原 著

熱傷ストレス潰瘍発生時のラット胃粘膜複合糖質の

変化からみた防御機構に関する検討

杏林大学第1外科

茂 木 瑞 弘

熱傷負荷によるラット胃粘膜複合糖質の変化を検討した.Wistar系雄性ラット(n=100)の背部に 熱傷を負荷し,Peanut agglutinin(以下,PNA)を用いて検討し迷切術+幽門形成術(以下,迷切術), H₂受容体拮抗剤(以下,H₂RA),プロトンボンプ阻害剤(以下,PPI)の影響についても併せて検討 した.光顕的に熱傷負荷前には増殖細胞領域にPNA結合反応が認められ負荷後ではその上方,下方へ と反応が増大した.迷切術群,H₂RA群も同様の傾向であった.しかしPPI群では経時的変化は同様 であったがその反応は全体的に抑制された.電顕的検索でも熱傷負荷後壁細胞の分泌細管を中心に反 応が増大したがPPI群では変化はなかった.PNAが粘液の複合糖質の変化を表現していることによ り壁細胞自身が胃粘膜において粘膜防御機構に関与していることが考えられ,H₂RA,迷切術がこれら を増強し、一方、PPI は複合糖質からみても壁細胞自体の働きを抑制すると考えられた.

Key words : PNA lectin binding sites, parietal cell, burn stress ulcer in rat, cytoprotection of gastric mucosa

はじめに

消化性潰瘍発生の成因に関して、古くから病態生理 学的に、Sun & Shayのバランス説¹¹, Davenportの "H⁺ back diffusion theory"²⁰, Hollanderの"two component theory"³⁰などがある。消化性潰瘍の発生は 酸・ペプシンの攻撃因子と、粘膜血流・粘液などの防 御因子の不均衡状態が重要と考えられている。すなわ ち、これらの諸因子の平衡が1つでも乱れたときに潰 瘍は発生し、さらに不均衡状態は攻撃因子・防御因子 の1つ1つの作用によるものでなく、相互関係のうえ での破綻によるものと考えられ、これらの相互関係の 解明が消化性潰瘍発生の成因に関する研究には欠くべ からざるものといえる。

1980年,細胞が癌化する過程において,細胞質や細胞膜に存在する糖構造に大きな変化の生じること⁴)が 報告され,そして,細胞の分化,老化,悪性化に伴っ て質的,量的にも糖構造に変化が生じることが知られ てきた⁵⁾⁶⁾.これらの変化を免疫組織化学的手法を用い て可視化する方法としての,レクチン(lectin)の組織 化学への応用は⁷⁸⁹極めて重要なものである。しかし、 消化性潰瘍発生の過程において,特定の糖構造と特異的に結合する糖結合蛋白質であるレクチンを用いた複 合糖質の変化についての研究は少ない.

そこで、急性胃粘膜病変発生における糖構造の変化 を知るために、組織や細胞の、分化や悪性化の過程の みならず、組織の機能状態とも密接に関連する粘液の 糖蛋白を含めた複合糖質について検討した.すなわち 熱傷負荷後のストレス潰瘍発生時に複合糖質が、胃粘 膜層、とくに分泌細胞にどのように分布し、あるいは 局在しているのか、peanut agglutinin(以下、PNA レ クチンと略記)を用いて経時的に光学顕微鏡(以下、 光顕的と略記)・透過型電子顕微鏡(JEM-100B、日本 電子製、以下、電顕的と略記)により観察した.さら に治療法の手段として認められている迷走神経切離 術+幽門形成術(以下、迷切術と略記)、H₂受容体拮抗 剤そしてプロトンポンプ阻害剤の影響についても併せ て検討した.

対象および方法

1. 胃粘膜層の区分

胃の粘膜層を,表層上皮細胞領域,増殖細胞領域, 中間層細胞領域および基底層細胞領域に区分し⁹⁾,レ クチン結合反応部位を観察した(Fig.1).

2. 実験動物およびストレス負荷法

<1993年10月13日受理>別刷請求先:茂木 瑞弘 〒181 三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部第1 外科



Fig. 1 Distribution of Gastric mucosa⁹⁾.

実験動物として、体重250~300gのWistar系雄性 ラット(n=100)を用い24時間絶食後、エーテルおよ びペントバルビタールーナトリウム(100mg/kg 腹腔 内投与)にて麻酔を行った。ストレスとしては約95℃ の熱湯に15秒間、ラットの背部を浸し、約30%の第2 度熱傷¹⁰⁾を作製した。H₂受容体拮抗剤、プロトンボン プ阻害剤は尾静脈より投与した。述切術は熱傷負荷14 日前に開腹し、ニューロステイン(ミドリ十字製)を 用いて迷走神経前後幹枝を染色し切離した。また、幽 門形成術はHeineke-Mikulicz法にて行った。実験群 は熱傷単独群(n=28)、迷切術+幽門形成術群(n= 24)、H₂受容体拮抗剤投与群(n=24)、プロトンポンプ 阻害剤群(n=24)でそれぞれにつき、熱傷負荷前、熱 傷負荷後2時間、5時間、24時間の4群につき比較検 討した。

3. 観察方法

熱傷負荷前後で PNA レクチンを用いて¹¹⁾その変化 を検討した. レクチン結合反応は光顕的には ABC 法 (avidin-biotin peroxidase complex) を, 電顕的には HRP (horseradish peroxidase) 標 識 法 (preembedding 法) を用いた.

1) 光学顕微鏡的観察

光顕的に観察するために、検体を Bouin 固定を行 い、パラフィン切片 (3μ m)を作製し、キシレンエタ ノールで脱パラフィンをしたのち、内因性ペルオキシ ダーゼ活性を除去した. PNA を 25μ g/ml の濃度に希 釈した液を加え、次にビオチン化抗 IgG と反応させ た.洗浄後 ABC 試薬を加え3,3'-Diaminobenzidine, tetrahydrochloride(以下, DAB と略記)で発色させ、 ヘマトキシリンで後染色を施し検鏡した¹²).

2) 電子顕微鏡的観察

電顕的にレクチン結合部位を可視化するために HRP 標識法を用いた.HRP 標識法は基本的には酵素 抗体法と同様な原理に基づき HRP 標識抗体のかわり にHRP 標識レクチンを用いた染色法である.電顕的 に観察するためには,胃粘膜を細切後,2.5%グルタル アルデヒド前固定後,凍結切片(40μ m)を作製し,100 μ g/ml の HRP 標識 PNA を72時間反応させ,DAB に て発色させた後に1%オスミウム酸にて後固定をおこ ない,エポン樹脂包埋超薄切片を作製し,0.4%クエン 酸鉛にて染色し,透過型電子顕微鏡を用いて観察し た¹².

4. 胃粘膜におけるレクチン結合反応の面積比

胃粘膜におけるレクチン結合反応を定量化するため に Edec 社製の簡易画像解析装置(COLOR IMAGE PC ED-1351, PARTICLE SCOPE)を用いた. これ により、胃粘膜におけるレクチン結合反応の胃粘膜に 対する面積比(%)を測定した.

5. H₂受容体拮抗剤, プロトンボンプ阻害剤の用量 熱傷負荷による H₂受容体拮抗剤の胃粘膜複合糖質 に対する影響を検討するために, ラニチジンの用量に ついて検討を行った. 熱傷を負荷せずに, 臨床使用量 から換算した用量, およびその5倍量, 25倍量を投与 した. そのときの胃粘膜における PNA レクチン結合 反応の割合を画像解析装置を用いて測定した. 5倍量 群で未使用群, 臨床使用群に比較し有意差 (p<0.05) を認めた. また, 5倍量群と25倍量群に差がなかった (Fig. 2). そのため臨床使用量の5倍量の20mg/kgを 用いて熱傷ストレスに対する影響について検討を行っ た.

プロトンボンプ阻害剤投与による胃粘膜複合糖質の 影響を調べるためまず用量の検討をおこなった。ラニ チジンと同様に臨床使用量から換算した用量,および その5倍量,25倍量,100倍量を投与し,胃粘膜におけ る PNA レクチン結合反応を検討した.その結果,プロ トンボンプ阻害剤を投与すると, PNA レクチン結合



Fig. 2 Percentage of PNA Staining in the gastric mucosa with H₂ receptor antagonist.

Fig. 3 Percentage of PNA Staining in the gastric mucosa with proton pump inhibitor.



反応は抑制された.そして,用量による差は認められ なかった(**Fig. 3**).

なお,統計学的有意差は Student の t-test を用いて 5%以下を有意差ありと判定した.

実験結果

1. 光学顕微鏡的観察所見

PNA レクチン結合反応はすべての実験群(熱傷負 荷前,熱傷負荷後2時間,5時間,24時間)において, 表層上皮細胞領域には反応はなかったが,そのほかの 領域では結合反応が認められた.最も強く認められた のは増殖細胞領域であり,中間層細胞領域,基底層細 胞領域の順であった.

1) 熱傷単独群

熱傷単独群の熱傷負荷前において PNA レクチン結 合反応は、表層上皮細胞領域には観察されなかったが、 そのほかの領域では結合反応が認められた.もっとも 強く認められたのは、増殖細胞領域であった.そして 中間層細胞領域、基底層細胞領域の順に結合反応が強 かった.熱傷負荷後2時間では、増殖細胞領域にもっ とも強い結合反応が出現し、中間層細胞領域、基底層 細胞領域へと結合反応が拡大する傾向を示した.熱傷 負荷後5時間では熱傷負荷後2時間の所見と比較し て、さらに胃粘膜層全層に反応が拡大した(Fig.4). そして熱傷負荷後24時間において、その反応は増殖細

Fig. 4 A: Histopathological finding of PNA Staining in the gastric mucosa which was primarily localized in the generative cell zone. (×100) B: PNA Staining of gastric mucosa in burned rat studied at 5 hours after burn. (×100)



Fig. 5 A: PNA Staining of the gastric mucosa with truncal vagotomy in control rat. (×100) B: PNA Staining of the gastric mucosa with truncal vagotomy in burned rat at 5 hours after burn. (× 100)



胞領域にもっとも強く,中間層細胞領域,基底層細胞 領域にも結合反応が認められたが,熱傷負荷後2時間, 5時間と比べると結合反応は減弱し,熱傷負荷前の光 顕像と類似していた.

2)迷切術+幽門形成術群

迷切術+幽門形成術群における熱傷負荷前の光顕像 では、中間層細胞領域を中心にレクチン結合反応が観 察された.熱傷負荷後2時間、5時間では、中間層細 胞領域、基底層細胞領域へと、熱傷負荷前と比較して 結合反応は拡大した(Fig.5).そして熱傷負荷後24時 間になると、熱傷単独群と同様に熱傷負荷前の光顕像 と類似していた.

3) H₂受容体拮抗剤投与群

熱傷負荷前30分にラニチジン20mg/kgを投与した 群の熱傷負荷前の光顕像では、中間層細胞領域を中心 にレクチン結合反応が認められた.熱傷負荷後2時間, 5時間では増殖細胞領域、中間層細胞領域に反応が強 く、拡大する傾向を示した(Fig. 6).

4) プロトンポンプ阻害剤投与群

熱傷負荷前1時間にプロトンポンプ阻害剤10mg/

Fig. 6 A: PNA Staining of the gastric mucosa after administration of H_2 receptor antagonist in control. (×100) B: PNA Staining of the gastric mucosa after administration of H_2 receptor antagonist in 5 hours after burn. (×100)



kgを投与した群の熱傷負荷前の光顕像では PNA レ クチン結合反応が増殖細胞領域にほぼ限局していた. 熱傷負荷後5時間ではその上方,下方へと反応が拡大 し,ほかの群と同様の傾向を示した(Fig.7).だがそ の反応は抑制されていた.

2. レクチン結合反応の胃粘膜面積比

光顕レベルでの PNA レクチン結合反応を画像解析 装置を使用し,胃粘膜における面積比を算出した.熱 傷単独群における PNA レクチン結合反応は熱傷負荷 後2時間,5時間で,熱傷負荷前と比較して,有意差 (p<0.01)に増加した.迷切術+幽門形成術,ラニチ ジン投与群,プロトンボンプ阻害剤群においても同様 の傾向を示したが,それぞれの群で差が認められ,そ れぞれ熱傷負荷前と比較して有意に高値(p<0.01)と なった(Fig.8).しかし,プロトンボンプ阻害剤群で は他の群と比較して反応は全体的に抑制されていた (Fig.9).また他の群で有意の差が認められた熱傷負 荷前と熱傷負荷後2時間で有意差を認めず,5時間で のみ有意差(p<0.01)を認めた.

3. 電子顕微鏡的観察所見

1994年1月

Fig. 7 A: PNA Staining of gastric mucosa after administration of proton pump inhibitor in control. (\times 100) B: PNA Staining of gastric mucosa after administration of proton pump inhibitor in 5 hours after burn. (\times 100)



Fig. 8 Percentage of PNA Staining in the gastric mucosa after burn.







Fig. 10 Electron microscopic findings of parietal cell in rat stained with PNA lectin in normal control. The intracellular canaliculi was stained. (×11,000)



熱傷単独群における熱傷負荷前では壁細胞の分泌細 管に PNA レクチン結合反応が観察され, とくに微絨 毛に顕著に反応が認められた(Fig. 10).次に光顕的観 察で PNA レクチン結合反応が顕著であった熱傷負荷 後5時間での電顕像を観察すると,やはり分泌細管, 微絨毛に反応が認められたが,熱傷負荷前と比較観察 すると分泌細管だけでなくその周囲の管状小胞にも PNA レクチン結合反応が及んでいることが確認され PNA レクチン結合反応は増加していた(Fig. 11).以

考

Fig. 11 Electron microscopic findings of parietal cell in rat stained with PNA lectin at 5 hours after burn. PNA lectin was stained at the intracellular canaliculi and tubulo-vesicullar system of parietal cell. $(\times 24,000)$



Fig. 12 Electron microscopic findings of parietal cell in rat stained with PNA lectin in control with proton pump inhibitor. The intracellular canaliculi was stained. (×13,000)



上の観察結果により PNA レクチン結合反応は熱傷ス トレスにより壁細胞の分泌細管を中心に結合部位が拡 大し反応性の程度が強くなることが観察できた。そし て,迷切術+幽門形成術、ラニチジン投与群でも同様 に熱傷ストレスにより PNA レクチン結合反応の増加 が認められた。また、それは熱傷単独群と比較しそれ ぞれの時間とともに反応性の増加を認めた。

熱傷負荷によるプロトンポンプ阻害剤群の電顕所見 では,熱傷負荷前において PNA レクチン結合反応は 分泌細管に反応が認められた(Fig. 12).熱傷負荷後5 時間でも分泌細管を中心に反応が観察できたが,それ らに差は認められなかった.

察

消化性潰瘍の成因については、現在、胃酸・ペプシ ンの胃粘膜に対する傷害作用に対して防御的に働く粘 液分泌、粘膜抵抗、粘膜血流および小腸性胃酸分泌抑 制機序などの粘膜側の防御因子の重要性が報告されて いる13)~15). すなわち、この両者の平衡失調による攻撃 因子の相対的な優位が潰瘍を発生させると想定されて きた、しかしながら、個々の攻撃因子および防御因子 に対する研究が進むにつれ、両者の平衡のみならず相 互作用の概念が cytoprotection の概念とともに導入 されるようになり、平衡説では十分に説明できない点 も指摘されるようになった。近年では、H₂受容体拮抗 剤などの好治療成績により、酸がやはり消化性潰瘍の 成因であるという感を抱かせたが, H₂受容体拮抗剤な どの治療により治癒しない潰瘍が存在することや、低 酸でも潰瘍が発生する事などから、最近では再び攻撃 因子とともに粘膜防御因子の重要性が消化性潰瘍の発 生に関して強調されるようになってきた16)17), 1988年, 著者らは熱傷ストレス潰瘍発生時, 酸分泌の生化学的, 形態学的検討、すなわち、胃内灌流法による酸度の測 定と電顕像による壁細胞の検討により熱傷負荷前と比 較して熱傷時では酸分泌の低下と分泌細管の面積比の 減少という成績を報告した18) これは、熱傷ストレスに よる胃粘膜病変発生の過程において酸だけがその成因 に関係するものでないことを示唆している。そこで今 回は、胃粘膜防御機構に焦点を向け、消化性潰瘍発生 に際して粘膜防御因子の中で重要な因子である胃粘膜 複合糖質の検討を行った.

熱傷負荷前および熱傷負荷後のストレス状態におい て胃粘液の糖蛋白を含めた複合糖質が、粘膜層、とく にそれぞれの分泌細胞にどのように分布・局在してい るのかを検討するために、糖結合特異性を有するレク チンを用いて観察した.レクチンは1979年,西独にお ける第5回国際複合糖質シンボジウムにおいて、糖と 相互作用する蛋白質で、細胞を凝集し、あるいは糖複 合体を沈降させるが、免疫学的産物でないものをいう と定義された¹⁹⁾.レクチンは従来の糖の組織化学的染 色法に比べて、構成単糖の種類、構造、配列、結合様 式、多糖分子の形状といった点に関して完全に満足す るとまではいえないまでも、多くの情報を提供してく れるものとされている²⁰⁾²¹⁾.このレクチンの特性を活 用し、胃粘膜における特定の糖構造の変化を観察する ことでその防御機構の一端が解明されると考えられ た.

光顕的観察には ABC 法を用いたが, ABC 法は, 標 識レクチンによる染色に比べて著しく高感度で特異性 が高い最良の方法とされている²²⁾. 電顕的観察で用い た HRP 標識法は, 基本的に酵素抗体法と同様な原理 に基づいた染色法であり, 組織内や細胞内の糖鎖を in situ で検索できるのが最大の特徴である²¹⁾.

今回用いた PNA レクチンは胃粘膜において熱傷負 荷前後の変化が認められている¹¹⁾. そして, セリン, ス レオニンに0-0リコシド結合で糖鎖が連なる, いわゆ るムチン型糖鎖のうち β -D-Gal, Gal- β (1-3) GalNAc に結合特異性があり, ことに後者に強い親和性があ り²³⁾, ノイロアミニダーゼ処理を行い, 末端のシアル酸 を遊離することにより強い凝集性を獲得することか ら, ノイラミニン酸を結合する前段階の Gal-GalNAc 構造を認識することが認められている²⁴⁾.

今回の実験でもちいたラットの背部に30%熱傷負荷 したストレス実験モデルにおいて, 潰瘍の発生頻度は, 熱傷負荷後2時間で約80%であり,熱傷負荷後5時間 では100%であった。そしてこれらの潰瘍はUL-0から UL-1の比較的浅い潰瘍であったことを報告した²⁵⁾.

光顕的観察において,熱傷単独群,迷切+幽門形成 術群,H₂受容体拮抗剤群そしてプロトンポンプ阻害剤 群のいずれも熱傷負荷前と比較して熱傷負荷後2時 間,5時間でレクチン結合の反応部位が拡大し,また 反応性が増加した。そして熱傷負荷後24時間では結合 反応が低下し,熱傷負荷前と同様の状態を呈していた。 電顕的にはPNA レクチン結合反応は壁細胞を中心に 増加が認められた。

熱傷ストレス潰瘍において熱傷負荷後2時間,5時間という時間は胃粘膜血流が最も低下している時期で,胃粘膜防御機構の反応で最も重要な時間であるとされている²⁶.また,酸分泌が低値を示すことが報告されていること¹⁸⁾から,潰瘍発生の中枢をなすのは胃粘膜血流であり,粘膜血流の減少が胃粘膜に虚血性,うっ血性変化を起こし,酸素供給量の減少,細胞機能維持の低下,粘膜エネルギー代謝低下などにより粘膜防御機構が破綻する²⁷⁾.その結果としてストレス潰瘍が発生し,粘膜防御機構における粘膜血流と酸分泌低下時の最初の修復過程において,また胃粘膜のホメオスターシスを保つため,細胞の防御反応のひとつであるガラクトース系の複合糖質の分泌がPNA レクチン結合反応として起こるものと考えられた.同じ実験系における胃粘膜中のへキソサミン量をNeuhaus-

Letzring 法で測定した実験でもへキソサミンが増加 することが認められている²⁸⁾. そして, このような PNA レクチン結合反応の変化は電顕的な観察におけ る局在から考えて, 壁細胞に密接な関係にあると考え られ, 壁細胞自体の防御反応の存在が想定された.

そして迷切術および, H₂受容体拮抗剤は PNA レク チン結合反応が増強されたことから考えて、胃粘膜防 御反応を増強させる作用を有するものと考えられた. すなわち,壁細胞においては酸と糖結合蛋白のフィー ドバック機構が想定され,減酸により,糖結合蛋白の 増加が観察された.

一方、ベンズイミダール系化合物であるプロトンポ ンプ阻害剤は、壁細胞に局在し、胃酸分泌の最終過程 を司どっている H⁺/K⁺-ATPase を阻害し, 強力な酸 分泌抑制作用を示すとされている^{29)~31)}. プロトンポン プ阻害剤群の熱傷負荷による検討で PNA レクチン結 合反応はほかの群と同様の傾向を示したが、全体的に 反応は抑制された. つまり H2受容体拮抗剤が壁細胞 膜上の H₂受容体に拮抗するだけなのに対し、プロト ンポンプ阻害剤は壁細胞内で酸分泌の最終段階を抑制 するという作用機序の差異に起因し反応が抑制された ものと考えられた。また、迷走神経は壁細胞のアセチ ルコリン受容体を直接刺激して酸分泌を促進させると ともに、G細胞を刺激してガストリンを介して酸分泌 を高めている³²⁾、迷切術はこの経路を断ち,酸分泌を抑 制するのだが、迷切術単独では減酸率は低く³³⁾,H₂受 容体拮抗剤と同様に、その酸分泌抑制の差がプロトン ポンプ阻害剤との PNA レクチン結合反応の差になっ たと考えられた.

これらのことより, PNA レクチン結合反応の変化 は、やはり壁細胞の機能状態に関与していることが考 えられ、さらにプロトンポンプ阻害剤投与により壁細 胞の空胞化や、長期投与すると壁細胞の崩壊、および 壊死が認められるという事実³⁴⁾³⁵⁾そして胃粘液量を減 少させるという報告³⁶⁾からプロトンポンプ阻害剤は防 御機構を含め、壁細胞全体に作用し、それ自体の働き を抑制しているのではないかと推測された。

以上の検討より,従来,壁細胞は胃酸・ペプシンを 分泌し,胃粘膜攻撃因子の中枢をなしているとされて きたが,今回の実験により攻撃因子だけでなく,壁細 胞が防御因子の1つである胃粘膜の複合糖質にも関与 している可能性が考えられた.すなわち,壁細胞は攻 撃因子・防御因子の両方に関与し,粘膜層における攻 撃因子および防御因子に対する中心的な役割を果たし ているものと推測された.

本研究を遂行するにあたり、御校閲を賜った杏林大学第 1外科学教室立川 勲教授,ならびに終始直接懇意に直接 御指導,御校閲いただいた慶應義塾大学外科教室北島政樹 教授に深甚なる謝意を表します.また,電顕像について御指 導を賜った杏林大学第2解剖学教室平野 寛教授に心より 感謝致します.

そして,種々の御助力をいただいた第1外科学教室および研究諸兄と実験助手の松井香津子氏に心から感謝致しま す.

なお,本論文の要旨は第37回日本消化器外科学会総会,第 91回日本外科学会総会,第33回日本消化器病学会大会で発 表した。

文 献

- Shay H, Sun DCH: Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. Gastroenterology 1:420-465, 1953
- Davenport HW: Gastric mucosal injury by fatty and acetyl salicylic acid. Gastroenterology 46: 245-253, 1964
- Hollander F: Two component mucus barrier: it's activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. Arch Intern Med 93: 107-120, 1954
- 4) 平野 寛:細胞膜の構造とトランスメンブラン・ コントロール。最新医 35:724-735, 1980
- Boland CR, Montgomery CK, Kim YS: A cancer-associated mucin alteration in benign colonic polyps. Gastroenterology 82: 662-664, 1982
- 6) Golelick FS, Sarras MP, Jamieson JD: Regional differences in lectin binding to colonic epithelium by fluorescent and electron microscopy. J Histochem Cytochem 30 : 1097-1108, 1982
- 7)村田長芳:標識レクチンの糖組織化学への応用。
 日本組織細胞化学会編。組織細胞化学1982、学際企
 画,東京、1982、pl11-128
- 8) 平野 寛,高田邦昭:レクチンの組織細胞化学的応用.日本組織細胞化学会編.組織細胞化学1983. 学際企画,東京,1983,p113-132
- 服部隆則:胃の微視的形態。川井啓一編。胃 その形態と機能。医学書院,東京,1975,p6-42
- 10) Kitajima M, Wolfe RR, Trelstadt RL et al: Gastric mucosal lesions after burn in jury. relationship to H⁺ back-diffusion and the microcirculation. J Trauma 18: 644-650, 1978
- 11) 茂木瑞弘,北島政樹,木内立男ほか:熱傷ストレス によるラット胃粘膜レクチン結合反応の変化(第 1報).日消病会誌 87:1131-1138, 1990

- 12)川上速人,平野 寛:レクチン法、小川和朗,中根 一穂 編、組織細胞化学の技術,核酸と糖、朝倉書 店,東京,1985, p185-193
- 13) Sun DCH: Etiology and pathology of peptic ulcer. Edited by Bockus HL. Gastroenterology. vol 1. Tird edition. Saunders, pholadelphia, 1974, p579-610
- 14) Jacobson ED, Scott JB, Frohlich ED: Hemodynamics of the stomach. Am J Dig Dis 7:786-796, 1962
- 15) 土屋雅春,織田正也,中村正彦:胃粘膜と血流障害. Med Digest 229:2-11, 1980
- 池田義毅,北島政樹,上田光久ほか:Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍成因に関する研 究.日消病会誌 78:2308-2315, 1981
- 北島政樹,上田光久,相馬 智:胃十二指腸潰瘍の 病態生理からみた粘膜血流と防御因子.胃と腸 17:747-756,1982
- 18)北島政樹,大島 厚,茂木瑞弘はか:急性胃粘膜病 変の病態生理,臨消内科 3:1387-1396,1988
- 19) Goldstein IJ, Hughes RC, Monsigny M et al: What should be called a lectin? Nature 285: 66, 1980
- 20) Sharon N, Lis H: Lectin: Cell-agglutinating and sugar-specific proteins. Science 4053: 949-959, 1972
- 21) 大沢利昭:総論、大沢利昭,森 良一編、レクチン、講談社,東京,1982, p1-13
- 22) Kuhlmann WD, Peschke P, Wurster K: Lectin-peroxdase conjugates in histopathology of gastrointestinal mucosa. Pathol Anat 398: 319-328, 1983
- 23) Lotan R, Shutelsky E, Danon D et al: The purification, composition and specificity of the anti-T lectin from peanut (Arachis hypogaea). J Biol Chem 250: 8518-8523, 1975
- 24) Novogrodsky A, Lotan R, Ravid A et al: Peanut agglutinin, a new mitogen that binds to galactosly sites exposed after neuraminidase treatment. J Immunol 115: 1243-1248, 1975
- 25)上田光久:熱傷ストレス下における胃微小循環動 態についての実験的検討.日外会誌 83: 746-759, 1982
- 26)北島政樹:胃粘膜防御因子と粘膜血流。臨消内科 2:1525-1534, 1987
- 27) 鳥居治文:ストレス潰瘍発生における酸分泌動態 と粘膜エネルギー代謝に関する実験的研究.日外 会誌 21:1930-1938, 1988.
- 28)木内立男,北島政樹:熱傷ストレス後の胃粘膜粘 液代謝変動に関する実験的検討. Prog Med 8: 649--652, 1988
- 29) Wallmark B, Lorentzon P, Larsson H: The

mechanism of action of omeprazole a survey of the inhibitory actions in vitro. Scand J Gastroenterol Suppl 20 : 37-51, 1985

- 30) Yamamoto O, Okada Y, Okabe S : Effects of a proton pump inhibitor, omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosions in rats. Dig Dis Sci 29 : 394-401, 1984
- 31) Larsson H, Carlsson E, Junggren U et al: Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. Gastroenterology 85: 900-907, 1983
- 32) 長嶺慎一, 戸部隆吉: 胃酸分泌機構概説. 外科治療 44:27-33, 1981
- 33) 武藤輝一, 松原要一, 高桑一喜ほか: 迷切の立場か ら, 消化性 潰瘍をめぐって. Pharm Med 2:

53-59, 1984

- 34) 唐沢博之,谷 礼夫,原 雅文ほか: proton pump inhibitor (omeprazole)の酸分泌抑制作用と胃底 膜粘膜に及ぼす影響. 松尾 裕,矢花 剛編. プ ロトンポンプ・インヒビターをめぐる諸問題. 日本 医学館,東京, 1989, p11-20
- 35) 井口秀人,川井啓市: PPIの壁細胞への影響ーオ メプラゾール長期投与による形態学的変化ー. 医 のあゆみ 159:828-831, 1991
- 36) 斎藤 治, 浅田修二, 奥村泰啓ほか: ラット・胃小腸粘膜に及ぼす omeprazole 長期投与の影響, 松尾 裕, 矢花 剛編, プロトンポンプ・インヒビターをめぐる諸問題, 日本医学館, 東京, 1989, p57 -62

Study of the Gastric Mucosal Cytoprotection in Burn Stress with Special Reference to Gastric Mucosal Gylcoprotein

Mizuhiro Mogi

First Department of Surgery, Kyorin University, School of Medicine

[Purpose] We used lectin to investigate the effect of gastric acid secretion inhibitors based on changes in gastric mucosal glycoproteins after experimental burn injury, in comparison with a control. [method] Male Wistar rats were subjected to burn injury and examined using PNA lectin. [Results] PNA lectin binding sites which were primarily localized to the generative cell zone in the normal control rats, appeared to extend from the upper layer to the intermediate or basal layer of the gastric mucosa in accordance with the effects based on the dose of H_2 receptor antagonist, and used Ranitidine 20 mg/kg. After the burn injury the same tendencies were noted in the vagotomy group and those treated with the H₂ receptor antagonist group. Electron microscopically, most of the binding sites were detected in the parietal cells, particularly along microvilli in the intracellular secretory canaliculi. The tubulovesicular system in the parietal cells became stainable with PNA lectin in the stress-loaded rats. Similar electron microscopic findings were obtained even in vagotomy group and with the H2 receptor antagonist group. In this study, there were no differences according to the dose of Omeprazole among the groups receiving the drugs. Although similar tendencies were observed in the Omeprazole groups after burn injury, the PNA lectin bindig sites were inhibited. [Conclusion] Changes in the lectin binding pattern made it possible to postulate a local cytoprotective reaction against stress. It also appeared that Omeprazol inhibits this lectin binding pattern, and based on the electron microscopic findings, that parietal cells partcipate in the cytoprotective reaction. H₂ receptor antagonist and vagotomy had pharmacological effects on a increase of PNA lectin binding sites.

Reprint requests: Mizuhiro Mogi First Department of Surgery, Kyorin University, School of Medicine 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, 180 JAPAN