

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1252号	氏名	小林 惇一
論文審査担当者	主査 梅村 武司 副査 竹下 敏一・田中 直樹・浅香 正博		
(論文審査の結果の要旨)			
<p><i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) は胃癌などの原因とされ、除菌療法が施行されている。一方で除菌療法は不完全であり、<i>H. pylori</i> の耐性化により更なる除菌率の低下が危惧される。<i>H. pylori</i> は細胞壁に cholesteryl-α-D-glucopyranoside (CGL) を含んでおり、CGL は <i>H. pylori</i> の生存に必須である。CGL はコレステロールの3位の水酸基にグルコースがα1,3結合することで生合成されるが、「コレステロールの3位の水酸基がケトン基に置き換わったコレステロール類似物質であるコレステノンαCgTの基質となれず、その結果CGLの生合成が阻害されることで<i>H. pylori</i>に対して抗菌作用を示す」という仮説を立て、実験を行った。</p> <p>各種コレステロール類による<i>H. pylori</i>の培養アッセイを行い、<i>H. pylori</i>のコレステロール取り込みや各種コレステロールによる<i>H. pylori</i>の増殖能、形態の変化を検討した。続いて、CGLを含む脂質分画を評価するため、薄層クロマトグラフィー並びに抗CGL抗体を用いた免疫染色を行った。最後にマウスを用いた感染実験として、5週齢のC57BL/6マウスに<i>H. pylori</i>を感染させ、コレステノンを含む食餌を与えた群と含まない食餌を与えた群に分けて飼育した。4週間投与後に胃粘膜を採取し、CGL合成酵素をコードするαCgT遺伝子の量を定量PCRにて解析したと共に、HE染色にて胃粘膜の形態を観察した。</p> <p>その結果、小林は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1) <i>H. pylori</i>は外因性のコレステロールを利用していることが確認された。2) コレステロールの3位がケトン基に置き換わったコレステノンは、<i>H. pylori</i>の増殖を抑制し、形態も球状に変化させた。また、コレステロールの存在下でも、コレステノンは用量依存的に増殖を抑制した。3) 2)の結果はクラリスロマイシン耐性株でも同様であった。4) コレステノンで培養した<i>H. pylori</i>において、CGLの合成が低下していた。5) コレステノンを経口投与されたマウスでは、<i>H. pylori</i>が除菌された。 <p>これらの結果により、コレステノンはクラリスロマイシン耐性株も含めて<i>H. pylori</i>に対して抗菌活性を示すことが認められた。コレステノンは安全な物質と考えられており、CGLの生合成を阻害するという従来の抗菌剤とは異なる作用機序で抗菌作用を示すことから、<i>H. pylori</i>に対する新たな抗菌薬となる可能性がある。</p> <p>主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			