

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	辰上 雅名
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Bile Acid Promotes Intestinal Metaplasia and Gastric Carcinogenesis (胆汁酸の腸上皮化成と胃発癌に及ぼす影響)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	安 井	弥
審査委員	教 授	大 毛	宏 喜
審査委員	准教授	村 上	義 昭
〔論文審査の要旨〕			
<p>胃粘膜における慢性炎症の主因は <i>H. pylori</i> 感染であるが、胃液胆汁酸も重要な胃粘膜傷害因子である。今回著者は、胃液内胆汁酸濃度と組織学的胃炎との関連について検討し、胆汁酸が胃炎および発癌へどのように関与しているか、ヒト胃粘膜および培養細胞系を用いて検討した。</p> <p>対象と方法は以下の通りである。広島大学病院および関連施設にて上部消化管内視鏡を行い、胃液を採取した 767 例（平均年齢 51.1 歳、男/女 452/315）について検討した。内視鏡検査時に胃液を吸引採取し、胃液量、胃液 pH、胆汁酸濃度を測定した。また、前庭部、体部より定点生検をおこない、updated Sydney system を用いて組織学的胃炎を評価した。<i>H. pylori</i> 感染については、抗体法、鏡検法、ウレアーゼテストを実施した。さらに対象症例のうち、内視鏡的に経過観察が可能であった症例について、胃内胆汁酸濃を 1,000 $\mu\text{mol/L}$ 以上を胆汁酸高値群、以下を胆汁酸低値群と定義した上で、胃発がん発生に関する retrospective cohort study をおこなった。またラット胃粘膜細胞株である RGM-1 細胞株に <i>H. pylori</i> 臨床分離株 を共培養し、胃内の主要胆汁酸である cholic acid (CA)、chenodeoxycholic acid (CDC) 並びにその抱合型である glycocholic acid (GCA)、glycochenodeoxycholic acid (GCDC) 200 μM を、24 時間負荷した。その後、mRNA を抽出し、腸上皮化生に関わる転写因子である <i>CDX2</i>、及び胃粘膜炎症に関わるサイトカイン IL8 (<i>GRO/CINC 1</i>) の発現を RT-PCR 法で検討した。</p>			

結果は以下のように要約される。

H. pylori 陽性患者の胃前庭部において、胃液胆汁酸濃度が高値の症例で、組織学的萎縮・腸上皮化生は有意に高度であった ($P < 0.01$)。一方、単核球、好中球浸潤の程度は、胃液胆汁酸濃度と逆相関していた。これらの結果は、体部胃炎の検討でも同様であった。*H. pylori* 陰性患者では胆汁酸濃度は有意に低値であり、上記の相関関係は明らかでなかった。

一般に、組織学的萎縮が進行すると炎症細胞浸潤は低下する傾向にある。そこで萎縮が軽度～中等度の症例のみを抽出し、再度胃液胆汁酸濃度と炎症細胞浸潤（単核球）の程度について関連性を検討したが、上記同様に炎症細胞浸潤の程度は、胃液胆汁酸濃度と逆相関していた。

胃癌発生に関わる retrospective cohort study においては、胃液胆汁酸高値例において低値例に比し、有意に胃腫瘍が高率に発生していた。胃腫瘍は組織学的に分化型癌だけではなく未分化型癌の例も認められた。

以上より、*H. pylori* 陽性患者において、胃液胆汁酸は炎症細胞浸潤を抑制するものの、萎縮・腸上皮化生を進展させ、胃癌発生にも関わることを示唆された。これは *H. pylori* 関連胃炎にみられる胃炎症性発癌ルートと異なっており、胆汁酸が胃発癌に及ぼす独自のルートと考えられた。

これらを in vitro のモデルで確認するため、RGM1 に *H. pylori* 共培養下で各種胆汁酸を負荷した結果、CA 負荷で *CDX2* の発現が有意に亢進した。一方、*CINC1* の発現は基底状態ではほとんど認められなかったが、*H. pylori* を共培養することにより著明に亢進し、さらに抱合型胆汁酸である GCDCA を負荷することにより発現が抑制された。これらの現象は、ヒト胃粘膜で確認された結果を良く反映していた。

以上の結果から、本論文は胃内胆汁酸が *H. pylori* 陽性患者において炎症細胞浸潤を伴うことなく、萎縮・腸上皮化生を進展させ、胃癌の発生にも関わることを示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。