

審査の結果の要旨

氏名 坪井 真代

本研究は第一章では、ヒトの A 型胃炎と *Helicobacter Pylori* 胃炎での臨床像、胃内細菌叢、累積発癌率を検討するために、解析を試みている。第二章では、新規腸上皮化生マウスモデルを用いて胃炎と腸上皮化生の病態を比較し、各胃炎マウスモデルの特徴を免疫染色、RNAsequence、CyTOF で比較することで胃炎の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. A 型胃炎患者は *H.pylori* 胃炎患者と比較して、甲状腺疾患の合併が多く、血液ガストリン値が高値であった。
2. 胃内細菌叢は両群間で有意に異なっていた。A 型胃炎ではリード数と OTU 数が *H.pylori* 胃炎と比べて高値であった。*Streptococcus*、*Veillonella*、*Prevotella* は A 型胃炎において genus レベルで最もリード数が多い菌種であった。*Streptococcus*、*Haemophilus*、*Selenomonas*、*Granulicatella* は A 型胃炎のみで同定された。
3. 両群間で病理組織学的所見や累積胃癌発生率に統計学的な有意差は認められなかった。
4. 病理組織学的評価を用いて、組織学的には急性胃炎、慢性胃炎、腸上皮化生を含む胃炎の 3 つは異なる特徴をもつことが示された。壁細胞・主細胞の消失を伴う胃粘膜萎縮と TFF2 陽性の SPEM の発生は急性胃炎と慢性胃炎の両方で認められるが、同じ SPEM でも、慢性胃炎のみで alcian blue 染色が陽性となった。
5. 腸管やヒト胃腸上皮化生で杯細胞が上皮に存在することに注目し、TFF1 陽性の腺管上皮細胞に LSL-CDX2 を発現させることで腸上皮化生を来す *Tff1-Cre*; LSL-*Cdx2* マウスを作製した。このマウスでは CDX2 は胃全体に発現するが、MUC2 陽性の腸上皮化生は前庭部にのみ生じた。*Tff1-Cre*; LSL-*Cdx2* マウスにさらに変異型 *Kras* 発現を加えると、体部にまで MUC2 陽性の腸上皮化生が進展し、RNAsequence 解析で最も腸に近似した遺伝子発現パターンを示した。また、*Lgr5* 発現に細胞に LSL-CDX2 を発現させることで腸上皮化生を来す *Lgr5-CreERT*; LSL-*Cdx2* マウスを作製し、*Lgr5* の発現依存性に CDX2 の発現と、前庭部に MUC2 陽性の腸上皮化生を生じた。腸上皮化生は少なくとも、前庭部においては幹細胞を起源として発生するが、CDX2 の発現のみでは、直接的な細胞増殖作用や発癌は引き起こさないことが新たにわかった。
6. CyTOF 解析では *H. pylori* 感染モデルに類似して、IL1 $\beta$  モデルにおいて獲得免疫応答が活性化していることが示された。B 細胞が粘膜保護的に働いていることが示唆された。

以上、本論文は A 型胃炎と *Helicobacter Pylori* 胃炎での臨床像を比較し、初めて胃内細菌叢、累積発癌率を検討した。未だ明らかでない点の多い A 型胃炎の病態解明に貢献をなすと考えられる。また、新規に作製した胃腸上皮化生マウスモデルは、胃癌の解明への一助となる。さらに、既存のマウスモデルを比較することで、胃炎において獲得免疫応答が炎症に対する防御的働きを担っていることを示唆した。

よって本論文は博士、(医学) の学位請求論文として合格と認められる。