

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 赤沼 真夫

近年、胃炎に関連する *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) の種々の病原遺伝子の報告がされている。本研究は人工的な変異菌株を用いた 3 週間の Mongolian gerbils 感染モデルを用いて、*H. pylori* の *in vivo* における胃の炎症の病原因子のスクリーニングを行い、下記の結果を得ている。

- 1 *H. pylori* の病原因子として報告されている *cag* pathogenicity island (PAI)、*cagE*、HP0499、HP0638 遺伝子のノックアウト株 (TN2 Δ PAI, TN2 Δ *cagE*, TN2 Δ HP499, TN2 Δ HP638) を作製した。
- 2 *H. pylori* 経口投与後3週で Mongolian gerbils の胃に生着した菌の濃度は TN2 野生株, TN2 Δ *cagE*, TN2 Δ HP499 及び TN2 Δ *cag* PAI 投与群においてほぼ同数 (P=NS) であったが、TN2 Δ HP638 は他の10匹にも追加して投与したが感染は全く成立しなかった。
- 3 *H. pylori* 経口投与後3週の Mongolian gerbils の胃粘膜組織において TN2 Δ *cagE* または TN2 Δ *cag* PAI の感染した胃粘膜は TN2 野生株の感染した胃粘膜と比べて有意に弱い炎症を示した。しかし TN2 Δ HP499 は野生株に匹敵する中等度から高度の胃炎を引き起こした。自然経過群においては胃炎は全く認めなかった。
- 4 AGS 細胞において TN2 野生株, TN2 Δ HP499 及び TN2 Δ HP638 によっ

て誘導されるIL-8 の分泌量はTN2 $\Delta cagE$ または TN2 Δcag PAI によって誘導される IL-8 の分泌量より多い傾向を示した。TN2 $\Delta cagE$ または TN2 Δcag PAI によって誘導される IL-8 の分泌量は菌体を加えないbase lineと比べて有意差を認めなかった。

以上、本論文は人工的な変異菌株を用いた短期3週間の Mongolian gerbils 感染モデルが *H. pylori* の *in vivo* における胃の炎症の病原因子のスクリーニングに有用である事を証明し、また HP0499、HP0638 遺伝子の *in vivo* における胃の炎症への関与を Mongolian gerbils を用いて検討した初めての論文であり、学位の授与に値すると考えられる。