

十二指腸潰瘍の成因に関する実験的研究

第2篇 ラット Cysteamine 潰瘍における十二指腸 Brunner 腺の形態学的変化について

芳村 裕 矢花 剛

札幌医科大学内科学第1講座 (主任 谷内 昭 教授)

Experimental Studies on Pathogenesis of Duodenal Ulcer

II. Morphological Alteration in Brunner's Glands in Cysteamine-induced Duodenal Ulcer in Rats

Yutaka YOSHIMURA and Tsuyoshi YABANA

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College

(Chief : Prof. A. Yachi)

To clarify the pathogenesis of duodenal ulcer and the mucosal protection mechanism of the duodenum, which is continuously exposed to excessive H⁺ in the gastric juice, the morphological alterations in Brunner's glands were observed using cysteamine-induced duodenal ulcer in rats.

The results were as follows;

- 1) Periodic acid Schiff (PAS)-positivity and glycoprotein M₂ distribution in the Brunner's glands were markedly reduced after cysteamine administration. The dilatation and flatness of the Brunner's gland cells were also induced by cysteamine administration. These morphological alterations in the Brunner's glands were remarkably inhibited by pretreatment with secretin or cetraxate.
- 2) Electron microscopically, the apical cytoplasm of the Brunner's gland cells was filled with numerous secretory granules (SG) and the cells showed a characteristic convex appearance toward the lumen in the control group, whereas these SG remarkably decreased in number and subsequently the cells showed a concave appearance toward the lumen after cysteamine administration. Marked flatness of the Brunner's gland cells with microvilli was also demonstrated after cysteamine administration. However, no significant morphological alterations were found in the nucleus, rough-surfaced endoplasmic reticulum (RER), Golgi's apparatus, mitochondria and other organelles.
- 3) Pretreatment with either secretin, somatostatin, atropine or cetraxate, but not with cimetidine, clearly prevented the above electron microscopic changes in the Brunner's gland cells caused by cysteamine administration. Interestingly, the SG appeared to increase in the group pretreated with somatostatin.
- 4) These electron microscopic findings were supported by morphometric analysis using a computerized image analyzer. Namely, %SG (ratio of the area occupied by SG to Brunner's gland cells) slightly decreased 1 hour after and significantly decreased 12 hours after cysteamine administration compared with that in the untreated group.

Abbreviations;

Atr : atropine
B : Brunner
Cet : cetraxate
Cim : cimetidine
Cyst : cysteamine
DU : duodenal ulcer

EGF : epidermal growth factor
PAS-ab : periodic acid Schiff-alcian blue
RER : rough-surfaced endoplasmic reticulum
Sec : secretin
SG : secretory granules
Somat : somatostatin
VIP : vasoactive intestinal polypeptide

- 5) No significant changes in the %SG were found in the group pretreated with secretin, atropine, cimetidine 1 hour after cysteamine administration, whereas a significant increase in the %SG was found in the group pretreated with somatostatin or cetraxate. In addition, the reduction of the %SG seen 12 hours after cysteamine administration was significantly prevented by pretreatment with secretin, somatostatin, atropine or cetraxate, but was not inhibited by cimetidine.

These results strongly suggested that the morphological changes in the duodenal Brunner's glands, which were confirmed by histological, immunohistological and electron microscopic observations, were associated with the pathogenesis and development of the duodenal ulcer and it was surmised that the Brunner's glands played an important role in the duodenal mucosal protection mechanism.

(Received November 12, 1987 and accepted November 27, 1987)

Key words: Duodenal ulcer, Brunner's glands, Secretory granules, Duodenal mucosal protection mechanism, Cysteamine

1 緒 言

第1篇においてはラット cysteamine (Cyst) 十二指腸潰瘍 (DU) モデルにおいて、粘膜血流測定および動脈内墨汁注入法を用いて Cyst が十二指腸粘膜微小循環系の形態・機能に対して障害的に作用することを明らかにし、DU の発生・進展に大きな役割を演じる可能性を推論した。

本篇では観点をかえて、胃・十二指腸接合部粘膜下層に密に分布してアルカリ粘液分泌を営む Brunner (B) 腺が、Cyst 投与に伴って起こるこれまで報告してきた諸変化¹⁻³⁾と関連してどのような形態学的変化を呈するかを、組織学的、免疫組織学的及び電子顕微鏡(電顕)的に観察した。また、各種抗潰瘍剤を投与してその変化がどのように修飾されるかを観察して、十二指腸粘膜防御機構面と DU 発生機序における B 腺の役割を明らかにしようとした。

2 実験方法

2.1 ラットにおける Cyst 投与方法

水のみ自由に与えて 24 時間絶食させた Wistar 系雄ラット(体重 140-250 g)を対象として、Cyst の投与量・投与方法及び麻醉法は第1篇⁴⁾と同じ方法を用いて行った。

2.2 各種抗潰瘍薬と投与量

本研究で用いた抗潰瘍薬の種類と投与量及び投与方法は、第1篇⁴⁾に従って行った。すなわちセクレチン (Sec) 及びソマトスタチン (Somat) は、それぞれ 10 units/kg, hr (i. v.) 及び 16 µg/kg, hr (i. v.)、硫酸アトロピン (Atr) 及びシメチジン (Cim) は、それぞれ 1 mg/kg (s. c. i.) 及び 10 mg/kg (s. c. i.)、Cyst 投

与 10 分前に皮下投与し、セトラキサート (Cet) は 10 mg/kg (i. v.)、対照群には生理的食塩水(生食水)を用いて前処置を行った。

2.3 Brunner (B) 腺の形態学的変化に関する検討

2.3.1 組織学的・免疫組織学的観察

十二指腸粘膜の浮腫性変化が確実にみられる Cyst 投与後 3 時間及び DU 形成期に相当する Cyst 投与後 12 時間の 2 時点で、エーテル麻酔下で屠殺したのち速やかに胃・十二指腸を摘出し、大彎切開を行って氷冷生食水で軽く洗浄後、95% アルコール固定を行った。低融点パラフィンを用いて包埋して、5 µ 厚の切片を作製し、periodic acid Schiff-alcian blue (PAS-ab) 重染色を行った。川上・赤保内⁵⁾に従って蛍光抗体間接法を用いて B 腺組織における糖蛋白抗原 M₂ 分布に及ぼす Cyst 投与の影響を検討すると共に、Sec 及び Cet 前処置の効果についても観察した。

2.3.2 電子顕微鏡(電顕)的観察

2.3.1 に準じ、Cyst 投与 1, 3 及び 12 時間後の胃・十二指腸接合部を摘出し、1% glutaraldehyde, 4% formaldehyde 固定を行い、さらに osmic acid 後固定を行いアルコール・シリーズで脱水し、エポキシ樹脂にて包埋した。LKB-Ultramicrotome を用いて超薄切片を作製して uranyl acetate 液及び Millonig's lead 液で染色後、電子顕微鏡装置(日本電子社: JEM-100 C)を用いて観察した。

Cyst 投与 3 時間後の B 腺の形態学的変化に対する Sec, Somat, Atr, Cim 及び Cet 前処置の影響についても検討し、対照群には生食水のみを皮下ないしは静脈内投与した。

2.3.3 B 腺構成細胞の粘液分泌顆粒の画像解析

前項(2.3.2)で撮影された 9,900 倍拡大の電子顕微

鏡写真(キャビネ版9-20枚)から、Computerized Image Analyzer (Kontron Co. Ltd.) を用いてB腺構成細胞(B腺細胞)1個当たりの分泌顆粒(SG)の占める面積比(%SG)を求め、CystによるB腺細胞のSGの増減を観察すると共に、各種薬剤前処置の影響について検討した。

なお、本項の推計学的検定は対応のないt検定により行った。

3 実験成績

3.1 Brunner(B)腺の組織学的変化

3.1.1 Cyst投与の影響

対照、Cyst投与1時間、3時間及び12時間群の代表的なB腺組織のPAS-ab重染色像を、それぞれFig. 1-a, b, c及びdに示した。対照群では幽門輪直下から近位十二指腸粘膜下層にB腺が豊富に分布し、PAS染色性が極めて良好に保たれ、腺腔の拡張や破壊所見は認められなかった。Cyst投与1時間群のB腺細胞に

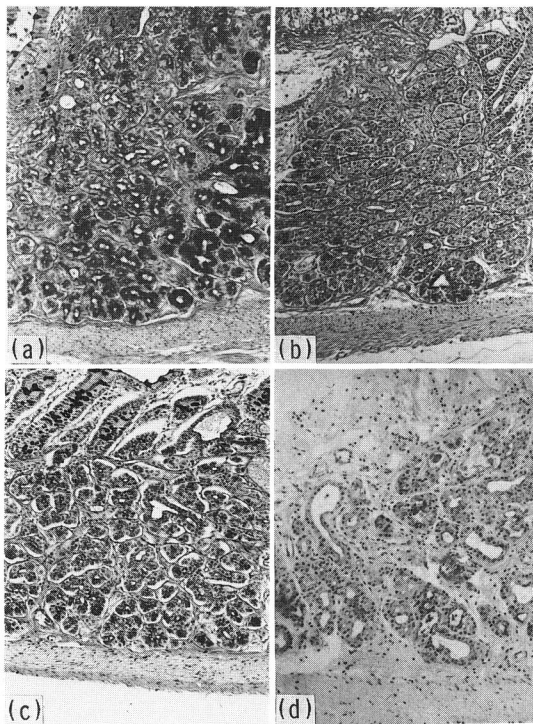


Fig. 1 Histological findings stained with PAS-alcian blue of the Brunner's glands in the cysteamine administered rats (magnification: $\times 50$). a) Control (saline-administered), b) 1 hour after cysteamine administration, c) 3 hours after cysteamine administration and d) 12 hours after cysteamine administration.

は軽度の扁平化が認められ、同3時間群ではB腺組織PAS染色性はさらに低下し、腺腔の拡張、B腺細胞の扁平化はさらに著明となった。

Cyst投与12時間群における潰瘍形成部位及びその近傍のB腺組織のPAS染色性は著しく減少し、腺腔の拡張、B腺構造の破壊、B腺細胞の壊死性変化、絨毛構造の著しい破壊など多彩な所見が観察された。

3.1.2 Sec及びCet前処置の影響

未処置群のB腺組織は、Fig. 2-aのごとくPAS染色性が保たれ、腺管構造も正常でB腺細胞の扁平化も見られなかった。生食水で前処置したCyst投与3時間群のB腺組織は、Fig. 2-bのごとく、PAS染色性は著しく減少し、腺腔の拡張がみられ、一部にはB腺細胞の扁平化が見られた。Sec及びCet前処置群では、Fig. 2-c及びdのごとく、Cyst投与3時間後のB腺組織でもPAS染色性が十分保たれ、腺管の拡張及びB腺細胞の扁平化もほとんど見いだされなかった。

なお、Sec及びCetのみを投与した3時間後のB腺組織のPAS染色性は、対照群との間に明らかな差異は認められなかった。

3.2 B腺組織の免疫組織学的変化

対照群の十二指腸B腺組織には、Fig. 3-aのごとく糖蛋白抗原M₂が細胞質内に豊富に分布するが、Cyst投与3時間群ではFig. 3-bのごとく、糖蛋白抗原M₂の明らかな減少とそれによる腺腔の拡張が見られた。一方、Sec及びCet前処置群ではFig. 3-c及びdのごとく、B腺組織における糖蛋白抗原M₂分布は、良好に保たれ、Cyst投与に伴う糖蛋白抗原M₂減少は明らかに防止された。

3.3 B腺組織の電子顕微鏡(電顕)的観察

3.3.1 B腺細胞に対するCyst投与の影響

対照群におけるB腺細胞は、Fig. 4-aのごとく核は細胞の基底側に位置し、腺腔側の細胞質内に多数の粘液分泌顆粒(SG)が充満し、腺腔側に面して特徴的な凸状の形態を呈した。核の周囲には発達した粗面小胞体(RER)とGolgi装置が観察された。

Cyst投与1時間群のB腺細胞は、Fig. 4-bのごとく腺腔側の細胞質内にSGは存在するが、その数は著しく減少し、同12時間群のB腺細胞ではFig. 4-cのごとくSG減少はさらに著明となり、B腺細胞自体の扁平化がみられ、腺腔側が凹状の形態を呈し、微絨毛も観察された。しかし両群共に、核、RER、Golgi装置、ミトコンドリアなどの細胞小器官には明らかな形態学的変化は認められず、SG減少に伴って極く少数であるがGolgi装置内にこれと似た顆粒の出現をみた。

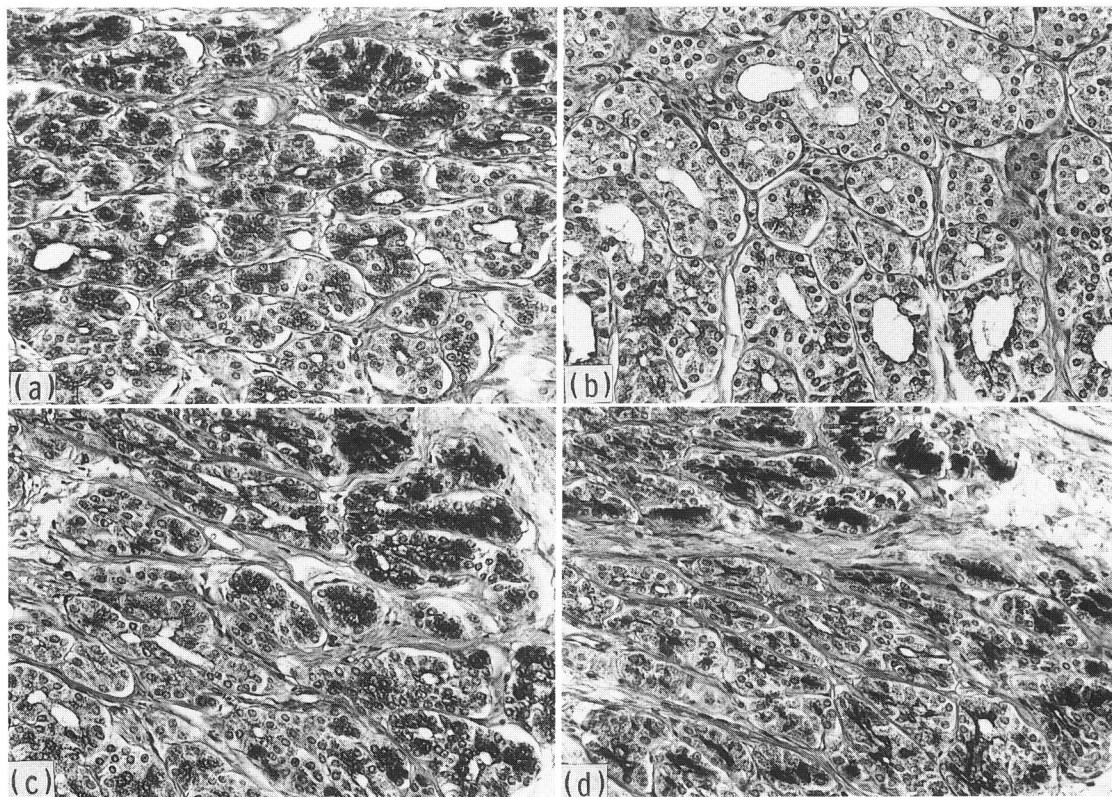


Fig. 2 Effect of pretreatment with secretin or cetraxate on the Brunner's glands stained with PAS-alcian blue 3 hours after cysteamine administration (magnification: $\times 190$).

a) Control group (no pretreatment), b) group pretreated with saline, c) group pretreated with secretin and d) group pretreated with cetraxate.

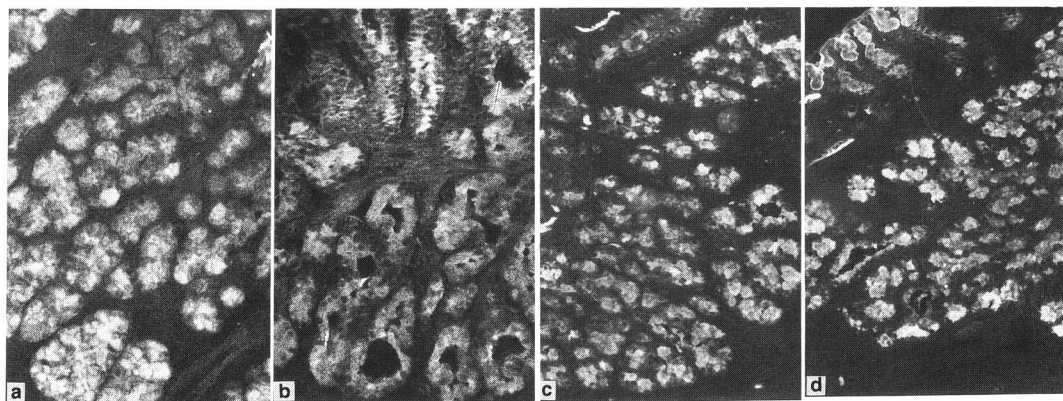


Fig. 3 Effect of pretreatment with secretin or cetraxate on the glycoprotein M_2 distribution in the Brunner's glands of the cysteamine administered rats.

a) Control group (magnification: $\times 170$), b) 3 hours after cysteamine administration ($\times 170$), c) group pretreated with secretin 3 hours after cysteamine administration ($\times 80$) and d) group pretreated with cetraxate 3 hours after cysteamine administration ($\times 80$).

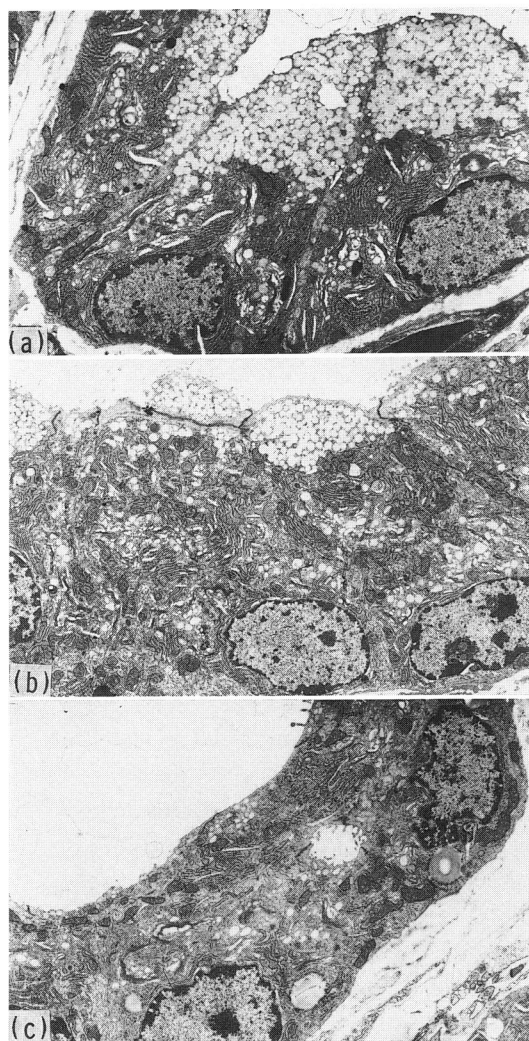


Fig. 4 Electron microscopic findings of the Brunner's gland cells after cysteamine administration. a) Control group (magnification: $\times 4600$), b) 1 hour after cysteamine administration ($\times 8400$) and c) 12 hours after cysteamine administration ($\times 4600$).

3.3.2 Sec 及び Somat 前処置の影響

Sec 及び Somat 前処置群の Cyst 投与 1 時間後の B 腺細胞の電顕的所見をそれぞれ Fig. 5-a 及び b に示したが、腺腔側に向けて凸状の形態を呈した細胞質には SG が豊富に分布し、とくに Somat 前処置群では Cyst 投与後に SG の著明な増加が認められた。

Cyst 投与 12 時間後の Sec 前処置群は Fig. 6-a のごとく細胞質内 SG は減少して腺腔側の細胞質は凹状を呈したが、未だかなりの数の SG が存在し、Somat 前処置群では Fig. 6-b のごとくむしろ増加しているかのよ

うな豊富な SG が認められた。

3.3.3 Atr 及び Cim 前処置の影響

Atr 及び Cim 前処置群の Cyst 投与 1 時間後の B 腺の電顕所見は、それぞれ Fig. 5-c 及び d のごとく B 腺細胞質内の SG はかなり減少し細胞の扁平化もみられ、腺腔側の細胞質の凸状の形態が失われた細胞が多くみられたが、部位によって比較的豊富に SG を含有した細胞も散見された。また両群の Cyst 投与 12 時間後の電顕所見は、Fig. 6-c および d のごとく細胞質内 SG 数はさらに減少し、扁平化した細胞で占められるようになったが、核、RER、Golgi 装置などの細胞小器官には明らかな異常所見は見いだされなかった。

3.3.4 Cet 前処置の影響

Cet 前処置群における Cyst 投与 1 時間後の B 腺の電顕所見は、Fig. 7-a のごとく細胞質内 SG の減少はみられず、対照群 (Fig. 5-a) とほとんど同じ形態が観察された。同 12 時間後では Fig. 7-b のごとく、細胞質内 SG の減少と細胞の扁平化がみられたわりには比較的多数の SG が残存しているように思われた。

3.3.5 B 腺細胞の粘液分泌顆粒 (SG) の画像解析

画像解析の上から、%SG を求めて得られた成績を Table 1 に示した。生水水を用いて前処置を行った Cyst 投与群の 1 及び 12 時間後の %SG は、それぞれ 12.8 ± 2.7 (SE) 及び 3.7 ± 0.8 で、未処置群の 14.1 ± 1.0 に比較して 12 時間後で有意に減少した ($p < 0.05$)。Cyst 投与 1 時間後の %SG は、Atr 及び Cim 前処置群で減少傾向がみられたが、対照群に比較して有意差は認められなかった。一方、Somat 及び Cet 前処置群では、対照群に比較して %SG は有意に増加した (それぞれ $p < 0.05$)。

Sec, Somat, Atr 及び Cet 前処置群における Cyst 投与 12 時間後の %SG は、対照群に比較して明らかに高く (それぞれ $p < 0.05$)、Cim 前処置群では著明に減少して対照群との間に有意差は認められなかった。

4 考 察

本研究においては、第 1 篇と同様にラット Cyst-DU モデルを用いて腓重炭酸塩と共に胃酸・ペプシンの中和・不活性化に関与するアルカリ粘液を分泌⁵⁾⁻⁷⁾する B 腺の形態学的変化を組織学的・免疫組織学的及び電顕的に観察し、十二指腸粘膜防御機構における B 腺の役割を検討すると共に、DU の発生病序との関連性を追究した。

檜崎・矢花¹⁾は、初期変化として見られる粘膜浮腫が幽門直下より始まり、潰瘍は B 腺が密に分布している

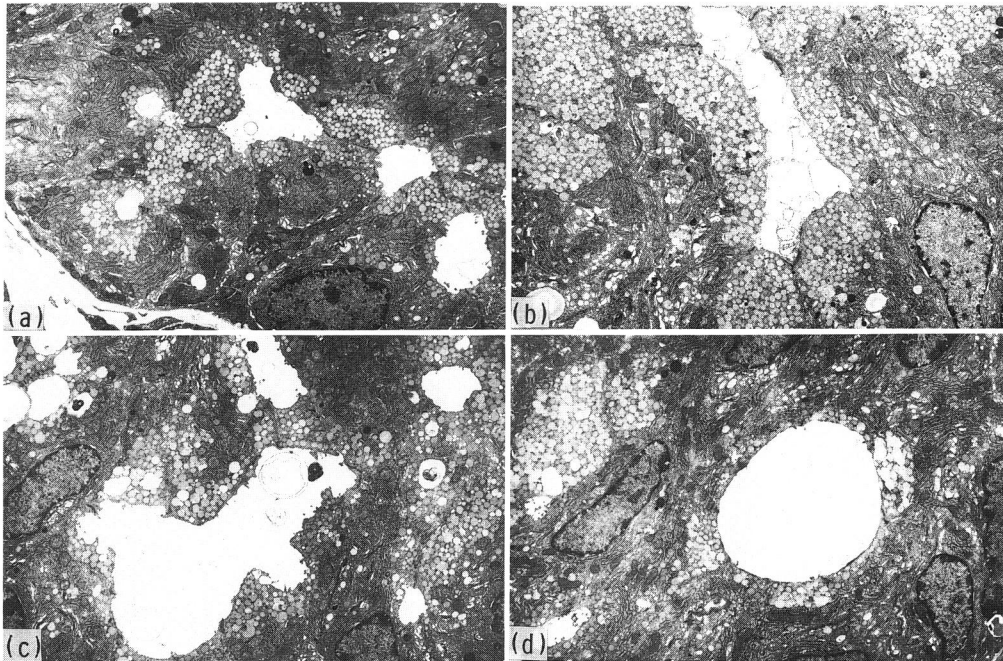


Fig. 5 Effect of pretreatment with various anti-ulcer agents on the electron microscopic findings of the Brunner's gland cells 1 hour after cysteamine administration (magnification: $\times 3400$).

a) Group pretreated with secretin, b) group pretreated with somatostatin, c) group pretreated with atropine and d) group pretreated with cimetidine.

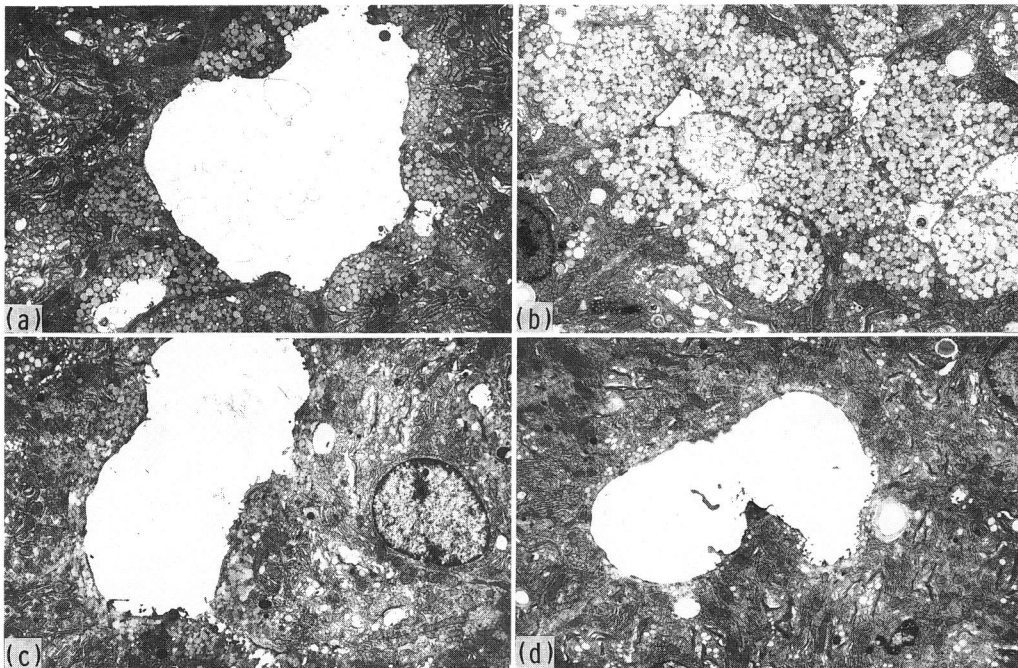


Fig. 6 Effect of pretreatment with various anti-ulcer agents on the electron microscopic findings of the Brunner's gland cells 12 hours after cysteamine administration (magnification: $\times 3400$).

a) Group pretreated with secretin, b) group pretreated with somatostatin, c) group pretreated with atropine and d) group pretreated with cimetidine.

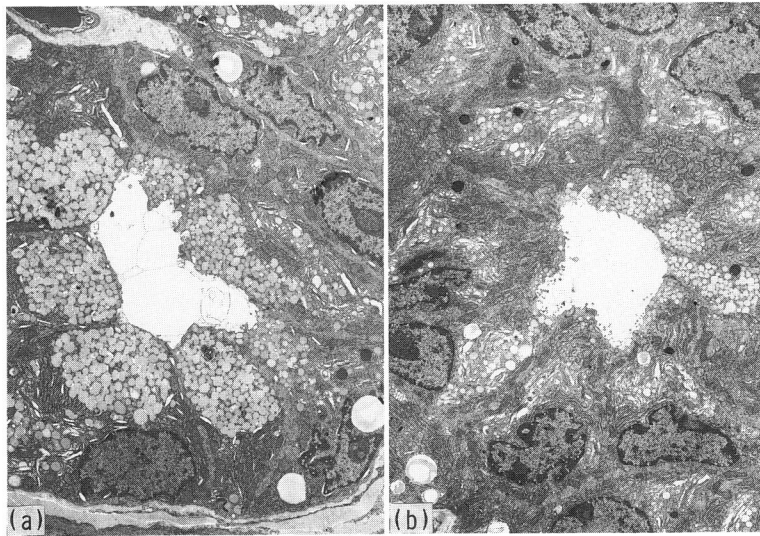


Fig. 7 Effect of pretreatment with cetraxate on the electron microscopic findings of the Brunner's gland cells in the cysteamine administered rats (magnification: $\times 2800$).
a) 1 hour after cysteamine administration and b) 12 hours after cysteamine administration.

Table 1 Effect of pretreatment with various anti-ulcer agents on the secretory granules in the Brunner's gland cells which were morphometrically determined in the cysteamine administered rats.

Pretreatment Groups	Doses	% SG after cysteamine administration	
		1 hour(n) [#]	12 hours(n) [#]
Saline (control)	4 ml/kg (s. c. i)	12.8 \pm 2.7 (10)	3.7 \pm 0.8 (20)
Secretin	10 units/kg, hr (i. v.)	8.0 \pm 1.4 (9)	12.5 \pm 1.5 (10)*
Somatostatin	16 μ g/kg, hr (i. v.)	23.4 \pm 2.2 (9)*	27.7 \pm 3.7 (9)*
Atropine	1 mg/kg (s. c. i.)	10.0 \pm 1.2 (9)	7.4 \pm 1.4 (10)*
Cimetidine	10 mg/kg (s. c. i.)	9.4 \pm 1.5 (10)	3.2 \pm 0.8 (10)
Cetraxate	10 mg/kg (i. v.)	32.7 \pm 2.1 (10)*	9.4 \pm 1.0 (9)*

Mean \pm SE is shown in each group. %SG means ratio of area occupied by secretory granules (SG) to the area of cytoplasm per a Brunner's gland cell. The mean %SG of the untreated rats are 14.1 \pm 1.0 (20). Significant differences are found between control group and pretreatment group (1 hour; * $p < 0.05$ and 12 hours; * $p < 0.05$).

No. of electron microscopic photographs examined morphometrically are shown in parentheses[#].

幽門直下よりも、その分布が少ないやや肛門側の部位においてより深く形成されることを明らかにした。さらにかなり早い時期にB腺組織のPAS染色性の低下傾向が見られることから、十二指腸では杯細胞と共にB腺分泌粘液がバリアーの役割を果たす可能性を推測した。その後 Kirkegaard *et al.*⁹⁾, Poulsen *et al.*¹⁰⁾, 布施ら¹¹⁾ によっても相次いで同様のCyst投与に伴うB腺組織のPAS染色性低下に関する知見が報告されている。今回の観察でもB腺組織のPAS染色性は低下し、腺腔の拡張及びB腺細胞の扁平化が時間経過に伴って増

強したが、DU形成期の12時間後のB腺構造の破壊所見は潰瘍形成に伴う二次的変化である可能性が高い。このような特徴的なB腺の組織学的変化は、Sec及びCet前処置によって明らかに軽減されたが、いずれの薬剤もCyst投与による十二指腸粘膜の初期変化を軽減し、DU発生を抑制した機序²⁾に密接な関わりを有する可能性がある。

消化管粘膜に存在する種々の糖蛋白が粘膜防御機構に重要な役割を有するといわれている。これに関連して川上・赤保内⁸⁾によってB腺組織にもfucomucinを

主体とした糖蛋白抗原 M_2 が存在することが明らかにされている。本研究でも対照群の B 腺には M_2 が豊富に分布し、糖蛋白の産生・分泌が盛んに営まれていることが推測されたが、Cyst 投与によってこの M_2 分布は減少し、蛍光の程度も著しく減弱した。Sec 及び Cet 前処置群ではこのような M_2 減少が明らかに抑制され、B 腺における粘液糖蛋白産生・分泌の促進が推測されたことは、興味もたれる。これは Cyst 投与に伴う B 腺の糖蛋白分布の変化を免疫組織学的にとらえた最初の報告と思われるが、 M_2 減少は PAS 染色性の低下とほぼ平行することからも、B 腺が十二指腸粘膜の防御機構に一役担っているものと考えられる。

迷走神経切断術を受けたネコの B 腺からは、食事刺激によってアルカリ性ムチン粘液が分泌されることから体液性調節機構の存在²⁾が推測され、Fogelson and Bachrach⁹⁾によって Sec がその調節因子の候補の一つにあげられてきた。Stening and Grossman⁷⁾により B 腺分泌調節機構における Sec の役割が確実視されるに至ったので、本研究でも Sec 前処置の影響について重点的に検討した。しかし、B 腺組織には epidermal growth factor (EGF) も存在し、EGF 投与によって Cyst-DU の発生が抑制されること¹²⁾が明らかにされている。さらに近年、VIPergic nerves¹³⁾を介した B 腺の粘液分泌機構の存在¹⁴⁾が報告されており、将来は Sec 以外の体液性因子の関与についても追究が必要であろう。

本屋¹⁵⁾らは、³⁵S-標識 Cyst を用いた実験的研究から Cyst には十二指腸粘膜に対する親和性があり、直接的な細胞障害作用を推測しているが、池田ら¹⁶⁾は ³⁵S-標識 Cyst を用いたオートラジオグラフィー所見から Cyst の B 腺集積性について否定的な見解を述べており、まだ結論は得られていない。

今回は Cyst 投与に伴う B 腺細胞の超微構造レベルの変化および各種抗潰瘍薬前処置の影響について画像解析法を導入して検討した。正常対照群の B 腺細胞は、粘液分泌顆粒 (SG) を豊富に含有し、腺腔側が膨隆して凸状の特徴的な形態を呈するが、Cyst 投与群では SG は著明に減少し、一部腺腔側の細胞膜に微絨毛が確認されるなど、著しい SG の分泌亢進状態を示唆すると考えられる所見が得られた。Cyst 投与下の B 腺細胞の細胞小器官には明らかな変化が認められず、SG 減少に伴って Golgi 装置内にこれと似た顆粒の出現も散見される点から、Cyst が B 腺細胞における SG 分泌を促進し、SG の産生が間に合わずあたかも枯渇したかのような状態と見受けられる。これらは、これまで得られた

光顕レベルの B 腺細胞の変化を電顕レベルおよび画像解析の上からより直接的に確認し得たものといえよう。

Somat 及び Cet は、Cyst による B 腺組織の PAS 染色性の低下を抑制したが、電顕レベルの観察でも同様に Cyst による B 腺細胞の SG 分泌を有意に抑制するばかりでなく、投与 1 時間後ではむしろ SG 産生も促進されているかのごとき著明な SG 充満像が見られた。同 12 時間後では Cim を除いたすべての抗潰瘍薬剤が Cyst による SG 減少を有意に抑制したが、中でも Somat の作用は顕著で SG 産生が持続しているかのごとく著明な細胞質内の SG 充満像が観察された点が注目される。Somat の粘膜初期変化防止作用と抗潰瘍効果はとくに顕著²⁾であるが、Cyst そのものは胃粘膜において Somat 産生細胞 (D 細胞) を減少させる作用がある¹⁷⁾。また Cyst は中枢性に脳の Somat 産生を抑制する可能性も報告^{18,19)}されていることから、DU の発生機序における Somat の役割は極めて重要であると考えられる。

Cim 前処置群は、角田・矢花の報告²⁾のごとく粘膜初期変化に対する抑制は比較的弱く、今回の検討でも Cyst による B 腺細胞の SG 減少に対する抑制効果はほとんど見いだされなかった。おそらくは強力な胃酸・ペプシン分泌抑制作用を介して Cyst 潰瘍の形成・進展を抑制するものと考えられる。また Cim 治療を受けた消化性潰瘍の再発率が比較的高いことが臨床で大きな問題となっている²⁰⁾が、B 腺細胞における SG 産生・分泌機序に対する作用が弱いことがその一因として関連性があるかもしれない。

上坂²¹⁾は、電顕所見から Cyst による初期の粘膜障害の発生に、従来から唱えられてきた胃酸分泌亢進のほかに十二指腸粘膜絨毛を構成する吸収上皮細胞に対する Cyst の直接的細胞障害を推測し、組織学的に B 腺への影響は比較的少ないと報告している。また Kirkegaard *et al.*⁹⁾、Poulsen *et al.*¹⁰⁾は、B 腺細胞における Cyst の SG 合成抑制が酸分泌亢進や潰瘍形成に伴う二次的な変化でないかと報告しているが、池田¹⁶⁾は Cyst の直接的作用よりむしろ二次の変化と考えた方がよいと報告するなど、必ずしも一定の見解は得られていない。今回の検討から B 腺細胞における SG 産生が Cyst によって抑制されたが、細胞小器官への影響がほとんど見いだされなかったこと、Somat 及び Cet 前処置群ではむしろ細胞内 SG 産生が亢進することを示唆する所見が得られた点を勘案すると、Cyst の B 腺細胞に対する直接的な細胞障害作用は極めて低いと考えられる。

Cyst 潰瘍の発生機序には酸・ペプシン分泌亢進、各

種体液性因子の著しい平衡失調、胃・十二指腸運動異常²²⁾のほかに、第1篇⁹⁾に述べたように十二指腸粘膜防御機構と密接な関わりを有する十二指腸粘膜微小循環系の形態学的あるいは機能的異常の関与が考えられる。さらにアルカリ粘液分泌を営むB腺のH⁺に対する相対的な機能低下に基づく十二指腸壁・内腔の著しい環境変化も重要な役割を演じ、DUの発生および進展過程に大きな影響を及ぼしている可能性も考えられる。しかしこのような十二指腸粘膜防御機構にB腺のみならず他の粘液分泌・重炭酸塩分泌等を含めて、それらに対する神経性・体液性調節因子の関与が推測されるが、中でもB腺の機能におけるSec及びSomatの役割は極めて大きいことを明らかにし得たものと考えられる。

5 結 論

Cyst投与に伴う十二指腸粘膜B腺組織の形態学的変化を観察し、絶えず過剰の胃液H⁺にさらされる十二指腸の防御機構並びにDUの発生機序の解明を試み、以下の成績を得た。

5・1 Cyst投与により十二指腸B腺のPAS染色性および糖蛋白抗原M₂分布は著しく減少し、腺腔の著しい拡張とB腺細胞の扁平化を招くが、SecおよびCet前処置はこれらの変化を明らかに抑制した。

5・2 正常ラットのB腺細胞の電顕所見は、SGが腺腔側細胞質内に充満して腺腔面に対して凸状の形態を呈したが、Cyst投与によってこのSGは急速に減少し、B腺細胞の著明な扁平化と微絨毛の出現を招いた。しかし核、RER、Golgi装置、ミトコンドリアなどの細胞小器官には明らかな形態学的変化は見いだされなかった。

5・3 Sec, Somat, Atr及びCet前処置群における電顕的観察では、Cyst投与によるB腺細胞のSG減少は明らかに抑制され、Somat前処置群ではSG減少は見られずむしろ増加していると推定された。

5・4 B腺細胞の粘液分泌顆粒(SG)の画像解析で得られた%SGは、未処置群に比較してCyst投与1時間後で軽度の低下がみられ、同12時間後で有意に低下した。

5・5 Sec, Atr及びCim前処置群におけるCyst投与1時間後の%SGは、対照群に比較して有意差はみられないが、Somat及びCet前処置群では有意に増加した。またCyst投与12時間後の%SGは、Cimを除く各群で対照群に比較して有意に高かった。

以上より、十二指腸B腺の形態学的変化がDUの発生および進展過程と密接な関連性があり、B腺が十二

指腸の防御機構において重要な役割を担っていることが強く示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた谷内 昭教授に謝意を表わすと共に、病理組織学的・電顕的所見について御教示いただいた本学病理学第2講座小川勝洋助教授並びに御協力いただいた教室の諸先生に深謝します。

文 献

1. 榑崎義一, 矢花 剛: 消化性潰瘍に関する実験的研究—ラットにおけるシステアミン十二指腸潰瘍の発症機序について. 札幌医誌 48, 415-428 (1979).
2. 角田 了, 矢花 剛: 消化性潰瘍の成因に関する実験的研究—Cysteamine 十二指腸潰瘍について. 札幌医誌 49, 281-302 (1980).
3. Yabana, T., Kondo, Y., Fujii, K., Yachi, A. and Szabo, S.: Role of increased mucosal vascular permeability and vascular injury in pathogenesis of peptic ulcer. In: Kasuya, Y., Tsuchiya, M., Nagao, F., Matsuo, Y.: Gastrointestinal Function-Regulation and Disturbance. Vol 3, 113-126, Excerpta Medica, Amsterdam, Princeton, Geneva, Tokyo (1985).
4. 芳村 裕, 矢花 剛: 十二指腸潰瘍の成因に関する実験的研究. 第1篇. ラットCysteamine潰瘍における十二指腸粘膜微小循環障害について. 札幌医誌 57, 113-122 (1988)
5. Florey, H. W. and Harding, H. E.: A humoral control of the secretion of Brunner's glands. Proc. Roy. Soc. Lond. [B]. 117, 68-77 (1935).
6. Fogelson, S. J. and Bachrach, W. H.: Response of Brunner's glands to secretin. Am. J. Physiol. 128, 121-123 (1939).
7. Stening, G. F. and Grossman, M. I.: Hormonal control of Brunner's glands. Gastroenterology 56, 1047-1052 (1969).
8. 川上康博, 赤保内良和: 消化管粘膜における糖蛋白抗原. 第1篇 その免疫化学的分析ならびに正常胃腸粘膜における免疫組織学的研究. 札幌医誌 52, 491-501 (1983).
9. Kirkegaard, P., Poulsen, S. S., Halse, C., Loud, F. B., Skov Olsen, P. and Christiansen, J.: The effect of cysteamine on the Brunner's gland secretion in the rat. Scand. J. Gastroenterol. 16, 93-96 (1981).
10. Poulsen, S. S., Kirkegaard, P., Skov Olsen, P. and Christiansen, J.: Brunner's glands of the rat during cysteamine ulceration. Scand. J. Gas-

- troenterol. **16**, 459-464 (1981).
11. 布施好信, 土橋康成, 杉原洋行, 岡田勝弘, 藤田哲也, 瀧野辰郎, 郡 大裕: Cysteamine 投与ラットにおける十二指腸潰瘍発生機序について. 医学のあゆみ **121**, 134-136 (1982).
 12. Kirkegaard, P., Skov Olsen, P., Poulsen, S. S. and Nexø, E.: Epidermal growth factor inhibits cysteamine-induced duodenal ulcers. *Gastroenterology* **85**, 1277-1283 (1983).
 13. Hakanson, R., Leander, S., Sundler, F. and Uddman, R.: P-type nerves: Purinergic or peptidergic? In: Grossman, M. I., Brazier, M. A. B., Lechago, J.: Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System, 169-199, Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco (1981).
 14. Kirkegaard, P., Lundberg, J. M., Poulsen, S. S., Skov Olsen, P., Fahrenkrug, J., Hokfelt, T. and Christiansen, J.: Vasoactive intestinal polypeptidergic nerves and Brunner's gland secretion in the rat. *Gastroenterology* **81**, 872-878 (1981).
 15. 木屋敏郎, 下園拓郎, 石橋丸應, 二川俊文, 有馬桂, 橋本修治, 柚木一雄: システアミン潰瘍の発症機序に関する実験的検討—³⁵S-Cysteamine の臓器分布について. 医学のあゆみ **117**, 135-136 (1981).
 16. 池田義毅: Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍の成因に関する研究—胃十二指腸粘膜攻撃・防御因子の経時的解析— 日消誌 **82**, 1843-1852 (1985).
 17. Seiler, M., Szabo, S., Ourieff, S., McComb, D. J., Kovacs, K. and Reichlin, S.: The effect of the duodenal ulcerogen cysteamine on somatostatin and gastrin cells in the rat. *Exp. Mol. Pathol.* **39**, 207-218 (1983).
 18. Cairns, P. D., McComb, D. J., Horvath, E., Kovacs, K., Milligan, J. V. and Szabo, S.: Morphologic effect of cysteamine on the rat adeno-hypophysis. *Exp. Mol. Pathol.* **41**, 298-308 (1984).
 19. Flintbeal, M. and Martin, J.: Depletion of striatal somatostatin by local cysteamine injection. *Brain Res.* **308**, 319-324 (1984).
 20. Gudmand-Hoyer, E., Jensen, K. B., Krage, E., Rask-Madsen, J., Rahbek, I., Rune, S. J. and Wuif, H. R.: Prophylactic effect of cimetidine in duodenal ulcer disease. *Br. Med. J.* **1**, 1095-1097 (1978).
 21. 上坂好一: システアミンによるラット十二指腸潰瘍の電子顕微鏡的研究. 日消誌. **83**, 1117-1125 (1986).
 22. Pihan, G., Kline, T. J., Hollenberg, N. K. and Szabo, S.: Duodenal ulcerogens cysteamine and propionitrile induce gastroduodenal motility alteration in the rat. *Gastroenterology* **88**, 989-997 (1985).
-
- 別刷請求先:
 (〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目
 札幌医科大学内科学第1講座 芳村 裕