

氏 名	おおしま ちか し
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1776 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 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	Induction of Follicular Gastritis following Postthymectomy Autoimmune Gastritis in <i>Helicobacter pylori</i> -Infected BALB/c Mice (ヘリコバクター・ピロリ感染 BALB/c マウスにおいて、胸腺摘出後自己免疫性胃炎に引き続いて濾胞性胃炎が誘導される)
論文調査委員	(主 査) 教 授 光 山 正 雄 教 授 今 村 正 之 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

グラム陰性桿菌であるヘリコバクター・ピロリ (Hp) はヒトの胃内に生着して、慢性萎縮性胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃癌、MALT リンパ腫の主要な病因となることが各種の疫学的研究で明らかにされている。これらの疾患が発症するためには、この菌が胃に生着してそこで増殖し、宿主とのあいだで慢性的な生体反応が持続して起こる事が必要であると思われる。マウスを使ったヘリコバクター・ピロリの感染実験で、胃十二指腸潰瘍や胃癌を発症させることに成功したという報告があいついでいるが、この論文では、新生仔胸腺摘除をしたマウスにヘリコバクター・ピロリを持続感染させることにより、濾胞性胃炎を高率に誘導することに成功し、病理組織学的、血清学的な検討を行なった。

生後3日目に胸腺摘除 (d3-Tx) し、自己免疫性胃炎 (AIG) 発症を確認した BALB/c 系統のマウスに、生後6週目でヘリコバクター・ピロリを経口感染させた。感染後、2, 4, 6, 12カ月の各時期に胃を剖出して解析を行なった。4カ月のグループで12例中7例 (約60%) に濾胞性胃炎の発症を認めた。上皮内リンパ球細胞浸潤 (LEL) も33%から60%の率で認められた。濾胞性胃炎を発症したマウスでは、HP 非感染 AIG 発症マウスと比べると、胃底腺の萎縮の程度が小さかった。免疫組織学的には、これら濾胞を構成する細胞成分の殆どは B 細胞であり、その他少数の CD4 陽性 T 細胞を認めたが、CD8 陽性細胞は殆ど認めなかった。Hp 感染正常マウスおよび胸腺摘除マウスの胃粘膜には、ギムザ染色により組織学的に菌の存在を確認でき、また胃粘膜から抽出した DNA を用いて行なったサザンブロット解析においても、感染させた Hp 菌に特徴的なウレアーゼ A 遺伝子の存在を確認することができた。これにより、実験に用いたマウスにおいては、感染状態が持続していることが示された。血清学的にみると、d3-Tx し AIG 発症したマウスは HP 感染後も抗壁細胞自己抗体価は、ELISA 法で測定した結果、高いレベルで維持されており、抗 Hp 抗体価もコントロールに比べて上昇していた。濾胞形成例 (胚中心をもつ) と濾胞非形成例とでは、抗 Hp 抗体価の有為な差は認めなかったが、前者では後者に比べて抗体価がやや高い傾向が認められた。次いで、胃粘膜に浸潤している T リンパ球の産生するサイトカインを RT-PCR で解析すると、Hp 非感染 AIG 発症マウスでは IFN γ の発現のみ認められたが、HP 感染 AIG 発症マウスでは IFN γ のみではなく、IL4 の発現も同時に認められた。

以上より、Hp の持続感染した胸腺摘除自己免疫性胃炎 BALB/c マウスにおける濾胞性胃炎の発症には、マウスの遺伝的特徴や菌種を背景に、持続的な Th1 型免疫反応だけでなく、Hp に誘導される Th2 型免疫反応の相互作用が重要と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染胃炎には萎縮性胃炎とリンパ濾胞性胃炎があり、後者は胃 MALT リンパ腫の発生源母地として重要と考えられる。しかし、元来ヒト正常胃には粘膜リンパ装置は存在せず、その発生源母地は不明である。

申請者は、MALT リンパ腫の発症に宿主側因子が重要な役割を果たすと考え、生後3日目に胸腺摘除 (3dTx) し自己免疫性胃炎を発症した免疫異常 BALB/c マウスに *H. pylori* を感染させ、組織病理学的、免疫学的に解析した。感染2ヶ月目

よりリンパ濾胞の発生が高率に認められ、更にリンパ上皮性病変、塊状の形質細胞浸潤、M 蛋白血症、IgG JH 鎖のオリゴ～単クローン性など、ヒト MALT リンパ腫類似病変が認められた。これらの変化は、非感染 3dTx マウス、感染正常マウスや他系統マウスには認められなかった。濾胞形成マウスの胃粘膜では、IFN γ に加え IL-4 発現の増強がみられたが、非感染マウスでは IL-4 発現はみられず、Th2 型サイトカインの関与が示唆された。本実験系は臨床的に経時的変化を捉えることが容易でない MALT リンパ腫の病態解明において、極めて有用な動物モデルと考えられる。

以上より、本研究は *H. pylori* 感染によるリンパ濾胞および MALT リンパ腫発生機序の解明の一助になり、消化器病学の発展に寄与するところが大い。

したがって、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14年1月31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。