

氏 名	きりやけい いち 桐 谷 景 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3099 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Essential role of Peyer's patches in the development of <i>Helicobacter</i> -induced gastritis (ヘリコバクター胃炎におけるパイエル板の役割)
論文調査委員	(主 査) 教 授 生 田 宏 一 教 授 光 山 正 雄 教 授 坂 井 義 治

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】ヘリコバクターによる慢性胃炎は、胃十二指腸潰瘍のみならず、胃癌や粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫の発症にも深く関与しており、その胃炎粘膜局所では、IFN- γ を産生する T helper type (Th) 1 型 CD4 陽性 T 細胞の浸潤が特徴的である。

また一方で、パイエル板は MALT のなかで主要な免疫誘導組織のひとつであるが、腸管での病原体感染に対する Th1 型免疫応答において、重要な役割を担っていることが示唆されている。これらのことから、ヘリコバクターによる慢性胃炎の成立にもパイエル板が関与している可能性が考えられる。

【目的】パイエル板欠損マウス（PP-null マウス）にヘリコバクターを感染させ、胃炎を含む免疫応答過程を検証し、ヘリコバクターによる慢性胃炎の形成におけるパイエル板の役割を明らかにする。

【方法】マウスパイエル板の初期形成には、胎生期の IL-7 シグナルが必須であり、その阻害により、パイエル板のみを欠損し、その他の免疫組織が正常に発達したマウスを得ることが可能である。そこで、胎生14.5日の妊娠 C57BL/6 マウスに、抗 IL-7 α 抗体を投与し、PP-null マウスを作製し、野生型 C57BL/6 マウス（WT マウス）に高度の胃炎を起こしてくる *Helicobacter felis* (*H. felis*) を、8 週齢の PP-null マウスと WT マウスに感染させた。まず、感染早期の WT マウスにおいてパイエル板からヘリコバクターが取り込まれるのかを検証した。そして、感染 6 週から12週のマウスにおいて、ELISA によるヘリコバクター特異的抗体産生能の検討と、胃と腸管組織の免疫組織学的検討を行った。また、各免疫組織のリンパ球をフローサイトメトリーにて解析し、ヘリコバクター特異的 CD4 陽性 T 細胞の動態を解析した。

【結果】蛍光標識された *H. felis* の経口感染を行うと、WT マウスにおいて感染早期にパイエル板の CD11c 陽性細胞に一致して *H. felis* の蛍光が認められ、*H. felis* がパイエル板の CD11c 陽性細胞によって取り込まれることが示唆された。*H. felis* 感染 WT マウスにおいて、感染12週目で、リンパ球浸潤が特徴的な慢性胃炎が成立し、*H. felis* 特異的抗体価も高値を示した。しかし、*H. felis* 感染 PP-null マウスでは、*H. felis* 感染 WT マウスと比較して、血清中の *H. felis* 特異的抗体価は有意に低値を示した。さらに、胃粘膜には *H. felis* が十分量生息しているにもかかわらず、胃炎が認められなかった。また、免疫染色とフローサイトメトリー解析から、PP-null マウスでは、通常の CD4 陽性 T 細胞の小腸粘膜へのホーミングは維持されていたが、*H. felis* 特異的 CD4 陽性 T 細胞において胃粘膜感染局所への移行に必要な CCR9 の発現が低下しており、*H. felis* 特異的 CD4 陽性 T 細胞の胃粘膜感染局所へのホーミングが阻害されていることが示唆された。

【結論】以上のことから、パイエル板欠損マウスでは、*H. felis* 感染に対して、特異的抗体産生のみならず、慢性胃炎の形成自体も阻害されており、パイエル板は宿主のヘリコバクターに対する胃炎形成を含む特異的免疫反応において、重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

胃癌の発症にも深く関与するヘリコバクター慢性胃炎は、Th1 型 CD4 陽性 T 細胞の浸潤が特徴的であるが、細菌感染による急性炎症から慢性胃炎の成立に至る過程は明らかではない。一方、小腸に存在するパイエル板は粘膜における主要な免疫誘導組織であり、小腸のみならず胃でのヘリコバクター慢性胃炎の成立にも関与している可能性がある。そこで、申請者はパイエル板欠損マウスを作製し、*Helicobacter felis* (HF) を感染させる慢性胃炎モデルを用いて、胃炎を含む免疫応答過程を検証した。

HF 感染野生型マウスでは、ヘリコバクター胃炎に特徴的な慢性胃炎が成立も、血清中の HF 特異的抗体価も高値を示した。一方、パイエル板欠損マウスでは、胃粘膜に HF が生息しているにも関わらず、慢性胃炎が形成されず、HF 特異的抗体価も有意に低かった。また、免疫染色とフローサイトメトリー解析から、パイエル板欠損マウスでは、通常の CD4 陽性 T 細胞の小腸粘膜へのホーミングは維持されていたが、HF 特異的 CD4 陽性 T 細胞の胃粘膜感染局所へのホーミングが阻害されていることが示唆された。これらのことから、パイエル板はヘリコバクターに対する胃炎形成を含む免疫反応において、重要な役割を担っていることが示唆された。

以上の研究は、ヘリコバクター慢性胃炎の病態解明に貢献し、広く感染に由来する慢性炎症の成立に関する理解を深めるの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みとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年2月20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。