

平成 29 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 医学系研究科・医学部 微生物学分野
	職名・氏名	教授 畠山昌則
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	所長・教授 村上正晃
研究目的 (300 字程度)	<p>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、<b>cagA</b> 遺伝子を保有する <b>cagA</b> 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 <b>cagA</b> 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 <b>cagA</b> 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、非免疫細胞における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。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>これまでの共同研究により、組換え型 <b>cagA</b> タンパク質を非免疫細胞に <i>in vitro</i> で添加すると、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、<b>IL-6</b> やケモカインが産生されることが分かった。また、この組換え型 <b>cagA</b> タンパク質は、<i>in vivo</i> においても <b>F759</b> マウスの関節炎を増悪する結果を得ている。このことは、共同研究の仮説どおりに <b>cagA</b> タンパク質に非免疫細胞を介した炎症誘導効果があることを示唆している。今回さらに申請者の研究室で作製した <b>cagA</b> 発現細胞株および <b>cagA</b> 発現ベクターを分子神経免疫学教室に分与し、また <b>cagA</b> トランスジェニックマウスを遺伝子病制御研究所の動物実験施設に導入した。また、炎症回路が増強している <b>F759</b> マウスを当大学の動物実験施設に分与いただいた。炎症に対してより感受性が高い <b>F759</b> マウスと <b>cagA</b> トラン</p>	

	<p>スジェニックマウスを交配させることによって、<b>cagA</b> が生体内でどのように炎症反応をコントロールするか明らかにしていく。</p> <p><b>cagA</b> 発現細胞株は、ドキシサイクリンの除去によって <b>cagA</b> の発現を誘導できる細胞株であり、<b>cagA</b> 発現誘導後に培養液中に <b>cagA</b> 含有エクソソームが分泌されることが分かっている。分子神経免疫学教室において、この <b>cagA</b> 発現細胞株を用いて <b>cagA</b> 含有エクソソームを単離し、非免疫細胞株に添加したところ、炎症誘導機構である炎症回路の活性化が認められた。これは、ピロリ菌保有患者血中に検出される <b>cagA</b> 含有エクソソームが炎症惹起能を有していることを示し、このメカニズムがピロリ菌感染部位の胃以外の遠隔部位における炎症を説明できる可能性が考えられる。今後は、<b>cagA</b> による非免疫細胞の炎症誘導に関連する受容体、<b>cagA</b> 分子の責任領域、マウス生体内における <b>cagA</b> エクソソームの分布状況や細胞内シグナル伝達機構について引き続き共同研究を推進する。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>【論文発表】</p> <p>【新聞報道】</p>