

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2007 -2008

課題番号： 19790314

研究課題名(和文)

ピロリ菌感染に起因する胃粘膜細胞間接着障害の影響

研究課題名(英文)

Effect of Helicobacter pylori on epithelial proliferation and inflammation

研究代表者

氏名(アルファベット) 鈴木 仁人 (Masato Suzuki)

所属機関・所属部局名・職名 東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号 70444073

研究成果の概要：

ピロリ菌の胃粘膜への持続感染は、胃・十二指腸潰瘍、胃癌などの胃関連疾病との疫学的関連性が指摘されている。日本は世界でも有数の胃癌大国であるが、その原因としてピロリ菌の感染率の高いことが挙げられている。ピロリ菌感染による疾病発症の危険因子として、ピロリ菌が分泌する CagA 蛋白が最も重要であると考えられている。CagA は胃上皮細胞内でチロシンリン酸化を受け、そのリン酸化された CagA は細胞増殖や細胞運動、細胞死抑制など多様な細胞応答を引き起こすことが報告されている。しかしながら、非リン酸化状態の CagA が持つ生物活性および菌感染における役割についてはこれまで不明であった。

本研究では、CagA はリン酸化とは関係なく肝細胞増殖因子受容体 Met と結合し、PI3K/Akt 経路を活性化することにより、 α -カテニンおよび NF- κ B の活性化など胃癌発症に関わる細胞増殖と炎症促進のシグナルを引き起こすことを明らかにした。この CagA のリン酸化非依存的な活性に関わる CRPIA 配列 (conserved repeat responsible for phosphorylation-independent activity) に変異を導入したピロリ菌は、スナネズミの胃粘膜に対する定着能と炎症誘導能が低下した。また、CagA の同活性部位に由来する合成ペプチドを細胞内に導入すると、CagA による発癌シグナルが著しく抑制された。このことから、非リン酸化状態の CagA は宿主のシグナル伝達系を攪乱することで、胃粘膜でのピロリ菌の持続感染を促進し、胃癌発症に関わる細胞増殖と炎症反応を異常促進することが判明した。本成果はピロリ菌感染症に対する新たな治療薬やワクチン開発につながるものと期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 基礎医学・細菌学(含真菌学)

キーワード： 病原性

1. 研究開始当初の背景

ピロリ菌の胃粘膜への持続感染は、胃・十二指腸潰瘍、胃癌などの胃関連疾患の原因になることが明らかとなっている。申請者はこれまでに、ピロリ菌が感染した胃上皮細胞では接着結合の構成因子である E-カドヘリンや α -カテニンなどが細胞質内に拡散すること、特に α -カテニンは核内への蓄積が高頻度で起こることを確認していた。 α -カテニンは核内で、細胞増殖に促進的な遺伝子の発現に関わる TCF 転写因子のコアクティベーターとして働くことが知られている。通常、細胞質内の α -カテニンはユビキチン・プロテアソーム系によって速やかに分解されることから、ピロリ菌感染細胞においては、何らかの α -カテニン安定化シグナルが存在する可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、ピロリ菌感染による癌化促進と炎症惹起に至る機構の解明を目指して、本菌感染に起因する胃粘膜細胞間接着の障害と胃関連疾患の病態発症との関係に焦点を絞り、(1) ピロリ菌感染による α -カテニンの活性化機構の解明、(2) ピロリ菌感染による接着結合の障害が惹起する炎症誘導機構の解明、(3) ピロリ菌感染の実験動物モデルを用いた in vivo での統合的解析を企図した。これによって、ピロリ菌感染に起因する細胞内分子動態と病態発症の関係を組織、器官、個体レベルで統合的に理解することを試みる。

3. 研究の方法

ピロリ菌のエフェクター蛋白 CagA の解析は、最新の分子生物学的・生化学的手法を駆使して行った。また、マウス・スナネズミを使用したピロリ菌の感染実験を行った。全ての実験は十分に練られた計画の下で行われた。

4. 研究成果

本研究では、ピロリ菌の CagA は自身のチロシンリン酸化とは関係なく肝細胞増殖因子受容体 Met と結合し、PI3K/Akt 経路を活性化することにより、 α -カテニンおよび NF- κ B の活性化など胃癌発症に関わる細胞増殖と炎症促進のシグナルを引き起こすことを明らかにした。この CagA のリン酸化非依存的な活性に関わる CRPIA 配列 (conserved repeat responsible for phosphorylation-independent activity) に変異を導入したピロリ菌は、スナネズミの胃粘膜に対する定着

能と炎症誘導能が低下した。また、CagA の同活性部位に由来する合成ペプチドを細胞内に導入すると、CagA による発癌シグナルが著しく抑制された。このことから、非リン酸化状態の CagA は宿主のシグナル伝達系を攪乱することで、胃粘膜でのピロリ菌の持続感染を促進し、胃癌発症に関わる細胞増殖と炎症反応を異常促進することが判明した。本成果はピロリ菌感染症に対する新たな治療薬やワクチン開発につながるものと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Suzuki, M., Mimuro, H., Kiga, K., Fukumatsu, M., Ishijima, N., Morikawa, H., Nagai, S., Koyasu, S., Gilman, R.H., Kersulyte, D., Berg, D.E., Sasakawa, C. (2009) *Helicobacter pylori* CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation. **Cell Host Microbe** 5(1): 23-34.

2. Ogawa, M., Handa, Y., Ashida, H., Suzuki, M., and Sasakawa, C. (2008) The versatility of *Shigella* effectors. **Nat Rev Microbiol** 6(1): 11-16.

3. Mimuro, H., Suzuki, T., Nagai, S., Rieder, G., Suzuki, M., Nagai, T., Fujita, Y., Nagamatsu, K., Ishijima, N., Koyasu, S., Haas, R., and Sasakawa, C. (2007) *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. **Cell Host Microbe** 2(4): 250-263.

4. Eguchi, M., Sekiya, Y., Suzuki, M., Yamamoto, T., and Matsui, H. (2007) Immune tolerance correlated with downregulation of the surface Toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR2 expression induced by an oral *Salmonella* vaccine promotes cross protection in mice. **FEMS Microbiol Immunol** 50(3): 411-420.

5. Handa, Y., Suzuki, M., Ohya, K., Iwai, H., Ishijima, N., Koleske, A.J., Fukui, Y., and Sasakawa, C. (2007) *Shigella* IpgB1 promotes bacterial entry through the

ELMO-Dock180 machinery. *Nat Cell Biol*
9(1): 121-128.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 鈴木仁人、笹川千尋「ピロリ菌による胃発癌機構 - 非リン酸化 CagA の意義」第 91 回日本細菌学会関東支部総会、生命の森リゾート日本エアロビクスセンター(千葉県長生郡長柄町上野 521-4)、2008 年 10 月 23-24 日

2. 鈴木仁人、笹川千尋「The non-phosphorylated status of CagA is pivotal for *Helicobacter pylori* pathogenesis」第 8 回あわじしま感染症・免疫フォーラム、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場、2008 年 9 月 7-11 日

3. 鈴木仁人、笹川千尋「ピロリ菌 CagA のリン酸化非依存的な発癌シグナル活性化機構」第 30 回日本分子生物学会・第 80 回日本生化学会合同大会、パシフィコ横浜、2007 年 12 月 13 日

4. 鈴木仁人、笹川千尋「ピロリ菌 CagA のチロシンリン酸化非依存的活性」第 81 回日本細菌学会総会、国立京都国際会館、2008 年 3 月 26 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: ピロリ菌感染症治療剤及びそのスクリーニング法

番号: 米国 090050PRO

発明者: 笹川千尋、鈴木仁人

権利者: 笹川千尋、鈴木仁人

出願日: 2009 年 1 月 20 日

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

該当なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木仁人 (Masato Suzuki)

東京大学・医科学研究所・助教

70444073

(2) 研究分担者

該当なし。

(3) 連携研究者

該当なし。