

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 清水伸幸

本研究は胃癌の発生において重要な役割を果たしていると考えられている *Helicobacter pylori* (H p) 菌感染に関連した胃発癌のメカニズム解明を目指すための動物実験モデル作成についての報告であり、下記の結果を得ている。

1. 胃に対する既知の化学発癌物質である *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) を H p 菌が安定して感染するスナネズミに投与し、MNNG 投与後、もしくは投与前に H p 菌を感染させた。これにより、H p 感染を付加した群では MNNG 投与のみの対照群に比較して、腺胃発癌が有意に高率であり、腺胃化学発癌に対する H p 菌感染のプロモーター作用および共イニシエーター作用が確認された。
2. 上記実験において、同一群内で腺癌の発生した個体の血清抗 H p 抗体価は非担癌個体より高値を示しており、血清抗体価が高い個体ほど発癌しやすいことが示された。すなわち、H p 菌感染による胃炎や消化性潰瘍形成における Th1 反応優位の免疫応答とは異なる Th2 優位の反応が胃発癌に関与している可能性が示唆された。
3. H p 感染には影響を及ぼさない腺胃に対する化学発癌物質である *N*-nitro-*N*-nitrosourea (MNU) を投与したスナネズミに H p 菌を投与し、半数の動物に対して H p 菌の除菌を施した。H p 菌感染を付加することにより、MNU

投与単独の対照群に比較して腺胃癌発生率は統計学的に有意に上昇したが、H p 菌除菌を施すことにより、この腺胃癌発生に対する増強作用は消失し、H p 菌除菌が胃癌発生の予防法として有効である可能性が示された。

4. 本モデルでは、胃癌の前癌病変と考えられてきた萎縮性胃炎や腸上皮化生が高率に発生し、発生する胃癌も高分化型腺癌のみならず低分化型腺癌や印環細胞癌も含まれており、ヒト胃癌のモデルとしての有用性が示された。

以上、本論文はスナネズミを使用してH p 菌感染胃発癌の実験モデルを作成し、H p 菌感染の胃癌発生に対する増強作用を実験的に明らかにした。本研究はこれまで存在しなかった実験モデルを確立し、今後のH p 菌に関連した胃発癌機構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。