

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 西垣 佑紀
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大博 (医) 第 1822 号
学位授与の日付 令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当
博士論文名 Influence of Helicobacter pylori infection on hepcidin expression in the gastric mucosa
(胃粘膜におけるヘプシジンの発現に対するヘリコバクター・ピロリ感染の影響)

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一
副査 教授 松本 壮吉
副査 准教授 横山 純二

博士論文の要旨

背景と目的

ヘプシジンは抗菌ペプチドであり、鉄の恒常性に関与する重要なホルモンとされており、主に肝臓で発現していることが知られているが、胃や腎臓などの臓器でもヘプシジンの遺伝子が弱いながら発現する事が知られている。しかし、肝臓以外でのヘプシジンの役割については不明である。

一方で、ヘリコバクター・ピロリ感染が、鉄欠乏性貧血及び血清中のヘプシジンの上昇に関与していることは報告されており、申請者らも過去の研究で、ヘリコバクター・ピロリに感染した濾胞性胃炎の患者において鉄欠乏性貧血と、ヘプシジンの前駆体である血清プロヘプシジン濃度が関連することを示した。

しかしながら、ヘリコバクター・ピロリ感染が胃粘膜のヘプシジン発現に影響を与えるかどうかについては分かっていない。その解明のため、申請者らはヘリコバクター・ピロリ感染患者の胃粘膜におけるヘプシジンの発現を内視鏡の生検検体を用いて調査し、非感染患者の胃粘膜との間で比較検討を行った。

方法

この研究は、ヘリコバクター・ピロリの感染診断を行った上でヘリコバクター・ピロリに感染した濾胞性胃炎の患者および慢性胃炎の患者、ヘリコバクター・ピロリに感染していない患者群で検討を行った。内視鏡検査を行い前庭部大弯および体部大弯から得た内視鏡生検検体に対してヘマトキシリン・エオジン染色、トルイジンブルー染色、各種免疫染色を実施して、胃粘膜の生検検体におけるヘプシジンの発現およびその分布を評価した。

免疫染色は、ヘプシジン抗体、CD20 抗体、H+/K+ ATPase 抗体を使用して行った。

結果

ヘリコバクター・ピロリに感染した濾胞性胃炎の 15 症例、ヘリコバクター・ピロリに感染した慢性胃炎の 43 症例、およびヘリコバクター・ピロリに感染していない 33 症例に対して検討を行った。

ヘプシジンは、ヘリコバクター・ピロリに感染した濾胞性胃炎の患者のリンパ濾胞で強く発現しており、B 細胞マーカーである CD20 もリンパ濾胞でびまん性に発現していた。粘膜に浸潤しているほとんどのリンパ球はヘプ

シジンの発現を示さなかったが、粘膜筋板の周囲にいくつかのヘプシジン陽性リンパ球が見られた。ヘリコバクター・ピロリに感染した慢性胃炎の患者でもヘプシジン陽性リンパ球が粘膜筋板の周囲に見られた。しかし、粘膜内に中等度浸潤したリンパ球にはヘプシジン陽性リンパ球は観察されなかった。ヘリコバクター・ピロリ感染のない患者は、粘膜リンパ球浸潤の密度がはるかに低く、粘膜および粘膜筋板にヘプシジン陽性リンパ球がほとんど見られなかった。

濾胞性胃炎および慢性胃炎の患者における胃でのヘプシジン陽性リンパ球の検出率はヘリコバクター・ピロリ未感染患者よりも有意に高かった。

一方、ヘプシジンは、胃粘膜の壁細胞の細胞質と細胞内小管の両方で発現が見られたが、胃上皮の他の細胞では発現は見られなかった。また、3つの患者群間で胃壁細胞の細胞質と細胞内小管ともにヘプシジンの発現に違いは認めなかった。

考察

ヘプシジンは定常状態で胃壁細胞に発現しており、ヘリコバクター・ピロリ感染は胃粘膜のリンパ濾胞に存在するリンパ球にヘプシジン発現を誘発する可能性が示唆された。この現象は、ヘリコバクター・ピロリに感染した濾胞性胃炎の患者におけるヘプシジン過剰発現をもたらし、結果として鉄欠乏性貧血を引き起こす可能性が示唆された。

最近の研究で、ヘリコバクター・ピロリ感染と鉄欠乏性貧血との関係は成人よりも子供や成人のほうが強い事が示されている。一方で、若年のヘリコバクター・ピロリ感染者において濾胞性胃炎は一般的な胃炎であり、感染初期の胃炎の指標とも考えられている。

申請者の研究においてヘプシジンがヘリコバクター・ピロリ感染患者のリンパ濾胞に強く発現している事が明らかになり、若年のヘリコバクター・ピロリ感染患者ではヘプシジンの発現が増加して鉄欠乏となっている可能性が示唆された。

合わせて、粘膜層におけるヘプシジン陽性のリンパ球の発現はヘリコバクター・ピロリ感染患者の方が非感染患者に比べて優位に高かったものの、リンパ球数はごく僅かであった。これは、ヘリコバクター・ピロリ感染がヘプシジンの発現にもたらす影響はリンパ濾胞以外では限定的であると考えられる。そのため、ヘリコバクター・ピロリ感染と鉄欠乏性貧血の関係は局所のヘプシジンの発現のみでは説明がつかないと考えられた。一方で、申請者らの研究においてヘプシジンが胃壁細胞の細胞質に加えて細胞内小管に発現している事を示した。これは壁細胞のヘプシジンが酸分泌機能に関連していることを示唆している。しかし、ヘリコバクター・ピロリ感染の陽性患者と陰性患者に細胞内小管の発現に有意差は無く、感染に関わらず胃壁細胞でヘプシジンが産生されていると考えられた。

一方申請者の研究では胃内のヘプシジンや胃酸の測定を行っておらず、ヘリコバクター・ピロリ感染と胃におけるヘプシジンの発現、および鉄欠乏性貧血の関係を解明するには、さらなる研究が必要と考えられる。

審査結果の要旨

ヘプシジンは鉄代謝に関与する抗菌ペプチドであり、十二指腸における鉄吸収を阻害する生理作用がある。ヘプシジンは主に肝臓で発現しているが、肝臓以外でのヘプシジンの役割は不明である。他方、ヘリコバクター・ピロリ (Hp) 菌感染では鉄欠乏性貧血および血清ヘプシジン上昇が起きることがあるが、Hp 感染が胃粘膜のヘプシジン発現にどのような影響を与えるかについては分かっていない。本研究では、内視鏡生検検体を用いて、Hp 感染と胃粘膜におけるヘプシジン発現についての免疫組織学的検討を行った。その結果、Hp 感染による濾胞性胃炎では、粘膜内リンパ濾胞の CD20 陽性 B リンパ球でヘプシジンの高発現がみられた。リンパ濾胞形成のない Hp 感染慢性胃炎や Hp 未感染胃では、粘膜内でのヘプシジン陽性リンパ球は少数個のみであった。リンパ濾胞以外に、ヘプシジンは胃底腺壁細胞にも発現していたが、壁細胞における発現は Hp 感染の有無、リンパ濾胞

形成の有無とは関連していなかった。

以上のことから本研究は、ヘプシジンが定常状態で胃壁細胞に発現していること、Hp 感染はリンパ濾胞に存在する B リンパ球のヘプシジン発現を誘導し、それが鉄欠乏性貧血の発生に関連している可能性があること、を明らかにした点で学位論文としての価値を認める。