

令和3年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		ヘリコバクター・ピロリ菌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	40歳 以下○	35歳 以下○
	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)		<p><b>cagA</b> 陽性ピロリ菌の感染に伴う慢性炎症は胃発症のリスクファクターである。本共同研究において、組換え型 <b>cagA</b> タンパク質を用いた慢性炎症モデルを用いて <b>cagA</b> による炎症回路増強の分子機序並びに脳等の遠隔組織への炎症誘導との関連について免疫病態の解明を進めている。</p>		
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。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博士とともに、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・Web会議の回数も記載)		<p>これまでの共同研究により、組換え型 <b>cagA</b> タンパク質または組換え型リン酸化 <b>cagA</b> タンパク質もしくはエクソソームに内包される <b>cagA</b> 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ることが明らかとなった。また、組換え型 <b>cagA</b> タンパク質は、<i>in vivo</i> において <b>F759</b> マウスの関節炎を増悪する結果を得た。このことは、仮説どおりに <b>cagA</b> タンパク質に炎症誘導効果があることを示唆している。現在、</p>		

	<p>どのようなメカニズムおよびシグナル伝達を介して <b>cagA</b> による炎症回路増強がもたらされるのかその分子機序に関する解析を進めている。また、ピロリ菌感染後の <b>cagA</b> のマウス体内での局在を、村上研に設置してある全身切片が作製可能なマクロトームを用いて同定する。これらの解析と並行して、アルツハイマー病モデルマウスに対する <b>cagA</b> 投与の効果も検討する。<b>cagA</b> の作用機序についての <i>in vitro</i> 実験は、お互いの実験系を共有して、両方の研究室で進めている。また、遺伝子組み換え実験系の構築も進めている。</p> <p>本研究機関において招待講演を受け、我々の研究室のスタッフである紙谷 尚子先生が“北海道大学遺伝子病制御研究所 IGM 感染癌セミナー”2021年 11月 29日 (月曜日) 16:00 から Zoom による以下の演題のセミナーを行った。</p> <p><b>【演題】</b> ピロリ菌によるゲノム不安定性誘導を介した胃癌発症機構</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b> 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <p><b>【論文発表】</b> 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. Helicobacter pylori-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer. <i>Cancer Sci.</i> 2022 Mar 31. doi: 10.1111/cas.15357. Online ahead of print. IF 6.716</p> <p>Shrestha R, Murata-Kamiya N, Imai S, Yamamoto M, Tsukamoto T, Nomura S, Hatakeyama M. Mouse Gastric Epithelial Cells Resist CagA Delivery by the Helicobacter pylori Type IV Secretion System. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 23(5):2492. IF 5.542</p> <p>Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, Komura D, Tahmina K, Wu W, Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Kunita A, Suzuki N, Del Valle AA, Tsuboi M, Hata M, Hayakawa Y, Ohnishi N, Ueda K, Fukayama M, Ushiku T, Ishikawa S, Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. <i>Cell Host Microbe.</i> 2021 29(6):941-958.e10. IF 21.023</p> <p><b>【新聞報道】</b> 東大、胃の細胞内に注入されたピロリ菌 CagA が胃癌発症に繋がる遺伝子変異蓄積を誘発することを見出 日本経済新聞 2021</p>

年 5 月 14 日

ピロリ菌感染の胃がん／遺伝性乳がん・卵巣がん 共通の発症  
メカニズム、東大チーム発見 新たな予防や治療法期待

2021 年 5 月 19 日