



Title	Helicobacter pyloriの病原因子CagAによるIL-1 β 産生機構に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	亀岡, 章一郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12233号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61682
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shoichiro_Kameoka_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理 学） 氏 名 亀 岡 章 一 郎

審査担当者	主 査	教 授	高岡 晃教
	副 査	教 授	村上 洋太
	副 査	教 授	佐田 和己
	副 査	教 授	藤田 恭之 (総合化学院)

学 位 論 文 題 名

Helicobacter pylori の病原因子 CagA による IL-1 β 産生機構に関する研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

Helicobacter pylori（ピロリ菌）感染は世界人口の約半数に感染するため、世界的に重要な健康問題として位置づけられている。ピロリ菌は胃酸を中和することで胃に定着し、その慢性感染によって胃癌をはじめとする様々な病態を引き起こすことが知られている。ピロリ菌の中でも病原因子 CagA 陽性株は重度の炎症や発癌性を示し、病原因子 CagA は胃癌発症を決定づける重要な細菌側の因子として注目されてきた。また、CagA 陽性株の感染患者では胃において IL-1 β などの炎症性サイトカイン量が有意に増加する。ピロリ菌感染により増加した IL-1 β は胃酸の分泌を強く抑制し、ピロリ菌の増殖促進に繋がることが報告されていることや、胃癌発症を促進することが疫学のおよび遺伝子改変マウスを用いて実験的に示されている。臨床的に、CagA 陽性株の感染患者では IL-1 β が増加することから CagA が IL-1 β 産生機構に関与している可能性が考えられるとともに、この CagA による IL-1 β の産生機構はピロリ菌感染における炎症から発癌にむかうという病態の悪化に寄与することが考えられるが、その詳細な分子機構はこれまで不明であった。このような背景から CagA による IL-1 β の産生機構の解明は、ピロリ菌による胃癌発症の分子メカニズムの解明のためにも更なる研究成果が待たれる状況にある。

本研究は、CagA による IL-1 β の産生機構の解明することを目的としており、著者は上記目的を達する以下の有益な知見を得てその研究成果を本学位論文として纏めている。

第1章ではヒトマクロファージに、野生型ピロリ菌株、*cagA* 欠損株、そして CagA を分泌することが出来ない *cagE* 欠損株を用いた感染実験を行った結果、ヒトマクロファージでの IL-1 β 産

生は CagA に依存していることを示した。

第 2 章では CagA は NLRP3 inflammasome および proIL-1 β の転写の両経路を活性化していることを明らかにした。ピロリ菌感染時の IL-1 β 産生に寄与する NLR を調べるために、代表的な NLR である NLRP3 と NLRC4 をノックダウンし、感染実験を行った結果、NLRP3 の発現を低下させたときのみ、IL-1 β 産生量が有意に低下した。さらに野生型株と CagA 欠損株を用いた感染実験や CagA 過剰発現系により、CagA は NLRP3 と ASC の会合を増強すること、また NLRP3 の多量体化を促進すること、そして NLRP3 inflammasome を活性化することを明らかにした。

第 3 章ではピロリ菌感染時の IL-1 β 産生には細胞外 ATP および細胞外への K⁺の流出、加えて CagA による ROS や PLC γ 1 を介した細胞内シグナルにより NLRP3 inflammasome を活性化していることを示した。

第 4 章では免疫沈降法により CagA が NLRP3 inflammasome 複合体と会合性を示すこと、CagA と NLRP3 は会合するが NLRC4 は会合しないことを示した。また共焦点レーザー顕微鏡を用いて、細胞内で CagA と NLRP3 が共局在することを示した。そして NLRP3 の LRR ドメインを介して CagA は NLRP3 に結合し、NLRP3 inflammasome を活性化していることを示した。

第 5 章では CagA は組み換えタンパク質を用いて、CagA と NLRP3 は直接的に結合し、NLRP3 の ATPase 活性を増強させることを示した。加えて、CagA の C 末端領域にある CM motifs が NLRP3 inflammasome の活性化に重要であることを示した。

これを要するに、本研究はピロリ菌感染時に、細菌由来因子の CagA が NLRP3 inflammasome の活性化を介して IL-1 β 産生誘導を引き起こすという初めての報告である。CagA は NLRP3 の LRR ドメインを介して直接的に認識されていることを示し、CagA と結合した NLRP3 は多量体形成し、ASC と procaspase-1 を含む NLRP3 inflammasome 複合体形成が生じることで IL-1 β が産生されることを示唆する結果を見出している。著者が本研究で示した結果は、これまでに知られてこなかった細菌由来因子の NLRP3 認識モデルとして新たな知見を与えるものである。またこれらの結果は炎症と胃癌発症に関連する、ピロリ菌の CagA による宿主の細胞内シグナルの異常調節メカニズムを示すものである。これにより、ピロリ菌感染特異的な IL-1 β 産生を抑制することで、胃癌発症の新たな予防法の開発につながることを期待したい。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。