




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第576号	氏名	橋永正彦
審査委員会委員	主査氏名	猪股雅史	
	副査氏名	白尾国昭	
	副査氏名	駄阿勉	
論文題目 Differences in amino acid frequency in CagA and VacA sequences of <i>Helicobacter pylori</i> distinguish gastric cancer from gastric MALT lymphoma (胃癌と胃 MALT リンパ腫を区別するヘリコバクター・ピロリの CagA および VacA シーケンスにおけるアミノ酸頻度の相違)			
論文掲載雑誌名 Gut Pathogens			
論文要旨 <p><i>H. pylori</i> と関連した頻度の高い胃悪性疾患には胃癌と胃 MALT リンパ腫がある。悪性化進展に関与する病原遺伝子として <i>cagA</i> と <i>vacA</i> が最も知られているが、両遺伝子のタイピングでは、これまで胃癌あるいは胃 MALT リンパ腫の疾患予測因子としての有効性が示されていない。今回、両疾患を区別する <i>cagA</i> と <i>vacA</i> のアミノ酸配列の違いに着目した。</p> <p><i>H. pylori</i> を培養できた胃癌 18 株、胃 MALT リンパ腫 12 株、胃炎 22 株を用い、培養後に <i>H. pylori</i> の DNA を回収し、<i>cagA</i> および <i>vacA</i> を次世代シーケンス (NGS) にて解析した。NGS にての全長を読めない場合は polymerase chain reaction (PCR) とサンガー法によるタイピングを追加した。また、NGS による housekeeping 遺伝子の配列情報から multilocus sequence typing (MLST) 法による系統樹も作製し、解析を行った。</p> <p>胃癌と胃 MALT リンパ腫由来株の <i>cagA</i> と <i>vacA</i> の遺伝子型は、両疾患間に特異性は認めなかった。日本で一般的な ABD 型 CagA、s1m1 型 VacA の株に絞り、アミノ酸配列を検討した結果、CagA では 4 つ (314, 594, 684, 1077 番)、VacA については 3 つ (672, 921, 1037 番) のアミノ酸座位を同定した。胃炎株との比較では、胃 MALT リンパ腫株において CagA (314 番)、胃癌株では VacA (921 番) で有意差が認められた。立体構造モデルでは、CagA のアミノ酸座位 314 番はドメイン II の β シート 1 上に位置し、VacA の 921 番は <i>H. pylori</i> の分泌する secreted alpha-peptide (SAP) 領域内に位置していた。<i>H. pylori</i> 感染に起因して発症する 2 つの胃悪性疾患について、NGS の手法を用いて <i>cagA</i> および <i>vacA</i> の全長を調べることにより、両疾患を区別する可能性のある新しい候補座位を見出した。</p> <p>本研究は、<i>H. pylori</i> と関連した胃癌と胃 MALT リンパ腫において、次世代シーケンスを用い <i>H. pylori</i> の CagA および VacA のアミノ酸頻度の相違を明らかにし、両疾患の鑑別診断への臨床応用やアミノ酸多型が及ぼす悪性化への生物学的意義を明らかにする有用な研究と考えられた。このため、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>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第 576 号	氏 名	橋 永 正 彦
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	猪股雅史	
	副査氏名	白尾 国昭	
	副査氏名	駄 阿 勉	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から、研究の目的、方法、結果、考察について、以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 胃癌あるいは MALT リンパ腫の中で Helicobacter pylori 感染が発症の原因となっている割合はそれぞれどの程度か。 2. 感染からどのくらいの期間がたってから、胃炎、胃癌または MALT リンパ腫になるのか。 3. それぞれの菌種によって、感染から発症までの期間、発症する病気の性状(胃炎、癌、MALT リンパ腫において)などに差があるか。 4. MALT リンパ腫の発症に際して、B リンパ球と Helicobacter pylori はどのように邂逅するのか。 5. Helicobacter pylori の重感染はないのか。 6. 今回用いた Helicobacter pylori を入手するため、どのくらいの内視鏡生検組織の培養を試みたのか。 7. 次世代シーケンサーにて読み取れなかった配列解析には特徴があるのか。 8. MALT リンパ腫に特徴的な VacA921 の異常が存在する SAP 領域の機能は何か。 9. 慢性胃炎自体が胃癌や MALT リンパ腫の前がん状態である。菌種の性状と胃病変(慢性胃炎、胃癌、MALT リンパ腫)の関係を単純に結び付けてよいか。 10. 「胃癌と MALT リンパ腫においてアミノ酸頻度の比較を行い、CagA の4つの座位で違いを認めただが、そのうちの1つ(314 番)で胃炎と胃 MALT リンパ腫株の間に有意差を認めた」とある。そこで得られる意味、意義は何か。 11. 「胃癌と MALT リンパ腫においてアミノ酸頻度の比較を行い、VacA の2つの座位で違いを認めただが、そのうちの1つ(921 番)で胃炎と胃癌株の間に有意差を認めた」とある。そこで得られる意味、意義は何か。 12. MALT リンパ腫で CagA 314S が高率に検出されたが、このことを MALT リンパ腫の診断に応用できるか。 13. CagA 314S や VacA 921N の分子生物学的研究をどのように発展させたらよいか。 14. 胃癌と MALT リンパ腫との除菌治療に対する臨床的効果の違いに関して、今回の CagA および VacA のアミノ酸配列の研究結果からそのメカニズムを考察できるか。 <p>これらの質疑に対して、申請者はおおむね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。