

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	段 韶琪
論文担当者	主 査 小山 英則
	副 査 黒田 悦史
	副 査 八木 秀司
学位論文名	Eosinophil-associated microinflammation in the gastroduodenal tract contributes to gastric hypersensitivity in a rat model of early-life adversity (好酸球による胃十二指腸の微小炎症はラット新生仔期ストレスモデルの胃知覚過敏発症に寄与する)
論文審査の結果の要旨	
<p>機能性ディスペプシア患者では幼少時の強いストレスが、本疾患の発症と関連していること、十二指腸粘膜に好酸球を中心とする微小炎症が病態に重要な役割を果たしている可能性が示されている。申請者は母子分離ストレス負荷ラットを用いて、十二指腸の微小炎症と内臓知覚過敏との関連を検討した。</p> <p>生後 1-10 日目まで、1 日 2 時間の母子分離ストレスを Sprague Dawley ラットに連続的に負荷することにより、母子分離ラットを作成した。対照ラットと比較して母子分離ラットでは、7-8 週齢で、胃内バルーンによる胃伸展刺激時の僧帽筋の筋電図活動亢進(内臓痛過敏)、伸展刺激を加えた 2 分後の速やかな Th9、10 の脊髄におけるリン酸化 ERK1/2 陽性神経細胞増加、0.05%フェノールレッド溶液を用いた胃排出能遅延を認めた。組織学的解析により、母子分離ラットでは胃・十二指腸粘膜の構造変化は認めないにも関わらず、トリプターゼとメジャー塩基性タンパク質陽性好酸球数増加とその活性化 (CD11b 陽性)、および肥満細胞数増加を認め、微小炎症の存在が示された。デキサメタゾン 1 mg/kg を 3 日間連続で腹腔内投与による微小炎症抑制により、胃伸展刺激に対する胃知覚過敏が抑制された。</p> <p>本研究は、1. 生直後のストレスが胃十二指腸粘膜内での好酸球増加を主とする微小炎症を起こしこと、2. 胃・十二指腸の微小炎症と内臓知覚過敏が関連すること、を初めて明らかにした非常に重要な知見と考えられる。胃・十二指腸微小炎症と内臓痛過敏の因果関係、出生早期のストレスが消化管微小炎症を引き起こすメカニズムについては証明しきれてはいないが、生体ストレスの生活習慣病などの疾病発症・増悪における意義、メカニズム解明、及び治療標的を同定するための非常に新規性・独創性の高い研究成果であり、本研究の知見は学位授与に十分値すると判断した。</p>	