

学位論文題名

猫条虫 *Taenia taeniaeformis* 囊虫に重度感染したラット  
およびマウスにおける胃粘膜肥厚と高ガストリン血症

学位論文内容の要旨

猫条虫囊虫は宿主の肝臓に寄生するが、感染ラットでは寄生部位（肝臓）とは離れた胃において顕著な胃粘膜肥厚がみられ、高ガストリン血症をとまう。この病態発現の機序は不明である。ヒトのいくつかの胃腸疾患でも胃粘膜肥厚が主徴であり、猫条虫囊虫感染ラットがこれらの胃腸疾患モデルとなる可能性がある。

本研究では、猫条虫中間宿主における胃粘膜肥厚と高ガストリン血症の発現解明のために①猫条虫感染ラットにおける胃の組織学および血液生化学的变化を経時的に観察し、②胃粘膜肥厚における宿主の細胞増殖因子およびガストリンの関与を検討し、③マウスにおける猫条虫感染後の胃の変化を調べた。

①猫条虫囊虫に感染したラットの胃の経時的な変化を、病理組織学的に観察すると共に血液生化学検査も行い、さらに超音波診断装置による検査も加えた。

超音波診断装置を用いた経時的な胃の観察では、感染後9週目から肥厚することが示された。病理組織学的観察では、胃体部において胃腺の嚢胞化と粘液細胞の顕著な増殖による胃粘膜肥厚と、主細胞および壁細胞の減少が認められ、これらの変化は感染の経過と共に激しさを増した。増加した粘液細胞の電子顕微鏡を用いた観察では、嚢胞化した胃腺周囲において、未成熟な表層粘液細胞に類似し、それぞれ形態の異なる粘液顆粒を多数含んだ2種類の細胞（type IおよびII細胞）が認められた。感染の経過と共に、コアのある粘液顆粒を少数含んだ細胞（type III細胞）や、粘液顆粒を持つ卵型の細胞（type IV細胞）が出現した。幽門前庭部でも粘液腺の嚢胞化と粘液細胞の増殖を伴う粘膜肥厚が観察され、電子顕微鏡での観察により、type I、II、およびIIIの細胞が観察された。また、アポトーシス小体が肥厚した胃体部および幽門前庭部の粘膜で観察され、時間の経過と共にその数が増加した。

血液生化学的検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は上昇し、肝臓に傷害があったことが示唆された。また、血清総タンパク濃度が胃粘膜肥厚後に低下した。

ヒトのメネトリエ病は、胃腺の嚢胞化と萎縮、胃腸間への蛋白漏出による低蛋白血症などを特徴とするが、猫条虫囊虫に感染したラットの病理組織学的ならびに血液生化学的な観察結果が、メネトリエ病患者で認められる胃粘膜の異常所見と類似点が多いことから、この猫条虫囊虫感染ラットがメネトリエ病の疾患モデルとして有用であることが示唆された。

②胃粘膜肥厚の機序を解明するために、胃粘膜細胞増殖を引き起こすことが知られている宿主の細胞増殖因子およびガストリンの関与を検討し、肝臓における囊虫の寄生の重要性を腹腔への囊虫移植実験により調べた。

形質転換増殖因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) を過剰に発現したマウスでは胃粘膜肥厚が認められ、メネトリエ病患者の胃粘膜の抗TGF- $\alpha$  抗体を用いた免疫染色では、嚢胞化した胃腺周囲の粘液細胞が強陽性を示すことが知られている。そこで、感染ラットの肥厚した胃粘膜および嚢虫を抗TGF- $\alpha$  抗体を用いた免疫染色を行い、その関与を調べた。感染ラットの胃粘膜では、メネトリエ病のようなTGF- $\alpha$  陽性反応は認められず、猫条虫感染ラットの胃粘膜肥厚におけるTGF- $\alpha$  の関与を示すことはできなかった。

下顎腺から多量に分泌される上皮細胞増殖因子（EGF）は胃粘膜細胞増殖作用を有するなど、その生理活性がTGF- $\alpha$ と類似し、胃粘膜修復に関与していることが報告されている。そこで下顎腺摘出したラットに猫条虫虫卵を投与し、胃粘膜肥厚に下顎腺が関与しているか調べた。また抗EGF抗体を用いた胃粘膜および囊虫の免疫染色法によって、EGFの関与を検討した。下顎腺摘出されたラットにおいても、猫条虫感染後、胃粘膜の肥厚が未摘出ラットと同様に起こった。さらに、抗EGF抗体を用いた胃粘膜の免疫染色でも、抗EGF陽性を示す細胞は認められず、囊虫も染色されなかった。以上のように、EGFが猫条虫感染したラットにおける胃粘膜肥厚に関与していることを示唆する結果は得られなかった。

ガストリンも胃粘膜細胞増殖作用を有するので、猫条虫感染したラットの血中ガストリン値を経時的に測定し、その時間経過から胃粘膜肥厚におけるガストリンの関与を検討した。感染ラットの胃粘膜肥厚は、高ガストリン血症よりも早期に観察され、高ガストリン血症は胃粘膜肥厚後の2次的な変化であることが示唆された。

肝臓が重度に傷害された場合、肝臓の組織修復過程において、肝細胞増殖因子（HGF）が産生される。HGFは肝細胞の増殖を促進するのみでなく、胃粘膜細胞の増殖作用も有し、胃粘膜肥厚に関与している可能性がある。そこで猫条虫感染ラットの肝臓から囊虫を回収し、未感染ラットの腹腔内に移植することで、囊虫の肝臓寄生による宿主肝臓への負担を軽減し、この移植ラットにおける胃粘膜肥厚および高ガストリン血症の発現の有無を観察した。猫条虫囊虫を腹腔内に移植したラット7匹中、5匹で胃粘膜肥厚が観察され、その肥厚程度は腹腔内から回収された囊虫の総重量および移植から剖検までの期間によって異なっていた。肝臓への囊虫の寄生は胃粘膜肥厚には不可欠ではないことが示された。

以上のように、胃粘膜肥厚における既知の宿主細胞増殖因子の関与を示すことはできなかった。

③ラットでは猫条虫囊虫重度感染時にのみ胃粘膜肥厚が起こることから、肥厚の機序解明のために大量の虫体由来因子の投与が必要と考えられる。したがって、より小型の動物モデルが必要である。猫条虫囊虫感染動物の胃粘膜肥厚はこれまでラット以外では、報告されていない。そこで、猫条虫(ハツカネズミ株)を、感受性が高いとされるAKR/NおよびC3H/Heマウス、ならびに成熟したBおよびT細胞が欠如しているBALB/cA-RAG2<sup>-/-</sup>マウスに感染させ、その後の胃の変化を調べた。すべての感染マウスにおいて高ガストリン血症は観察できなかった。胃粘膜肥厚はAKR/NおよびC3H/Heマウスでは起きなかったが、BALB/cA-RAG2<sup>-/-</sup>マウスでは観察され、その胃粘膜の組織像も猫条虫感染ラットと同様であった。

以上の結果から、①猫条虫囊虫感染ラットがその病理組織学的観察および血液化学的検査からメネトリエ病と類似していることが示された。②猫条虫囊虫感染ラットの胃粘膜肥厚におけるガストリンや宿主の細胞増殖因子の関与は示すことが出来なかった。また、肝臓への囊虫寄生は必須ではないことが示唆された。③猫条虫感染マウスBALB/cA-RAG2<sup>-/-</sup>マウスでは、高ガストリン血症は起きなかったものの、胃粘膜肥厚が認められ、猫条虫感染マウスが胃粘膜肥厚の機序を解明するために有用であることが示唆された。

# 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

## 猫条虫 *Taenia taeniaeformis* 囊虫に重度感染したラット およびマウスにおける胃粘膜肥厚と高ガストリン血症

猫条虫は猫（終宿主）とネズミ（中間宿主）によって発育環が維持されている。ネズミが猫条虫虫卵を経口摂取すると肝臓に囊虫が寄生するが、この寄生部位とは離れた胃において粘液細胞増殖による胃粘膜肥厚と高ガストリン血症が認められる。申請者は、これらの原因および発症機序の解明を目的として、以下の実験を行った。

まず、猫条虫囊虫感染ラットの胃粘膜を観察し、胃腺を構成する細胞の分化増殖異常の経時的変化を明らかにし、低蛋白血症が付随することを示した。これらの変化はヒトのメネトリエ病患者で認められるものと類似していることから、この疾患モデルとしての可能性を示唆した。また、形質転換細胞増殖因子 (TGF) - $\alpha$ 、上皮細胞増殖因子 (EGF)、およびガストリンは胃粘膜細胞の増殖を引き起こすことが知られていることから、肥厚した粘膜の免疫染色により TGF- $\alpha$  および EGF の胃粘膜における産生を検討した。また、粘膜肥厚と血中ガストリン値の経時的推移も調べたが、これらの因子の関与を示すことは出来なかった。さらに、肝臓が重度に傷害された場合、肝細胞増殖因子 (HGF) が分泌されるが、この因子は胃粘膜細胞の増殖を促進することが報告されている。囊虫の肝臓寄生による傷害を軽減するために、未感染ラットの腹腔内へ猫条虫囊虫の移植実験を行った。レシピエントラットでも胃粘膜肥厚および高ガストリン血症が起こることを示し、猫条虫囊虫の肝臓寄生がこれらの病態には必須ではないことを示唆すると共に、胃粘膜の肥厚程度に関して腹腔内から再採取された囊虫の総重量と移植後日数との相関を示した。

最後に、これまで猫条虫に感染したマウスでは胃粘膜肥厚および高ガストリン血症は報告されていないが、猫条虫に感染した RAG2 遺伝子欠損マウスでは高ガストリン血症は観察されなかったものの、感染ラットと同様に胃粘膜肥厚が認められた。この猫条虫感染マウスモデルが胃粘膜肥厚の原因および発症機序の解明に有用であること

を示した。

以上のように、申請者は猫条虫に感染した中間宿主における胃粘膜および血液生化学的変化の原因および発症機序に関して基礎的な新知見を得た。よって審査員一同は、今野兼次郎氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格が十分にあるものと認めた。