

# 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 FAUSTINO C. ICATLO, Jr.

現在、*Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染症は胃潰瘍の原因であり、また胃癌の危険性も高いことが認識されており、現代社会において最も感染者の多い感染症であると考えられている。しかし、現在実施されている本菌の除菌療法では、複数の抗生剤を併用しても完全なものであるとは言えない。本菌が粘液層中の酸性領域に好んで生息することから、菌体外膜上の接着因子は酸性領域において機能する可能性があると考えられる。しかしながら、本菌の定着において作用する接着因子およびその受容体、そしてそのメカニズムはほとんど解明されていない。これらのメカニズムの解明は極めて興味深いものである。それは抗生剤の長期投与による薬剤耐性という最高のリスクを回避するアプローチを提供してくれるからである。そのために、本研究は本菌の接着因子とその受容体の関連を解明することに重点を置いた。

まずはじめに、硫酸化セルロファインアフィニティーゲルを用いたウレアーゼの精製方法を開発した。この硫酸化されたアフィニティーゲルへのウレアーゼの接着性は、生体内におけるウレアーゼと胃ムチンのような複合糖質との相互作用の存在を示唆している。*in vitro*実験の結果、ウレアーゼは酸性領域においてのみヘパリン、硫酸化多糖類およびムチン型糖タンパク質を含むいくつかの負電荷を有する多糖類と結合することが判明した。

次に、ウレアーゼが接着因子として認識する受容体について調査するために、多数の物質について、そのウレアーゼ結合性を検討した。その結果、*H. pylori*のLPSのO抗原、胃ムチンおよび胃上皮細胞膜上の硫酸化糖脂質がウレアーゼの受容体として機能し、硫酸基、シアル酸基あるいはリン酸基を有するグルコースあるいはガラクトースを認識することが明らかとなった。これらの受容体と同類の多糖類は、粘液中の酸性領域においてウレアーゼに覆われた本菌に結合し、そして凝集させることにより接着を阻止し、さらには除菌することが可能であることを示唆している。

この仮説を立証するために、酸性領域においてウレアーゼに強い親和性を示した硫酸化多糖類であるデキストラン硫酸を、以前に確立した急性感染モデル動物であるNS:Hr/ICRマウスに経口的に投与することにより、その除菌効果を検討した。まずはじめに、予防および治療試験を実施した結果、デキストラン硫酸の投与により本菌の胃粘膜への定着は用量依存的に有意に抑制された。この結果は、マウスの胃粘膜への本菌の定着のためには、酸性領域でのウレアーゼの接着因子としての作用が重要であることを示している。このようにウレアーゼは*H. pylori*の除菌療法の極めて重要なターゲットとなり得ることが示唆された。次に、デキストラン硫酸と胃酸分泌抑制剤ファモチジンとの併用療法を検討した。ファモチジンによる粘液層中pH勾配の中性方向への移動は、酸性領域を必要とする本菌をも粘液層の表面

に移動させ、酸性領域でのデキストラン硫酸の *H. pylori* への接触を促進する。この結果、ファモチジンとデキストラン硫酸の同時投与は、デキストラン硫酸の単独投与より短期間の投与で *H. pylori* に対するクリアランス効果を有意に増強させた。デキストラン硫酸は抗生剤のように耐性菌を生ずることがないため、これらの薬剤の相互作用を利用したアプローチは耐性菌保有患者に対する治療および抗生剤による治療期間の短縮に寄与する可能性を有している。

以上本論文は、酸耐性でウレアーゼ結合性の高いポリマーとファモチジン等の胃酸分泌抑制剤を併用した新しい除菌療法の応用の可能性を示唆したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）論文として価値あるものと認めた。