

マウスモデルを用いた逆流性食道炎から バレット食道、食道腺癌発生に至る分子機構の解明

(課題番号 14570514)

平成14年度～平成15年度 科学研究費補助金(基盤研究C2)

研究成果報告書

平成16年3月



研究代表者 齋藤 寿仁

東京女子医科大学 医学部 講師



は し が き

研究組織

研究代表者： 齋藤寿仁 東京女子医科大学医学部講師
研究分担者： 大塚洋子 東京女子医科大学医学部助手
研究分担者： 高橋春樹 東京女子医科大学医学部助手
研究分担者： 福嶋康之 東京大学医学部医員
(研究協力者： 番場典子)

交付決定額

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	1700千円	0	1700千円
平成15年度	1200千円	0	1200千円
総計	2900千円	0	2900千円

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) 齋藤寿仁他 PPIの投与初期酸分泌抑制,
CYP2C19EMの場合 胃分泌研究会誌34.1-4 2002
- 2) 齋藤寿仁他 ラフチジンの酸分泌抑制効果の特徴,
胃分泌研究会誌34.6-11 2002

- 3) 齋藤寿仁他 nocturnal gastric acid breakthrough
と酸分泌抑制薬の使用法
G. I. Research 10.397-403 2002
- 4) T.Saitoh et al. Effect of H₂ blockers on the circadian rhythm
of intragastric acidity Biomed pharmacotherapy 56 349-352.2002
- 5) Makiko Saito, Yasushi Fukushima et al. Molecular cloning of
Chinese hamster ceramide glucosyltransferase and its enhanced
expression in peroxisome-defective mutant Z65 cells Archives of
Biochemistry and Biophysics 403 171-178 2002
- 6) T.Saitoh, Y.Fukushima, H.Otsuka, et al. Effects of N-alpha-methyl-
histamine on human H₂ receptors expressed in CHO cells
GUT. 50 786-789 2002
- 7) T.SAITOH, Y.FUKUSHIMA, H.OTSUKA et al. Effects of rabeprazole,
lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19
extensive metabolizers.
Aliment Pharmacol Ther 16,1811-1817 2002
- 8) 齋藤寿仁. 福嶋康之. 大塚洋子. 他
ヒスタミンH₂受容体ノックアウトマウスにおける胃肥大の
メカニズム.
Ulcer Research 30.156-158.2003
- 9) Yasushi Fukushima, Takashi Ishikawa, Toshihito Saitoh, Hiroko
Otsuka, et al. Extremely Early Onset of Ranitidine Action on Human
Histamine H₂ Receptors Expressed in HEK293 Cells Digestion
68.145-152 2003
- 10) Fukushima Y., Saitoh T. et al. Structural and functional
characterization of gastric mucosa and central nervous system
in histamine H(2) receptor-null mice.
Eur J Pharmacol 468.47-58.2003
- 11) 齋藤寿仁他 NABに対するラフチジンの効果
胃分泌研究会誌 35.59-62 2003

研究成果

胃酸の逆流により誘起される食道の扁平上皮粘膜の変化がどのような段階を経てバレット食道、食道腺癌にいたるのかを主として分子機構に着目して解明を試みた。

胃食道酸逆流症マウスモデルをバルウンにより胃食道接合部を拡張したり、食道と胃体部とを直接吻合することで作成した。小動物においても使用可能なpHモニターを製作し、マウスの食道pHモニターを用いてモニタリング法の方法論を確立した。

胃食道逆流モデルマウスをコントロールマウスとともに術後50週まで飼育し、胃酸逆流の程度を検討するために数日おきにpHの変動を1日6～12時間ずつ測定したところ、どのモデルマウスもpH4未満となる時間が測定時間の20～60%となっていることを確認し胃食道逆流マウスモデルとした。また、2, 4, 6, 12, 30, 40, 50週の7つのポイントで食道粘膜を摘出し病理組織学的解析を行ったところ、2週目からすでに炎症細胞浸潤、腺上皮細胞の配列の乱れ、一部ではあるが腺管の変化などを認めた。12週以後に摘出され、上皮の異形を認めたサンプルでRNAを抽出し、differential display法、サブトラクション法、CDNA array法を用いて遺伝子発現の差異の有無をコントロールマウスの食道粘膜の場合と比較したところ24検体のうち7検体で遺伝子発現の差異を検出した。