

## 審査の結果の要旨

氏名 小川 雅子

分化型胃癌の発癌において、胃粘膜の化生性変化は癌の発生母地とされている。本研究では壁細胞喪失から SP/TFF2 発現化生 (SPEM) に至る過程に SP/TFF2 分子と EGF 受容体シグナル伝達系がどのように関与するかを、DMP-777 による急性壁細胞喪失実験系を用いて検討した。また DMP-777 の作用機序について単離壁細胞を用いた Goldenring らの実験結果を、生体内で検証した。これらの実験により下記の結果を得ている。

1. DMP-777 を投与する際にプロトンポンプ阻害剤のオメプラゾールを併用してプロトンの動きを阻害したところ、DMP-777 単独投与時と比較して壁細胞の減少、ならびに表層粘液細胞と増殖細胞の増加はいずれも軽減した。
2. DMP-777 を動物に投与すると壁細胞が減少し、その結果表層粘液細胞の増加や SPEM 発生などの腺構築の変化が起こる。また壁細胞の減少による胃内 pH の上昇によりガストリン濃度が増加する。SP/TFF2 欠損マウスで表層粘液細胞の増加がやや緩徐であった以外は、WT マウスと SP/TFF2 欠損マウスで DMP-777 投与後の腺構築の変化や血漿ガストリン濃度に大きな差異は認めなかった。SPEM は SP/TFF2 が胃底腺の底部で発現することにより特徴づけられるが、SP/TFF2 欠損マウスでも WT マウスと同様、DMP-777 投与後に SPEM に相当する化生性変化を生じた。
3. 突然変異により EGF 受容体機能が低下した *waved-2* マウスではヘテロ対照マウスと比較して、DMP-777 投与後表層粘液細胞の増加は緩徐に起こり、SPEM の発生は加速した。また *waved-2* マウスでは、DMP-777 を 1 日投与した後の血漿ガストリン濃度がヘテロ対照マウスに比し緩やかに上昇したが、3 日間投与後にはヘテロ対照マウスと同程度のガストリン値となった。

以上、本論文は DMP-777 が生体内においてプロトンの動きを介して細胞を傷害することを示し、DMP-777 を壁細胞特異的プロトノフォアとする単離壁細胞での実験結果を生体内で確認した。SP/TFF2 欠損マウスにおいても DMP-777 投与による壁細胞喪失後に SPEM に相当する変化がみられたことから、SP/TFF2 は SPEM の形成には必須ではないことを明らかにした。また、EGF 受容体シグナル伝達系に障害を有する *waved-2* マウスで DMP-777 投与後、対照マウスより早期に SPEM が生じたことから、EGF 受容体シグナル伝達系は SPEM 形成において抑制的に働くことを明らかにした。これまで化生をおこす外的因子としては *Helicobacter pylori* の感染が知られているが、内的因子の関与については不明な点が多かった。本論文は EGF 受容体シグナル伝達系の SPEM 形成への関与を明らかにしたが、これは胃癌発生において重要な萎縮性胃炎の病態解明に寄与すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。