

平成 30 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 一 ・ 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 | 教授 村上正晃 |
| 概要 (100～150 字程度) | ヘリコバクター・ピロリは、感染部位である胃以外の病態にも関連する。ピロリ菌の病原性タンパク質である CagA は、エクソソームとして血中に放出されるので、CagA が異所性の炎症誘導に関わっていると仮説を立て、共同研究を開始した。CagA は、関節滑膜線維芽細胞などの非免疫細胞に作用して炎症応答を誘導することが分かり、その分子機構の解明に着手している。 | |
| 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、胃がんを発展していく危険性がある。我々は、CagA 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、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の疾患を発症しやすいという疫学的結果がある。一方で、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を含む遠隔臓器に炎症を誘導するのではないかと仮説を立て、NF- κ B と STAT3 の同時活性化による非免疫細胞における炎症の分子機構（炎症回路）を発見された村上先生とともにこれを検証し、ピロリ菌による異所性炎症誘導機構を明らかに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) | これまで進めてきた共同研究により、組換え型 CagA 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、IL-6 やケモカインが産生され、 <i>in vivo</i> においても F759 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 CagA タンパク質には、非免疫細胞にて炎症誘導効果があることを示唆している。申請者の研究室で | |

| | |
|----|--|
| | <p>作製した CagA 発現細胞株は、ドキシサイクリンの除去によって CagA の発現を誘導できる細胞株であり、CagA 発現誘導後に培養液中に CagA 含有エクソソームが分泌される。分子神経免疫学教室において、この CagA 発現細胞株を用いて CagA 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、炎症回路の活性化が認められた。さらに、CagA は、STAT3 というよりはむしろ NF-κB のシグナルを増強している予備的な結果も得た。これらの結果は、CagA 単体および CagA 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、CagA による非免疫細胞の炎症誘導に関連する細胞内シグナル伝達、CagA 分子の責任領域、マウス生体内における CagA エクソソームの分布状況などについて引き続き共同研究を推進して論文として発表する。2019年2月20日には遺伝子病制御研究所を訪問し、セミナーを行うとともに、共同研究に関してディスカッションを実施した。</p> |
| 成果 | <p>【学会報告】</p> <p>【論文発表】</p> <p>【新聞報道】</p> |