岡山医学会雑誌　第132巻　April 2020, pp. 7-9

受賞対象論文

Kita M, Yokota K, Kageyama C, Take S, Goto K, Kawahara Y, Matsushita O, Okada H : DEC205 mediates local and systemic immune responses to Helicobacter pylori infection in humans. Oncotarget (2018) 9, 15828-15835.

ハイライト

・ヒト胃粘膜におけるピロリ菌の DEC205貪食作用と DEC205陽性マクロファージの役割を調べた．
・DEC205を発現するマクロファージがピロリ菌の認識において重要な役割を演じていた．
・またピロリ菌の認識において重要な役割を演じ，全身性免疫に影響を与えていることを示唆している．

喜　多　雅　英
Masahide Kita

岡山市立市民病院　消化器内科
Department of Gastroenterology, Okayama City Hospital

<プロフィール>

平成12年３月　藤田保健衛生大学医学部医学科卒業
平成12月４月　岡山大学病院 第一内科
平成12年10月　岩国医療センター 初期臨床研修医
平成15年４月　西条中央病院 内科
平成16年４月　亀田メディカルセンター 消化器内科 シニアレジデント
平成19年４月　岡山大学病院 消化器内科 医員
平成24年６月　岡山大学病院 消化器内科 助教
平成28年４月　岡山市立市民病院 消化器内科 医長
平成30年４月　岡山市立市民病院 消化器内科 主任医長
現在に至る

研究の背景と経緯

藤田医科大学を卒業後，岡山大学第一内科（現消化器内科）へ入局しました．初期研修を関連病院で行い，国内留学として亀田メディカルセンターで内視鏡検査処置を中心に研修させていただきました．岡山大学へ帰局後，恩師岡田裕之先生（現消化器内科教授）からピロリ菌の研究をやってみてはどうかとお声をかけていただき，病原細菌学教室の横田憲治先生（現医学部保健学科教授）のもとで研究を始めさせていただきました．横田先生はピロリ菌の免疫反応などについての基礎研究の成果を既に多く発表されていましたので，私は臨床と基礎研究をつなげる研究をやりたいと思い，横田先生にご指導をいただきヒトにおけるピロリ菌の免疫反応について検討しました．

Helicobacter pylori（ピロリ菌）感染により慢性胃炎が引き起こされ，全身性免疫反応に影響を及ぼすことがわかっています．しかしながら，免疫細胞と胃内細菌との間の直接的な関連性はまだ報告されておりません．本研究はヒト胃粘膜におけるピロリ菌のマクロファージ表面レセプターの DEC205による貪食作用と DEC205陽性マクロファージの役割を調べました（図）．

DEC205は，マンノース受容体ファミリー，C 型レクチンスーパーファミリーのサブグループに属し，マクロファージ，DC および B 細胞，ならびに胸腺，肺および腸の上皮によって発現されます．この DEC205の胃粘膜での役割については不明でありました．

ピロリ菌感染は，胃で特異的な免疫反応を起こします．菌はマクロファージに貪食され，APC（抗原提示細胞）となりＴ細胞を刺激し，さまざまなサイトカインの刺激により抗体産生などの多様な免疫反応が起こります．胃粘膜での抗原（ピロリ菌）とマクロファージの直接的な接触による貪食は免疫反応のスタートであり，この時の DEC205の動態について検討し，さらに末梢血において，ピロリ菌反応性の DEC205陽性細胞の存在について検討しました．

研究成果の内容

胃粘膜に感染するグラム陰性らせん細菌であるピロリ菌は消化性潰瘍，胃粘膜関連リンパ組織（胃 MALT）リンパ腫，胃がんなどの消化器疾患だけでなく，全身

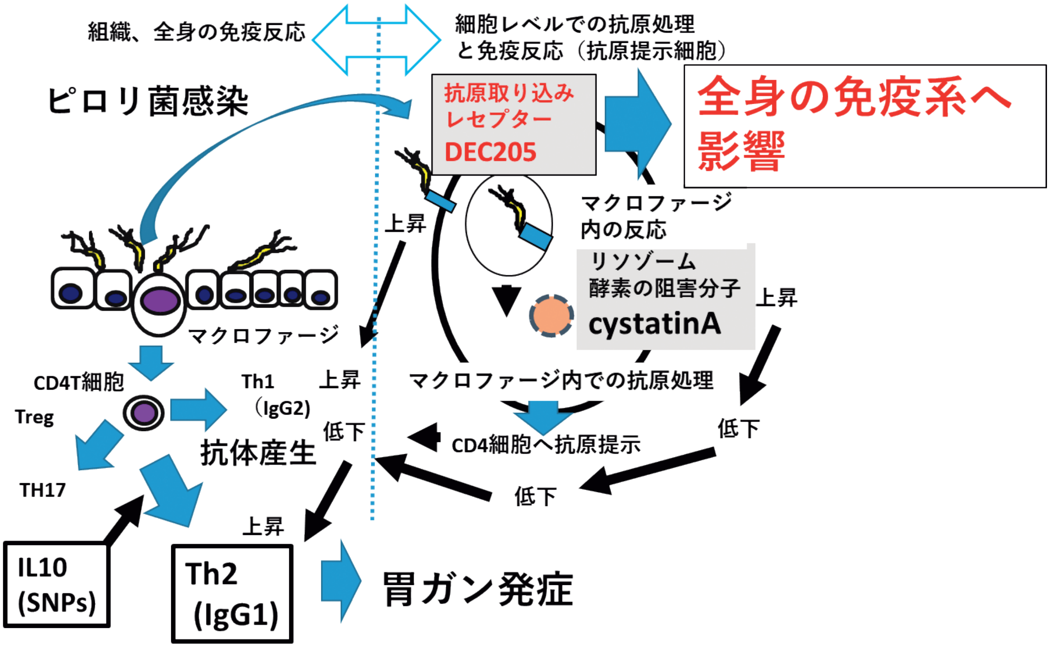

図　ピロリ菌感染における免疫反応

性疾患にも関連していると考えられています[1-4]．

NOMO1 培養細胞を使った実験において，PMA 刺激によりマクロファージに分化した細胞にピロリ菌を感染させん貪食したピロリ菌数を免疫染色により観察したところ．DEC205との２重染色で，DEC205を介して貪食されることが示唆されました．また貪食されたピロリ菌の細胞数を測定すると，この貪食作用をDEC205抗体で阻害ができることが判明しました．そしてLPSのレセプターであるCD14抗体より有意に貪食を阻害しました．またピロリ菌感染胃粘膜ではDEC205とCD14を発現したマクロファージが上皮細胞間に多数浸潤していることが判明しました．さらに患者末梢血単核球をピロリ菌抗原で刺激すると，感染者はDEC205の発現が増強し，感染患者の末梢血にはピロリ菌反応性のリンパ球が多く存在していることが判明しました．これらの知見により，DEC205を発現するマクロファージがヒト胃粘膜におけるピロリ菌の認識において重要な役割を演じ，全身免疫に影響を与えていることが判明しました．

研究成果の意義

ピロリ菌感染は，胃の疾患だけではなく，様々な全身性の疾患に関係していることが報告されています．腸のパイエル板や咽頭の扁桃のような粘膜付属のリンパ組織がない胃で，ピロリ菌による感作がどのように起こるのか不明でありました．今回の研究では，胃粘膜に浸潤したマクロファージが，DEC205を介してピロリ菌を認識して，さらに全身の循環に感作されたマクロファージが存在することが判明しました．これらの知見は，DEC205を発現するマクロファージがヒト胃粘膜におけるピロリ菌の認識において重要な役割を演じ，全身性免疫に影響を与えていることを示唆しています．

今後の展開や展望

DEC205は，MALT リンパ腫患者の発症に関係した分子として見出されました，ピロリ菌感染者と非感染者間で差が認められましたが，胃炎と胃癌発症患者における差は認められませんでした．ピロリ菌感染者のすべてが疾患を発症するわけではありません．ピロリ菌感染で疾患を発症するヒトとしないヒトが存在し，多くのヒトは疾患を発症せず，自覚症状もない場合が多くあります．これまで菌側の病原因子が多く研究され，VacA（毒素）やCagA（発癌蛋白）などが報告されてきました．しかし感染者と発症者を見分けるマーカーにはならず，特に胃がんはCag発癌蛋白を持った菌に感染していても発癌しないヒトが多く存在します．これまでの研究で，発癌にはヒトの免疫反応が強

く影響している可能性を報告してきました．今後，DEC205とともに疾患に関係した分子に対する免疫反応などを研究し，胃がん発症のメカニズムと，発症しやすい患者の診断を可能にする検査法などを研究していきたいと考えています．

文　　献

1）Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S et al. : Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med（2001）345, 784-789.
2）Graham DY : Helicobacter pylori infection is the primary cause of gastric cancer. J Gastroenterol（2000）35, 90-97.
3）Franchini M, Veneri D : Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura : an update. Helicobacter（2004）9, 342-346.
4）Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E et al. : Chronic infections and atherosclerosis. Clin Rev Allergy Immunol（2009）37, 44-48.

令和元年12月26日受稿

〒700-8557　岡山市北区北長瀬表町３-20-１
電話：086-737-3010　FAX：086-737-3019
E-mail：masahide_kita@okayama-gmc.or.jp