

審査の結果の要旨

氏名 芹澤 多佳子

本研究はヒトの *cagPAI* 陽性 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染胃炎からの、萎縮性胃炎や腸上皮化生、胃癌発生の機序を解明するため、臨床分離株等を用いた East Asian type の *cagA* 陽性の *H. pylori* 感染マウスモデルの樹立と、*cagPAI* 陽性 *H. pylori* 感染マウスにおける胃炎発生の機序の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. East Asian type の *cagA* 陽性の *H. pylori* 臨床分離株のマウス感染モデルを樹立した。これらの臨床分離株のうち *cagPAI* が機能している *MACS3*~*MACS5*、*cagPAI* 陰性の *MACS6* の 4 株と、Western type の *cagA* 陽性で *cagPAI* が機能している *PMSS1* 株、*cagPAI* が機能していない *SSI* 株を 6 週齢の雄の C57BL/6 マウスに感染させ、12 週後に比較検討を行った。その結果、菌株間でマウス胃粘膜への生着菌量には有意差は認められなかったが、*PMSS1* 株感染マウスで最も強い胃炎を認めた。一方 *MACS3*~*MACS5* 感染マウスでは *cagPAI* が機能しているにも関わらず胃炎は軽度であり、*H. pylori* 感染胃炎の発症には菌の病原因子である *cagPAI* 以外の因子も深く関与している可能性が示唆された。
2. 樹立した臨床分離株は *H. pylori* 感染胃炎のマウスモデルとしては適さなかったため、*PMSS1* 株感染マウスを用いて胃粘膜でみられる経時的な変化について検討した。胃体部の病理組織像では、慢性炎症、粘膜萎縮、化生性変化、過形成が認められ、経時的に増悪したが、慢性炎症と粘膜萎縮は 24 週、化生性変化と過形成は 48 週以降は増悪は認められなかった。また、*H. pylori* 感染マウスの胃粘膜では、サイトカインの IL-1 β 、TNF- α の mRNA が経時的に増加した。細胞増殖マーカー PCNA、Ki67、化生性変化のマーカーであるアルシアンブルー染色、TFF2 の免疫染色では、*H. pylori* 感染によって時間経過とともに、腺管全体へと発現領域の拡大を認めた。
3. 正常胃腺管の維持や発癌に幹細胞が関与していることが示唆されているが、慢性胃炎や腸上皮化生との関係はあまり知られていないため、*H. pylori* 感染マウスの胃粘膜における幹細胞マーカーの発現について検討した。癌の幹細胞マーカーと推測される CD44、DCAMKL-1、SOX9 について免疫染色を行った結果、*H. pylori* 感染によってこれらのマーカーの発現が増加したが、特に SOX9 の発現増加パターンは化生性変化の発現増加パターンとほぼ一致していた。よって、SOX9 発現が化生性変化に関与している可能性が示唆された。
4. *H. pylori* 感染マウスの胃粘膜では IL-1 β mRNA、蛋白が共に増加していたため、*PMSS1* 株感染 IL-1R KO マウスを用いて *H. pylori* 感染胃炎における IL-1 シグナルについて感染 12 週後で wild type マウスと比較検討した。その結果、生着菌量には有意差は認められなかったが、病理組織像を比較すると IL-1R KO マウスの方が wild type マウスより胃炎は軽度であった。アルシアンブルー染色、TFF2 の免疫染色を行うと、どちらも IL-1R KO マウスでは wild type マウスより発現が低下していた。幹細胞マーカーの免疫染色を行った結果、CD44、DCAMKL-1 の発現が IL-1R KO

マウスで低下している印象であったが、**wild type** マウスと統計学的有意差は認められなかった。しかし、**SOX9** の発現は **IL-1R KO** マウスで **wild type** マウスよりも有意に低下していた。以上より **IL-1** シグナルが **SOX9** の発現に関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は *cagPAI* 陽性 *H. pylori* 感染マウスでは幹細胞マーカー **SOX9** の発現が化生性変化に関与している可能性を明らかにした。さらに **IL-1** シグナルが炎症及び **SOX9** 発現を制御している可能性も示唆された。本研究は、*H. pylori* 感染による胃癌発生の一機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。