




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 481 号	氏 名	綿田 雅秀
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	守山 正胤 	
	副査氏名	横山 繁生 	
	副査氏名	アハド カムルディン 	
論文題目： Association between <i>Helicobacter pylori</i> <i>cagA</i> -related genes and clinical outcomes in Colombia and Japan (コロンビアと日本におけるヘリコバクター・ピロリ <i>cagA</i> 関連遺伝子の評価)			
論文掲載雑誌名		BMC Gastroenterology	
論文要旨			
<p>【緒言(目的)】<i>Helicobacter pylori</i>においては、疾患との関連を報告されている遺伝子がいくつか存在する。例を挙げると、<i>cagA</i>は胃十二指腸潰瘍や胃癌との関連が報告されており、<i>vacA</i>は s1/m1 type のものが s2/m2 type に比べ、これらの疾患を来しやすいことが報告されている。また細胞接着に関わる <i>babA</i>は胃癌との関連が報告されている。これらの疾患と関連する遺伝子は、さらにお互いが関連し合うことも報告されている。例えば <i>cagA</i>が陽性であると、<i>babA</i>も陽性であることが多く、<i>vacA</i>は s1/m1 type であることが多い。そこで最も多くの疾患との関連が報告されている <i>cagA</i>に今回注目し、この遺伝子と相関する遺伝子を調べることで、新たな病原遺伝子の検索を試みた。</p> <p>【研究対象および方法】大分大学医学部附属病院にて採取された <i>H. pylori</i> 169 株 (単離された疾患の内訳は、胃炎 49 株、十二指腸潰瘍 50 株、胃潰瘍 50 株、胃癌 20 株)、およびコロンビア国立大学にて採取された <i>H. pylori</i> 174 株 (胃炎 67 株、十二指腸潰瘍 43 株、胃癌 63 株) を使用した。遺伝子の存在は PCR 法にて判定し、一部 dot blot 法を用いて再確認した。</p> <p>【結果】まず候補となる遺伝子を選択するため、我々および他のグループが <i>H. pylori</i> の全遺伝子を網羅的に調べた Microarray のデータを解析した。その結果 9 個の遺伝子が特に有意に <i>cagA</i> と関連していたが、その中から機能が分かっている 4 つの遺伝子 (<i>hp0967</i>, <i>jhp0045</i>, <i>jhp0046</i>, <i>jhp0951</i>) を本研究の対象として選択した。これら 4 遺伝子および <i>cagA</i> を PCR 法にて調べ、さらに <i>vacA</i> の typing も行い、比較検討を行った。2 カ国間の比較としては、日本株では <i>cagA</i>, <i>vacA</i> s1m1 genotype、および <i>hp0967</i> の陽性率が高かったのに対し、コロンビア株では <i>jhp0045</i> および <i>jhp0046</i> の陽性率が日本に比べ高かった。さらに <i>H. pylori</i> 菌株を <i>cagA</i> 陽性群において検討したところ、コロンビア株においては胃癌患者より単離した菌株が、胃炎患者より単離した菌株より、有意に <i>jhp0045</i> と <i>jhp0046</i> の陽性率が高かった (各々 $p=0.015$, 0.047)。</p> <p>【結論】コロンビアにおいては、<i>jhp0045</i> と <i>jhp0046</i> が <i>cagA</i> 陽性群において胃癌の予測因子となる可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、<i>H. pylori</i> の日本株とコロンビア株の遺伝子型を比較して、胃癌発がんとの関連性が指摘されている <i>cagA</i> 遺伝子と同様の挙動を示す毒素因子の探索を試み、複数の遺伝子がコロンビア株において高い陽性率を示すことを初めて示したもので学術的価値が高く、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 綿田 雅秀

論 文 題 目

Association between *Helicobacter pylori* *cagA*-related genes and clinical outcomes in Colombia and Japan

(コロンビアと日本におけるヘリコバクター・ピロリ *cagA* 関連遺伝子の評価)

要 旨

【緒言(目的)】 *Helicobacter pylori* においては、疾患との関連を報告されている遺伝子がいくつか存在する。例を挙げると、*cagA* は胃十二指腸潰瘍や胃癌との関連が報告されており、*vacA* は s1/m1 type のものが s2/m2 type に比べ、これらの疾患を来しやすいことが報告されている。また細胞接着に関わる *babA* は胃痛との関連が報告されている。これらの疾患と関連する遺伝子は、さらにお互いが関連し合うことも報告されている。例えば *cagA* が陽性であると、*babA* も陽性であることが多く、*vacA* は s1/m1 type であることが多い。我々は、最も多くの疾患との関連が報告されている *cagA* に今回注目し、この遺伝子と相関する遺伝子を調べることで、新たな病原遺伝子の検索を試みた。

【研究対象および方法】 大分大学医学部附属病院にて採取された *H. pylori* 169 株 (単離された疾患の内訳は、胃炎 49 株、十二指腸潰瘍 50 株、胃潰瘍 50 株、胃癌 20 株)、およびコロンビア国立大学にて採取された *H. pylori* 174 株 (胃炎 67 株、十二指腸潰瘍 43 株、胃癌 63 株) を使用した。遺伝子の

存在はPCR法にて判定し、一部 dot blot 法を用いて再確認した。

【結果】まず候補となる遺伝子を選択するため、我々および他のグループが *H. pylori* の全遺伝子を網羅的に調べた Microarray のデータを解析した。その結果 9 個の遺伝子が特に有意に *cagA* と関連していたが、その中から機能が分かっている 4 つの遺伝子 (*hp0967*, *jhp0045*, *jhp0046*, *jhp0951*) を本研究の対象として選択した。これら 4 遺伝子および *cagA* を PCR 法にて調べ、さらに *vacA* の typing も行い、比較検討を行った。2 カ国間の比較としては、日本株では *cagA*, *vacA* s1m1 genotype、および *hp0967* の陽性率が高かったのに対し、コロンビア株では *jhp0045* および *jhp0046* の陽性率が日本に比べ高かった。さらに *H. pylori* 菌株を *cagA* 陽性群において検討したところ、コロンビア株においては胃癌患者より単離した菌株が、胃炎患者より単離した菌株より、有意に *jhp0045* と *jhp0046* の陽性率が高かった (各々 $p=0.015$, 0.047)。

【考察/結語】コロンビアにおいては、*jhp0045* と *jhp0046* が *cagA* 陽性群において胃癌の予測因子となる可能性が示唆された。