

審査の結果の要旨

氏名 大前 知也

Helicobacter pylori (以下 *H. pylori*) 感染は胃炎や消化性潰瘍、あるいはB細胞の腫瘍である胃 MALT リンパ腫の発生に関与すると報告されている。本研究は、*H. pylori* によるヒトB細胞のNF- κ B alternative pathway 活性化の有無および活性化に関与する因子について検討した。またNF- κ B alternative pathway の活性化によるケモカイン遺伝子の発現誘導、アポトーシスに与える影響について検討し、下記の結果を得ている。

1. *H. pylori*をヒトB細胞株およびヒト末梢血B細胞に感染させ、ウエスタンブロット、EMSA によりNF- κ B alternative pathway 活性化が起きることを確認した。この経路の活性化により*blc*, *elc*, *sdf-1- α* のケモカイン遺伝子の発現上昇が見られた。また、胃癌細胞株に*H. pylori*を感染させた際にはNF- κ B alternative pathway活性化は認められず、この経路の活性化がリンパ球に特徴のある経路である可能性が示唆された。
- 2 この経路の活性化に関与する*H. pylori*側の因子として、*H. pylori*の重要な病原因子とされるCagAタンパクおよび*cag* PAIの関与について*cagA*および*cagE*変異株をそれぞれ用いて検討し、これらの病原因子がNF- κ B alternative pathway 活性化に関与していないことが示された。また、加熱処理を加えた死菌成分および粗LPSを含む菌体成分によってこの経路の活性化が起きることを示した。
- 3 *H. pylori* によるNF- κ B alternative pathway活性化がアポトーシスに与える影響について、この経路の活性化に関与するIKK α およびp100/p52のsiRNAをヒトB細胞株に作用させたあと*H. pylori*を感染させ、48時間後に誘導されたアポトーシスをTUNEL法で定量した。Control siRNA群で*H. pylori*により誘導されたアポトーシス

は全体の3.0 ± 0.3% であったのに対し、IKK α あるいはp100/p52 siRNA群では7.4 ± 1.3%、8.6 ± 0.6% とそれぞれ有意に増加していた(p<0.05)。すなわち*H. pylori*によるNF- κ B alternative pathway 活性化がB細胞の抗アポトーシスに作用することが示唆された。

- 4 *H. pylori*感染ヒト胃生検検体におけるNF- κ B alternative pathway 活性化を免疫染色で検討した。*H. pylori*感染ヒト胃粘膜に浸潤する炎症細胞はp100/p52陽性であり、これらはCD20陽性であった。また、*in vitro*の検討で発現が上昇していた*blc*, *elc*, *sdf-1- α* の各遺伝子の発現についてRT-PCRで確認したところ、*H. pylori*感染者胃粘膜では非感染者と比較し著明にこれらの遺伝子の発現上昇が認められた。すなわち*H. pylori*感染ヒト胃粘膜に浸潤するB細胞においてNF- κ B alternative pathway が活性化していることが示唆された。

以上、本論文は *H. pylori* による Bリンパ球の NF- κ B alternative pathway 活性化とそのケモカイン遺伝子発現、アポトーシスに与える影響につ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。