

## 胃粘膜微小循環系—潰瘍，リンパ腫形成時の変化

中村 正彦 土本 寛二

**要 旨：**胃粘膜微小循環系は，強力な酸分泌を裏打ちする生理学的な必要性のため，極めて発達しており，真性毛細血管網および集合細静脈は，胃内腔の拡大観察より明瞭に観察される。胃潰瘍形成には，自律神経系の過剰興奮に伴った微小循環障害がその成因の一つとして注目されてきた。最近，胃潰瘍形成機構には *Helicobacter* 属の関与が強いと考えられているが，その際にも微小循環障害を伴うことが明らかとなっている。われわれは，*Helicobacter heilmannii* (Hh) 経口感染 C57BL/6 mouse を継代し，6 カ月感染により胃底腺部に low grade MALT リンパ腫が形成されることを認めた。また組織化学的検討から，その際著明な血管新生およびリンパ管新生を認めた。そこで血管新生抑制作用により抗腫瘍効果が示唆されている celecoxib を経口投与し，とくに腫瘍形成との関連を検討した。その結果，celecoxib 投与後徐々に肉眼的腫瘍占拠領域の割合は減少した。リンパ腫内における内皮細胞マーカーの CD31 免疫活性および 5'-nucleotidase, Prox-1 免疫活性陽性部位は，対照群に比し徐々に減弱し，逆に腫瘍組織における caspase 免疫活性の亢進が観察された。以上より，celecoxib は，Hh 惹起胃 MALT リンパ腫に対し抗腫瘍効果を示し，その作用には血管，リンパ管新生抑制作用が関与することが示唆された。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 139-144)

**Key words:** gastric mucosa, gastric ulcer, MALT lymphoma, angiogenesis, lymphangiogenesis

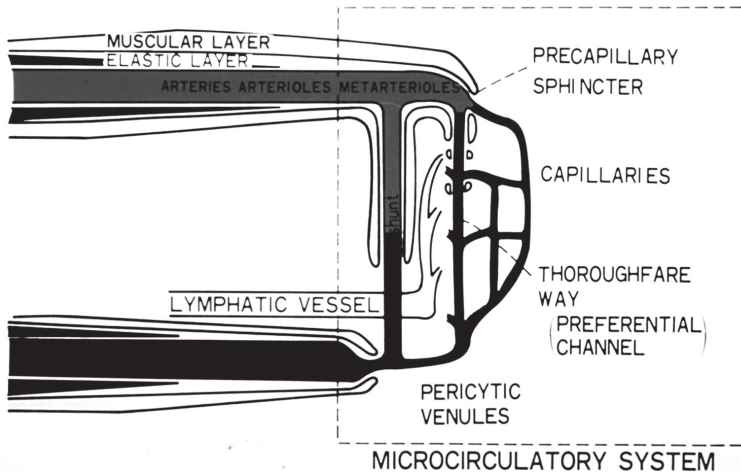
### はじめに

胃粘膜微小循環系は極めて発達しており，内視鏡などによる胃内腔の拡大観察より真性毛細血管網および集合細静脈は明瞭に観察される。これは，強力な酸分泌を裏打ちする生理学的な必要性に対応していると考えられる。また，胃潰瘍形成には，自律神経系の過剰興奮に伴った微小循環障害がその成因の一つとして注目されてきた。最近，胃潰瘍形成機構には *Helicobacter* 属の関与が強いと考えられているが，その際にも微小循環障害を伴うことが明らかとなっている。また，胃ガンや MALT リンパ腫におけるリンパ管の関与も注目される。そこで本稿では，胃微小循環系の特徴，胃潰瘍形成の変化および *Helicobacter heilmannii* (Hh) 感染時に形成される MALT リンパ腫におけるリンパ管新生について述べたい。

### 胃粘膜微小循環系の特徴

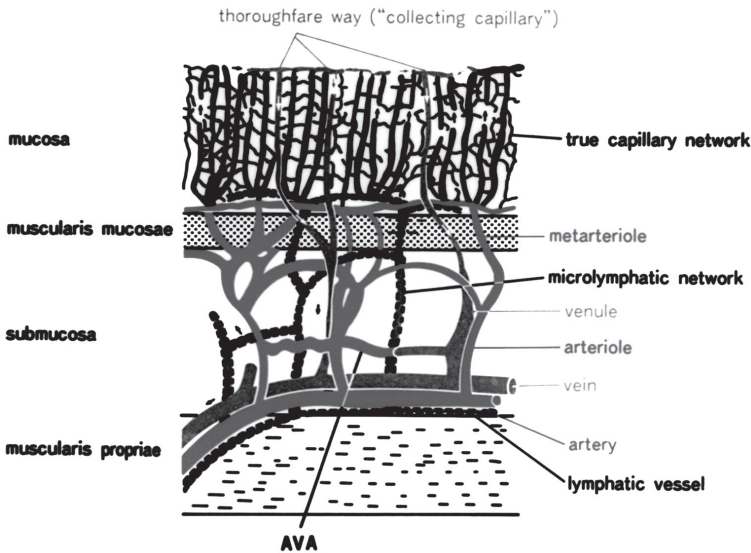
胃の最も重要な生理作用の一つである壁細胞からの酸分泌という多量のエネルギーを要する機能に見合った酸素供給に対応するため，胃微小循環系はとくに胃底腺部で著明に発達している。

胃微小循環構築にはいくつかの特徴がある。一般的な微小循環系 (Fig. 1) と対比すると，粘膜基底部の細動脈から毛細血管移行部の発達した precapillary sphincter, 酸分泌に対応した高密度の真性毛細血管網，粘膜先端部から基底部までつながる長い集合細静脈などがある<sup>1)</sup>。集合細静脈は，postcapillary venule あるいは thoroughfare way に相当し，さまざまな cytokine や histamine などの作用点であり，さらに病変形成時の Locus minoris となっている (Fig. 2)。最近の検討では，この集合細静脈は，粘膜筋板から伸展した平滑筋細胞にかご状に囲まれてい



**Figure 1** General microcirculatory architecture.

Each organ has the microcirculatory system adjusted to the function of the organ. The gastric mucosal microcirculatory system is characterized by the well-developed true capillary network and long collecting venules but few lymphatics.



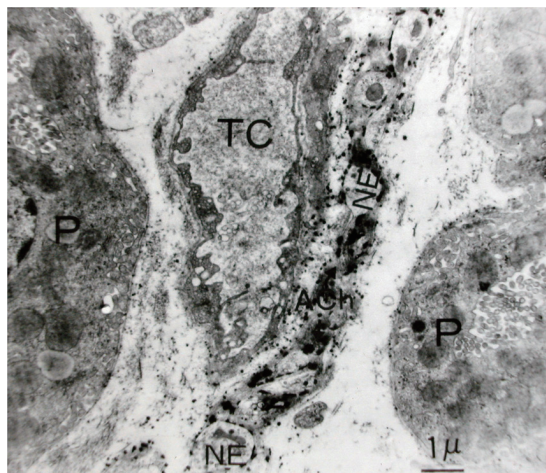
**Figure 2** Gastric microcirculatory structure.

The gastric microcirculatory system consists of the metarterioles which divide into many true capillaries just above the muscularis mucosae, and collecting venules which start just under the surface of the gastric mucosa and drain into the venules in the basal gastric mucosa. The significance and localization of the arteriovenous anastomosis is still uncertain.

ること、この平滑筋細胞と近接した筋線維芽細胞の間には連続性があることが明らかとなっている。もう一つの特徴である動静脈吻合に関しては、この開大が粘膜虚血をもたらすと考えられてきたが、その存在部位には粘膜筋板の上下いずれに存在するかについての議論がある。潰瘍再生組織においては、粘膜基底部にこの動静脈吻合が観察され、その近傍に nitric oxide 作動性神経を主体とした壁在神経系の分布が認められる。

胃粘膜内に豊富な自律神経が分布することを電子顕微鏡による観察から明らかにしたのは、1975年のKyösola

らの検討<sup>2)</sup>が、最初であると考えられる。著者らは、1980年より胃粘膜内には豊富な自律神経が分布することを組織化学および免疫組織化学、電顕細胞化学的手法により検討してきた(Fig. 3)<sup>3,4)</sup>。その結果、胃粘膜内に分布する自律神経は、主にコリン作動性神経であり、その軸索あるいは神経終末部に小型無芯小胞に含まれるアセチルコリンとともに大型有芯小胞内に含有される gastrin releasing peptide (GRP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), calcitonin gene-related peptide (CGRP)をはじめとした brain-gut peptide が共存することを報告した。微小

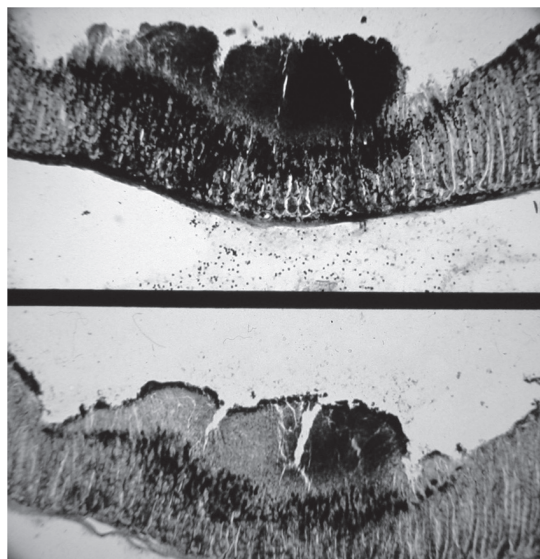


**Figure 3** An electron micrograph of the gastric mucosa. The true capillary (TC) is localized just adjacent to the unmyelinated nerve fibers (Ax) in the lamina propria mucosae. P: parietal cell. Acetylcholinesterase cytochemistry by Karnovsky and Roots' method.

循環系との関連では、粘膜基底部ではアドレナリン作動性神経が主に細動脈、細静脈の周囲に分布し、時にコリン作動性神経と同一の Schwann 細胞に囲まれて分布すること、粘膜内の胃腺付近では広義のコリン作動性神経、すなわちアセチルコリンと brain-gut peptide が共存する自律神経系あるいは壁在神経系が主に真性毛細血管からなる微小循環系の近傍に分布し、毛細血管側に開口する形態も観察されることなどから壁細胞を中心とした上皮細胞のみでなく、微小循環系をその効果器とする、あるいは集合細静脈近傍ではその内腔に分泌すると考えられた。

### 胃潰瘍との関連

消化性潰瘍形成時の自律神経活性に関しては、実験急性ストレス性潰瘍モデルである寒冷拘束潰瘍、水浸拘束潰瘍、石膏拘束潰瘍などを用いた検討等から、組織化学的にはコリン作動性神経活性亢進が観察され (Fig. 4)、コリン作動薬を前投与すると、潰瘍形成が促進され、逆に抗コリン剤を前投与すると抑制される。これには酸分泌、平滑筋運動、粘液分泌、重炭酸分泌、微小循環系などの多くの因子が関与しているが、proton pump inhibitor, H2 受容体拮抗剤の前投与により潰瘍形成は有意に抑制されることから、酸分泌の関与が最も強



**Figure 4** Alteration of the gastric mucosal microcirculation and acetylcholinesterase activity during restraint-induced ulcer formation.

Just under the formation of the gastric erosion, the leakage of intraaortically infused horseradish peroxidase is detected (upper half). The increased histochemical activity of the acetylcholinesterase shows a similar distribution.

いことが明らかである<sup>5)</sup>。

この病態形成のメカニズムとして古くから注目されているものに、Reilly 現象、すなわち植物神経過剰刺激症候群がある。これは、自律神経系に侵襲がおよんで過剰興奮をきたすとき、支配下の臓器のみでなく、遠く離れた諸臓器にも病変をもたらすというもので、その弟子の Selye の適応症候群とともに自律神経系、内分泌系、微小循環系による病因論の中心となるものである。この観点は、臓器相関にもつながるものであり、multiple organ failure(MOF)との関連から今後も考慮すべき点と考えられる。

一方、臨床的に多く遭遇すると考えられる慢性、再発性潰瘍に関しては、潰瘍形成後の再生組織において、再生血管網が avascular zone, brush vessel zone, radiating vessel zone に分かれることが北島らにより報告されているが、そのなかで brush vessel zone における微小循環系が潰瘍再生の経過に大きな影響があると考えられる (Fig. 5)。われわれの組織化学的検討では、再生粘膜内自律神経分布は、対照群よりも減少していた。胃潰瘍再生組織においては、多数の間葉系細胞、炎症性細胞浸潤、血管透



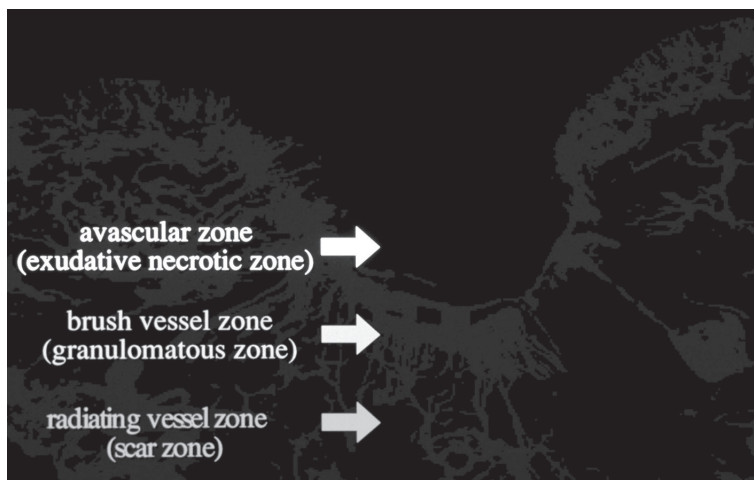


Figure 5 The microcirculatory network of the human gastric ulcer shown by softex.

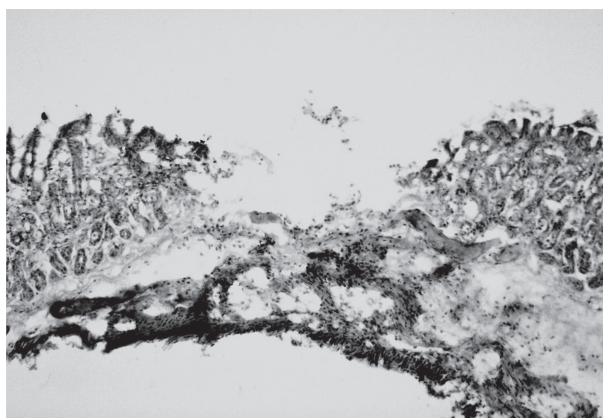
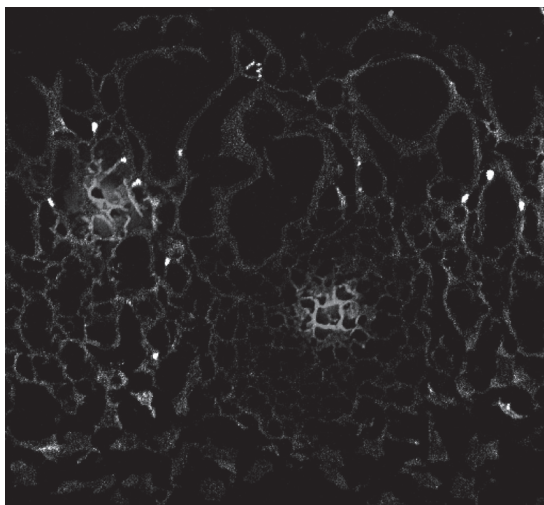


Figure 6 Angiogenesis during healing of acetic acid ulcer. Marked angiogenesis is detected in the ulcer bed and surrounding area in acetic acid ulcer healing.

過性亢進が観察されるが<sup>5</sup>(Fig. 6), 自律神経の再生は通常はそれほど著明でなく、潰瘍底辺縁部に散在性に認められるのみであり、AChE 組織化学からは、amputation neuroma 様の腫脹した神経線維束を認め、再生組織内での自律神経の分布は少なかった<sup>6</sup>。これは、再生組織における微小循環系および上皮細胞機能に対する自律神経調節機構の喪失あるいは減弱が潰瘍再発、再燃に関係することを示唆すると考えられる。この点に関しては、CGRP 陽性神経の分布の減少も最近報告されている。

自律神経系、微小循環系と *Helicobacter pylori*(Hp)感

染の関係についてはほとんど検討されていなかったが、われわれは内視鏡により胃潰瘍症例の再生組織を採取し検討した結果、除菌群で、より活発な自律神経の再生を認めた<sup>7</sup>。このような自律神経再生と感染症の直接の関連については、あまり報告がないが Szabo らは、Hp の protease が、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の bio-availability を低下させることを報告していることから、Hp の除菌が内因性の bFGF の活性を回復させ、その結果自律神経再生をもたらしていると考えられる。また、逆に、Hp 感染が、菌体からの protease により、胃粘膜局所での自律神経再生の抑制因子となっている結果、自律



**Figure 7** VEGF-A immunoreactivity in MALT lymphoma induced by *Helicobacter heilmannii*. Increased VEGF-A immunoreactivity is detected in the MALT lymphoma.

神経による胃粘膜生理の調節機序が破綻し、潰瘍形成へといたる可能性が示唆された。

### 胃 MALT リンパ腫におけるリンパ管形成との関連

胃においてリンパ管との関連が注目される疾患に MALT リンパ腫がある。われわれは、*Helicobacter heilmannii* (Hh) 経口感染 C57BL/6 mouse による MALT リンパ腫形成モデルを作成している。Hh は、Hp に近い菌であり、zoonosis によりヒトにも感染することが明らかとなり、疾患形成性もあると考えられている。マウスにおいては、6 カ月感染により胃底腺部に low grade MALT リンパ腫が形成される。また、組織化学的検討から、その部位において VEGF 免疫活性の亢進 (Fig. 7)、著明な血管新生および健常胃粘膜においては基底部以外にはほとんど認められないリンパ管新生を認めた<sup>8,9)</sup>。そこで血管新生抑制作用により抗腫瘍効果が示唆されている celecoxib を経口投与し、とくに腫瘍形成との関連を検討した結果、celecoxib 投与後徐々に肉眼的腫瘍占拠領域の割合は減少した。リンパ腫内における内皮細胞マーカーの CD31 免疫活性および 5'-nucleotidase, Prox-1 免疫活性陽性部位は、対照群に比し徐々に減弱し、逆に腫瘍組織における caspase 免疫活性の亢進が観察された。以上より、celecoxib は、Hh 惹起胃 MALT リンパ腫に対し抗腫

瘍効果を示し、その作用には血管、リンパ管新生抑制作用が関与することが示唆された。

### まとめ

胃粘膜内には非常に発達した微小循環系が存在し、その異常が潰瘍、リンパ腫進展に関係すると考えられる。今後、さらに詳細な機序の解明が必要と考えられる。

### 文 献

- 1) Rokitsky C: A Manual of Pathological Anatomy, translated by Swains WE, Vol. 2, Blanchard and Lea, Philadelphia, 1855, pp. 30–43.
- 2) Kyösola K, Veijola L, Rechart L: Cholinergic innervation of the gastric wall of the cat. *Histochemistry*, 1975, **44**: 23–30.
- 3) 中村正彦, 渡辺勲史, 織田正也 他: ラット腺胃部胃粘膜微小循環系神経支配に関する蛍光組織化学並びに電子顕微鏡的研究. *自律神経*, 1980, **17**: 338–345.
- 4) Nakamura M, Oda M, Watanabe N et al: Histochemical, fluorescence and electron microscopic characterizations of the autonomic nerves regulating the gastric mucosal microcirculation. *Bibl Anat*, 1981, **20**: 113–119.
- 5) 中村正彦, 織田正也, 渡辺勲史 他: ラット腺胃粘膜微小循環系の自律神経支配 第3報: 石膏拘束潰瘍, アスピリン潰瘍および幽門結紮潰瘍の対比. *自律神経*, 1983, **20**: 171–184.
- 6) Kitajima M, Nakamura M, Tsuchiya M: Effect of basic fibroblast growth factor on microvascular regeneration from gastric ulcerative lesion-increased binding site of bFGF after CS23 treatment. *Microvasc Res*, 1995, **50**: 133–138.
- 7) Nakamura M, Oda M, Inoue J et al: Effect of basic fibroblast growth factor on reinnervation of gastric microvessels possible relevance to ulcer recurrence. *Dig Dis Sci*, 1995, **40**: 1451–1458.
- 8) Nishikawa K, Nakamura M, Takahashi S et al: Increased apoptosis and angiogenesis in gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma by *Helicobacter heilmannii* infection in C57/BL6 mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007, **50**: 268–272.
- 9) Nakamura M, Takahashi S, Matsui H et al: Microcirculatory alteration in low-grade mucosa-associated lymphoma by *Helicobacter heilmannii* infection: its relation to vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, **23** (Suppl. 2): S157–S160.

## Characteristics of Gastric Mucosal Microcirculation: Its Alteration during Ulcer and MALT Lymphoma Formation

Masahiko Nakamura and Kanji Tsuchimoto

School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan

---

**Key words:** gastric mucosa, gastric ulcer, MALT lymphoma, angiogenesis, lymphangiogenesis

One of the characteristics of the gastric mucosal microcirculatory system is the well-developed true capillary network, which is closely related to very active acid secretion from the parietal cell. The autonomic nerves are also richly distributed surrounding the microvasculature and the gastric glandular cells and regulate the gastric mucosal function. During gastric ulcer formation, the increased microvascular permeability as well as the decrease of the gastric mucosal blood flow takes place through the overactivity of the autonomic nervous regulation—i.e., the Reilly's phenomenon. The MALT lymphoma is another major problem left to be clarified in *Helicobacter*-related diseases. Our recent study revealed that gastric low-grade MALT lymphoma due to *Helicobacter heilmannii* (Hh) infection in C57BL/6 mice is characterized by rich vascularization. Through the administration of celecoxib, the tumor occupant area in the fundic mucosa decreased time-dependently. The immunoreactivity of the CD31 and Prox-1 markedly decreased. VEGF-A and C content in the fundic mucosa significantly decreased four weeks after the start of administration. Celecoxib was found to have anti-tumor activity in gastric MALT lymphoma formation partly through the suppression of angiogenesis and lymphangiogenesis.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2011, **51**: 139–144)