

氏名	やもりまさし 家森正志
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2776号
学位授与の日付	平成16年5月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Antigenic activation of Th1 cells in the gastric mucosa enhance dysregulated apoptosis and turnover of the epithelial cells (胃粘膜浸潤 Th1 細胞は抗原刺激により上皮細胞の細胞回転およびアポトーシスの調節異常を引き起こし、これを増強する)
論文調査委員	(主査) 教授 千葉 勉 教授 湊 長博 教授 鈴木 茂彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

世界の総人口の約半数が *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) に感染している。*H. pylori* は慢性胃炎や消化性潰瘍をはじめ胃癌や胃腺種、過形成ポリープ、MALT リンパ腫など多くの良悪性疾患の原因と考えられている。Cag-PAI をもつ菌株の感染者に癌・潰瘍が多いことが報告されたが、日本人では *H. pylori* 臨床分離株の90%以上が Cag-PAI 陽性であり、病型との相関が認められない。*H. pylori* のゲノムの全塩基配列が決定された今日においても、多様な臨床病型、疾患予後を規定する菌の遺伝子型は不明である。*H. pylori* は上皮に接着し組織障害を引き起こし、同時にリンパ球浸潤を主とする宿主の免疫炎症反応を惹起する。*H. pylori* に対する宿主の免疫応答の質・量の差異が感染者の胃炎の多様性・長期予後の決定に際して独立した因子であるのか、その直接的証明はない。今回我々は、宿主の免疫炎症反応が胃粘膜上皮細胞の細胞回転やアポトーシスを直接的に調節している可能性を非感染性胃炎マウスモデルを作成し検討した。即ち卵白アルブミン(OVA) に特異的な TCR を有する Rag2<sup>-/-</sup>DO11. 10マウスの CD4T 細胞を移入したマウスや OVA に対する特異的な TCR をもち且つ IL-4 や IL-12, IFN- $\gamma$  の遺伝子をそれぞれ欠失したマウスに OVA, あるいは牛アルブミン(BSA) をそれぞれ胃粘膜中に局所注入した。OVA を注入したマウスでのみ7日後に、胃粘膜に OVA 特異的な T 細胞の浸潤と、高度の胃炎を認めた(図1)。すなわち、胃粘膜内 T 細胞の活性化で胃炎が起こること、T 細胞の胃粘膜への浸潤は抗原依存性であることを確認した。抗原特異的な T 細胞の出現頻度の多いマウスにおいて上皮の細胞回転と(図2)アポトーシスが亢進し腺管長の延長と増殖帯幅の拡大、mucous-gland metaplasia を認めた。IL-4 を欠失したマウスでも同様の傾向であったが、増殖帯はやや腺管上部に存在し幅の拡大は軽度であった。それに対して Th1 応答に欠失のあるマウスでは上皮の細胞回転やアポトーシスの亢進はほとんど見られず、腺管構造はほぼ保たれていた。(図3, Table 1) 局所に浸潤する好中球や好酸球の数と胃粘膜上皮の細胞回転、アポトーシスには相関関係を認めず(Table 1), 胃局所に浸潤する T 細胞の数との間に有意な相関を認めた。しかも、Th1 応答に欠失のあるマウスでは上皮の細胞回転が軽度であることから、Th1 細胞が炎症にともなう細胞回転の亢進に重要であることが示唆された。(図4) 今回の検討により2つのことが示唆された。即ち T 細胞の胃粘膜浸潤は抗原依存性におこり、菌体毒素などの上皮への直接的刺激がなくても宿主の T 細胞浸潤に引き続く炎症機序により胃粘膜上皮の再生分化が制御されていること、更に、*H. pylori* 感染胃炎の組織学的多様性は *H. pylori* の immunodominant な抗原に特異的な T 細胞の出現頻度や、その産生するサイトカインにより調節されていることである。我々の作成した動物モデルにより宿主の免疫炎症反応が粘膜上皮の再構築に果たす役割の解析が可能となり、今後更なる検討により、萎縮性胃炎、胃癌の発症メカニズムを探るうえで重要な知見を与えられよう。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染症は慢性胃炎のみならず、消化性潰瘍、MALT リンパ腫、胃癌等の原因となる。胃粘膜病変の多様性と疾患予後の決定に際して、感染株由来の毒素性因子に加えて宿主の免疫応答の質・量の差異が、独立し

た因子となりうるのか、直接的証明はない。

本研究は粘膜局所の免疫反応が胃粘膜上皮の細胞回転を如何に調節しているか、非感染性胃炎マウスモデルを用いて検討した。即ち卵白アルブミン (OVA) に特異的な T 細胞受容体を強制発現しリンホカイン遺伝子を欠失したマウスあるいは OVA 感作マウスの胃粘膜中に熱変性 OVA を注入し局所の免疫を制御した。OVA 特異的 T 細胞の出現頻度の高いマウスでは、粘膜固有層に OVA 特異的 T 細胞が浸潤し、腺管上皮の増殖分化とアポトーシスの亢進、化生性変化を認めた。同マウスに IL-4 遺伝子を欠失させても同様の結果であったが、IFN $\gamma$  や IL-12 遺伝子を欠失させたマウスでは好中球浸潤の程度に差はなく T 細胞浸潤は低下し、上皮の細胞回転の亢進は認めなかった。本研究により T 細胞の胃粘膜浸潤は抗原依存性におこり、胃炎の組織学的多様性は胃炎惹起抗原に特異的な T 細胞の出現頻度や、そのサイトカインにより調節されている可能性が明らかとなった。

以上の研究は宿主の免疫反応が粘膜上皮の再構築に果たす役割の解明に貢献し、粘膜免疫学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年4月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。