


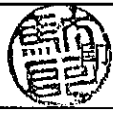




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 656 号	氏名	和田 康 宏
審査委員会委員		主査氏名	馮阿勉 
		副査氏名	藤木 稔 
		副査氏名	千葉 政一 
<p>論文題目                  Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after <i>Helicobacter pylori</i> eradication                  (ヘリコバクターピロリの除菌による幽門腺化生・偽幽門腺化生の組織学的変化)</p> <p>論文掲載雑誌名                  Virchows Archiv: European Journal of Pathology</p> <p>論文要旨                  目的                  化生は刺激に組織の形態変化であり、前癌状態の側面がある。<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染による胃粘膜の化生としては腸上皮化生よく知られているが、胃底腺領域に偽幽門腺化生・幽門腺化生も生じる。一方で胃底腺領域に trefoil factor family 2 (TFF2) を発現する spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) という化生が、主に動物実験で知られているが、偽幽門腺化生・幽門腺化生と SPEM が同一のものと論じられることが多い。本論文の目的は、偽幽門腺化生・幽門腺化生の組織学的な背景と、<i>H. pylori</i> 除菌後の変化を明らかにし、SPEM と偽幽門腺化生・幽門腺化生との異同を明らかにすることである。</p> <p>対象および方法                  1993 年 1 月から 2016 年 12 月のあいだ、<i>H. pylori</i> 除菌前に Updated Sydney System に従って、2 点生検 (前庭部大弯、体中部大弯) された 314 症例について後ろ向きに検討した。pepsinogen I の免疫染色を行い、胃底腺領域である体中部大弯にある偽幽門腺化生 (pepsinogen I 陽性)・幽門腺化生 (pepsinogen I 陰性) を特定した。また、314 例のうち、除菌後 10 年間にわたり毎年生検された 47 例について、偽幽門腺化生・幽門腺化生の経時的変化を検討した。さらに偽幽門腺化生・幽門腺化生と SPEM の異同の検討のため、SPEM で発現する trefoil factor family 2 (TFF2) の免疫染色が施行した。</p> <p>結果および考察                  偽幽門腺化生が見られる症例では、化生が見られない症例と比較して、組織学的に炎症や萎縮、腸上皮化生が高度であり、幽門腺化生症例では偽幽門腺化生症例より萎縮、腸上皮化生がめだつた。また、偽幽門腺化生・幽門腺化生の腺管数は、<i>H. pylori</i> 除菌後 6 年目で有意に減少していた。さらに、TFF2 は必ずしも偽幽門腺化生・幽門腺化生細胞に発現していなかった。胃底腺領域では、<i>H. pylori</i> 感染により炎症、活動性、萎縮、腸上皮化生が高度になっていくと偽幽門腺化生が発生し、さらに萎縮、腸上皮化生が進行すると幽門腺化生が発生しており、偽幽門腺化生が幽門腺化生に変化していく可能性が考えられた。また、<i>H. pylori</i> 除菌に偽幽門腺化生、幽門腺化生とも軽快した。TFF2 の発現様式から、偽幽門腺化生・幽門腺化生と SPEM は同一の変化とはいえない。</p> <p>本論文は、<i>H. pylori</i> 感染胃粘膜における偽幽門性化生、幽門性化生が同一の化生性変化であり、SPEM とは異なる変化であることを明らかにしたものである。また、<i>H. pylori</i> 除菌により、偽幽門性化生、幽門性化生ともに軽減することも明らかにした。これは、<i>H. pylori</i> 除菌による胃癌リスクの低減に関する新たな知見といえる。</p> <p>このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第 656 号	氏名	和田 康 宏
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	馱 阿 勉 
		副査氏名	藤 木 稔 
		副査氏名	千 葉 政 
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 幽門腺化生と癌化の関連について、MUC6 と PG1 は cancer の予測因子なのか。</li> <li>2. 塩分摂取過多は胃がんのリスクファクターだが、MUC6 と PG1 は関係するのか。</li> <li>3. Fig3 の 5 年目のデータにピークがあるが、これは何か。</li> <li>4. 本研究の臨床的背景・動機を述べよ。</li> <li>5. SPEM は参考論文同様動物モデルにおいて検出されたものであるが、TFF2 陽性の臨床的意義は何か。</li> <li>6. 偽幽門腺化生・幽門腺化生間の変化は前者が先行する一方向性のものか。その根拠を示せ。</li> <li>7. 炎症や萎縮は可逆的であるが、偽幽門性化生が幽門性化生に変化すると言えるのか。</li> <li>8. 除菌の偽幽門腺化生・幽門腺化生に対する効果の指標に化生腺管数を採用しているが、適切か。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 和田 康宏

## 論 文 題 目

Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication

(ヘリコバクターピロリの除菌による幽門腺化生・偽幽門腺化生の組織学的変化)

## 要 旨

ア. 緒言 (目的)

化生とはある分化した細胞が別の分化した細胞に変化することであり、前癌状態の一つであるとされてきた。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染による胃粘膜の化生では、腸上皮化生がよく知られているが、胃粘膜の胃底腺領域にある別の化生系統である偽幽門腺化生・幽門腺化生は全く注目されていない。一方で近年、胃底腺領域に spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) という化生が動物実験から提唱されている。多くの論文では偽幽門腺化生・幽門腺化生と SPEM とは同じものとされ、SPEM は新しい用語、偽幽門腺化生・幽門腺化生は古い用語として扱われることが多い。本研究では偽幽門腺化生・幽門腺化生に着目して、それらの組織学的な背景と *H. pylori* 除菌後の変化について検討した。さらに、SPEM が偽幽門腺化生・幽門腺化生と一致するかどうか免疫組織学的に検討した。

イ. 研究対象及び方法 (材料を含む)

1993年1月から2016年12月まで本学で *H. pylori* 除菌前に Updated Sydney System (USS) に従って、適切に2点生検（前庭部大弯、体中部大弯）された314症例について後ろ向きに検討した。免疫染色を行い、胃底腺領域である体中部大弯にある偽幽門腺化生（pepsinogen I 陽性）・幽門腺化生（pepsinogen I 陰性）を特定した。また、314例のうち47例は除菌前から除菌後10年間にわたり毎年生検されており、除菌前から除菌後10年目までの偽幽門腺化生・幽門腺化生の腺管数の変化を検討した。さらに偽幽門腺化生・幽門腺化生が、SPEMが発現するという trefoil factor family 2 (TFF2) を発現するかどうかを確認した。

#### ウ. 結果

314例のうち、偽幽門腺化生が見られる症例では、偽幽門腺化生・幽門腺化生が見られない症例と比較して、組織学的に炎症、活動性、萎縮、腸上皮化生が進行していた。幽門腺化生が見られる症例では偽幽門腺化生が見られる症例と比較して萎縮、腸上皮化生が進行していた。また、47例の検討では、偽幽門腺化生・幽門腺化生の腺管数は、*H. pylori* 除菌前と比較して除菌後6年目で有意に減少していた。さらに、TFF2は必ずしも偽幽門腺化生・幽門腺化生に発現はしていなかった。

#### エ. 考察

胃底腺領域では *H. pylori* 感染により炎症、活動性、萎縮、腸上皮化生が高度になっていくと偽幽門腺化生が発生し、さらに萎縮、腸上皮化生が進行すると幽門腺化生が発生した。このことから、偽幽門腺化生が幽門腺化生に変化していく可能性が考えられた。また、*H. pylori* 除菌前と比較して除菌後には偽幽門腺化生、幽門腺化生とも減少していた。さらに、偽幽門腺化生・幽門腺化生は必ずしも SPEM ではなかった。

#### オ. 結語（まとめ）

偽幽門腺化生・幽門腺化生は同じ化生系統の中での異なった表現型と考えられ、*H. pylori* 除菌で改善することから、除菌により胃癌のリスクが低減することが予想された。また、今後は人間に対しては偽幽門腺化生・幽門腺化生と表現するか、少なくとも偽幽門腺化生・幽門腺化生と SPEM は区別して表現するべきである。