不明である。申請者はこの胃粘膜病変の本態を知る目的で本研究を実施した。

まず、これらの現象の時間的推移を知るために、猫条虫感染後14日から112日まで2週間毎にラットを剖検し、胃の粘膜の肉眼および組織学的変化、胃のpH、血中ガストリン濃度の推移を調べた。これらの変化は感染後42日までは認められなかったが、56日ではすべて同時に認められ、粘膜の増生、胃のpHの上昇、および高ガストリン血症の経時的関係は把握出来なかった。

胃における組織学的変化としては未分化細胞および粘液細胞数の顕著な増加、粘液分泌亢進、壁細胞および主細胞数の減少が観察された。すなわち、未分化細胞から粘液細胞への分化のみが顕著に促進され、一方、壁細胞や主細胞への分化が抑えられることが示唆された。この変化は感染56日から認められ、その後この変化が持続した。

胃酸分泌能 ($\mu\text{Eq.H}^+ / 15\text{min.}$) については基礎分泌とヒスタミン刺激による最大分泌を検査したところ、基礎分泌は未感染群 (1.7) と感染群 (1.9) で同様であったが、ヒスタミン刺激後も感染群では変化せず (未感染群 12.9, 感染群 2.8)、ヒスタミンに

対する応答は感染動物ではほとんど認められなかった。

高ガストリン血症の本態を調べる為に、ガストリンを分泌する胃幽門前庭部のG細胞数を感染28日から98日まで免疫組織学的に同定し、細胞数を調べた。胃幽門前庭部の一定面積視野当たりのG細胞数を経時的に算定したところ、胃腺当たりのG細胞数には変化は認められなかった。ただし、幽門前庭部の面積が増加していることから、感染後56日以降は胃全体としては増加していることが示された。

胃酸分泌阻害剤投与時には高ガストリン血症が見られる、これに関連してECL (enterochromaffin-like) 細胞が増加することがラットでよく知られている。本実験では抗クロモグラニン抗体免疫染色およびグリメリウス染色標本で感染後、経時的に一定面積視野当たりのECL細胞数の推移を調べた。感染56日以降ではECL細胞数は顕著に減少していることが示された。この高ガストリン血症時におけるECL細胞数減少の機序は不明であるが、猫条虫感染ラットの特異な現象と考えられる。

次に、IL-1 やTNF- α などのサイトカインが胃の粘膜増生に関与することが知られているが、ヌードラットへの猫条虫感染時でも高ガストリン血症および胃の肥大が認められ、粘膜の組織学的変化も同様で、胃の病理学的変化へのT細胞の関与は示すことが出来なかった。なお、これらの胃の変化は虫体の数だけでなく、寄生虫の発育程度にも依存することが示唆された。すなわち、猫条虫の囊虫はヌードラットで非常に良く発育し、正常有胸腺ラットと比べて寄生虫体の数が少なかったヌードラットでも顕著な胃の肥大と高ガストリン血症が認められた。ただし、これは一部虫体由来の増殖因子に対し抗体が産生できないことによるのかもしれないが、有胸腺ラットでも感染した囊虫が十分に発育できないラットでは胃の肥大も高ガストリン血症も認められなかった。さらに、感染56日以降の胃病変のある感染ラットの脾臓の組織学的観察および抗体価の推移から免疫抑制状態にあることが示唆された。これらの結果から免疫抑制状態では胃の変化が促進されるものと考えられる。

以上の結果から、1) 肝臓において多数の猫条虫幼虫が発育し、これに関連して虫体から何らかの因子が放出され、2) 直接的もしくは間接的に胃粘膜の未分化細胞が

ら粘液細胞への分化を刺激するが壁細胞の分化を抑制し、3) 胃酸分泌能を抑制し、4) 胃のpHを上昇し、最終的に5) 高ガストリン血症を引き起こすものと示唆された。

学位論文審査の要旨

主査	教授	神谷正男
副査	教授	橋本 晃
副査	教授	岩永敏彦
副査	助教授	奥 祐三郎

学位論文題名

Taenia taeniaeformis: Mechanisms of hepatic larvae-induced gastric hyperplasia and hypergastrinemia in rats.

(猫条虫囊虫感染ラットにおける胃の粘膜過形成と高ガストリン血症)

寄生虫感染時には通常その寄生部位に病変が認められるが、猫条虫幼虫(囊虫)が肝臓に寄生したラットでは胃の顕著な肥大と高ガストリン血症が認められる。申請者は、この胃粘膜病変の発症機序について検討し、以下の知見を得た。

1. 胃の粘膜の肉眼的および病理組織学的変化、胃のpHおよび血中ガストリン濃度の変化は感染後42日までは認められなかったが、56日目にはすべて同時に認められた。組織学的には、未分化細胞および粘液細胞数の顕著な増加、粘液分泌亢進、壁細胞および主細胞数の減少が観察された。
2. 胃酸分泌能については、基礎分泌は未感染群と感染群で同様であったが、ヒスタミン刺激に対して感染群は反応しなかった。
3. ガストリンを分泌する胃幽門前庭部のG細胞の密度は感染群でも変化は認められなかったが、幽門前庭部の面積が増加しているため、G細胞総数は増加した。
4. 通常高ガストリン血症時に増加し、胃酸分泌を刺激するECL (enterochromaffin-like) 細胞の推移を調べたところ、感染56日以降顕著に減少していることが示された。
5. 胃の粘膜細胞増殖にサイトカインが関与することが知られているが、感染ヌードラットでも顕著な胃粘膜細胞の増生が起これ、T細胞の関与は示すことが出来なかった。
6. さらに、感染56日以降の有胸腺ラットの脾臓の組織学的観察および抗体価の推移から胃病変の認められる感染後56日目以降は免疫抑制状態にあることが示唆された。

これらの結果から申請者は、1) 猫条虫幼虫の発育に伴い何らかの因子が放出され、2) 直接的/間接的に胃粘膜の未分化細胞から粘液細胞への分化亢進と壁細胞への分化抑制を引き起こし、3) 胃酸分泌能を抑制した結果、4) 胃のpHが上昇し、5) 高ガストリン血症と

なるものと考察した。さらに免疫抑制状態ではこれらの変化が促進されることを示唆した。

以上のように、申請者は猫条虫囊虫感染ラットにおける胃の肥大と高ガストリン血症の発症機序について新知見を得た。これは、また、胃粘膜細胞増殖・分化異常および高ガストリン血症のモデル動物としての猫条虫感染ラットの有用性を示しており、審査員一同は、アベリア・ホセ・アレキサンダー・カビリング氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格が十分にあるものと認めた。