

審査の結果の要旨

氏名 柳内 綾子

Helicobacter pylori (以下 *H. pylori*) 感染は胃炎や消化性潰瘍のみならず、胃発癌にも強く相関すると報告されているが、発癌へ至るメカニズムは不明である。一方、発癌機構の一つとして「抗アポトーシス作用」が知られているが、*H. pylori* による「抗アポトーシス作用」を検討した報告はない。本研究は、*H. pylori* による抗アポトーシス作用を明らかにするために、*H. pylori* 感染による抗アポトーシス遺伝子の発現や制御のメカニズム、およびアポトーシスに対する影響について解析しており、下記の結果を得ている。

- 1 *H. pylori*を培養細胞に感染させ、抗アポトーシス遺伝子の発現が増加することを、アポトーシスアレイを用いた検討によって明らかにした。さらにRT-PCR、リアルタイムPCR法を用い、cellular inhibitor of apoptosis protein 2 (c-IAP2) の発現が最も増加することを明らかにした。
- 2 *H. pylori*が、c-IAP2を介した抗アポトーシス作用を起こすことを、アンチセンス法を用いて明らかにした。
- 3 レポーターアッセイにより、*H. pylori*によるc-IAP2プロモーター活性化には、c-IAP2のNF- κ B結合配列、および*H. pylori*の病原因子*cag pathogenicity island (cag PAI)*が重要であることを明らかにした。
- 4 NF- κ B経路の阻害による検討により、*H. pylori*がNF- κ B依存性に、c-IAP2プロモーター活性化や、抗アポトーシス作用を起こすことを明らかにした。
- 5 c-IAP2を培養細胞内に強制発現させ、外来性のc-IAP2も*H. pylori*によるアポトーシスを抑制することを明らかにした。

- 6 *H. pylori*感染症例の胃生検検体を用いた検討により、除菌治療によって7割の症例でc-IAP2の発現が低下することを明らかにした。

以上、本論文は*H. pylori*による抗アポトーシス遺伝子の発現や制御、アポトーシスに対する影響を解析することにより、*H. pylori*による「抗アポトーシス作用」のメカニズムを詳細に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。

尚、審査会時点から、論文の内容について以下の点が改訂された。

- 1 *H. pylori*によるアポトーシスについて既報の事項を総括して述べ、今回の実験結果をふまえて考察を加えた。また*H. pylori*によるc-IAP2を介した抗アポトーシス機構を図示し(図19)、図の解説を加えた。
- 2 胃生検検体を用いた実験結果に対し考察を加えた。また「除菌が推奨されるべき」のような断定的な記述を、「除菌の適応を拡大する必要があるかもしれない」という記述へ訂正した。
- 3 c-IAP2がアポトーシス経路に及ぼす影響を明確に示すために、図1を加えた。
- 4 当研究室の過去の報告について、報告者名を記載した。
- 5 「感染」「共培養」の区別を明確にする一方、類似の表現は統一した。全ての略語は綴りを記載し、表には本文との区別を明確にするため枠と罫線を記入した。
- 6 本文の最後に結語を記載した。