

最終講義抄録



顕微鏡下の世界に魅せられて

太田 浩良

信州大学学術研究院医学保健学域保健学系  
検査技術科学専攻生体情報検査学領域

## 太田 浩良 教授 略歴

### 【学歴】

- 1985年 3月 信州大学医学部医学科卒業  
1992年 3月 博士（医学）取得

### 【職歴】

- 1985年 5月 信州大学医学部附属病院中央検査部 医員  
1993年 4月 長野県立こども病院臨床検査科 医長  
1995年 4月 信州大学医学部附属病院中央検査部 助手  
1995年12月 米国ベイラー医科大学病理学・内科（Visiting Assistant Professor）  
1997年12月 信州大学医学部附属病院中央検査部 助手  
1998年 信州大学医学部附属病院中央検査部 委嘱講師  
2001年 4月 信州大学医療技術短期大学部教授（衛生技術学科）  
2002年 4月 信州大学医学部保健学科教授（検査技術科学専攻生体情報検査学）  
2007年 4月 信州大学大学院医学系研究科保健学専攻（修士課程）教授併任  
（検査技術科学分野2009年3月まで）  
2009年 4月 信州大学大学院医学系研究科保健学専攻（博士前期課程）（改称）教授併任  
（検査技術科学分野）  
同年 4月 信州大学大学院医学系研究科保健学専攻（博士後期課程）教授併任  
（医療生命科学分野2018年3月まで）  
2014年 4月 信州大学学術研究院医学保健学域保健学系（再編）教授  
（検査技術科学専攻生体情報検査学）  
2018年 4月 信州大学大学院医学系研究科保健学専攻（修士課程）（改称）教授併任  
（検査技術分野 病因・病態検査学領域）  
同年 4月 信州大学大学院総合医理工学研究科医学系専攻保健学分野（博士課程）  
（改組）教授併任（医療生命科学ユニット）  
2026年 3月 信州大学 定年退職

### 【所属学会】

日本病理学会（評議員），国際病理アカデミー，日本臨床細胞学会（評議員），日本組織細胞化学会，日本臨床検査医学会，日本臨床検査専門医会，日本ヘリコバクター学会（理事），日本消化器病学会，日本消化器内視鏡学会，日本実験潰瘍学会

### 【資格】

日本専門医機構認定病理専門医，日本病理学会認定病理専門医研修指導医，日本専門医機構認定臨床検査専門医，日本臨床検査医学会認定臨床検査管理医，日本臨床細胞学会認定細胞診専門医，日本臨床細胞学会認定教育研修指導医

### 【受賞】

- 1994年 5月 信州大学医学部 松医会賞  
2000年11月 日本病理学会 学術研究賞

# 顕微鏡下の世界に魅せられて

太田 浩良

信州大学学術研究院医学保健学域保健学系  
検査技術科学専攻生体情報検査学領域

## はじめに

医学部を卒業して以来40年、壺中の天にも似た顕微鏡下に広がる未知の世界に魅せられてきました。本日は、その魅力の一端をお伝えできれば幸いです。

診断・研究のなかで、折に触れて思い起こしてきた言葉があります。学生時代、中央検査部（現・臨床検査部）で実習した際、当時助教授であられた勝山努先生（後に臨床検査医学教授）からいただいた言葉で、今もなお私の指針となっております。その一つが「組織化学の目標は、世界で一番美しい証拠写真を撮ること」（写真は真実を語る確かな表現手段である）という言葉です。さらに、「組織化学は組織像を紐解く社会学である」、「組織化学的研究は流し台一つあればできる」（限られた環境でも独創的な視点で世界に発信できる）、「点の研究はやがて線となり、一連の成果へと広がる」（一つ一つの研究に真摯に取り組むこと）という言葉が、研究姿勢の礎となりました。

また、私が私淑する渡辺英伸教授（新潟大学）の「まずよく視て、考え、そしてまた視る。」という言葉も、深く心に刻んできました。組織像の解釈に矛盾がないか、組織像へ立ち戻って検証する姿勢の大切さを学びました。さらに、渡辺先生と下田忠和先生（静岡がんセンター）の肉眼所見・内視鏡所見を重んじる姿勢は、組織像に偏り「木をみて森をみず」とならぬための戒めとして胸に刻んできました。

## 1 組織化学との出会い

医学科4年の夏期休暇中に、勝山先生のもとで中央検査部病理検査室にて実習の機会をいただきました。透明な Schiff 試薬が赤紫色に発色することを知らず、ズボンと検査室の床を紅に染めてしまい、床磨きに冷や汗を流すという“洗礼”を受けました。この実習では、HID-AB 染色、GOS 反応、Schiff 反応変法、レクチン染色など、当時導入されたばかりの糖鎖組織化学の技法に初めて触れ、貴重な財産となりました。

このとき、胃粘液細胞が酸性基を持たない中性ムチ

ンを分泌する唯一の細胞であることを学びましたが、その理由はわかりませんでした<sup>1)</sup>。それ以来、「なぜ胃ムチンだけが中性なのか」という問いは長く心に残りました。定年を迎える頃、別テーマとして進めていた大腸鋸歯状病変の付着粘液の解析を通じて、その答えにたどり着くことができました<sup>2)</sup>。この研究が、期せずして現役最後の原著論文となりました。

## 2 胃粘液ゲル層を可視化する：組織化学的解析の事始め

中央検査部に入職後、胃粘膜表面を覆う粘液ゲル層の組織化学的解析に着手したことが、私の胃粘液研究の出発点となりました。粘液は分泌されて初めて機能する。その機能層としてのゲル層を可視化せよ、という課題でした。消化管病理では「粘液を洗い流す」ことが基本ですが、私の研究では逆に粘液を保持する必要がありました。固定液を模索し、酢酸を含むカルノア液に行き着くまで数か月を要しました。カルノア液中でゲル層が白濁し、瞬時に固定される像を初めて見たときの感動は、今も鮮明に残っています。

その後、勝山先生が開発された GOS 反応（胃表層粘液ムチンが桃色）を改良し、呈色試薬を Thionine-Schiff に置き換えた GOTS 反応（青色）と ConA パラドックス染色（PCS、腺粘液細胞ムチンが褐色）を組み合わせた二重染色を試みました。試薬調整の際、活性炭の添加を失念したことが思いがけない幸運（serendipity）となり、呈色が安定化しました。こうして GOTS-PCS 染色が完成し、胃粘液ゲル層の構築を鮮明に可視化できました。結果として、従来の予想に反し、青色の表層ムチン層と褐色の腺ムチン層が層状に重なり合う構造が確認されました<sup>3)4)</sup>。

さらに、抗原性を保持する固定液を考案し、粘液ゲル層内のペプチド局在を解析した結果、TFF1（表層粘液細胞由来）は表層ムチン層に、TFF2（腺粘液細胞由来）は腺ムチン層に一致して局在することが明らかになりました<sup>5)</sup>。その後、他の研究者により、TFF1 が胃粘液ゲル層内での *H. pylori* の分布に関与するこ

と<sup>6)</sup>, TFF2がレクチン機能を介して腺ムチン層の形成に寄与すること<sup>7)</sup>が報告され, 私たちの観察結果を分子レベルで裏づける知見となりました。TFFの免疫組織化学的解析が難航した際, 堀田恭子教授(北里大学)から「面白いテーマだから, ぜひ進めてみたら」と温かい励ましをいただきました。その一言に宿る“言霊”の力に, 今も深く感謝しています。

粘液ゲル層固定法は大腸粘膜にも応用され, 第二内科の松尾恭介先生が外層と内層の二層構造を確認し, 腸内細菌が外層にとどまることを報告しました<sup>8)</sup>。この知見は免疫学の成書にも引用されています。

### 3 粘液組織化学が導いた胃ムチン抗体の開発

GOTS-PCS染色により示された胃粘液ゲル層におけるムチン分布と胃粘膜における粘液細胞の分布に着目して, 胃粘膜浅層と深層を分別採取することにより, 堀田先生のグループが胃ムチンに対する一連の抗体を開発されました<sup>9)10)</sup>。私は免疫組織化学的検証を担当し, 腺粘液細胞ムチンに特異的な抗体として, HIK1083抗体をはじめとする複数の抗体に巡り合いました<sup>11)12)</sup>。

こうして得られたGOTS-PCS染色とHIK1083抗体はその後, 実験糜爛・潰瘍動物モデル(丸山和敏先生)<sup>13)</sup>, 腺粘液細胞化生における幽門腺粘膜分化(松澤賢治先生)<sup>14)</sup>, 胃癌の類器官分化(藤森芳史先生)<sup>15)</sup>, さらに胃型肺癌(本田孝行先生)<sup>16)</sup>や子宮頸部胃型腺系病変(石井恵子先生)<sup>17)18)</sup>の解析などに応用されました。

### 4 粘液が拓いた *H. pylori* 研究への旅

*H. pylori* 研究に取り組む契機は, 同分野の先駆者であるBaylor医科大学のGenta教授・Graham教授のもとへの留学でした。組織細胞化学会でのご縁から, 勝山先生のご紹介でGenta教授の信州大学訪問をご案内する機会を得ました。応対の際に提示した消化管組織化学標本に関心を寄せていただいたことが, 留学につながりました。粘液組織化学が導いてくれたご縁です。留学中に報告した腸上皮化生と*H. pylori*の局在に関する研究は*Human Pathology*誌の表紙を飾る形で掲載され<sup>19)</sup>, 帰国後も同研究室の先生方から長くご指導ご厚誼を賜りました。

信州大学では, 粘液ゲル固定胃組織を用いた独自の研究により, 胃粘液ゲル層内での*H. pylori*の分布が明らかにされました<sup>20)</sup>。第二内科の松澤賢治先生, 清水俊樹先生, 赤松泰次先生らは, 胃表層ムチン層で

分布密度が高く, 腺ムチン層では低いことを見出しました。臨床検査部の日高恵以子氏が電子顕微鏡解析でこれを裏づけ, その成果は*Gut*誌の表紙に掲載されました<sup>21)</sup>。前者は表層ムチンに結合しているTFF1への*H. pylori*の接着が関与するとされ<sup>6)</sup>, 後者は腺ムチンに*H. pylori*発育抑制作用があることが中山淳教授のグループが報告されています<sup>22)</sup>。

*H. pylori*の動物感染モデル研究では, 旧第一外科の杉山敦准教授らが, 愛知県がんセンター立松正衛先生との共同で, スナネズミを用いた胃発がんモデルを報告しました<sup>23)</sup>。その後の一連の研究に加わり, 私は組織像の解析を担当しました<sup>24)</sup>。炎症性サイトカインの解析では, 臨床検査部の山内一由技師長(現・信大保健学科教授)の助力を得ました。感染スナネズミモデルでは, 慢性活動性胃炎から腺癌に至るまでの病変が再現され, その解析を通じて, 私自身もヒト胃粘膜病変への理解を深めることができました。さらに, マウスモデルによる*H. pylori*病原因子解析(*Nature Genetics*誌掲載)<sup>25)</sup>にも参画させていただき, 分子レベルの解析が主軸となる研究の中で病理学的視点から貢献できたことを嬉しく感じました。

### 5 その先へ: Non-*H. pylori Helicobacter* (NHPH) 研究の展開

NHPH研究は, 第二内科の松澤先生, 沖山洋子先生らが着手された研究への参画から始まりました(*Pathology International*誌の表紙に掲載)<sup>26)</sup>。その後, 県内関連施設の協力により複数の菌株を収集し, 培養が困難なため, 臨床検査部の堀内一樹氏, 根岸達哉氏, 松本竹久氏(現・信大保健学科教授)らが約20年間にわたりマウスで継代維持を行ってきました。近年, 培養法の確立により, 松本先生を中心に継代株の培養が進められています。

また, 旧第一外科の鈴木彰先生らとNHPH感染マウスモデルを作成し, 分子病理学的小林基弘先生(現・福井大学教授), 臨床検査部の松田和之副技師長(現・信大保健学科教授)らの協力により, 慢性胃炎から胃MALTリンパ腫発症に至る病理学的過程を報告しました<sup>27)</sup>。

さらに, 信州大学で継代されてきた*H. suis*(NHPHの代表的菌種)は日本代表株として国際共同研究に提供されました。この研究により, ヒトに感染する*H. suis*は, サル由来株がブタへの宿主転換を経て進化した系統であることが示されました<sup>28)</sup>。加えて, 日本へ

リコバクター学会 NHPH 研究部会では、血清診断法の開発<sup>29)</sup>や疫学調査<sup>30)</sup>に参画させていただきました。このように、*H. pylori* と NHPH 双方について、ヒト組織と動物感染モデルの両面から胃粘膜病変を解析できたことは、*Helicobacter* 感染の理解を深めるうえで貴重な経験となりました。

## 6 腫瘍病理へ：細胞系列から読み解く 上皮性腫瘍における胃・腸型形質

私の研究のもう一つの柱は、上皮性腫瘍を細胞系列の観点から類型化し、組織像の理解と診断・治療に応用することです。特に、胃以外の臓器に発生する胃・腸型形質を示す腫瘍に注目してきました。

『胃—その形態と機能』の分担執筆の際に行った皮膚・消化管・呼吸器上皮の系統発生や胃粘膜の個体発生過程の検討は、正常上皮や化生・腫瘍病変の理解に役立ちました。生物は進化の過程で、限られた粘液細胞を巧みに使い分けています。例えば、魚類の皮膚上皮は重層円柱上皮で構成されており、ヒト結膜や直腸移行帯の上皮構造の原型と理解できます(旧第一外科・村中太先生との共同研究)<sup>31)</sup>。また、胃粘膜・気管粘膜・子宮頸管粘膜の粘液細胞は形態が類似し、共通して粘液コア蛋白 MUC5AC を発現することは、系統発生的な連続性によって説明できます。一方、子宮頸管粘液細胞は胃粘液細胞と同じく、MUC5AC と MUC6 を発現しますが、胃粘液細胞に特有の TFF1 と TFF2 は発現しません<sup>32)</sup>。この特性を利用し、TFF1 と TFF2 免疫染色によって子宮頸管に発生する幽門腺粘膜化生 (LEGH) を診断する方法を報告しました<sup>32)</sup>。さらに海外で入手困難な HIK1083 抗体の代替として、TFF2 抗体の有用性を示しました<sup>33)</sup>。

細胞系列に基づく上皮性腫瘍の解析にあたっては、胃・腸上皮の汎用マーカーに加え、臓器固有上皮の汎用マーカーを併用することを重視してきました。特に、CLDN18 (胃上皮汎用マーカー) と CDH17 (腸上皮汎用マーカー) は分子標的治療の候補としても注目されており、その発現解析は治療選択への応用が期待されます。

子宮頸部腺系病変では、臨床検査部の浅香志保先生(現・長野県立こども病院)を中心に、CLDN18, CDH17, PAX8 (ミューラー管上皮汎用マーカー) を用いて、上皮内腺癌および浸潤癌を「胃型」「腸型」「胃・腸型」「ミューラー管型」に類型化しました。この成果は *Virchows Archives* 誌の表紙に掲載され、病理

診断に応用されています<sup>34)35)</sup>。

炎症性腸疾患関連腸腫瘍の解析では、臨床検査部の岩谷舞先生のトロント・マウントサイナイ病院への留学を契機に共同研究の機会が得られ、SATB2 (腸上皮汎用マーカー)、CLDN18, CDH17 に着目しました。指導者の Riddell 先生が、私のヒューストン留学時代の同僚 Hala 先生のご夫君であったことにも、不思議なご縁を感じました。岩谷先生らは SATB2 の発現低下の意義に注目し、細胞生物学的視点から研究を深化させ、*Modern Pathology* 誌に報告し、その後も一連の研究を展開されています<sup>36)37)</sup>。

膵 NET においては、CDH17 と CLDN18 の発現を見出すことができました<sup>38)</sup>。CDH17 は消化管 NET の分子標的候補として注目されており、膵 NET も治療対象となり得ることが示されました。この研究は、修士課程の前田香穂子さんが精力的に進めてくれました。

細胞系列解析の締めくくりとして胆道系腫瘍に取り組みました。データベース解析から胆管上皮特異的硫酸基転移酵素を見出し、CLDN18, CDH17 に GPA33 (腸上皮汎用マーカー) を加えて、BiIN の類型化を行いました。本研究は修士課程の田邊平和さんが中心となり、胆道病理に精通した臨床検査医学上原剛准教授のご協力を得て進められました。解析の結果、BiIN の段階で既に「胃型」「腸型」「胃腸型」「胆管上皮型」が存在し、胆道系腫瘍の悪性度評価マーカーの意義が細胞系列によって異なることなど、診断上の重要な示唆が得られました<sup>39)</sup>。

## 7 なぜ胃ムチンは中性なのか：学生時代の 問いを振り返って

学生時代、粘液組織化学に触れた際に「なぜ胃ムチンは中性ムチンなのか」という問いが心に残りました。その問いは長く私の中に留まり続け、思いがけず、現役最後の研究となった大腸鋸状病変 (SSL) にみられる粘液付着の解析を通じて、その答えに近づくことができました<sup>2)</sup>。

この研究の端緒は、下田先生による「SSL にみられる粘液付着はムチンの粘稠度亢進が関与しているのではないか」とのご指摘でした。内視鏡像でその特徴を認識していなかった私にとって、大きな示唆となり、嚢胞性線維症における、重炭酸イオン ( $\text{HCO}_3^-$ ) トランスポーター CFTR の機能低下による粘液粘稠化現象を想起しました<sup>40)</sup>。

そこで私は、酸性ムチンのゲル化における  $\text{HCO}_3^-$

の役割に注目しました。酸性ムチンは陰性に帯電し、細胞内では  $\text{Ca}^{2+} \cdot \text{H}^{+}$  で電荷が中和・凝縮されていますが、分泌後に  $\text{HCO}_3^{-}$  がこれらイオンを除去することで、負電荷同士の反発により伸展し、粘液ゲルを形成します<sup>40)</sup>。SSLを解析したところ、酸性ムチン (HID-AB陽性) の分泌と  $\text{HCO}_3^{-}$  トランスポーター (SLC26A3, CFTR) の発現低下が確認されました。SSLにみられる粘液付着や陰窩拡張は、酸性ムチンのゲル化不全による粘稠度亢進によって説明されます<sup>2)</sup>。

視点を胃に転じると、胃内は  $\text{H}^{+}$  に富み、 $\text{HCO}_3^{-}$  が中和に消費される環境です。したがって、胃粘液細胞が陰性に帯電した酸性ムチンを分泌しても、 $\text{HCO}_3^{-}$  によるゲル化は十分に起こらず、粘膜防御機構としての粘液ゲル層の維持は困難です。すなわち、胃ムチンが酸性基を持たない中性ムチンであることは、生理学

的必然性があると考えられます。この結論が、学生時代に抱いた素朴な疑問への私なりのひとつの答えです。

## 8 おわりに

振り返れば、点として始まった研究が互いに結び付き、胃粘液層の解析から *H. pylori*, NHPH, さらには腫瘍病理へと展開してまいりました。顕微鏡下に広がる組織像の多様性に魅せられ、その謎を解き明かすことに夢中になった日々であったように思います。そして、この道りは決して私一人で歩んできたものではございません。ご指導を賜りました恩師の先生方、先輩諸氏、共に研究に励んだ医師・臨床検査技師・大学院生・卒業研究生の皆様、ご協力くださったすべての皆様、そして長きにわたり支えてくれた家族に、心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) 太田浩良, 都築重利, 勝山 努, 塚原正典. 消化管粘膜の産生する粘液. 医学のあゆみ 126 : 434-435, 1984
- 2) Ota H, Suzuki M, Tanabe H, Kusama Y, Seki A, Hara E, Uehara T. Impaired Bicarbonate Transport via SLC26A3 and CFTR Downregulation Promotes Mucous Cap Formation in Sessile Serrated Lesions. *Dig Dis Sci*, 2025
- 3) Ota H, Katsuyama T, Ishii K, Nakayama J, Shiozawa T, Tsukahara Y. A dual staining method for identifying mucins of different gastric epithelial mucous cells. *Histochem J* 23 : 22-28, 1991
- 4) Ota H, Katsuyama T. Alternating laminated array of two types of mucin in the human gastric surface mucous layer. *Histochem J* 24 : 86-92, 1992
- 5) Ota H, Hayama M, Momose M, El-Zimaity HM, Matsuda K, Sano K, Maruta F, Okumura N, Katsuyama T. Co-localization of TFF2 with gland mucous cell mucin in gastric mucous cells and in extracellular mucous gel adherent to normal and damaged gastric mucosa. *Histochem Cell Biol* 126 : 617-625, 2006
- 6) Clyne M, May FEB. The Interaction of *Helicobacter pylori* with TFF1 and Its Role in Mediating the Tropism of the Bacteria Within the Stomach. *Int J Mol Sci* 20 : 4400, 2019
- 7) Hoffmann W. TFF2, a MUC6-binding lectin stabilizing the gastric mucus barrier and more (Review). *Int J Oncol* 47 : 806-816, 2015
- 8) Matsuo K, Ota H, Akamatsu T, Sugiyama A, Katsuyama T. Histochemistry of the surface mucous gel layer of the human colon. *Gut* 40 : 782-789, 1997
- 9) Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, Ota H, Katsuyama T, Hotta K. Establishment of monoclonal antibodies against carbohydrate moiety of gastric mucins distributed in the different sites and layers of rat gastric mucosa. *Glycoconj J* 13 : 857-864, 1996
- 10) Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, Urata T, Ota H, Katsuyama T, Hotta K. Peripheral alpha-linked N-acetylglucosamine on the carbohydrate moiety of mucin derived from mammalian gastric gland mucous cells: epitope recognized by a newly characterized monoclonal antibody. *Biochem J* 318 ( Pt 2) : 409-416, 1996
- 11) Ota H, Nakayama J, Momose M, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K, Katsuyama T. New monoclonal antibodies against gastric gland mucous cell-type mucins: a comparative immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 110 : 113-119, 1998
- 12) Ota H, Hayama M, Nakayama J, Hidaka H, Honda T, Ishii K, Fukushima M, Uehara T, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K, Katsuyama T. Cell lineage specificity of newly raised monoclonal antibodies against gastric mucins in normal,

- metaplastic, and neoplastic human tissues and their application to pathology diagnosis. *Am J Clin Pathol* 115:69-79, 2001
- 13) 丸山和敏. 実験的急性胃粘膜病変の修復過程における restitution と mucoid cap に関する研究. 信州医学雑誌 43 : 37-52, 1995
  - 14) Matsuzawa K, Akamatsu T, Katsuyama T. Mucin histochemistry of pancreatic duct cell carcinoma, with special reference to organoid differentiation simulating gastric pyloric mucosa. *Hum Pathol* 23 : 925-933, 1992
  - 15) Fujimori Y, Akamatsu T, Ota H, Katsuyama T. Proliferative markers in gastric carcinoma and organoid differentiation. *Hum Pathol* 26 : 725-734, 1995
  - 16) Honda T, Ota H, Ishii K, Nakamura N, Kubo K, Katsuyama T. Mucinous bronchioloalveolar carcinoma with organoid differentiation simulating the pyloric mucosa of the stomach : clinicopathologic, histochemical, and immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 109 : 423-430, 1998
  - 17) Ishii K, Katsuyama T, Ota H, Watanabe T, Matsuyama I, Tsuchiya S, Shiozawa T, Toki T. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer Cytopathol* 87 : 245-253, 1999
  - 18) Ishii K, Ota H, Katsuyama T. Lobular endocervical glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia ? *Am J Surg Pathol* 24 : 325 ; author reply 325-326, 2000
  - 19) Ota H, Katsuyama T, Nakajima S, El-Zimaity H, Kim JG, Graham DY, Genta RM. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori* : a hybrid epithelium with both gastric and intestinal features. *Hum Pathol* 29 : 846-850, 1998
  - 20) Shimizu T, Akamatsu T, Sugiyama A, Ota H, Katsuyama T. *Helicobacter pylori* and the surface mucous gel layer of the human stomach. *Helicobacter* 1 : 207-218, 1996
  - 21) Hidaka E, Ota H, Hidaka H, Hayama M, Matsuzawa K, Akamatsu T, Nakayama J, Katsuyama T. *Helicobacter pylori* and two ultrastructurally distinct layers of gastric mucous cell mucins in the surface mucous gel layer. *Gut* 49 : 474-480, 2001
  - 22) Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M, Sakura K, Kasama S, Fukuda MN, Fukuda M, Katsuyama T, Nakayama J. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 305 : 1003-1006, 2004
  - 23) Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, Shimizu N, Tatematsu M. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 58 : 2067-2069, 1998
  - 24) Ikeno T, Ota H, Sugiyama A, Ishida K, Katsuyama T, Genta RM, Kawasaki S. *Helicobacter pylori*-induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia, and gastric ulcer in Mongolian gerbils. *Am J Pathol* 154 : 951-960, 1999
  - 25) Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, Shintani T, Wada A, Aoyama N, Hirayama T, Fukamachi H, Noda M. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet* 33 : 375-381, 2003
  - 26) Okiyama Y, Matsuzawa K, Hidaka E, Sano K, Akamatsu T, Ota H. *Helicobacter heilmannii* infection : clinical, endoscopic and histopathological features in Japanese patients. *Pathol Int* 55 : 398-404, 2005
  - 27) Suzuki A, Kobayashi M, Matsuda K, Matsumoto T, Kawakubo M, Kumazawa S, Koide N, Miyagawa S, Ota H. Induction of high endothelial venule-like vessels expressing GlcNAc6ST-1-mediated L-selectin ligand carbohydrate and mucosal addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) in a mouse model of "Candidatus *Helicobacter heilmannii*"-induced gastritis and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Helicobacter* 15 : 538-548, 2010
  - 28) Flahou B, Rossi M, Bakker J, Langermans JA, Heuvelman E, Solnick JV, Martin ME, O'Rourke J, Ngoan LD, Hoa NX, Nakamura M, Overby A, Matsui H, Ota H, Matsumoto T, Foss DL, Kopta LA, Omotosho O, Franciosini MP, Casagrande Proietti P, Guo A, Liu H, Borilova G, Bracarense AP, Linden SK, De Bruyckere S, Zhang G, De Witte C, Smet A, Pasmans F, Ducatelle R, Corander J, Haesebrouck F. Evidence for a primate origin of zoonotic *Helicobacter suis* colonizing domesticated pigs. *ISME J* 12 : 77-86, 2018

- 29) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections. *iScience* 26 : 106522, 2023
  - 30) Tokunaga K, Rimbara E, Tsukadaira T, Mabe K, Yahara K, Suzuki H, Shimoyama T, Sugimoto M, Okimoto T, Matsui H, Suzuki M, Shibayama K, Ota H, Murakami K, Kato M. Prospective Multicenter Surveillance of Non-*H. pylori* *Helicobacter* Infections during Medical Checkups, Japan. *Emerg Infect Dis* 31 : 1121-1130, 2025
  - 31) Muranaka F, Nakajima T, Iwaya M, Ishii K, Higuchi K, Ogiwara N, Miyagawa S, Ota H. A Comparative Immunohistochemical Study of Anal Canal Epithelium in Humans and Swine, Focusing on the Anal Transitional Zone Epithelium and the Anal Glands. *Anat Rec (Hoboken)* 301 : 796-805, 2018
  - 32) Ota H, Harada O, Uehara T, Hayama M, Ishii K. Aberrant expression of TFF1, TFF2, and PDX1 and their diagnostic value in lobular endocervical glandular hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 135 : 253-261, 2011
  - 33) Asaka S, Nakajima T, Momose M, Miyamoto T, Uehara T, Ota H. Trefoil factor family 2 protein : a potential immunohistochemical marker for aiding diagnosis of lobular endocervical glandular hyperplasia and gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. *Virchows Arch* 474 : 79-86, 2019
  - 34) Asaka S, Nakajima T, Kugo K, Kashiwagi R, Yazaki N, Miyamoto T, Uehara T, Ota H. Immunophenotype analysis using CLDN18, CDH17, and PAX8 for the subcategorization of endocervical adenocarcinomas in situ : gastric-type, intestinal-type, gastrointestinal-type, and Mullerian-type. *Virchows Arch* 476 : 499-510, 2020
  - 35) Asaka S, Nakajima T, Ida K, Asaka R, Kobayashi C, Ito M, Miyamoto T, Uehara T, Ota H. Clinicopathological and prognostic significance of immunophenotypic characterization of endocervical adenocarcinoma using CLDN18, CDH17, and PAX8 in association with HPV status. *Virchows Arch* 480 : 269-280, 2022
  - 36) Iwaya M, Ota H, Tateishi Y, Nakajima T, Riddell R, Conner JR. Colitis-associated colorectal adenocarcinomas are frequently associated with non-intestinal mucin profiles and loss of SATB2 expression. *Mod Pathol* 32 : 884-892, 2019
  - 37) Iwaya M, Hayashi H, Nakajima T, Matsuda K, Kinugawa Y, Tobe Y, Tateishi Y, Iwaya Y, Uehara T, Ota H. Colitis-associated colorectal adenocarcinomas frequently express claudin 18 isoform 2 : implications for claudin 18.2 monoclonal antibody therapy. *Histopathology* 79 : 227-237, 2021
  - 38) Maeda K, Uehara T, Hosoda W, Kuraishi Y, Ota H. Expression profiles of cadherin 17 and claudin 18.2 in comparison with peptide hormonal expression in pancreatic neuroendocrine tumours : Implications for targeted immunotherapy. *Pathol Res Pract* 262 : 155537, 2024
  - 39) Tanabe H, Uehara T, Ota H. Cell lineage-specific immunohistochemical markers in biliary intraepithelial neoplasia : Implications for subclassification and grading. *Pathol Res Pract* 269 : 155896, 2025
  - 40) Quinton PM. Role of epithelial HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport in mucin secretion : lessons from cystic fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 299 : C1222-1233, 2010
-