

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第367号	氏名	岡本和久
審査委員会委員	主査氏名	猪股雅史 	
	副査氏名	平松和史 	
	副査氏名	小淵( ) 敦 	
<p>論文題目                      Immunohistochemical differences in gastric mucosal damage between nodular and non-nodular gastritis caused by <i>Helicobacter pylori</i> infection                      (H. pylori 感染胃における鳥肌胃炎と非鳥肌胃炎の免疫組織学的差異)</p> <p>論文掲載雑誌名                      Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition</p> <p>論文要旨</p> <p>鳥肌胃炎は前庭部から胃角部にかけて認めることが多く、胃体部に発生する未分化型胃癌との関連性が示唆されている。本研究では、鳥肌胃炎と胃体部に好発する未分化癌との関連および胃体部粘膜からの発癌機序の解明を目的に、組織学的・免疫組織学的検討を行った。</p> <p>2011年1月から2016年12月に上部消化管内視鏡検査を施行された H. pylori 陽性鳥肌胃炎(鳥肌群)と H. pylori 陽性胃炎(非鳥肌群)を各々30例づつを対象とした。両群において、前庭部及び体部大弯組織の updated Sydney system による炎症、活動性、萎縮、腸上皮化生の各スコアおよび ki-67, p53, E-cadherin, 8-OHdG に関する免疫組織化学法にて比較した。</p> <p>Updated Sydney system スコアは、胃体部の炎症および活動性において、鳥肌群が非鳥肌群よりも高かった (p=0.032)。また E-cadherin 発現は前庭部、体部ともに鳥肌群で低下を示し (p = 0.043)、P53 発現は鳥肌群の胃体部で高値を示した(p=0.015)。ki-67 labeling index と 8-OHdG は差を認めなかった。</p> <p>鳥肌群では非鳥肌群と比較し、胃体部の組織学的な炎症、活動性スコアが高く、粘膜における細胞傷害が強いことが考えられた。p53 発現が鳥肌群の体部で高いスコアを示し、DNA 傷害の存在が示唆され、E-cadherin 発現低下が鳥肌群において認められ、浸潤傾向の強い未分化胃癌への進展の可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、鳥肌胃炎を呈する胃体部における未分化型胃癌発生に関して、内視鏡検査組織を用い、粘膜の炎症・活動性などの組織学的変化の観点および癌関連遺伝子発現の観点から、その関連性を示した示唆に富む内容である。</p> <p>従って、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 課・論	第 367号	氏 名	岡 本 和 久
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	猪 股 雅 史	
	副査氏名	平 松 和 史	
	副査氏名	小 副 川 亨 文	
<p>学位申請者は本論文の公開發表を行い、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. 鳥肌胃炎の定義を説明せよ。</li> <li>2. 鳥肌胃炎になる人とならない人の違いはどのような要因か。また女性に多いのはなぜか。</li> <li>3. 胃体部に未分化癌が多い理由は何か。他の論文でのどのような検討がなされているのか。</li> <li>4. H. pylori陰性の場合も鳥肌胃炎になることがあるのか。</li> <li>5. 解析対象に除菌の既往や胃癌の家族歴のある症例は含まれているか。</li> <li>6. 鳥肌胃炎はH. pylori感染により発生するが、疫学的に、女性、若年以外の特徴はあるか。</li> <li>7. 解析対象は各群30例と記載されているが、表1には各群35例、36例と記載されている。不一致はなぜか。</li> <li>8. p53の免染評価は、方法の項では染色割合が採用されているが、結果の項ではラベリングインデックスが用いられている。どちらが正しいのか。</li> <li>9. p53, 8-OHdG, E-cadherinの評価で3段階に分けているが、その根拠や引用文献はあるか。</li> <li>10. Table 2のupdated Sydney systemによる鳥肌胃炎と非鳥肌胃炎の比較において、平均値で計算されているが、中央値での比較はどうであったか。</li> <li>11. H. pylori陽性の鳥肌胃炎の患者を検出した場合、除菌後も嚴重な経過観察が必要か。非鳥肌胃炎の患者と経過観察の方法に違いがあるか。</li> <li>12. 8-OHdGの染色は、上皮だけでなく間質や免疫細胞など広い範囲に認められているが、どのような意味を持つのか。HP感染の特徴なのか。</li> <li>13. E-cadherinの機能低下には、遺伝子の突然変異やメチレーション、タンパク異常など様々であるが、今回の免疫組織化学における発現低下は、どのような機序が考えられるか。</li> <li>14. 8-OHdGの染色は酸化ストレスによるDNA傷害と考察されていますが、p53やE-カドヘリンの染色と陽性細胞の分布と一致しているか。</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 岡本 和久

## 論 文 題 目

Immunohistochemical differences in gastric mucosal damage between nodular and non-nodular gastritis caused by *Helicobacter pylori* infection.

(*H. pylori*感染胃における鳥肌胃炎と非鳥肌胃炎の免疫組織学的差異)

## 要 旨

- ア. 緒言(目的) 鳥肌胃炎は前庭部を中心に結節～顆粒状の隆起がほぼ均一に認められる *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染胃炎で小児および若年女性に好発する。鳥肌胃炎に胃癌、特に未分化型胃癌が合併する症例が認められ、若年者胃癌の発生源として注目されている。鳥肌胃炎は前庭部から胃角部にかけて認めることが多いが鳥肌胃炎に合併する胃癌の特徴は胃体部に発生する未分化型胃癌と報告されている。今回、鳥肌胃炎と胃体部大弯側に好発する未分化型胃癌との関連および体部粘膜からの発癌機序との関連解明のため、*H. pylori*陽性鳥肌胃炎症例と *H. pylori*陽性で鳥肌を認めない胃炎症例における胃体部・前庭部大弯組織の組織学的・免疫組織学的検討を行った。
- イ. 研究対象および方法 2011年1月から2016年12月に大分大学医学部附属病院および有田胃腸病院にて上部消化管内視鏡検査を施行された *H. pylori*陽性鳥肌胃炎 30例 (鳥肌群)、同時期に上部消化管内視鏡検査を施行され、鳥肌群と性年齢を一致させた *H. pylori*陽性胃炎 30例 (非鳥肌群)を対象とした。両群における背景因子、前庭部及び体部大弯組織の updated Sydney system による炎症、活動性、萎縮、腸上皮化生の各スコア、また抗 ki-67, p53, E-cadherin, 8-OHdG 各抗体を用いた免疫組織学的動態の相違を比較検討した。
- ウ. 結果 updated Sydney system に基づくスコアは、胃体部の炎症および活動性が非鳥肌群よりも鳥肌群で有意に高かった ( $1.91 \pm 0.77$  vs  $1.58 \pm 0.60$ ,  $p=0.049$ 、 $0.83 \pm 0.81$  vs  $0.44 \pm 0.64$ ,  $p=0.032$ )。免疫染色では、E-cadherin は前庭部体部ともに鳥肌群で発現度が有意な低下を示していた(前庭部

1.0±0.62 vs 1.47±0.85, p=0.047 体部 1.16±0.81 対 1.48±0.71、p = 0.043)。また P53 labeling index 発現は鳥肌群の胃体部で対照群に比して有意に高値を示した(3.06±1.94 対 2.03±1.99, p=0.015)。ki-67 labeling index と 8-OHdG は両群に有意差を認めなかった。

エ. 考察 鳥肌群では非鳥肌群と比較し体部の組織学的な炎症、活動性スコアが有意に高いことが示された。このことから鳥肌群では胃体部大弯側において粘膜に対する細胞傷害が強いことが考えられ、体部大弯粘膜での発癌につながることを示唆される。また今回の結果では、p53 発現が鳥肌群の体部で高いスコアを示した。p53 は細胞回転を制御する役割があり、癌抑制遺伝子としても知られている。これまでも *H. pylori* 感染慢性胃炎において p53 発現増加を報告されているが、これは変異型 p53 よりも DNA 傷害により野生型 p53 の発現が増加している可能性も考慮したものである。今回鳥肌の体部粘膜において p53 蛋白の増加が非鳥肌に比して見られたことは、鳥肌粘膜における DNA 傷害の存在が示唆される。E-cadherin は細胞接着に関連する糖タンパクである。E-cadherin 蛋白の欠失は細胞膜透過に関する機能障害につながり、腫瘍細胞浸潤への発展、浸潤の可能性が考慮されている。今回の結果では、鳥肌胃炎において非鳥肌胃炎よりも E-cadherin の免疫組織学的発現の有意な低減が認められた。鳥肌胃炎においては、胃炎の段階から既に E-cadherin 蛋白の発現に影響があり、これが浸潤傾向の強い未分化胃癌への進展を来す可能性が示唆された。

オ. 結語 鳥肌胃炎の胃体部では非鳥肌の *H. pylori* 感染胃炎と比較して炎症・活動性が高度であり、p53 蛋白の発現が増加、E-cadherin の発現が低下していた。これらが鳥肌胃炎における胃体部での発癌に関与している可能性が示唆された。

.....  
.....  
.....  
.....  
.....