

## 審査の結果の要旨

吉澤 奈央

本研究は *Helicobacter pylori* 感染スナネズミにおける Spasmolytic Polypeptide - Expressing Metaplasia (SPEM) の出現について報告している。SPEM とは SP あるいは TFF2 が陽性で、形態としては十二指腸のブルネル腺や幽門腺と類似している胃底腺領域の化生である。本論文は1年以上に及ぶスナネズミの解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 非感染群では SPEM や腸上皮化生は観察されなかった。
2. 感染群では感染による炎症所見とともに、SPEM を含めた胃粘膜上皮の構造、細胞構成の経時的変化および細胞形質の経時的変化を認めた。
3. SPEM の伸展様式としては、まず腺境界部より出現し、大弯側へ広がった。
4. 細胞構成の変化として、炎症細胞浸潤のある部位に SPEM は発現し、壁細胞の消失、主細胞の減少、腺窩上皮の過形成、腺底部での TFF2 陽性粘膜細胞の出現を認めた。
5. SPEM 腺管構造の変化として、感染の初期には SPEM の腺管は直線状であるが、感染の後期になると SPEM の腺管は屈曲し、拡張してゆき、TFF 2 が陽性である gastritis cystica profunda (GCP) も出現した。
6. SPEM の化生細胞群の形質の変化として、感染の初期には SPEM は **Intrinsic Factor (IF)** を発現しているが、感染 35 週を過ぎると、同部位において IF の発現は消失していった。感染 50 週になると、MUC2 陽性の杯細胞を伴った腸上皮化生が出現した。
7. SPEM と腸上皮化生との関係を調べるために TFF2 + MUC2 を用いた二重蛍光染色を行った。その結果、SPEM と MUC2 が陽性である腸上皮化生が同時に存在する腺管が認められた。このような同一腺管上での両者同時発現のほか、細胞レベルでも嚢胞状になった腺管において TFF2 と MUC2 が双方とも陽性である細胞が存在した。

以上より、*H. pylori* 感染後の化生の過程は、一連の段階を経る動的なものであるということが示され、SPEM は胃底腺における化生の初期段階のものでこれに続いて、SPEM から GCP や腸上皮化生が発生してくる可能性が示唆された。

萎縮や腸上皮化生が胃癌と強く関連していることから、本研究は胃癌発生過程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。