

令和元年度 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	教授・村上正晃
概要 (100～150 字程度)		ヘリコバクター・ピロリは、主要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ことが報告されているので、CagA が胃以外の病態に関わっていると仮説を立て、共同研究を開始した。CagA は、非免疫細胞やマウスの関節において炎症応答を誘導することが分かり、その分子機構について研究を推進している。
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、CagA 遺伝子を保有する 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、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報告されている。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、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。
研究内容・成果 (1000 字程度)		これまでの共同研究により、組換え型 CagA タンパク質を非免疫細胞に添加すると、村上先生らが発見した炎症誘導機構として知られる IL-6 アンブの活性化が誘導され、in vivo においても IL-6 アンブ依存性の関節炎を増悪する結果を得ている。このことは、本共同研究の仮説どおりに CagA 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。我々の研究室で作製した 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、IL-6 アンプの活性化が認められた。これらの結果は、CagA 単体および CagA 含有エクソソームが IL-6 アンプを介した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。また、CagA トランスジェニックマウスを IL-6 アンプが亢進していて関節リウマチ様関節炎を自然発症する F759 マウスと交配し、CagA トランスジェニック F759 マウスを得ることを進めている。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、遺伝子病制御研究所に設置されているマクロームなどを用いて引き続き共同研究を推進する。尚、2020 年 1 月 10-11 日にかけて遺伝子病制御研究所を訪問し、共同研究についてディスカッションを行った。
成果	【学会報告】
	【論文発表】
	【新聞報道】