

審査の結果の要旨

氏名 曹 雪 源

本研究は、慢性胃炎および消化性潰瘍の発生、さらには胃発癌において重要な役割を演じていると考えられる *Helicobacter pylori* (*Hp*) について、その感染時期の相違が胃発癌リスクに及ぼす影響を、スナネズミ (Mongolian gerbils) 腺胃発癌モデルを通じて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. *Hp* 感染時期がスナネズミ腺胃発癌に及ぼす影響

Hp 感染は慢性胃炎、消化性潰瘍、さらに胃癌の発生に影響する重要な因子であり、また *Hp* 感染時の年齢が若いほど胃癌の相対危険度が高いことが疫学的に示された。しかし小児期の *Hp* 感染による胃発癌リスクを成人の感染と比較検討した実験的検証は存在しない。従って本研究は、スナネズミ *Hp* 感染モデルとして用いた発癌実験を通じて、*Hp* 感染時期の相違が発癌に及ぼす影響について比較検討した。4 週齢雄性スナネズミ (MGs/Sea) を早期・中期・後期感染群に分け、*Hp* 株 (ATCC43504) 約 1.0×10^8 cfu/ml をそれぞれ実験 0・14・28 週に経胃投与した。MNU (*N*-methyl-*N*-nitrosourea) 投与群には上記の経胃投与の 2 週間後から 10ppm MNU を 20 週間連続投与した。感染期間が一定となるように、いずれの群も経胃投与後 52 週の時点にて屠殺し腺胃標本を採取、さらに抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価と血清ガストリン値を測定した。その結果、早期 *Hp* 感染 + MNU 投与群における胃癌発生率は 60.0% (12/20 匹)、中期 *Hp* 感染 + MNU 投与群は 18.2% (2/11)、後期 *Hp* 感染 + MNU 投与群は 10.0% (2/20) で、早期群では後期群よりも有意に高い発癌率が観察された ($P < 0.01$)。早期 MNU 単独投与群の発癌率は 14.8% (4/27) で、*Hp* 感染による MNU 誘発胃癌の促進作用も確認された。早期 *Hp* 感染 + MNU 投与群では抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価および血清ガストリン値も後期群より有意に高く ($P < 0.05$)、感染期間が一定であっても感染時期の相違により宿主の感受性に差が生じ、発癌率へ影響を及ぼしている可能性が考察された。

2. *Hp* 感染による炎症程度の相違が発癌に及ぼす影響

高度の組織学的胃炎は胃癌発生における high risk group であり、*Hp* 感染の期間ないしそれに伴う炎症の程度が胃発癌リスクに及ぼす影響が示唆されるが、ヒトにおいては *Hp* 感染期間を正確に調査することは困難であり、また生活習慣などの環境要因を完全に除去して検討することは難しい。本研究では、スナネズミ *Hp* 感染モデルにおける *Hp* 感染期間の異なる群を作成し、*Hp* 感染による炎症の程度が胃粘膜病変の形成および発癌率に及ぼす影響に

つき実験的に検討した。7週齢の雄性スナネズミを3群に分け、それぞれ実験0・12・18週に *Hp* 菌液を経胃投与した。さらに実験20週からMNU経口投与を開始し、MNU投与前の *Hp* 感染期間がそれぞれ20週 (MNU投与前 長期感染群)・8週 (同 中期感染群)・2週 (同 短期感染群)とし、胃粘膜の炎症程度を Updated Sydney System に準じて半定量的に判定した。その結果、胃癌の発生率は長期 *Hp* 感染+MNU投与群 45.0% (9/20)、中期 *Hp* 感染+MNU投与群 20.0% (2/10)、短期 *Hp* 感染+MNU投与群 23.1% (3/13)で、長期 *Hp* 感染+MNU投与群では中期・短期 *Hp* 感染+MNU投与群に比較して相対的に ($P=0.26$) 高い発癌率が観察され、非感染 MNU投与群に対して有意な発癌率の上昇が観察された ($P=0.0019$)。 *Hp* 長期感染群では *Hp* 短期感染群と比較して、胃粘膜炎症スコアは有意に高値で ($P=0.006$)、さらに BrdU labeling index も有意に高値であった。また長期 *Hp* 感染群では抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価ないし血清ガストリンも有意に高値であった (それぞれ $P=0.016$, $P=0.007$)。すなわち *Hp* 感染期間の相違は胃癌発生リスクに影響を及ぼし、それに随伴して、炎症スコア BrdU labeling index の高値も観察された。発癌リスク上昇の機序の一つとして、胃粘膜の turnover が *Hp* 長期感染群において亢進し、*Hp* の持続感染が胃粘膜上皮の炎症・細胞破壊および再生機転を通じて発癌リスクに影響を及ぼしていることが考察された。

以上、本研究は、スナネズミ胃癌モデルを用いた解析から、*Hp* 感染時期の相違と胃癌発生リスクとの関連性を実験的に検討し、その結果、胃癌の発生率は早期感染群で有意に高いことを明らかにした。さらに、*Hp* 感染期間の相違と胃癌発生リスクとの関連性を実験的に検討し、*Hp* 長期感染群での高い発癌率が認められることを明らかにした。随伴所見として、炎症の程度は長期感染群に強く、BrdU labeling index も長期感染群で高値が観察された。すなわち、*Hp* 感染時期ないし感染期間の相違は、宿主の免疫反応の相違あるいは胃粘膜上皮の炎症の相違に影響を及ぼし、それに伴う胃粘膜の turnover の亢進、胃粘膜上皮の炎症・細胞破壊および再生機転の亢進を引き起こして、発癌リスクの上昇に寄与している可能性が考えられた。本研究は、これまで実験的に明らかにされてこなかった、*Hp* 感染時期を胃癌との関連性について実験的検討を加えたものであり、*Hp* 感染による胃癌発生リスクへの影響の解明ならびに *Hp* 除菌による胃癌予防に向けて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。