

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### MEK Inhibitor Reverses Metaplasia and Allows Re-Emergence of Normal Lineages in *Helicobacter pylori*-Infected Gerbils

MEK 阻害剤によるヘリコバクター・ピロリ菌感染スナネズミ胃粘膜の回復

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野

大学院生 保田 智彦

Gastroenterology, volume 156, number 3, 2019 掲載

DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.049

早期胃癌に対する内視鏡治療後の胃では *H. pylori* を除菌しても、二次癌が発生することが問題となっている。二次癌はより高度の化生病変や萎縮粘膜を背景とする胃で多く発生することから、萎縮粘膜を正常粘膜に再構築させることが、二次癌の発生を減少させられる可能性がある。これまでに胃粘膜主細胞に K-Ras を高発現させたマウスでは、Spasmolytic Polypeptide (TFF2) Expressing Metaplasia (SPEM)・腸上皮化生が惹起され、MEK 阻害剤である Selumetinib を投与することで化生粘膜が正常胃粘膜に回復することが報告されている。これらのことから、本研究ではよりヒトと類似した化生粘膜を発生するスナネズミで、*H. pylori* を長期に感染させ惹起した SPEM・腸上皮化生が Selumetinib により改善するかを検討した。

5 週齢のスナネズミ 25 匹に *H. pylori* を感染させ、1 年後に Selumetinib の徐放剤またはプラセボを皮下に投与し、4 週間後に胃を摘出し免疫組織学的解析を行った。またコントロールとして *H. pylori* のかわりに溶媒のみを投与したスナネズミ 6 匹についても Selumetinib 群とプラセボ群に分け、同様に解析した。

*H. pylori* 非感染群では、Selumetinib 投与群とプラセボ群の間に、胃粘膜の形態学的変化や免疫組織学的変化は認められなかった。一方、*H. pylori* 感染のプラセボ群では、TFF2・UEA1・MUC4 陽性の SPEM や、MUC2・MUC4 陽性の腸上皮化生が殆どの胃底腺に認められ、高度の化生病変が確認された。しかし、*H. pylori* 感染の Selumetinib 投与群では pERK の発現が減弱し、MUC2 の発現減少、TFF2・UEA1・MUC4 を発現する化生腺管の有意な減少が観察された。また H-K ATPase 陽性壁細胞の有意な増加、腺底部での Intrinsic Factor 陽性主細胞の回復が観察され、正常な粘膜細胞により再構築した腺管が確認された。

本研究では、Selumetinib が長期の *H. pylori* 感染により惹起された化生粘膜で *H. pylori* 感染状態においても、化生病変を退縮し正常胃粘膜を再構築することが示された。

以上から、*H. pylori* 感染は Ras シグナルの活性化によって SPEM や腸上皮化生などの化生

病変を発生することが考察された。また、除菌治療により化生病変が退縮する場合、長期の *H. pylori* 感染によって蓄積したメチル化が減少するというこれまでの報告と、本研究の結果から、この機序として残存する正常な Progenitor cell が再活性化し、正常胃粘膜を再構築していると考察された。

第二次審査では、本研究において動物モデルにスナネズミを選択した理由、化生病変の変化を観察する上で胃底腺領域を評価した理由、スナネズミへの投薬量の最適化及び今後ヒトへの臨床試験を行う場合の投薬量の最適化に関する質問があったが、いずれも的確な回答がなされた。

本研究の結果は、除菌後に発生する胃癌を減少させる新たな治療の可能性を示し、胃癌予防に重要な役割を果たす可能性がある。

以上より学位論文として価値があると判定した。