

氏 名 SINTAYEHU FEKADU KEBEDE
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 甲第579号
学位授与年月日 令和3年12月24日
審査委員 主査 教授 和田 孝一郎
副査 教授 門田 球一
副査 准教授 石村 典久

論文審査の結果の要旨

エプスタインバーウイルス(EBV)関連胃がんは、胃がんの4種類のサブタイプ分類の1つであり、全胃がん症例の10%を占める。一方、胃がん患者の殆どはヘリコバクター・ピロリ菌感染の既往を持つことから、ピロリ菌感染がEBV関連胃がんの発症を促進する可能性が考えられた。

EBVの主要受容体を発現しない3種類の胃上皮細胞にピロリ菌を接触させ、次に、緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現する組換えEBVを感染させた。GFP発現を指標にEBV感染細胞数をフローサイトメトリーで測定した結果、ピロリ菌接触は胃上皮細胞のEBV感染効率を高めることが明らかになった。ピロリ菌の病原因子であるCagAやVacAといった分子を欠損させても接触による感染効率の増加が認められたが、CagPAIを欠損させたピロリ菌ではこの作用が減弱した。これらの結果からピロリ菌のIV型分泌装置を介した病原因子の伝達が重要であると考えられた。またFlaA欠損ピロリ菌は、運動性がなく細胞に接近できないため感染効率を高めることはなかったが、遠心操作により細胞に接着させると感染効率を高めることも解った。ピロリ菌によるEBV感染効率増加の作用機序を検討したところ、ピロリ菌接触は胃上皮細胞にEBVの副受容体であるEphA2とNMHC-IIAの発現を誘導し、それらの発現レベルに応じてEBVの感染効率を高めていることが明らかになった。この作用機序はsiRNAによるEphA2遺伝子またはNMHC-IIA遺伝子のノックダウン実験からも確認された。

本研究は、ピロリ菌の接触付着が腫瘍ウイルスであるEBVの胃上皮細胞への感染効率を高めることを明らかにしたものであり、医学上重要な研究であることから学位授与に値すると判断した。