

[ 別紙 2 ]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 三室 仁美

本研究は、病原性細菌であるヘリコバクターピロリ菌が胃上皮細胞に感染して引き起こす宿主応答反応の全容を明らかにするために、ピロリ菌の病原性タンパク質 CagA の機能領域の解析、宿主細胞側の結合因子との相互作用解析、および CagA タンパク質の宿主上皮細胞に対する生理活性の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 野生型ピロリ菌から分泌された CagA タンパク質が、様々な上皮細胞に形態変化（スキヤッターリング）を誘導すると共に、チロシンリン酸化されることが示された。CagA タンパク質機能領域を解析した結果、CagA が宿主細胞にスキヤッターリングを誘導するためには、CagA タンパク質 PY 周辺領域（特に C3 領域）の細胞膜局在性に依存した PY 領域の細胞膜局在が必要であることが示された。CagA によるスキヤッターリング誘導活性には PY 領域の EPIYA 配列を含む領域が不可欠であるが、PY 領域のチロシンリン酸化は必ずしも必要ではないことが示された。
2. 宿主細胞側の結合因子との相互作用を解析した結果、CagA は EPIYA 配列中のチロシンリン酸化修飾とは関係なく、PY 領域を介して growth factor receptor bound 2 (Grb2) と直接結合することが示された。CagA がリクルートした Grb2 分子は、細胞内で Sos ヘシグナルを伝達することが示された。また、CagA のスキヤッターリング誘導活性には Ras/Raf/mitogen-activated kinase (MAPK) kinase (MEK) /extracellular signal-regulated kinase (ERK) カスケードの活性化が重要であることが示された。
3. CagA タンパク質の宿主上皮細胞に対する生理活性を解析した結果、MDCK 細胞において CagA の PY 領域は、チロシンリン酸化に非依存的に ERK カスケードを活性化させて、細胞に細胞運動能、分化能および細胞増殖活性を誘導することが示された。
4. CagA による宿主上皮細胞のアポトーシスにおける CagA の作用を解析した

ところ、CagA は MEK の活性化を介して、ピロリ菌感染もしくはスタウロス  
ポリンによって誘導される宿主細胞死を抑制することが示された。したがっ  
て、ピロリ菌の胃粘膜長期定着を通じて、CagA タンパク質によって引き起  
こされるシグナル伝達カスケードの亢進が、正常な胃粘膜におけるアポトーシ  
スと細胞増殖のバランスを崩し、長期的に胃疾患の危険性が増大する可能性  
が考えられた。

以上、本論文は、病原性細菌であるピロリ菌の病原タンパク質 CagA の宿主標  
的因子の1つが Grb2 タンパク質であり、CagA-Grb2 の会合により活性化され  
る MEK / ERK カスケードの亢進が、CagA タンパク質による生理活性に重要で  
あることを明らかにした。本研究は、ピロリ菌の胃粘膜感染機構と病態の解明  
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。