

氏 名 (本 籍)	岡 内 博 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 4 8 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 6 年 9 月 8 日
学 位 論 文 題 目	Immunocytochemical localization of monoamine oxidase type B in enterochromaffin-like cells of rat oxyntic mucosa (ラット胃底腺領域におけるB型モノアミン酸化酵素の局在)
審 査 委 員	主 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 松 浦 博 副 査 教 授 大 久 保 岩 男

論文内容要旨

*整理番号	484	(よりがな) 氏 名	おかうち ひろし 岡内 博
学位論文題目	Immunocytochemical localization of monoamine oxidase type B in enterochromaffin-like cells of rat oxyntic mucosa (ラット胃底腺領域における B 型モノアミン酸化酵素の局在)		
<p>【目的】モノアミン酸化酵素 (MAO) はモノアミンの酸化的脱アミノ反応を触媒し、その基質特異性と阻害剤感受性の違いにより A 型 (MAOA) と B 型 (MAOB) の 2 つのタイプに分類される。中枢神経系においてはその局在、機能等 MAO の研究は多く成されてきたが、末梢器官に関しては MAO 活性が存在することは報告されているが、その細胞レベルや細胞下レベルの局在は明らかにされていない。今回我々は、中枢神経系において、ヒスタミンニューロンが豊富な視床下部のヒスタミン代謝に関与していると考えられている MAOB が、末梢器官において、胃酸分泌に関わる胃底腺領域のヒスタミンの代謝と関与するののかという疑問に対し組織学的アプローチを試みた。</p> <p>【方法】免疫組織化学染色法：体重 180-200g の雄性 Sprague-Dawely ラットを麻酔下にパラフォルムアルデヒドで灌流固定した。胃を摘出しさらに同液にて浸漬固定した。固定した胃の胃体部の厚さ 30μm の切片を作成した。アビジン-ビオチン-ペルオキシダーゼ複合法を用い一次抗体としてウサギ抗 MAOB 抗体、色素としてジアミノベンジデンを使用し染色、光学顕微鏡で観察した。また上記切片を用い抗ヒスチジン脱炭素酵素 (HDC) 抗体と抗 MAOB 抗体を用いた蛍光抗体二重染色法を行った。免疫電子顕微鏡観察法：上記ラットを麻酔下に、パラフォルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、およびピクリン酸の混液で灌流固定した。摘出した胃をパラフォルムアルデヒドとピクリン酸の混液で浸漬固定、胃体部の厚さ 50μm の切片を作成した。上記と同様抗 MAOB 抗体を用い染色後、切片を酸化オスミウムで処理し脱水の後、エポンで包埋した。この超薄切片を作成し、酢酸ウランと鉛の染色液で処理した後、透過型電子顕微鏡で観察した。</p> <p>【結果】光学顕微鏡下において、MAOB 免疫反応産物を有する細胞は胃底腺粘膜の基底膜側 1/2 から 1/3 の領域に認められた。また蛍光抗体二重染色法において MAOB 陽性細胞のそのほとんどが HDC 陽性であった。電子顕微鏡下においては MAOB 免疫反応産物は electron-dense granules と electron-lucent vesicles を有する細胞のミトコンドリア外膜上およびその周囲に存在した。</p> <p>【考察】上記結果より、ラット胃底腺粘膜において MAOB 免疫反応産物を有する細胞の特徴は enterochromaffin-like (ECL) 細胞のそれと一致する。すなわち、ECL 細胞に MAOB が存在することがこの研究で証明されたのである。ECL 細胞はガストリンに反応し、ヒスタミンを合成、分泌する。この ECL 細胞から分泌されたヒスタミン</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。

は壁細胞に働き胃酸分泌を促進させる。しかしながらこのあとヒスタミンがどのように不活化されるかに関しては明確にはわかっていない。ヒスタミンの不活化に関しては生化学的に2つの分解経路があげられている。すなわちジアミン酸化酵素 (DAO) を主とする経路とヒスタミンメチル転移酵素 (HMT) とモノアミン酸化酵素を主とする経路の2つである。後者ではヒスタミンはまず HMT によってメチル化され、さらにメチルヒスタミンが MAOB により酸化的脱アミノ反応を触媒される。DAO 活性が胃に存在することは知られているが、その局在は不明である。一方、HMT は免疫組織化学的にモルモットの胃底腺粘膜の表層から基底膜側にかけて存在することがいわれている。よって HMT 活性を有するラット胃においても HMT が胃底腺粘膜に存在する可能性があり、ECL 細胞から分泌され壁細胞に作用したヒスタミンがその後 HMT によってメチル化され、さらに ECL 細胞に存在する MAOB により触媒される可能性がいえよう。

【結論】ラット胃底腺領域において ECL 細胞のミトコンドリア外膜に MAOB が存在し、この MAOB はヒスタミンの代謝に関与している可能性がある。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	484	氏名	岡内 博
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>モノアミン酸化酵素 (MAO) は種々の生理活性アミンの代謝を担う酵素であるが、末梢器官における知見が乏しい。本研究は、中枢神経系においてヒスタミン代謝に関与する MAOB が、胃底腺領域の胃酸分泌に重要な役割を担うヒスタミンの代謝に関与するののかという疑問に対し、免疫組織化学的アプローチを試みたものである。</p> <p>その結果、ラット胃底腺粘膜を MAOB 抗体で染色した光学顕微鏡観察、電子顕微鏡観察、および MAOB 抗体とヒスタミン合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素抗体との蛍光抗体二重染色法などにより、MAOB がエンテロクロマフィン様 (ECL) 細胞のミトコンドリア外膜に存在することを明らかにした。</p> <p>このように本論文は、MAOB が ECL 細胞に存在することを初めて明らかにするとともに、胃酸分泌に密に関係するヒスタミンの分解に MAOB が関与する可能性を示唆したものであり、博士 (医学) の学位授与に値するものと認められる。</p>			
(平成 16 年 9 月 1 日)			