

審査の結果の要旨

氏名 鈴木伸三

本研究はマウス DSS(Dextran Sulafate Sodium)大腸炎における *Helicobacter pylori* CagA の役割を明らかにするため、CagA を恒常的に全身で発現する CagA トランスジェニックマウス及び WT 同腹仔を用いてマウス DSS 大腸炎の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. DSS を投与した CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ体重減少が有意に多く、Kaplan-Meier 法による解析でも生存率の有意な低下が見られた。大腸長の短縮による大腸炎の解析においても、CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ有意に短縮長は大きかった。病理学的な解析においても、CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ有意な悪化が見られた。これらのことから CagA の発現は、DSS 大腸炎を悪化させることが示された。
2. マウス DSS 大腸炎において発生する隆起性病変を解析したところ、CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ有意に隆起性病変の発生率が上昇した。隆起性病変の大きさや多数性については有意な差がなかった。病理学的な dysplasia についても解析したところ、CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ有意に発生率が高く、多数性についても有意に高かった。また、dysplasia の形態を隆起型と平坦型に分けて解析したところ、WT 同腹仔ではほとんどが隆起型を示すに対して CagA トランスジェニックでは平坦型の割合が高くなっていた。Ki67 抗体による免疫組織学手染色をしたところ、DSS を投与したマウスでは非 dysplasia 部においても Ki67 陽性細胞が増加したが、CagA トランスジェニックマウスと WT 同腹仔の間には差は見られなかった、また dysplasia 部においても両群で陽性細胞の増加が見られた。β-catenin 抗体による免疫組織学的染色では、両群の dysplasia 部において核内移行が観察された。加えて p53 の免疫組織学的染色でも、両群の dysplasia 部において核内集積が見られた。これらのことから CagA の発現は DSS 大腸炎による腫瘍性病変の発生を促進していることが示された。
3. DSS を投与したマウスでは脾臓の腫大が見られ、脾臓重量を解析したところ DSS を投与した CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ有意な脾臓重量の増加が見られた。このことは CagA の発現により大腸炎が悪化することを支持している。続いて Flow Cytometry にて脾臓内白血球を解析したが、CagA トランスジェニックマウスと WT 同腹仔との間には、T 細胞/B 細胞の構成比および T 細胞の CD4/CD8 構成比のい

ずれにおいても有意な差は見られなかった。

4. マウス大腸から作成した蛋白抽出液を用いて phospho-I κ B を解析したところ、DSS を投与した CagA トランスジェニックマウスでは、DSS を投与した WT 同腹仔に比べ phospho-I κ B の発現が増加していた。同じく I κ B について解析したところ、DSS を投与した群していない群いずれにおいても CagA トランスジェニックマウスは、WT 同腹仔に比べ発現が減少していた。大腸組織を phospho-I κ α / β 抗体にて免疫組織学的染色したところ、DSS を投与していないマウスでは発現はほとんど見られず DSS を投与したマウスで発現の上昇が見られた。さらに、CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ発現量が上昇していた。また、大腸組織を p65 抗体にて免疫組織学的染色したところ、DSS を投与していないマウスではほとんど発現が見られず、DSS を投与したマウスでは発現の上昇が見られ核内への集積が見られた。さらに CagA トランスジェニックマウスでは、WT 同腹仔に比べ発現の上昇が高く、より強く核内への集積が見られた。これらのことは、CagA 発現によるマウス DSS 大腸炎の悪化に NF- κ B 経路が関与していることを示している。

以上、本論分は *Helicobacter pylori* CagA の発現により、マウス DSS 大腸炎が悪化することが示され、その増悪には NF- κ B 経路の関与が示された。また DSS 大腸炎による隆起性病変および dysplasia は、CagA の発現により増加することから炎症発癌にも寄与することが示された。CagA 陽性 *Helicobacter pylori* の感染は、慢性胃炎や胃癌をはじめとする悪性新生物の発生に密接に関与するとされている。本研究は炎症発癌における CagA の役割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。