



Title	Helicobacter pylori 由来 CagA 蛋白のRGM1細胞増殖に対する影響の研究
Author(s)	富, 海英
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46350
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 富 海 英

博士の専攻分野の名称 博士 (保健学)

学 位 記 番 号 第 20193 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 18 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科保健学専攻

学 位 論 文 名 *Helicobacter pylori* 由来 CagA 蛋白の RGM1 細胞増殖に対する影響の研究

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 川 野 淳

(副査)

教 授 山 本 高 正 教 授 依 藤 史 郎

論 文 内 容 の 要 旨

背景と目的: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 菌は世界の人口の約半数に感染し、胃炎から胃癌まで、種々の疾患に関与している。*H. pylori*の毒性遺伝子 *cagA*の産物 (CagA 蛋白) は宿主細胞内に注入され、細胞シグナル伝達を混乱させることが近年報告された。しかし、CagA 蛋白の細胞内での役割はまだ不明である。本研究では、東アジア型および欧米型 *H. pylori*由来 *cagA* 遺伝子をラット胃粘膜上皮細胞 (RGM1) 内に導入し、CagA 蛋白発現の細胞増殖に対する影響を検討した。

材料と方法: RGM1 に *cagA* 遺伝子及び Tet-off システムを導入し、tetracycline によって *cagA* 遺伝子の発現をコントロールできる細胞株を樹立した。CagA 蛋白、ERK、p-ERK 発現を Western blot 法にて、細胞増殖の検討を WST-8 および BrdU アッセイにて行った。さらに、CagA 蛋白により誘導された RGM1 細胞増殖における ERK 経路の関わりも検討した。

結果: 二種類の *cagA* 遺伝子導入した RGM1 細胞において、mock 細胞と比し、CagA 発現後細胞数および DNA 合成は有意に増加し、その増加は CagA の発現量と相関した。また、欧米型と比べ、東アジア型 CagA がより強く細胞増殖を促進した。CagA 発現後、ERK の活性化が認められ、PD98059 (ERK キナーゼ阻害薬) の添加は ERK 活性を抑制し、RGM1 細胞増殖も抑えた。

結論: *H. pylori* 由来の CagA 蛋白は ERK 経路を介して、RGM1 細胞増殖を促進した。欧米型 CagA と比べ、東アジア型 CagA のほうがより強く細胞増殖を促進した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 菌は世界の人口の約半数に感染し、胃炎から胃癌まで、種々の胃疾患に関与している。*H. pylori*の毒性因子である CagA 蛋白はIV型分泌機構により宿主細胞内に注入され、細胞シグナル伝達を混乱させることが近年報告された。一方、菌種により疾患種や重篤度が異なることが報告され、東アジア型 *H. pylori* 感染では欧米型 *H. pylori* 感染に比して胃炎の活動性が高く、胃癌の発生と密接に関与していることが報告されている。しかし CagA 蛋白の細胞機能に対する影響や菌種による相違についてはまだ不明の点が多い。

本研究では東アジア型または欧米型 *H. pylori* 由来 *cagA* 遺伝子をラット胃粘膜上皮 (RGM1) 細胞内に導入し、CagA 蛋白発現の細胞増殖および細胞内シグナル伝達に対する影響を比較検討した。その結果、東アジア型または欧米型 *cagA* 遺伝子を導入した RGM1 細胞では、mock 細胞に比し CagA 蛋白発現後細胞数および DNA 合成は有意に増加し、その増加は CagA の発現量と相関していた。また欧米型に比し、東アジア型 CagA 蛋白発現細胞では、より強く細胞増殖が促進された。CagA 蛋白発現後、ERK の活性化が認められ、PD98059 (ERK キナーゼ阻害薬) 添加により ERK 活性の抑制とともに RGM1 細胞増殖も抑えられた。

宿主細胞に注入された CagA 蛋白が細胞形態変化に関与する細胞シグナル伝達を混乱させることが報告されたが、細胞増殖に対する影響は不明であった。また、*H. pylori* 感染による消化器疾患やその重篤度が菌種によって異なることが疫学的研究より明らかにされているが、菌種による相違についての分子生物学的な検討は行われていなかった。本研究は CagA 蛋白が ERK 経路を介して宿主の細胞増殖を促進することを明らかにするとともに、さらに欧米型 CagA 蛋白と東アジア型 CagA 蛋白の宿主細胞増殖に対する影響の相違を比較検討し、その相違の分子生物学的な根拠を明らかにしたものであり、学位授与に値するものと認める。