



Title	A novel role for Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A in negative regulation of autophagy in human gastric cells
Author(s)	坂谷, 彰彦
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/95951">https://hdl.handle.net/11094/95951</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> 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

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	坂谷 彰彦
論文題名 Title	A novel role for <i>Helicobacter pylori</i> cytotoxin-associated gene A in negative regulation of autophagy in human gastric cells (ヒト胃上皮細胞のオートファジー抑制にヘリコバクター・ピロリ菌由来病原タンパク質CagAが果たす新たな役割)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 Autophagy plays an important role in carcinogenesis and tumor progression in many cancers, including gastric cancer. Cytotoxin-associated gene A (CagA) is a well-known virulent factor in <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ) infection that plays a critical role in gastric inflammation and gastric cancer development. However, its role in autophagy during these processes remains unclear. Therefore, we aimed to clarify the role of CagA in autophagy in CagA-related inflammation.	
〔方法(Methods)〕 We evaluated the autophagic index of AGS cells infected with wild-type <i>cagA</i> -positive <i>H. pylori</i> (Hp-WT) and <i>cagA</i> -knockout <i>H. pylori</i> (Hp-Δ <i>cagA</i> ) and rat gastric mucosal (RGM1) cells transfected with CagA genes. To identify the mechanisms underlying the down regulation of autophagy in AGS cells infected with <i>H. pylori</i> , we evaluated protein and mRNA expression levels of autophagy core proteins using western blotting and quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). To determine whether autophagy induced the expression of the pro-inflammatory mediator, cyclooxygenase-2 (COX-2), we evaluated COX-2 expression in AGS cells (treated with an autophagy inducer and inhibitor and infected with <i>H. pylori</i> ). In addition, we evaluated whether COX-2 protein expression in AGS cells influenced beclin-1 (BECN1) expression with si-RNA transfection when infected with <i>H. pylori</i> .	
〔成績(Results)〕 Autophagic flux assay using chloroquine showed that autophagy in AGS cells was significantly suppressed after <i>H. pylori</i> infection. The autophagic index of AGS cells infected with Hp-WT was decreased significantly when compared with that in AGS cells infected with Hp-Δ <i>cagA</i> . The autophagic index of RGM1 cells transfected with CagA was lower, suggesting that CagA inhibits autophagy. In addition, BECN1 expression levels in AGS cells infected with Hp-WT were reduced compared to those in AGS cells infected with Hp-Δ <i>cagA</i> . Furthermore, COX-2 expression in AGS cells infected with <i>H. pylori</i> was controlled in an autophagy-dependent manner. When AGS cells were transfected with small interfering RNA specific for BECN1 and infected with Hp-WT and Hp-Δ <i>cagA</i> , COX-2 was upregulated significantly in cells infected with Hp-Δ <i>cagA</i> .	
〔総括(Conclusion)〕 In conclusion, the <i>H. pylori</i> CagA protein negatively regulated autophagy by downregulating BECN1. CagA-induced autophagy inhibition may be a causative factor in promoting pro-inflammatory mediator production in human gastric epithelial cells.	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 坂谷 彰彦		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 竹原 敏一郎
	副 査	大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査	大阪大学教授 藤井 東一
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本論文はピロリ菌由来病原因子CagAがオートファジーと炎症性メディエーター産生に及ぼす影響に関する研究である。最初に胃上皮細胞にピロリ菌を感染させるとオートファジーが抑制された。また、野生型(CagA産生型)ピロリ菌感染細胞はCagA欠損型ピロリ菌感染細胞と比較して、より強くオートファジーが抑制されており、オートファジー必須タンパクBeclin1の蛋白発現およびmRNAが低下していた。次にオートファジー亢進薬と阻害薬で前処置を行った細胞にピロリ菌を感染させた結果、COX2蛋白発現はオートファジー依存的な変化が見られた。最後にBeclin1をノックダウンした細胞にピロリ菌を感染させたところ、CagA欠損型ピロリ菌感染細胞ではCOX2の発現が有意に増加したが、野生型ピロリ菌細胞では有意な増加は見られなかった。以上よりCagAはBeclin1の発現抑制を介してオートファジーを抑制し、COX2発現を増加させていることを示した。</p> <p>以上の成果はピロリ菌の新たな病原性の機序の解明に寄与するものであり本論文は学位に値すると考える。</p>		