

# ヒト胃粘膜ガラクトース 転移酵素の研究

## 第二編

### 胃潰瘍症例における検討

岡山大学第一内科学教室 (主任：長島秀夫教授)

香川俊介

(昭和62年1月26日受稿)

**Key word :** gastric ulcer  
mucosal glycoprotein  
UDP-galactosyltransferase  
gastric mucosal atrophy  
H<sub>2</sub> blocker

#### はじめに

消化性胃潰瘍の成因は複雑でいまだに完全には解明されていない。現在、その成因は攻撃因子と防御因子のバランスの破綻と考えられている<sup>1)</sup>。防御因子のうち重要なものの一つである胃粘膜糖蛋白質は、胃被蓋上皮細胞より分泌され胃粘膜表面に mucous barrier を形成し塩酸、ペプシンその他各種の刺激物質によって生じる胃壁の損傷を防いでいる<sup>2)</sup>。この胃粘膜糖蛋白質の主成分であるムチンはムチン型糖鎖のみにより成っており、従来防御因子としてこのムチン型糖鎖のみが議論されて来たが、胃粘膜のムチン型以外の分泌型糖蛋白および被蓋上皮細胞表面の糖蛋白のアスパラギン酸結合糖質も胃粘膜の防御にかかわっていると考えられる。しかし、胃粘膜糖蛋白合成の制御機構、合成過程における生化学的指標もいまだ不明であり、また胃粘膜糖蛋白が正常及び胃潰瘍胃粘膜の治療過程でどのような動態を示すか、あるいは薬剤投与によりどの様に修飾されるかいまだ解明されていない。

今回、著者は胃潰瘍の病態生理解明の目的で内視鏡下胃生検組織を用い、胃粘膜糖蛋白合成の指標としてヒト胃粘膜ガラクトース転移酵素(以下 UDP-Gal-T と略す)活性測定をおこなった。

#### 対象及び方法

##### 1) 対象

岡山大学第1内科および関連施設において内視鏡下胃生検を施行した症例を用いた。

内視鏡的に萎縮以外の病変の認められない症例を正常例とし、前庭部大弯、胃角部小弯、胃体部大弯の三点を生検した。胃潰瘍症例では、胃角部、胃体下部、胃体中部小弯の単発潰瘍症例のみを対象とし、生検部位は、正常例の三点に加え、再生上皮ではない潰瘍周辺の胃粘膜を対象とした。なお基礎疾患を有する例は除外した。

##### 2) 方法

生検鉗子は、Olympus FB 25-K を用い生検部位に垂直に当たるようつとめた。萎縮境界は木村らの方法<sup>3)</sup>を参考にして決定したが、内視

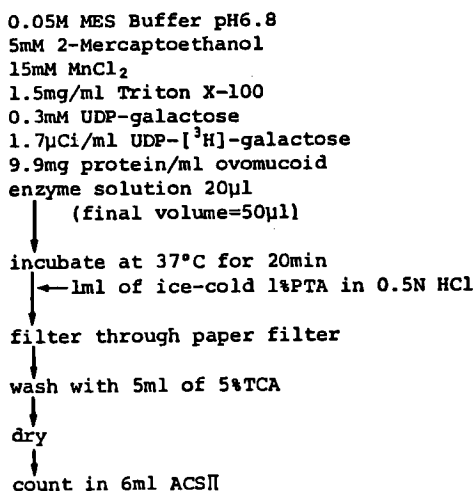


Fig. 1 Standard assay procedure of the UDP-galactosyltransferase.

鏡直視下で萎縮境界が不明瞭な症例では、生検を行い組織学的に決定した。

検体は生検後すみやかに-70°Cに凍結保存し、2週間以内に測定に供した。

生検組織を氷冷した0.25 M スクロース200 μlにてホモゲナイズした後500 g × 10分遠心した上清を酵素溶液として用いた。

酵素活性測定法は Fig. 1 に示す如く30 μlの基質溶液に酵素溶液20 μlを加え総量50 μlとし37°C 20分よく振盪しながら反応させた後、直ちに氷冷した0.5規定塩酸中の1%リンタングステン酸1 mlで反応を停止させ基質のオボムコイドを不溶化した。それを Whatmann GF/B (直径2.4cm) で濾化し濾紙上のオボムコイドを5%トリクロロ酢酸で洗浄した後、濾紙を赤外線乾燥させ、濾紙上の放射活性を乳化シンチレーター ACS II 6 ml中で測定した。

酵素活性は、pmoles/mg protein/min (Mean ± SD) で表示した。蛋白量は Lowry 法<sup>4)</sup>で測定し蛋白量 BSA 換算1~3 mg protein/mlの検体を測定に用い、有意差検定は student's t 検定で行った。

## 結 果

### (1) 正常例での検討。

Table 1 UDP-galactosyltransferase activity in normal gastric mucosa. UDP-galactosyltransferase activity of the fundic gland area was significantly ( $p < 0.01$ ) higher than that of pyloric gland area. Atrophic border was recognized according Kimura et al.

Corpus	Angle		Antrum
	Atrophy(-)	Atrophy(+)	
284	274	228	202
288	269	224	302
329	271	165	264
271	281	243	208
307	309	221	230
296		250	
		230	
296±20	281±17	226±27	241±42

NS: not significant  
 $p < 0.01$

内視鏡的正常症例の前庭部大弯、胃角部小弯、体中部大弯の三点を生検した。前庭部大弯の酵素活性は、241 ± 42であり、胃体中部大弯の酵素活性は296 ± 20であった。胃底腺領域は幽門腺領域に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に高い酵素活性を示した。又、内視鏡的に萎縮の及んでいる症例の胃角部小弯の酵素活性は226 ± 27であり、萎縮の及んでいない症例は、281 ± 17であった。萎縮により酵素活性が低下すると考えられた (table. 1)。

### (2) 胃潰瘍症例での検討

#### (a) 胃角部及び胃体下部の潰瘍症例での検討

胃角部及び胃体下部の胃潰瘍症例について潰瘍の stage<sup>5)</sup>による酵素活性を検討した。抗潰瘍剤を投与されていない群 (Fig. 2 a) の酵素活性は、H<sub>1</sub> stage 353 ± 23であり S<sub>1</sub> stage 323 ± 78, S<sub>2</sub> stage 275 ± 27であった。それに対しラニチジン投与群 (Fig. 2 b) では、H<sub>1</sub> stage 249 ± 32であり、S<sub>1</sub> stage 251 ± 31であった。抗潰瘍剤を投与されていない群とラニチジン投与群間の同一 stage における比較では、H<sub>1</sub> stage ( $p < 0.01$ ), S<sub>1</sub> stage ( $p < 0.05$ ), ともに抗潰瘍剤を投与されていない群が有意に高値

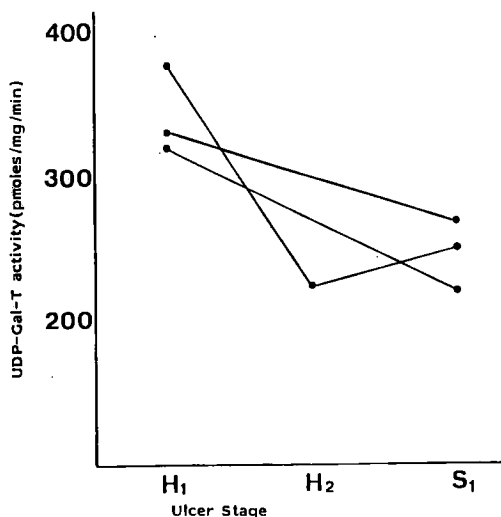


Fig. 3 UDP-galactosyltransferase activity before and after ranitidine administration. UDP-galactosyltransferase activity was decreased after ranitidine administration.

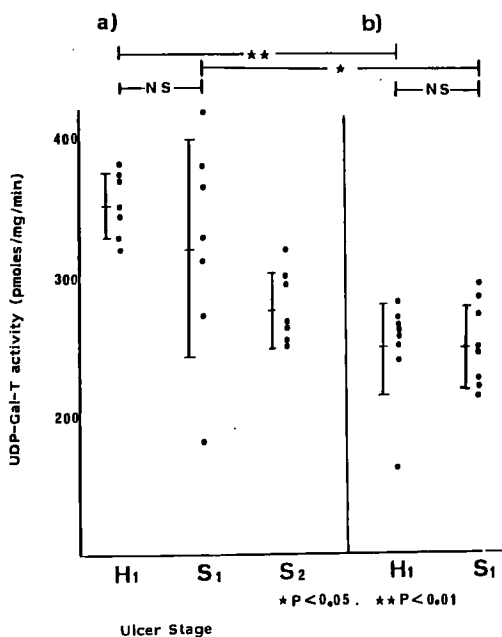


Fig. 2 UDP-galactosyltransferase activity in the mucosa surrounding the ulcer. The ulcer located angle and near angle. a) ; UDP-Gal-T activity without anti-ulcer agents. b) ; UDP-Gal-T activity with H<sub>2</sub>-blocker administration.

を示した。

(b) 同一症例での検討

初回内視鏡後ラニチジンを投与され繰り返し生検を施行できた3症例の胃体中部后壁潰瘍症例では、投与後UDP-Gal-T活性はすべて低下した。(Fig. 3)

考 案

胃粘膜糖蛋白質は胃粘膜防御因子として重要な役割をしており、従来胃粘膜糖蛋白質の定量として胃粘膜内ヘキソサミン定量<sup>6)</sup>、ヘキソース定量<sup>7)</sup>などが行われて来た。しかし胃粘膜糖蛋白質は常に合成、分解、運動によるwash outをくりかえしており生合成の指標としては合成に関与する糖転移酵素活性を測定するのが合理的と考えられる。この胃粘膜糖蛋白質合成の最終段階において糖を付加する一連の酵素群は被蓋上皮細胞の指標酵素とされている<sup>8)</sup>。これらの糖転移酵素群のうち粘膜糖蛋白質合成の指標として、内視鏡下胃生検組織を用い胃粘膜ガラクトース転移酵素(UDP-Gal-T)活性を測定した。

正常例においては胃底腺領域は平均296±20で、幽門腺領域は平均241±42であり、胃底腺領域は幽門腺領域に比し有意(p<0.01)に高い活性を示した。また胃角部小弯においても萎縮の及んでいない症例は平均281±17であり、及んでいる症例は平均226±27であった。萎縮の及んでいない症例は及んでいるものに比し有意(p<0.01)に高い活性を示した。以上の結果から、胃底腺は幽門腺に比し、高いUDP-Gal-T活性を持つと考えられた。

胃潰瘍症例では、潰瘍の発生部位による病態生理の相異を除外するために胃角部及び胃体部の単発潰瘍症例を対象として検討した。すなわち、前庭部領域の潰瘍は攻撃因子優位であり高位潰瘍は防御因子優位の状態で発生していると考えられ、胃体部、胃角部の潰瘍はそれらの中間の病態<sup>9)</sup>を示し胃酸分泌能は正酸を示すことが多いと言われている。そして潰瘍発生部位と萎縮境界との関係では、胃潰瘍は、胃底腺粘膜と幽門腺粘膜に接する部位の幽門腺粘膜側より発生し、潰瘍周辺粘膜は、幽門腺または偽幽門

腺と考えられている<sup>10)</sup>。

胃角部及び胃体下部の単発潰瘍において、抗潰瘍剤を投与されていない群の潰瘍周辺胃粘膜UDP-Gal-T活性は、H<sub>1</sub> stage 353±23であり、S<sub>1</sub> stage 323±78と正常幽門腺のUDP-Gal-T活性に比し高値を示したが、S<sub>2</sub> stageでは、257±27と低下し、正常幽門腺に近い活性値を示した。潰瘍治癒期のUDP-Gal-T活性の上昇は治癒機転としての目的性的粘膜糖蛋白合成能の上昇と考えられる。そしてこの高い活性は、赤色癒痕であるS<sub>1</sub> stageにおいても持続し、白色癒痕であるS<sub>2</sub> Stageになり低下し周辺粘膜とほぼ同様の活性となる。この事実は赤色癒痕は局所血流の低下、不完全な血管構造など不完全な治癒状態であり、未だ潰瘍治癒機転が活発であり白色癒痕で初めて治癒が完成するとの従来からの報告によく一致する<sup>11)</sup>。

一方、H<sub>2</sub>-blockerであるラニチジンを投与された症例では、H<sub>1</sub> stage 249±32であり、S<sub>1</sub> stage 251±55であり、ラニチジン投与群と抗潰瘍剤を投与されていない群間の比較では、H<sub>1</sub> stage ( $p < 0.01$ ) S<sub>1</sub> stage ( $p < 0.05$ ) 共に抗潰瘍剤を投与されていない群が有意に高値を示した。ラニチジン投与群ではUDP-Gal-T活性は、萎縮の及んでいる胃角部小弯とほぼ同様の値であった。

また、ラニチジン投与前後でUDP-Gal-T活性を測定できた3症例の胃潰瘍周辺胃粘膜UDP-Gal-T活性は、投与後すべて低下した。これらの結果からラニチジンは潰瘍の修復機転として起こると考えられる周辺胃粘膜の糖蛋白転移酵素活性の上昇を抑制すると考えられた。

現在、消化性潰瘍は、H<sub>2</sub>-blockerの出現により著しい治癒率の向上、治癒期間の短縮<sup>12)</sup>が得られた。しかし、薬剤中止後の高い再発率<sup>13)</sup>が問題となっている。その原因としてH<sub>2</sub>-blockerによる防御因子の脆弱化が指摘され胃粘膜内ヘキソサミン<sup>6)</sup>、Mucoprotective Index<sup>14)</sup>、プロスタグランジン<sup>15)</sup>などの低下が報告されている。著者の検討でもラニチジン投

与群と抗潰瘍剤を投与されていない群との比較では潰瘍の各stageで後者にUDP-Gal-T活性の上昇の抑制をみとめた。この事実は、治癒期、赤色癒痕期共に粘膜糖蛋白合成活性の上昇が抑制されており、胃粘膜防御機構はむしろ低下していると考えられる。この胃粘膜糖蛋白合成の抑制は、ラニチジンの直接作用かあるいは、pHの上昇を介するものか不明である。しかし、ラット実験潰瘍における検討では、シメチジン投与及びそれと同等に酸分泌を抑制する量のピレンゼピン投与との比較検討では、シメチジン投与では、被覆粘液、胃粘膜上皮細胞内の粘液分泌の減少を認めるが、ピレンゼピン投与では、むしろ増加しているとの報告<sup>16)</sup>もある。

胃潰瘍の病態生理の解明は、攻撃因子の酸、ペプシン測定、防御因子の血流、重炭酸分泌などが解明されてきたがまだまだ十分とは言えない。本研究の胃粘膜糖転移酵素活性の測定は、胃潰瘍の発生及び治癒過程の病態生理解明の一助と成り得ると考えられた。

## ま と め

- 1) 内視鏡下胃生検組織を用い、ヒト胃粘膜ガラクトース転移酵素活性を測定した。
- 2) 内視鏡正常群において、胃底腺領域は、幽門腺領域より有意に高い活性を示した。
- 3) 胃潰瘍症例では、潰瘍周辺胃粘膜の本酵素活性は、H<sub>1</sub> stage, S<sub>1</sub> stageで有意の上昇を認めた。
- 4) H<sub>2</sub>-blockerであるラニチジン使用例では、本酵素の上昇が有意に抑制された。

## 謝 辞

稿をおえるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました長島秀夫教授に深甚なる謝意を表します。また御指導頂きました友田純博士に深謝いたします。なお本論文の要旨は、第44回消化器病学会中四国地方会、第72回日本消化器病学会総会にて発表した。

## 文 献

1. Shay H and Sun DCH: Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer, in Gastroenterology, Bockus ed, Vol. 1, WB Saunders, Philadelphia (1974) pp420-430.
2. Hollander F: The two-component mucus barrier. Arch and Int Med (1954) 93, 107-120.
3. Kimura K and Takemoto T: An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy (1963) 3. 87-97.
4. Lowry OH, Rosebrough, NJ, Far AL and Randall RJ: Protein measurement with Folin Phenol agent. J Biol Chem (1951) 193. 265-271.
5. 三輪剛, 崎田隆夫, 大森 次: 胃疾患の経過に関する研究—胃カメラを中心とした長期経過観察および補助診断法について. Gastroenteral Endosc (1965) 7, 263-283.
6. 大柴三郎, 岩越一彦, 平田一郎, 岡博行, 正宗研: 糖タンパクの動き. Prog Med (1983) 3, 989-994.
7. 小林英治, 中沢三郎, 塚本純久: 消化性潰瘍患者における胃粘膜中高分子糖蛋白質の定量的検討. 日消誌 (1985) 82, 1308-1317.
8. 徳永昭: 生化学的にみた消化管の分化の研究. ラット胃体部および小腸粘膜上皮細胞の増殖と成熟分化について. 日消誌 (1975) 72, 501-513.
9. 野見山哲, 三輪剛: 胃潰瘍. 消化性潰瘍の新しい薬物治療体系とその実際. 日本臨床, (1984) 42, 163-168.
10. 大井実: 潰瘍成因と二重規制説. 胃十二指腸潰瘍のすべて. 文光堂. (1971) 67-78.
11. 三宅健夫: 潰瘍再発と薬剤の選択. 総合臨床. (1986) 35. 1049-1053.
12. Takemoto T, Okazaki K, Okita M, Ishikawa M, Oshiba S, Kurokawa K: Ranitidine: A pilot study in Japan. Scand J Gastroenterol (1981) 16 125-128.
13. 川井啓一: H<sub>2</sub>-blocker の問題点. Medicina (1986) 23, 566-567.
14. Guslandi M: Behaviour of gastric mucin during prenzepine treatment: a double-blind controlled study versus cimetidine. Curr Ther Res (1980) 27. 714-718.
15. 荒川哲男, 中村肇, 小林絢三: 胃粘膜防御機構におけるプロスタグランジンの役割. 胃粘膜の防御機構, 竹本忠良, 小林絢三編, 医歯薬出版, 東京, (1985) pp 32-44.
16. 渡辺嘉久, 小林礼子, 吉越富士雄, 平野清, 田村友則, 武石昌則, 小沢克之助, 野原秋男: 酸分泌抑制時の粘液分泌動態. 胃粘膜の防御機構, 竹本忠良, 小林絢三編, 医歯薬出版, 東京, (1985) pp 24-31.

**A study on the galactosyltransferase activity of human gastric mucosa.**

**Part 2. Gastric mucosal UDP-galactosyltransferase activity  
of gastric ulcer patients and normal subjects.**

**Shunsuke KAGAWA**

**The First Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**(Director: Prof. H. Nagashima)**

Biopsied specimens of gastric mucosa of normal subjects and patients with gastric ulcer were obtained under routine gastrofiberscopy. UDP-galactosyltransferase activity was measured with the use of ovomucoid as a substrate. In endoscopically normal subjects, UDP-galactosyltransferase activity of the fundic gland area was significantly ( $p < 0.01$ ) higher than that of the pyloric gland area. In ulcer patients without anti-ulcer treatment, UDP-galactosyltransferase activity was elevated in the mucosa surrounding the ulcer at the healing stage and red scarring stage as compared with the corresponding area of non-ulcer individuals. However, under administration of an  $H_2$ -blocker, the change in UDP-galactosyltransferase activity was not observed. These observations may suggest that (1) increased glycoprotein syntheses may be a physiological response of the gastric mucosa to the ulcer and may promote ulcer healing, and that (2) the process of the  $H_2$ -blocker induced ulcer healing may not be associated with the apparent increase in glycoprotein synthesis.