

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

成木 佐瑛子

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目 Histopathologic and Immunohistochemical Characterization of Human Gastric Oxyntic Mucosa with Parietal Cell Protrusions and Investigation into the Association Between Such Mucosal Changes of the Stomach and Use of Proton Pump Inhibitors. (Parietal Cell Protrusion がみられるヒト胃底腺粘膜の組織学的・免疫組織化学的特徴およびプロトンポンプ阻害薬投与との関連性の検討)

掲載誌 Journal of St. Marianna University (2015, in press)

主査 伊東 文生

副査 安田 宏

副査 武半 優子

[論文の要旨・価値]

プロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitor: PPI)の投与により、parietal cell protrusion (PCP)や胃底腺ポリープの出現・増大が知られているが、その詳細は明らかにされていない。胃底腺ポリープは、嚢胞状に拡張した胃底腺(cystically dilated gland: CDG)が多数出現することを特徴とする。

2013年に聖マリアンナ医科大学病院で行われた上部消化管内視鏡生検例468症例をPCPとCDGの有無で分類し、PPI投与の関連性を検討した。また、2011年から2013年の間に聖マリアンナ医科大学病院、東横病院の外科的切除症例を用いて、PCPのみられる(PCP(+))群26例と、PCPのみられない(PCP(-))群26例で、各粘膜の厚さ、胃底腺領域の固有上皮の数と分布を検討した。免疫組織化学的検討は、抗MUC5AC、抗Aquaporin 4(AQP4)、抗H+/K+-ATPase、抗MUC6、抗MIST、抗Ki-67抗体を用いた。生検検体を用いた検討では、PCP(+))群の中で、PPI投与例の割合は71.3%と高く、PCPの出現とPPI投与との間に有意な関連性を認めた($p < 0.001$)。手術検体を用いた検討で、PCP(+))群では、PCP(-))群と比べて、胃底腺粘膜の中層にある峽頸部の厚さが延長し、深層にある腺底部の厚さが短縮していた。PCP(+))群では、AQP4陽性細胞域の厚さが延長していた。PCP(+))群ではH+/K+-ATPase陽性細胞(壁細胞)の数が増加し、MIST1陽性細胞(主細胞)の数減少していた。H+/K+-ATPase染色標本を用い、壁細胞の細胞質面積を比較したところ、PCP(+))群では面積の増大がみられた($p < 0.001$)。以上より、ヒト胃底腺粘膜でのPCPの出現とPPI内服の間に有意な関連性があり、PCPを呈する胃底腺粘膜は、AQP4陽性細胞域の厚さの延長、壁細胞の腫大と数の増加、および主細胞の数の減少によって特徴付けられることを示した。PPI投与による胃底腺の変化を組織学的・免疫組織化学的に初めて詳細に示したきわめて重要な論文であり、学位に値するものと考えられた。

[審査概要]

平成27年11月11日、午後4時より、主査、副査2名および数名の陪席で審査が行われた。20分のスライドを用いた発表の後、40分間の質疑応答が行われた。1.研究の目指したものは何か2.高ガストリンとの関連は3.PPI内服のない胃底腺ポリープの発症機構4.PPIの種類によって差があるか5.PPI長期投与で組織学変化は同一か6.ヘリコバクターの感染率は7.CYP2C19経路との関連はなど多岐にわたる質問に明確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

本研究に関連する幅広い知識を有しており、パワーポイントも工夫され、非常にわかりやすい発表であった。質問に対しても、一部別データを示しながら十分に答えていた。臨床的なことも含め周辺領域に十分知識を有していた。発表・質疑応答では一貫して非常に真摯な態度で、礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語能力は英文文献の一部和訳を行っていただき十分な語学力を有していた。