

平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題		ヘリコバクターピロリ菌と自然免疫シグナルとの関連性
研究区分		特別共同研究
申請者	所属	東京大学
	氏名	教授・畠山昌則
受け入れ教員名	氏名	高岡晃教
研究目的		<i>H. pylori</i> は世界中の 50% 以上の人々が感染し、胃癌の最も重要なリスクファクターである。<i>H. pylori</i> の有する病原因子 CagA は重度の炎症や胃癌発症を決定づける重要な細菌側の因子として注目されている。一方で、<i>H. pylori</i> 感染によって増加する IL-1β は胃癌の発症と強い関連性を持つことが疫学的・実験的に示されている。しかしながら、<i>H. pylori</i> 感染による IL-1β の産生機構やその機構と CagA との関連は十分に明らかではない。そこで我々は <i>H. pylori</i> 感染による IL-1β 産生機構を明らかにすることを目的とした。
研究内容・成果		はじめに <i>H. pylori</i> 感染で産生される IL-1β の産生細胞を明らかにするために、胃上皮由来細胞株および単球/マクロファージ由来細胞株への感染実験を行った。その結果、IL-1β はマクロファージ由来の細胞株から産生されたが、胃上皮細胞株から産生されなかった。一方で IL-8 はどちらの細胞からも産生されたことから、血球系の細胞から産生される事が示唆された。また野生型ピロリ菌株 (WT 株)、CagA 欠損株を用いた感染実験を行った。その結果、CagA 欠損株による IL-1β の産生量は WT 株と比べて低いことから、IL-1b の産生は CagA に依存することが示された。IL-1b の産生は、インフラマソームの活性化によって起きることが知られているため、次に、インフラマソームに関与するどの分子が、<i>H. pylori</i> 感染で産生される IL-1β 産生に関与するのか調べた。代表的な NLR である NLRP3 と NLRC4 を knockdown した実験から、<i>H. pylori</i> 感染における IL-1β 産生は NLRC4 ではなく NLRP3 を介することが明らかとなった。さらに詳細なメカニズムを調べるために、CagA と NLRP3 の会合性について解析したところ、免疫沈降法により CagA と NLRP3 は直接的に結合し、細胞内で共局在することを明らかにした。また CagA は、NLRP3 のオリゴマー化を促進する事で、NLRP3 インフラマソームの活性化を誘導する事を見出した。また一方で、NLRP3 は細胞内 Ca²⁺濃度上昇やミトコンドリア ROS により活性化することが知られている。加えて CagA はホスホリパーゼ C (PLC) と会合し、細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させるという報告がある。PLC 阻害剤、Ca²⁺キレート剤、ROS 阻害剤で処理すると CagA による NLRP3 活性化は抑制され、CagA は細胞内 Ca²⁺シグ

	ナルを介して間接的に NLRP3 を活性化することが示された。 以上の結果から本研究では、NLRP3 が細菌由来のタンパク質を認識するという今までにない新しいメカニズムを示した点で学術的意義がある。またこれらの分子基盤を土台として、<i>H. pylori</i> によって引き起こされる炎症や発がんの予防法や治療法の開発が進むことが大いに期待される。
成果	【学会報告】 ■発表者名 亀岡章一郎、亀山武志、佐藤精一、林剛瑠、大西なおみ、紙谷尚子、東秀明、畠山昌則、高岡晃教 ■発表タイトル <i>Helicobacter pylori</i> 感染による Interleukin-1β 産生誘導機構の解析 ■学会名 第 8 回細菌学若手コロッセウム ■開催場所 北海道 ニセコ ■開催日 2014 年 8 月 6～8 日 ■発表形態 ポスター発表 ■発表者名 亀岡章一郎、亀山武志、佐藤精一、林剛瑠、大西なおみ、紙谷尚子、東秀明、畠山昌則、高岡晃教 ■発表タイトル <i>Helicobacter pylori</i> 感染による Interleukin-1β 産生誘導機構の解析 ■学会名 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 ■開催場所 北海道 札幌市 ■開催日 2014 年 6 月 19 日・20 日 ■発表形態 ポスター発表
	【論文発表】 投稿準備中
	【プロジェクト】 該当なし

	【新聞報道】 該当なし
--	-----------------------