

氏 名	わた なべ たけ し 渡 辺 武 志
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2423 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	Gastric Carcinogenesis in <i>Helicobacter pylori</i> -Infected Mongolian Gerbils (<i>Helicobacter pylori</i> 感染スナネズミにおける胃癌)

論文調査委員	(主 査) 教 授 宮 本 元 教 授 今 井 裕 教 授 矢 野 秀 雄
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

1983年、ヒト胃粘膜から *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が分離培養されて以来、胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃悪性リンパ腫および胃癌など上部消化管における多彩な病態への同菌の関与が明らかになりつつある。これら病態のうち、胃癌については主に疫学的研究によりその関連性が指摘され、1994年には世界保健機構 (WHO) の下部組織である国際癌研究機関が、*H. pylori* を発癌と明らかな関わりがあるとするグループ I の発癌因子に指定している。しかし、動物感染モデルを用いた *H. pylori* 感染と胃癌との関連性の実証はなされていなかった。本論文は、単回の経口接種で持続的感染が可能な動物モデルとして確立されたスナネズミモデルを用い、*H. pylori* 感染と胃癌との関連について検討した成果をまとめたものである。主な内容は以下に示すとおりである。

1. *H. pylori* 感染スナネズミの胃粘膜病変について経時的に観察した。その結果、感染初期より *H. pylori* 感染の特徴的所見とされる好中球浸潤をとまなう胃炎、すなわち慢性活動性胃炎が惹起され、感染26週後では前庭部の前壁および後壁に潰瘍が発症した。また、同時期より、潰瘍辺縁部を主体とし、腸型の分化型腺癌の前癌状態・病変と示唆される腸上皮化生の形成も認められるようになり、その頻度および範囲は経時的に増加した。感染62週後、これら炎症性変化を背景に感染動物の37%に胃癌の発生を認めた。胃癌はいずれも腸型上皮で構成され、腺管構造が明瞭な腸型の分化型腺癌であった。その好発部位は前庭部の前壁あるいは後壁であり、隣接して腸上皮化生がみられたことなどからも、本モデルにおける胃癌の病理発生に潰瘍および腸上皮化生との関連が示唆された。

2. ヒトにおいて胃癌との関連が考えられているニトロソ化合物の影響について検討した。ヒトにおいて *H. pylori* 感染は分化型および未分化型いずれの胃癌の発症にも関与することが知られる。胃癌は多因性疾患であり、*H. pylori* 感染以外の因子の発癌への関与も考えられる。*H. pylori* 感染スナネズミに微量のニトロソ化合物を処置したところ、胃癌の発生率が増加し、ヒトと同様、分化型および未分化型癌のいずれも発現することが明らかになった。また、一部の癌において *H. pylori* 感染単独ではみられなかった隣接リンパ節への転移を認め、ニトロソ化合物処置により胃癌の発生率および組織型に加え、悪性度も修飾されることが示された。

3. *H. pylori* 菌側因子の胃粘膜病変発現への関与について検討した。*H. pylori* 感染者において、その多くは無症候性の胃炎を呈するのみであり、潰瘍あるいは胃癌などの局所病変を有するのはそのごく一部である。従って、*H. pylori* 感染における疾患の発現あるいはその多様性に *H. pylori* 菌側因子の関与が示唆される。そこで、*H. pylori* の病原性遺伝子のうち、上皮細胞傷害性に関与すると考えられている *vacA* および好中球走化因子であるインターロイキン-8 の産生に関与すると考えられている *cagE* に着目し、これら遺伝子を破壊した株をスナネズミに感染し、その影響を検討した。その結果、*vacA* 破壊株では野生株に比べ胃潰瘍の発生頻度が低く、*cagE* 破壊株では好中球の反応はみられず、潰瘍および腸上皮化生ともに発現が認められないなど、これら遺伝子の胃病変発症への関与が示された。

論文審査の結果の要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) の病原性が解明されるにともなって本菌と胃発癌との関連性が注目され、1994年には世界保健機構 (WHO) の下部組織である国際癌研究機関が *H. pylori* を確実な発癌因子であると結論した。しかし、この根拠は疫学的結果に基づくものであり、動物実験においてその実証はなされていなかった。本研究はスナネズミモデルを用いて *H. pylori* 感染と胃発癌との関連性について検討したものである。評価できる主な点は以下のとおりである。

1. スナネズミに *H. pylori* を感染することにより、慢性活動性胃炎、潰瘍および腸型の分化型腺癌の前癌状態・病変と示唆される腸上皮化生が高頻度に発現することを示した。さらに、より長期の感染において、胃癌が発生することを明らかにした。発生した胃癌はいずれも腸型の分化型腺癌であり、その発生に潰瘍あるいは潰瘍辺縁部に形成された腸上皮化生との関連が認められることを示した。動物実験において *H. pylori* 感染により胃癌が発生することを初めて明らかにしたものであり、その意義は大きい。

2. 胃発癌には宿主側の要因として、遺伝的素因あるいは環境因子など様々な因子が関与することが知られている。その一つとして主に食物を由来とするニトロソ化合物が挙げられる。*H. pylori* 感染スナネズミに微量のニトロソ化合物を短期間処置することにより、胃癌の発生頻度が増加し、その組織型も分化型および未分化型の多様であることを明らかにした。また、*H. pylori* 感染単独では認められなかった隣接リンパ節への転移も生じることを示した。宿主側因子により胃癌発生頻度、組織型および悪性度が修飾されることを示すものであり、特に組織型に関しては、ヒトにおいて *H. pylori* 感染は分化型および未分化型いずれの胃癌の発症にも関与すると考えられていることから、その意義は大きい。

3. *H. pylori* 感染における疾患の多様性に菌側因子が関与すると考える研究者は多い。*H. pylori* の病原性遺伝子として知られる *vacA* あるいは *cagE* を破壊した株をスナネズミに感染することにより、*vacA* が胃潰瘍の発生あるいは治癒に部分的に関与し、*cagE* が好中球浸潤ならびに本モデルにおいて発癌との関連が示唆される潰瘍および腸上皮化生の発症に密接に関与することを明らかにした。本成績は病原性遺伝子の解析に本モデルが極めて有効であることを示すものである。

以上のように、本論文は動物実験において *H. pylori* 感染と胃発癌との関連性を初めて実証したものである。さらに、未だ不明な点が多い発癌機作あるいは宿主および菌側因子の発癌への関与の解析に本スナネズミモデルが極めて有効であることを示したものである。従って、得られた新知見は実験病理学および実験動物科学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成14年2月18日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。