

氏 名 (本 籍) 西 山 順 博 (滋 賀 県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 (論) 第 3 0 9 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 5 年 9 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Immunohistochemical analysis of cell cycle-regulating -  
protein(p21,p27,and Ki-67) expression in gastroesophageal reflux  
disease  
(胃食道逆流症における細胞周期関連蛋白 (p21、p27、Ki - 67) の免疫組織化学的検  
討)

審 査 委 員 主 査 教 授 藤 山 佳 秀  
副 査 教 授 谷 徹  
副 査 教 授 木 村 博

## 論文内容要旨

*整理番号	312	氏名 (よりがな)	にしやま よりひろ 西山 順博
学位論文題目	Immunohistochemical analysis of cell cycle-regulating protein(p21, p27, and Ki-67) expression in gastroesophageal reflux disease (胃食道逆流症における細胞周期関連蛋白(p21、p27、Ki-67)の免疫組織化学的検討)		
<p>[背景と目的]</p> <p>生活習慣の西欧化、環境衛生の向上によるヘリコバクター・ピロリの低感染率等により、胃食道逆流症(以下 GERD)の患者数が増加している。GERD は、Berrett 食道から食道腺癌へ進展するとされ、早期診断、生活指導を含めた確実な治療が不可欠と考えられる。しかし、GERD には、内視鏡所見のない endoscopy negative reflux diseases(以下 ENRD)が存在し、臨床症状・プロトンポンプ阻害剤(以下PPI)投与による治療的診断・食道内 pH モニタリングを行うことにより診断される。ただ、食道内 pH モニタリングは患者の負担が大きいことや手間がかかるため、問診やPPI投与による治療的診断により代用されているのが現状である。我々は、ENRD を含む GERD の成因、病態を解明することを目的に、内視鏡下生検組織をもちいて細胞周期関連蛋白の免疫組織化学的検討を行った。</p> <p>[対象と方法]</p> <p>インフォームド・コンセントの得られた、問診表・食道内 pH モニタリングにて診断された ENRD を含む GERD 患者に対し以下の検討を行った。</p> <p>I. 内視鏡下生検組織の採取法の検討: 従来内視鏡で使用されている生検鉗子と、接線方向となる食道粘膜が垂直方向に採取しやすい先端屈曲鉗子との生検組織量を比較した。</p> <p>II. GERD の病理組織像の検討: 従来の GERD 病理組織像である 5 項目、1. 基底細胞層の肥厚、2. 乳頭の延長、3. balloon cell の出現、4. 毛細血管の変化、5. 上皮層内への炎症細胞浸潤。これに、粘膜固有層間質(以下 lamina propria)の炎症細胞浸潤を新たに加え、ロサンゼルス分類(以下 LA 分類)との関連を検討した。</p> <p>III. GERD の免疫組織像の検討: 細胞周期関連因子として、サイクリン A,D,E を抑制、G1 停止に関与するといわれている p21・p27、増殖マーカーである Ki67 の免疫染色を行い、LA 分類との関連を検討した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、  
2 千字程度でタイプ等で印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

[結果]

I. 内視鏡下生検組織の採取法の検討では、通常鉗子で lamina propria までの十分な組織が得られるものが 5.7%であったのに対し、先端屈曲鉗子は 83.3%において lamina propria までの組織が採取できた。

II. 従来の GERD の病理組織像である基底細胞層の肥厚・乳頭の延長は、LA 分類 grade A、B、C、D、において、上皮への炎症細胞浸潤は、grade C、Dにおいて健常者と有意差がみられた。これに対し、lamina propria への炎症細胞浸潤は LA 分類 grade N、M を含むすべての GERD において健常者と優位差が認められた。

III. GERD の免疫組織像の検討では、LA 分類の grade とともに細胞周期関連蛋白の陽性率が増し、LA 分類 grade N、M においてもその発現が認められた。また、lamina propria の炎症細胞浸潤と p21、p27、Ki67 の発現の強さには相関が見られた。

[考案]

GERD における胃内容の逆流による食道粘膜上皮層への刺激は、さまざまな白血球刺激因子の産生を誘導し炎症形成に至るとされる。しかし、臨床症状を認めるものの、従来の病理組織像に異常を認めない症例がかなりの数存在していた。これは、従来の内視鏡下生検組織では上皮層しか採取されず、GERD の病理診断が食道粘膜上皮層を中心に行なわれてきたことが最大の原因と考えられる。今回の検討では、先端屈曲鉗子を使用し十分な組織量を採取することにより、LA 分類 grade N の ENRD においても lamina propria の炎症細胞浸潤が観察された。この炎症細胞浸潤の程度は、細胞周期関連蛋白 (p21、p27、Ki67) の発現と相関することも明らかになった。また、治療により lamina propria の炎症細胞浸潤、細胞周期関連蛋白 (p21、p27、Ki67) の発現は、上皮層の病理組織変化に比べ、速やかに改善することが示され、上皮層の病理組織学的変化に先立って、lamina propria の炎症細胞浸潤が起こっている可能性が示唆されるとともに、治療効果判定にも応用できると考えられた。また、lamina propria の炎症細胞浸潤が基底細胞層を刺激し、深層から粘膜障害が起こる可能性や幹細胞への刺激となって Barrett 上皮に置き換わる可能性が示唆された。

ENRD は、lamina propria の炎症細胞浸潤を示す組織学的逆流性食道炎であり、今後、GERD および Barrett 食道の病態解明において lamina propria の炎症細胞浸潤を中心とする検討が必要であると考えられた。

[結語]

先端屈曲鉗子による lamina propria までの内視鏡下生検病理組織像が、ENRD 診断に有用であった。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	312	氏名	西山 順 博
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>胃食道逆流症 (GERD) は、食道腺癌前癌病変の Barrett 食道発生との関連で注目されるが、内視鏡的に逆流性食道炎所見のない endoscopy negative reflux disease (ENRD) が存在し、その初期病態は未だ十分には明らかにされていない。</p> <p>本研究では、先端屈曲鉗子を用いることにより、これまで検討されてこなかった粘膜固有層炎症細胞浸潤の評価法を確立し、粘膜固有層炎症細胞浸潤が ENRD、軽微な内視鏡所見のみを呈する GERD においても有意に認められる初期病態であることを明らかにした。</p> <p>さらに、細胞増殖マーカーの Ki67 抗原、細胞周期関連蛋白の p21、p27 発現を免疫組織学的に検討し、粘膜固有層炎症細胞浸潤とこれら細胞増殖・細胞周期関連蛋白発現が関連してみられることを明らかにした。</p> <p>このように、本研究は胃食道逆流症の生検病理組織所見に粘膜固有層炎症細胞浸潤を加えた新たな指標を提唱し、とくに ENRD の病理診断に有用であることを示し、この粘膜固有層炎症細胞浸潤が初期病態として上皮の細胞増殖・分化 (粘膜再生) に関与する過程を初めて示唆したものである。従って、博士 (医学) の学位を授与に値するものと認められる。</p>			
(平成 15 年 9 月 3 日)			