




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・(論)	第302号	氏名	安部 高志
審査委員会委員	主査氏名	白石 憲男	
	副査氏名	榎山 繁史	
	副査氏名	西園 晃	
論文題目 Impact of <i>Helicobacter pylori</i> CagA diversity on gastric mucosal damage: An immunohistochemical study of East-Asian-type CagA (<i>Helicobacter pylori</i> CagA 多型性と胃粘膜障害との関連—東アジア型CagA特異抗体を用いた免疫組織学的検討)			
論文掲載雑誌 Journal of Gastroenterology and Hepatology 26 (2011): 688-693			
論文要旨 <p><i>Helicobacter pylori</i> の病原因子の1つにCagA蛋白があり、東アジア型と西欧型に大別される。東アジア型CagA蛋白を有する<i>H.pylori</i> 感染は、西欧型CagA蛋白を有するものとは比べて、毒性が強いと考えられており、その群別は胃粘膜障害や発癌の観点から重要である。東アジア型CagAを特異的に認識するα-EAS抗体を用い、免疫組織化学的手法を用いた<i>H.pylori</i> のCagAの群別を大分の患者254名に対して行い、CagA蛋白の多型と胃粘膜障害との関連を検討した。</p> <p>対象は、大分大学附属病院にて上部消化管内視鏡検査を受け培養または鏡検にて<i>H.pylori</i> 陽性であった254例。胃前庭部と胃体部の大彎側から、生検にて組織を採取し、α-EAS抗体による東アジア型CagA蛋白の発現の有無とupdated Sydney Systemによる胃粘膜の組織学的評価（慢性胃炎、好中球活動度、萎縮、腸上皮化生）を行った。また、木村-竹本分類に従って胃粘膜萎縮度を評価した。</p> <p>東アジア型CagA蛋白の発現を224例（88.2%）に認めた。胃癌の28例は、すべて東アジア型CagA蛋白を有する<i>H.pylori</i> 感染であった。updated Sydney Systemを用いた評価では、東アジア型CagA蛋白群の好中球活動度、萎縮、腸上皮化生は、非東アジア型CagA蛋白群に比べ高いことが示された。さらに、木村-竹本分類を用いた評価においても東アジア型CagA蛋白群で胃粘膜萎縮度が高かった。</p> <p>今回の検討では、東アジア型CagA蛋白を有する<i>H.pylori</i> 感染は、西欧型CagA蛋白を有するものとは比べ、高率に胃粘膜障害を生じることを示した。その結果、胃粘膜の萎縮や腸上皮化生なども高頻度に生じ、胃癌発生のリスクを高める可能性が示された。従来のCagA遺伝子解析にくらべ、α-EAS抗体を用いた東アジア型CagA蛋白の群別は、胃癌発生の高リスク群の選別に有用である。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 安部 高志

論 文 題 目

Impact of *Helicobacter pylori* CagA diversity on gastric mucosal damage:

An Immunohistochemical study of East-Asian-type CagA

(*Helicobacter pylori* CagA 多型性と胃粘膜傷害との関連

- 東アジア型 CagA 特異抗体を用いた免疫組織学的検討)

要 旨

【緒言 (目的)】 *Helicobacter pylori* の病原因子の1つに CagA 蛋白があり、東アジア型と西欧型に群別される。東アジア型 CagA 蛋白を有する *H. pylori* は、西欧型 CagA 蛋白を有する群と比較して、毒性が強いとされる。従来、東アジア型と西欧型との群別には *cagA* 遺伝子解析が用いられてきたが、近年我々は東アジア型 CagA 蛋白に特異的に反応する抗体 (α -EAS 抗体) を作製した。これまでに、 α -EAS 抗体を用いた免疫組織化学にて CagA 蛋白を群別し、胃粘膜上皮との関連を調べた報告はなく、本研究では α -EAS 抗体を用いて CagA 蛋白を群別し、CagA 蛋白多型と胃粘膜傷害との関連を調べた。

【研究対象及び方法】 大分大学医学部附属病院にて上部消化管内視鏡検査を行い、培養もしくは鏡検にて *H. pylori* 陽性であった 254 例を対象とした。胃前庭部大弯側ならびに体部大弯側から生検にて組織を採取し、10%中性緩衝ホルマリンにて固定、パラフィン包埋ブロックを作製、HE ならびに Giemsa

染色を行った。updated Sydney System に従った組織学的評価を慢性胃炎、好中球活動度、萎縮、腸上皮化生のそれぞれの項目で0~3の4段階でスコア化し評価を行った。CagA 蛋白群別には α -EAS 抗体を用いた免疫組織学的手法を用いた。ABC法にて行い、一次抗体として α -EAS 抗体を4°C, overnightにて反応させ、DABにて発色を行った。胃粘膜上皮に陽性を示した場合に東アジア型 CagA 蛋白群、陰性を示した場合に非東アジア型 CagA 蛋白群 (すなわち西欧型 CagA 蛋白陽性もしくは CagA 蛋白陰性) とした。また、内視鏡的胃粘膜萎縮度を、木村-竹本分類に従い C-0 は0, O-3 は6と7段階でスコア化し評価を行った。

【結果】東アジア型 CagA 蛋白群は224例 (88.2%)、非東アジア型 CagA 蛋白群は30例 (11.8%) に認められ、胃癌28例は全て東アジア型 CagA 蛋白群であった。updated Sydney System に基づいた好中球活動度、萎縮、腸上皮化生のスコアは、東アジア型 CagA 蛋白群が非東アジア型 CagA 蛋白群と比較し有意に高かった (胃前庭部大弯側: 萎縮 ($P=0.016$, 1.43 ± 0.795 vs 1.10 ± 0.662), 腸上皮化生 ($P=0.0042$, 0.543 ± 0.899 vs 0.100 ± 0.403), 胃体部大弯側: 好中球活動度 ($P=0.00081$, 1.26 ± 0.692 vs 0.833 ± 0.592), 萎縮 ($P=0.0044$, 0.529 ± 0.804 vs 0.133 ± 0.434)). 木村-竹本分類に基づいた内視鏡的胃粘膜萎縮度も、東アジア型 CagA 蛋白群が非東アジア型 CagA 蛋白群と比較し有意に強かった ($P=0.0089$, 3.37 ± 0.53 vs 2.67 ± 1.32).

【考察/結語】東アジア型 CagA 蛋白群は非東アジア型 CagA 蛋白群と比較し、胃粘膜傷害を有意に来たし、胃癌発症のリスクを高めるなど毒性が強いことが示唆された。胃癌発症の高リスク群の選別にも、 α -EAS 抗体を用いた CagA 蛋白群別方法は従来の *cagA* 遺伝子解析と同等の有用性があることが示された。