

平成 28 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		ヘリコバクター・ピロリによる異所性炎症誘導機構の解明
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	東京大学
	職名・氏名	医学系研究科・医学部・微生物学分野
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	分子神経免疫学分野・教授・村上正晃
研究目的 (300 字程度)		ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）は、人の胃粘膜に棲息する螺旋型のグラム陰性桿菌であり、ピロリ菌の持続感染は、萎縮性胃炎ならびに胃潰瘍等の胃粘膜病変を引き起こし、胃がんに発展していく危険性があることが明らかにされている。我々は、これまでの一連の研究を通して、<i>cagA</i> 遺伝子を保有する <i>cagA</i> 陽性ピロリ菌の持続感染が、胃がん発症に必須の役割を担うことを明らかにしてきた。胃がん以外にも、ピロリ菌保有患者は、最近炎症との関連性が報告されているアルツハイマー病など、ピロリ菌が感染する胃以外の臓器の疾患を発症しやすくなるという疫学的結果がある。一方で、宿主細胞内でシグナル伝達に関与する CagA タンパク質を含むエクソソームが、ピロリ菌保有患者血中に検出されることが分かっている。これらの知見から、ピロリ菌が CagA タンパク質を介して脳等の遠隔組織に炎症を誘導するのではないかと仮説を立て、炎症の分子機構を独自に発見された村上先生とともに、これを検証することを本共同研究の目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		我々が作製した組換え型非リン酸化 CagA タンパク質または組換え型チロシンリン酸化 CagA タンパク質を、村上研究室に分与し、非免疫系培養細胞に添加すると、炎症誘導機構として知られる炎症回路の活性化が誘導されることが判明した。また、組換え型 CagA タンパク質の炎症誘導能の存在は、F759 マウスに発症する関節炎を増悪することによっても示された。以上の結果から、CagA タンパク質には炎症応答を誘導・増悪する活性があることが示唆された。現在、CagA による炎症の誘導・増悪効果を担う細胞やサイトカイン等の詳細な機構解析を進めている。さらに、エクソソームに内包された CagA の炎症誘導能を村上研究室の解析系で確認するために、CagA を Tet-OFF システムで誘導発現できる細胞株を分与し、実験を進めている。また、ピロリ菌感染後の CagA 陽性エクソソー

	ムのマウス体内での局在を明らかにすべく、村上研究室に設置されているマクロトームなどによる免疫組織化学的な解析を進めている。さらに、村上研究室で作製した F759 マウスと我々が作製したピロリ菌 CagA を相互に導入し、全身性に発現するトランスジェニックマウスの交配を行い、得られたコンパウンドマウスの炎症・発癌に関わる表現型解析を全身的にマクロトームを用いて進めている。
成果	【学会報告】
	【論文発表】
	【新聞報道】