

第二次審査(論文公開審査)結果の要旨

Trypsin may be associated with duodenal eosinophils through the expression of PAR2 in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities

早期慢性膵炎と膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア患者における
PAR2 発現を介した十二指腸好酸球とトリプシンの関連性

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
大学院生 阿川 周平

PLoS ONE volume 17, number 10, 2022 掲載

DOI: 10.1371/journal.pone.0275341

早期慢性膵炎は膵癌の high-risk 群である慢性膵炎へ移行する疾患であり、症状が類似している膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシアとの鑑別が重要となる。機能性ディスぺプシア(Functional dyspepsia: FD)において十二指腸の炎症が病態に関連しており、Trypsin が PAR2 に作用し粘膜炎症に関連することも報告されている。これらをもとに早期慢性膵炎患者と膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア患者の十二指腸における Trypsin と PAR2 発現を介した occludin を始めとする tight junction protein および好酸球等の炎症細胞浸潤を比較検討し、病態解明を試みた。

2013年4月から2020年3月までに受診し、腹部エコー検査、腹部CT検査、上部内視鏡検査を行い、器質的疾患を除外し診断した膵酵素異常を伴う機能性ディスぺプシア(Functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities: FD-P)群54名と早期慢性膵炎(Early chronic pancreatitis: ECP)26名を登録した。それぞれの群に関して患者背景を聴取し、採血により5つの膵酵素(p-Amylase, Trypsin, Lipase, Phospholipase A2, Elastase-1)を測定した。各種症状を症状アンケートと Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)を用いて聴取し、脂肪摂取(脂肪分16%以上)による変化も聴取した。膵臓の微細な炎症は超音波内視鏡(Olympus EUS-UCT 260)で早期慢性膵炎診断基準に従い、7つの項目(蜂巢状エコー、分葉エコー、点状高エコー、索状高エコー、嚢胞、分枝膵管拡張、主膵管辺縁高エコー)で評価した。十二指腸液中の Trypsin を測定し、Trypsin の受容体である PAR2 の十二指腸粘膜における発現を real-time PCR で測定し、病理切片に対する染色で PAR2 および tight junction protein の発現を検討した。また ^{13}C を用いた呼気法で胃排出能を測定した。検査データは SPSS を用いて両側 t 検定、 χ^2 検定で統計学的に検討した。

FD-P 群と ECP 群の 2 群間の患者背景に有意差を認めず、腹部症状と胃排出能についても有意差を認めなかった。超音波内視鏡検査所見では蜂巢状エコー、点状高エコー、索状高エコー、主膵管辺縁高エコーに関して ECP 群で有意に多く認めた。十二指腸粘膜において tight junction protein の occludin は FD-P 群で有意に発現低下を認め、血中と十二指腸液中の Trypsin は有意な相関があり、好酸球数も相関を認めた。PAR2 はコントロール群である無症候性の膵酵素異常群と比較し FD-P 群と ECP 群で多く認め、免疫染色でも十二指腸粘膜表面に発現を確認した。

第二次審査では、①上腹部症状を訴え各種検査において異常がない場合には積極的に膵酵素の測定を行う必要があるか、②FD-P と ECP の超音波内視鏡検査で所見に差がみられないが組織所見での違いは、③PAR2 の免疫染色における粘膜下より内腔の絨毛側に発現しているがその解釈は、④十二指腸粘膜の透過性亢進の機序、⑤tight junction protein の障害と炎症との関連についての質問がなされたが、いずれも本研究から得られた知見や文献学的考察からの確かな回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の研究から、FD-P 群では occludin 低下による十二指腸粘膜における透過性亢進が炎症に寄与し腹部症状発現に関与している可能性があることを明らかとした。また real-time PCR にて FD-P 群と ECP 群において PAR2 が多く発現していることが確認でき、染色にて十二指腸粘膜表面と好酸球に発現を確認、さらに血中と十二指腸液中の Trypsin の相関もあることから、これら 2 群では Trypsin と PAR2 が関連することにより、occludin 低下を引き起こし炎症発現に関与している可能性が示唆された。しかし脱顆粒した好酸球との相関までは得ることはできず、PAR2 活性化以外に更なる因子が炎症発現には必要である可能性があり病態解明には更なる検討が必要であるが、今後の展開を期待できる研究成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。