

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08692

研究課題名(和文) 胃底腺ポリープと胃底腺ポリープ様病変の臨床病理学的・分子病理学的鑑別

研究課題名(英文) Clinicopathological and molecular pathological differentiation between fundic gland polyp and fundic gland polyp-like lesion of the stomach

研究代表者

九嶋 亮治 (Kshima, Ryoji)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：40252382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：PPI関連胃底腺ポリープはPPI非関連胃底腺ポリープに比べて、組織の腺窩上皮・壁細胞の過形成がみられた。免疫二重染色の手法により、MUC5AC陽性細胞(腺窩上皮細胞)とKi-67陽性細胞(増殖細胞)の特に胃底腺深部における共陽性率が、PPI関連胃底腺ポリープにおいて高かった。遺伝子解析では、-cateninの遺伝子変異は、PPI関連胃底腺ポリープのわずか9.7%でしか認められなかった。これらの結果から、PPI関連胃底腺ポリープとPPI非関連胃底腺ポリープは病理学的、分子病理学的に異なる病変である可能性があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロトンポンプ阻害薬で増大する胃底腺ポリープの増大のメカニズムの一部を明らかにすることが出来た。近年、腫瘍性異型を伴った胃底腺ポリープや出血を伴った胃底腺ポリープの報告も増えており、これらのポリープ発生、制御に役立つ新たな知見であるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Our study showed that hyperplastic foveolar cells and parietal cells in fundic gland polyps were significantly more frequent with PPI treatment than without PPI treatment. Furthermore, multiplex immunohistochemical stains showed the double-positive cell ratio of MUC5AC, a marker of foveolar epithelium, and Ki67 the in the deep mucosal layers of FGPs were significantly higher with PPI treatment than without PPI treatment. In the gene analysis, b-catenin gene mutations were found in only 9.7% of FGPs with PPI treatment. Enlargement of fundic gland cysts due to parietal cell protrusion and foveolar cell hyperplasia, especially in the deep layer of fundic glands, may promote the enlargement of FGPs in patients on PPIs.

研究分野：人体病理学

キーワード：fundic gland polyps foveolar cell parietal cell protrusion PPIs

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃底腺ポリープは、胃の非萎縮粘膜にみられる、良性ポリープとして広く認識されてきた。一方、近年の研究で、家族性大腸腺腫症の胃病変として多発してみられる胃底腺ポリープには APC 変異が認められ、散発性にみられる胃底腺ポリープでも CTNNB1(β -catenin)の変異があり、分子遺伝学的には腫瘍性病変と考えられている。実際、WHO 分類(2010)では「腫瘍性ポリープ」として分類され、腫瘍性異型を示す腺窩上皮が認められる病変に関して「fundic gland polyp-associated dysplasia」と記載され、国内外から腫瘍性病変(低～高異型の dysplasia)を認めた症例報告が散見される。胃底腺ポリープは経過観察で十分な病変と認識されてきたが、腫瘍性性格を有する真の「胃底腺ポリープ」注意が必要な病変である。H. pylori 除菌治療や PPI が普及する以前の文献を参照すると胃底腺ポリープの診断には「腺の嚢胞化」だけではなく、胃底腺粘膜構成細胞・組織の「構築異常」の所見が重要とされており、いずれの報告にも構築異常が必須で(96%～100%)みられたとされる(Randall et al, Am J Surg Pathol, 1986; ODZE et al. Hum Pathol, 1996)。私たちは H. pylori 除菌療法や PPI が普及した現在、真の「胃底腺ポリープ」と後述する「胃底腺ポリープ様病変」とは厳密に区別が必要であることを示唆し始めた(九嶋, 胃と腸, 2015)。一方、近年の胃底腺ポリープに関連した文献をみると、胃底腺の嚢胞化の所見だけ、あるいは胃底腺の単純過形成の所見で安易に「胃底腺ポリープ」と診断されているものが多く、その診断が曖昧となっている。特に、(1)ヘリコバクター・ピロリ菌除菌後に発生するとされる胃底腺ポリープと(2)プロトンポンプ阻害薬の長期投与で発生、増大するといわれるポリープに関しては典型的な胃底腺ポリープとは別病変ではないだろうか？

(1)に関しては、典型的な胃底腺ポリープはヘリコバクター・ピロリ菌未感染胃にみられることがほとんどである。2000年にヘリコバクター・ピロリ菌の除菌治療が胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対して適応となり、2013年には慢性胃炎にも適応が広がったことにより、除菌後に発生する胃底腺ポリープの報告が多くみられるようになってきた。感染が胃底腺ポリープの発生に抑制的に働き(Watanabe N, Gut, 2002)、除菌後に新たに発生する(春間 賢ら, 胃炎の京都分類, 2014)といわれているが、それらに関しても典型的な胃底腺ポリープかどうか不明であるため明らかにしなければならない。

(2)プロトンポンプ阻害薬が逆流性食道炎など

の維持療法として許可された2000年以降、プロトンポンプ阻害薬長期投与後に新たに発生し、治療から離脱すると消失するという報告が国内外を問わず多数ある。また、プロトンポンプ阻害薬長期投与により胃底腺領域に生じる変化として「壁細胞の過形成と尖った帽子状の変化が特徴的な「Parietal cell protrusion」、 「多発性白色扁平隆起」と内視鏡的に表される胃底腺腺窩上皮の過形成による変化があり、いずれもガストリン依存性の変化といわれている。それら2つの変化は、胃底腺ポリープでも同様に認められる頻度が増えてきており、私たちはそれら2つの変化が認められる dysplasia 合併の胃底腺ポリープの症例を診断した経験もある(発表、投稿準備中)。新たに出現した2つの変化に関する胃底腺ポリープの形態学的特徴を述べた文献は皆無である。よってそれら新たな変化が胃底腺ポリープ、あるいは胃底腺ポリープ様病変がどのように出現するか、違いを明らかにする。

典型的な真の「胃底腺ポリープ」には β -カテニンの遺伝子変異が証明されている。Wnt/ β -カテニンシグナル伝達系の異常が深く係わっており、 β -カテニン遺伝子の点突然変異があり、 β -カテニンのコドン 32-37 に限局し、変異部位が GSK-3 によるリン酸化部位に相当すると言われている。 β -カテニンが核内に移行することにより腫瘍化することが近年わかっている。最終的にはそれらの遺伝子変異を調べることにより、「胃底腺ポリープ」と「胃底腺ポリープ様病変」厳密に区別したい。

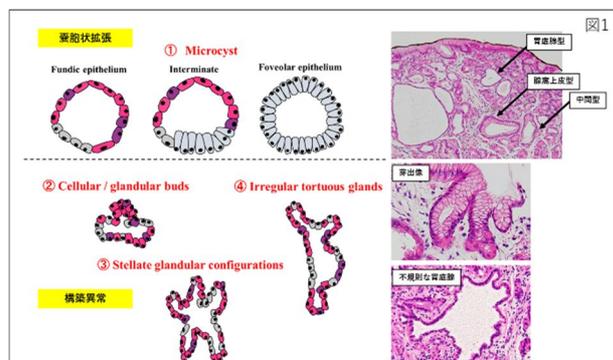
2. 研究の目的

まず、プロトンポンプ阻害薬(PPI)関連の胃底腺ポリープは真に病理学的・分子病理学的に胃底腺ポリープであるかどうかということ調べるために検討を行った。

研究の目的は、PPI 非内服患者の胃底腺ポリープ(散発性胃底腺ポリープ)と PPI 内服患者の胃底腺ポリープを内視鏡、組織学的に対比することで、PPI 関連胃底腺ポリープの特徴を明らかにすることである。

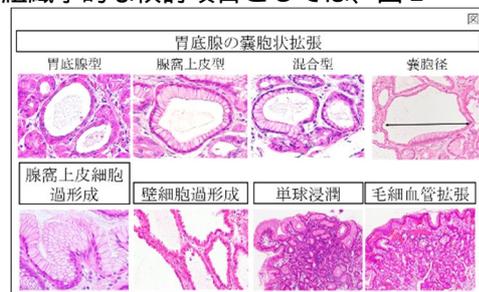
3. 研究の方法

2000年から2018年までの間に滋賀医科大学医学部附属病院で上部消化管内視鏡検査を受け、組織診断で胃底腺ポリープと診断された349人、448病変を対象とした後ろ向き研究を行った。除外基準に該当する症例、病変を除外し、さらに組織学的に胃底腺ポリープと診断する厳密な診断基準を設け(図1)、最終的に158人、196病変を解析の対象とした。診療録を参照し、PPIの内服歴の有・無によりPPI非内服群と、PPI内服群に分けて比較検討を



行った。内視鏡的にはポリープの大きさを評価した。組織学的な検討項目としては、図2

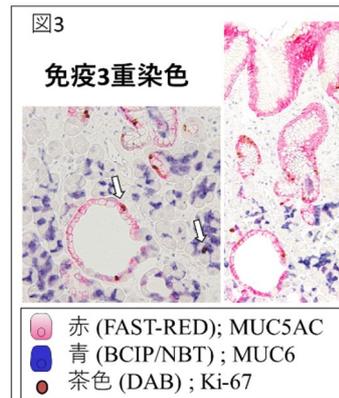
のように、嚢胞径、嚢胞の種類(胃底腺型、腺窩上皮型、混合型)、腺窩上皮細胞過形成の有無、parietal cell protrusion(PCP)の有無、血管増殖の有無、単球浸潤の有無、好中球浸潤の有無、腸上皮化生の有無を検討した。Ki67染色標本により、それぞれの群で粘膜表層・深層での陽性率を調べた。さらに、Ki67染色、MUC5AC染色、MUC6染色による免疫重染色を行いサンガーシーケンスで解析を行った。統計解析にはFisher's exact test、Mann-Whitney U-testを用いた



※他に、「好中球浸潤」「腸上皮化生」も評価した。

4. 研究成果

ポリープの大きさは、非PPI内服群(mean ± SD, 3.76 ± 2.12mm)に比べPPI内服群(7.90 ± 4.68 mm)で有意に大きく(P < 0.001)、嚢胞径は、非PPI内服群((281 ± 134 μm)に比べPPI内服群(387 ± 166 μm)で有意に大きかった(P < 0.001)。腺窩上皮型の嚢胞、腺窩上皮細胞過形成、PCP、単球浸潤の所見は有意にPPI内服群で多く観察された(P < 0.001)。Ki67 indexは粘膜浅層・深層のいずれの領域でもPPI内服群がPPI非内服群に比べて高かったが(p=0.039, p<0.001)、特に浅層より深層での陽性率が高かった。免疫重染色の結果、PPI非内服群でもPPI内服群でもKi67陽性細胞と共陽性になった細胞はMUC5AC陽性細胞が多かったが、PPI内服群ではPPI非内服群に比べKi67陽性・MUC5AC共陽性が有意に高かった(p=0.029)。PPI内服群の胃底腺ポリープで -cateninの遺伝子解析を行った結果、9.7%に変異が認められた。



以上の結果から、粘膜深層での腺窩上皮細胞の増殖が胃底腺ポリープの増大に関わっている可能性があると考えた。さらに、文献的考察により、PCPは腺管の内圧が上昇させ、このことが胃底腺の嚢胞径を拡張し、ポリープを増大させる可能性があると考察した。また、 -catenin 遺伝子解析の結果、PPI内服群のでは既報と比べ変異が少なかったことから、PPI内服患者の胃底腺ポリープでは -catenin の遺伝子変異により形態変化が起こっているわけではないと考えた。PPI内服患者の胃底腺ポリープでは、PCPや腺窩上皮細胞の過形成、特に粘膜深層での腺窩上皮細胞の過形成が嚢胞径を増大させ、ポリープが増大する可能性を示し、論文発表を行った(Histopathology.2019)。さらに、ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌治療後の胃底腺ポリープについても、検討を終了し、論文発表準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukuda Masahide, Ishigaki Hirohito, Sugimoto Mitsushige, Mukaisho Ken Ichi, Matsubara Akiko, Ishida Hideaki, Moritani Suzuko, Itoh Yasushi, Sugihara Hiroyuki, Andoh Akira, Ogasawara Kazumasa, Murakami Kazunari, Kushima Ryoji	4. 巻 75
2. 論文標題 Histological analysis of fundic gland polyps secondary to PPI therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 537 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Masahide, Ishigaki Hirohito, Ban Hiromitsu, Sugimoto Mitsushige, Tanaka Eri, Yonemaru Junpei, Kuroe Shinobu, Namura Tomo, Matsubara Akiko, Moritani Suzuko, Murakami Kazunari, Andoh Akira, Kushima Ryoji	4. 巻 68
2. 論文標題 No transformation of a fundic gland polyp with dysplasia into invasive carcinoma after 14 years of follow-up in a proton pump inhibitor-treated patient: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 706 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福田昌英、九嶋亮治ほか
2. 発表標題 プロトンポンプ阻害薬内服患者における胃底腺ポリープの組織学的特徴とポリープ増大因子の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 福田昌英、九嶋亮治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本メディカルセンター	5. 総ページ数 158
3. 書名 胃炎の京都分類 第2章4-3 PPI関連胃症の病理学的所見	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	福田 昌英 (Fukuda Masahide) (80854299)	大分大学・医学部・医員 (17501)	
研究分担者	向所 賢一 (Mukaisho Ken-ichi) (50343223)	滋賀医科大学・医学部・准教授 (14202)	
研究分担者	松原 亜季子 (Matsubara Akiko) (80626325)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	
研究分担者	石垣 宏仁 (Ishigaki Hirohito) (90432301)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	