

氏名(本籍)	むらお たかひさ 村尾 高久 (大阪府)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 601 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Usefulness of endoscopic brushing and magnified endoscopy with narrow band imaging (ME-NBI) to detect intestinal phenotype in columnar-lined esophagus
審査委員	教授 定平 吉都      教授 中村 雅史      教授 瀧川 奈義夫

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

バレット食道では杯細胞が出現する不完全型腸上皮化生 (SIM) がみられ、これが食道腺癌への進展と関連することが指摘されている。近年, narrow band imaging (NBI) 拡大内視鏡が, バレット食道の腸型形質を検出するのに有用であることが報告された。申請者らは, バレット食道粘膜の NBI 拡大内視鏡観察に続いて内視鏡的なブラッシングを行い, qRT-PCR によって腸上皮の形質発現を定量的に検出することが, 従来の生検法に比較しバレット食道の診断・予後予測により簡便で有用であるという仮説に基づいて以下の研究を行った。

50 人 (男 32 人, 女 18 人, 平均 67.3 歳) の患者から採取した検体を蛍光抗体法にてバレット上皮であることを確認後, SHH, CDX2, 腸型および胃型粘液形質遺伝子の mRNA の発現を qRT-PCR を用いて調べた。その結果, SHH・MUC5AC は, 生検, ブラッシングともに 100%検出されたが, MUC6 は生検法で有意に, CDX2・MUC2 はブラッシングで有意に検出された。その発現量は, MUC6 は生検材料で有意に, MUC2 はブラッシング材料の方が有意に高発現していた。NBI 拡大内視鏡で観察される tubular/villous パターンを示す粘膜は, 他のパターンを示す粘膜に比べて CDX2 と MUC2 の発現量が有意に高かった。したがって, バレット食道の腸型形質の検出には, NBI 拡大内視鏡で明らかになる tubular/villous パターンを示す粘膜の内視鏡的ブラッシングが生検よりも優れていることが判明した。

本論文は, NBI 拡大内視鏡に続く内視鏡的ブラッシングにより得られた材料における腸型粘液形質遺伝子の発現を qRT-PCR を用いて定量化することが, 侵襲性が少なく, かつ特異性・感度の高い

バレット食道の診断法となることを示したものであり、臨床的にも極めて有用性が高いと思われる。さらに、バレット食道癌のハイリスク群の同定などバレット食道患者の予後予測に有用なバイオマーカーの発見にもつながる研究として高く評価される。

以上、本論文は学位論文に十分値すると考えられる。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

申請者は3名の審査員を含む公開審査の場で、パワーポイントスライドを用いて、まず研究主題であるバレット食道の概略とその臨床的問題点、さらに研究の背景を説明した。次に主論文の題目である「円柱上皮化食道における腸型形質検出のための内視鏡的ブラッシング法と NBI 拡大観察の有用性」の研究内容について15分間説明した。申請者は、バレット食道の診断には、NBI 拡大内視鏡観察に続くブラッシング法が生検法より侵襲が少なく簡便な方法であることを、研究データを示しながら非常にわかりやすく説明した。その後、審査員が、研究の目的、研究結果の解釈、およびその臨床的意義に関する質問をおこなったが、申請者はすべての質問に対して真摯な態度で的確に応答し、内視鏡的ブラッシング法の利点・欠点と研究結果との関連のみならず、NBI 拡大内視鏡観察に続くブラッシング法がバレット腺癌のリスク判定に有用なバイオマーカーの発見につながる可能性についても言及した。現在、RNA array を用いてバレット食道から腺癌に至る発癌過程を明らかにしていく研究を展開している。さらに会場から、tissue microdissection 法による qRT-PCR や NBI 拡大内視鏡に関する質問があったが、これらにも適切に回答した。以上、いずれの審査員も申請者は十分な学識と研究遂行能力を有していると判定したため、学位審査合格とした。