

氏名(本籍)	むら た やすし 村 田 靖 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 乙 第 1734 号
学位授与年月日	平成13年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	消化管病変の蛍光診断
主 査	筑波大学教授 医学博士 深 尾 立
副 査	筑波大学教授 理学博士 坂 内 四 郎
副 査	筑波大学助教授 医学博士 松 崎 靖 司
副 査	筑波大学助教授 医学博士 轟 健

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

Matsuiらは、1994年にラットを使い虚血再灌流ストレスによって惹起された急性胃粘膜病変部に自家蛍光物質が発現することを開腹下に観察報告した。彼等は蛍光観察に、胃粘膜の種々の病変を敏感かつ客観的に、無侵襲に診断する可能性があることを示唆した。

本研究の最終目的は各種消化管病変の臨床的蛍光診断法を確立することにある。そのために細胞からヒトまで、胃における組織・細胞傷害と蛍光との関係について検討し、新しく蛍光内視鏡装置を開発して、内視鏡的蛍光診断法の臨床応用の可能性を評価した。

### (方法)

蛍光の分析と定量は、各光学デバイス (e.g.: 生体顕微鏡, 実体顕微鏡, マイクロレンズ, 内視鏡) と画像処理装置 ARGUS (浜松ホトニクス) を組み合わせて行った。実験は1) ラット胃粘膜培養細胞系, 2) ラット Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) 起因性胃粘膜傷害, 3) スナネズミ Helicobacter pylori 感染モデル胃粘膜傷害, 4) リアルタイム蛍光内視鏡装置によるラット NSAID 起因性胃粘膜傷害, 5) リアルタイム蛍光内視鏡装置; Simultaneous Endoscopic Fluorescence Analyzing System (SEFAS) によるヒトボランティア NSAID 起因性胃粘膜傷害, 6) SEFAS による担胃癌患者光化学療法適応症例の5系にて行った。

### (結果)

- 1) 胃粘膜培養細胞系は過酸化水素の投与によって、時間・濃度依存性に傷害された。胃粘膜自家蛍光量は細胞傷害の進展に伴って増加した。
- 2) NSAIDの投与によってラット胃粘膜組織は脂質が酸化され傷害された。自家蛍光量は、肉眼病変の形成に先行して増加し、蛍光物質はポルフィリン類であった。活性酸素消去物質の投与は、胃粘膜傷害と胃粘膜蛍光量の増加の両者を抑制した。
- 3) Helicobacter pylori 感染はスナネズミに表層性胃炎を惹起した。自家蛍光量は感染によって増加し、蛍光物質はポルフィリン類であった。

- 4) SEFASによって2)で認められたNSAID起因性自家蛍光量増加を測定することができた。
- 5) SEFASによって測定した結果、NSAID投与後にヒト胃粘膜自家蛍光量が有意に増加することが明らかとなった。この現象は活性酸素消去作用薬剤投与によって抑制された。
- 6) 光化学療法目的にてヘマトポルフィリン誘導体を投与された早期胃癌患者の粘膜蛍光をSEFASを用いて観察した結果、癌領域は高蛍光領域として診断することが可能であった。

#### (考察)

胃粘膜細胞は酸化ストレスによって自家蛍光量を増加する。この現象は活性酸素が関与し、臨床上重要であるNSAID起因性胃粘膜傷害とHelicobacter pylori感染性胃粘膜傷害の二病変においても認められた。活性酸素消去物質の前投与が、蛍光物質の発現をも抑制することから、自家蛍光量の増加には活性酸素による組織の過酸化が深く関与することが示唆された。また、独自に開発したリアルタイム蛍光内視鏡装置SEFASは上記の炎症性消化管病変を観察可能な装置であることが明らかとなり、臨床応用が可能であることが示された。また癌親和性蛍光物質の投与による癌領域の経内視鏡診断が可能であることも明らかとなった。

#### (結論)

蛍光観察によって胃粘膜病変を無侵襲に、敏感かつ客観的に診断することが可能である。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

胃粘膜傷害の臨床的蛍光診断法の確立を目的として、細胞レベルからはじまり、動物実験、内視鏡的蛍光測定装置の開発、臨床研究、と段階的に研究を進め、最終的に炎症性胃炎病変や胃癌の蛍光診断が可能とするレベルにまで研究が到達したことを高く評価する。今後、各種消化管疾患の臨床例を増やし、本検査法の評価を充分に行うことを望む。本検査法を特定の消化管粘膜病変の最も優れた診断法であるとして定着させることが可能か否かに本研究の真価がかかっているといえよう。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。