

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 塩 見 聡 史

主論文 1 編

IL-17 is involved in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammatory responses in a mouse model.
Helicobacter 13;518-524, 2008

審査結果の要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は胃十二指腸疾患の発症に関与していることが知られており、その病態形成には Th1 サイトカインが重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、近年発見された炎症性サイトカインである IL-17 については不明な点が多い。そこで、*H. pylori* 感染症における IL-17 の役割を明らかにするため、IL-17 遺伝子欠損 (IL-17^{-/-}) マウスを用い、*H. pylori* 菌株をマウスに感染させ、感染防御ならびに病態形成における IL-17 の関与を検討した。

申請者は、*H. pylori* CPY2052 株をヘリコバクター用 Aneropack System (80% N₂、15% CO₂、5% O₂) を用い、Hp 選択培地 (栄研化学) で 37 °C、5 日間培養した。コロニーをさらに 15%FBS 含有 brain-heart infusion (BHI) 液体培地で培養後、2 X 10⁸ CFU/ml に調製し、あらかじめ 4 時間絶食させた野生型 C57BL/6 マウスおよび IL-17 遺伝子欠損 (KO) マウスに胃ゾンデを用いて 0.2ml 経口投与した。感染 1, 2, 3, 6, 12 ヶ月後にマウスを安楽死させ、胃を摘出し、長軸にそって二分割後、一方を胃内定着菌数 (胃内コロニー数) の測定に、他方は病理組織学的評価 (炎症の程度) に用いた。組織は 10%ホルマリンで固定、パラフィンで包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。炎症の程度は、鏡検にてシドニーシステムに従いスコア化を行い、評価を加えた。なお、コロニーの特異性は PCR 法にて確認した。

CPY2052 株を野生型および IL-17KO マウスに感染させ、経時的に胃内 IL-17 レベルを測定した結果、野生型マウスでのみ感染 12 ヶ月後まで胃粘膜局所に IL-17 の産生が認められた。また、野生型マウスでは、感染 2 ヶ月後より胃粘膜および粘膜下組織に細胞浸潤をとまなう炎症像が認められたが、IL-17KO マウスではほとんど炎症は認められなかった。幽門部および体部における浸潤細胞は主に好中球とリンパ球であったが、IL-17KO マウスにおいては有意な好中球浸潤の抑制が認められた。さらに、IL-17KO マウス胃における MPO 活性は有意に低下していた。一方、*H. pylori* 感染後の胃内菌数を測定した結果、IL-17KO マウスの胃内菌数は野生型マウスに比べ有意に減少していた。以上の結果、従来知られていた Th1 サイトカインに加え、新規に発見された IL-17 も胃炎の発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、*H. pylori* 感染症において、従来知られていた Th1 サイトカインに加え、新規に発見された IL-17 も胃炎の発症に重要な役割を果たしている事を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 25 年 12 月 19 日

審査委員 教授 伊 藤 義 人 ㊟

審査委員 教授 水 野 敏 樹 ㊟

審査委員 教授 松 田 修 ㊟