

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 備後充博

本研究は培養細胞を用いた *in vitro* 実験系により、ピロリ菌感染による慢性炎症を基盤とした胃がん発症メカニズムの一端の解明を目指した。特に、ピロリ菌がんタンパク質 CagA と IL-6 の協調的な細胞異常増殖の解明に迫った。具体的には以下の新規の知見を明らかにした。

1. ピロリ菌 CagA が炎症応答に深く関与するシグナル伝達経路である Jak/Stat3 シグナル経路の活性化を促すことを示した。また、この活性を担う CagA 分子内領域として C 末端側を構成する EPIYA 領域が必要かつ十分であることを明らかにした。さらに EPIYA 領域のチロシンリン酸化とは無関係に Jak/Stat3 シグナル経路の活性化が誘導されることも明らかにした。
2. CagA は EPIYA 領域内に存在する CM 配列を介して、上皮細胞極性制御に関わるセリンスレオニンキナーゼ Par1b のキナーゼ活性を阻害し、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子である p21Cip1 を誘導することを明らかにした。また CagA 陽性細胞で観察される p21Cip1 の誘導は微小管形成に影響が与えられることによる現象であることが示唆された。
3. 早期細胞老化現象で誘導される p21Cip1 の発現を抑制することにより、CagA と IL-6 は協調して細胞増殖を促すことを明らかにした。よって p21Cip1 が機能しない状況下では、CagA と IL-6 は相乗的に宿主細胞をがん化に導くことが示唆された。ゆえに CagA 陽性ピロリ菌感染細胞内における p21Cip1 の機能低下・機能阻止が CagA による胃がん発症の起始イベントになることが推察された。
4. CagA 陽性細胞を長期間培養することで、IL-6 を始めとした炎症性サイトカインの mRNA レベルが増加するだけでなく、Stat3 のリン酸化レベルも

上昇することが明らかになった。**Jak-Stat3** 経路は **CagA** の長期発現によって活性化されることが示された。

以上、本論文では、*cagA* 陽性ピロリ菌感染による **IL-6** が誘導する慢性炎症を念頭に置いた **CagA** の発がん促進機構の解明を行った。本論文で明らかになった知見は、慢性胃炎を基盤とした **CagA** による発がん機構の理解を深化させるものであり、ピロリ菌感染による慢性炎症を基盤とした胃がん発症メカニズムの理解に貢献をなすものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。