

氏 名	おお はな まさ や 大 花 正 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1759 号
学位授与の日付	平 成 13 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	A critical role for IL-7R signaling in the development of <i>Helicobacter felis</i> -induced gastritis in mice (ヘリコバクターフェリス菌によるマウス胃炎の発生におけるインターロイキン7レセプターシグナルの役割)
論文調査委員	(主 査) 教 授 光 山 正 雄 教 授 一 山 智 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトでは、胃におけるヘリコバクター菌持続感染は慢性胃炎、胃潰瘍、胃癌および胃リンパ腫などの病態に関与していることが知られている。ヒト以外の動物においてもヘリコバクター菌が胃に持続感染することが知られており、ヒトの慢性胃炎に類似した病変が形成されることが報告されている。マウスを用いた動物実験で、胃炎の病態形成には宿主側の因子が重要であることが推測されているが、そのメカニズムについてはまだ十分に解明されていない。

インターロイキン7 (IL-7) は、マウスの pro-B 細胞の発達に必須の因子として同定されたが、現在までに T 細胞および B 細胞の分化増殖に重要な働きを有することが知られている。IL-7 を産生する主な臓器は胸腺と骨髄であるが、小腸や大腸の上皮細胞からも産生されることが報告されており、IL-7 が腸炎の病態にも関与することが推測されている。胃においても、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陽性慢性胃炎からの生検組織では正常組織に比べ IL-7 の発現が増強していることが示されているが、病態への関与については不明である。

本研究では、ヘリコバクター胃炎における IL-7 の関与を調べる目的で、ヘリコバクター感染マウスに持続的に抗 IL-7 レセプター抗体を投与し、胃炎の程度を正常マウスと比較検討した。C57BL/6 マウス (n=40) に *Helicobacter felis* (*H. felis*) を経口感染させ、うち20匹に抗 IL-7 レセプター抗体 (A7R34) 5mg/匹を7日毎に腹腔内投与した。3ヶ月後胃粘膜の組織学的変化を評価したところ、A7R34 非投与群では20匹中17匹 (85%) に著明な壁細胞萎縮を伴う慢性胃炎像を認めたが、A7R34 投与群では一例も胃炎を認めず、両群マウスにおける炎症細胞浸潤、腺の萎縮および過形成の組織学的スコアは、A7R34 投与群で有意に低値を示した ($p < 0.001$)。A7R34 投与の全身的な影響を比較する意味で両群の脾リンパ球サブセットをフローサイトメトリーにて確認したところ、A7R34 投与群では脾リンパ球の T 細胞の比率が中等度減少していたが、CD4/8 比に差はなく、脾重量、脾の組織学的構築にも差異を認めなかった。また、両群の胃粘膜における *H. felis* 菌数に有意差はなく、血中抗 *H. felis* 抗体価を ELISA 法にて評価したところ同様に上昇していることが確認された。胃粘膜サイトカイン産生を RT-PCR 法で検討したところ、A7R34 非投与群で胃粘膜 IL-1 α , TNF- α , IFN- γ , IL-7, IL-7 レセプターの発現が増加していたのに対し、A7R34 投与群では IL-7 以外のサイトカインに発現の増加は認められなかった。免疫染色にて胃粘膜の IL-7 を検討したところ、*H. felis* 感染マウスの胃粘膜では、表層粘液細胞に局在する IL-7 の発現増強が認められた。

以上の様に、IL-7 レセプターシグナルのブロックによりマウス *H. felis* 胃炎が著しく抑制されることが判明した。今回の結果から、胃粘膜上皮への *H. felis* 感染は胃粘膜上皮細胞からの IL-7 産生を増加させ、末梢リンパ球に発現している IL-7 レセプターに作用することで胃粘膜局所での炎症発生、増強に関与する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

胃におけるヘリコバクター菌持続感染は慢性胃炎、胃潰瘍、胃癌および胃リンパ腫などの発生に関与しており、病態形成には宿主側の因子も重要であることが推測されているが、そのメカニズムについてはまだ十分に解明されていない。一方近

年、T 及び B 細胞の分化増殖に重要な働きを有するインターロイキン 7 (IL-7) が、消化管の炎症に関与しているとの報告があるが、胃炎を始めとする胃疾患における病態への関与については不明である。

本研究において申請者は、ヘリコバクター胃炎における IL-7 の関与を調べる目的で、ヘリコバクター感染マウスに持続的に抗 IL-7 レセプター抗体を投与し、胃炎の程度を正常マウスと比較検討した。C57BL/6 マウスに *Helicobacter felis* を経口感染させ、うち半数に抗 IL-7 レセプター抗体 (A7R34) を 7 日毎に 3 ケ月間腹腔内投与したところ、A7R34 非投与群では 85% で著明な壁細胞萎縮を伴う慢性胃炎像を認めたが、A7R34 投与群では一匹も胃炎を認めなかった。A7R34 非投与群で胃粘膜 IL-1 α , TNF- α , IFN- γ , IL-7, IL-7 レセプターの遺伝子発現が増加していたのに対し、A7R34 投与群では IL-7 以外は不変であった。*H. felis* 感染マウスの胃粘膜では、免疫染色にて表層粘液細胞に局在する IL-7 の発現増強が認められた。これらの結果より、*H. felis* 感染が胃粘膜上皮細胞からの IL-7 産生を増加させ、末梢リンパ球に発現している IL-7 レセプターに作用することで胃粘膜局所での炎症発生、増強に関与する可能性が示唆された。

以上の研究は、ヘリコバクター胃炎の病態生理の解明に貢献し、引き続いて生じる種々の疾患の病態解明に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 13 年 7 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための諮問を受け、合格と認められたものである。