

吉田亮 論文内容の要旨

主 論 文

Enhanced expression of CCL20 in human *Helicobacter pylori*-associated gastritis

H. pylori 関連胃炎において CCL20 の発現は上昇している

吉田亮 磯本一 久恒順三 中山真彰 中島悠史郎 松島加代子
水田陽平 林徳眞吉 山岡吉生 東健 Joel Moss 平山壽哉 河野茂

(Clinical Immunology • in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野茂教授)

緒 言

H. pylori 感染胃粘膜では、種々の proinflammatory cytokines や chemokines 発現が亢進しているが、‘lymphoid chemokines’ (LC) の発現に関する報告は少ない。我々は、*H. pylori* 感染胃粘膜において、樹状細胞遊走作用を有する LC である CCL20 の発現を検討したので報告する。

対象と方法

対象は、2006年6月から2007年5月の間に腹部不快感にて来院し、上部消化管内視鏡検査を施行した82例である(*H. pylori* 陽性、陰性各42例)。胃内視鏡検査で明らかな病変を認めない前庭部胃粘膜より5個生検を採取し、組織内 CCL20 量 (ELISA 法) と CCL20 免疫染色、CCL20 mRNA 量 (RT-PCR) に供した。*H. pylori* 感染の有無は、迅速ウレアーゼ試験と組織学的に検討した。CCL20 量と組織学的胃炎の各スコア (Updated Sydney System) を対比検討した。LC の CCL19、CXCL13 の組織内量も測定した。*H. pylori* 陽性の8人に対して、ランソプラゾール 30mg、アモキシシリン 750mg、クラリスロマイシン 400mg を1日2回7日間投与にて除菌した。4週間後に¹³C 尿素呼気試験にて除菌判定を行い、組織内 CCL20 量と CCL19 量を再度測定した。また、*H. pylori in vitro* 感染実験を行った。ヒト胃癌細胞株 AZ-521 を用い、*H. pylori* 標準菌株 ATCC49503 (cagPAI 及び vacA 遺伝子保有)、 Δ cagPAI (cagPAI 欠損株)、 Δ cagA (cagA 欠損株)、 Δ vacA (vacA 欠損株) を感染させて、24時間後に RNA を抽出して mRNA 量を realtime PCR (RT-PCR) で測定した。統計には Fisher’s exact test、 χ^2 test、Student’s t-test、Mann-Whitney U test、Kruskal-Wallis test を適宜用い、p 値 < 0.05 を統計学的に有意と判定した。

結 果

組織内 CCL20 量は、*H. pylori* 感染胃粘膜で有意に (p < 0.001) 高値であった。CXCL13

も陽性群で上昇していた ($p < 0.05$) が、CCL19 は両群に差は認めなかった。CCL20 量は、好中球 ($p < 0.01$)、単核球浸潤 ($p < 0.05$)、*H. pylori* 菌量スコアと相関していた ($P < 0.0001$)。CCL20 量は除菌成功 4 週間後には有意に ($p < 0.05$) 減少していたが、CCL19 量には変化がなかった。CCL20 mRNA 量は *H. pylori* 陽性群において陰性群に比し有意に高値であり ($p < 0.01$)、*H. pylori* 菌量スコアと相関していた ($p < 0.001$)。CCL20mRNA 量とタンパク量には正相関が認められた ($p < 0.01$)。CCL19 と CCL21 mRNA 量は *H. pylori* 感染の有無で差は認めなかった。免疫組織学的検討で、CCL20 は *H. pylori* 感染胃上皮細胞で主として発現していることが判明した。CCL20 受容体 CCR6 は、CD45RO 陽性単核球、Fascin 陽性樹状細胞、CD1a 陽性未熟樹状細胞に発現しており、CCL20 を発現している胃粘膜上皮細胞周囲に密接に浸潤していた。胃粘膜上皮への ATCC49503 野生株、 Δ cagA、 Δ vacA 感染では、非感染群に比べ CCL20 mRNA 量は有意に上昇していた ($p < 0.01$) が、 Δ cagPAI 感染群では CCL20mRNA 量は非感染群と同等であった。

考 察

Nishi らは、*H. pylori* 感染マウスにおける検討で、胃上皮において CCL20 発現量が著明に上昇していると初めて報告した。ヒトにおいては、RT-PCR での小数例の検討だが、*H. pylori* のヒト胃粘膜への感染により、CCL20mRNA 発現が上昇しているとの報告があった。今回の研究で、ヒト *H. pylori* 感染胃粘膜において CCL20 蛋白量と mRNA 量が著明に上昇していることを、多くの検体を用いて証明した。また、*H. pylori* 除菌成功後には CCL20 量が有意に減少しており、*H. pylori* 感染がヒト胃粘膜において CCL20 の生合成・分泌を誘導することが示された。*H. pylori in vitro* 感染実験で、cagPAI 遺伝子群の存在が、CCL20 の発現に関与していることが分かった。cagPAI は NF- κ B の活性化に必須であることから、CCL20 の過剰発現は NF- κ B を介したものの考えられた。CCL20—CCR6 の相互作用は、樹状細胞等の炎症免疫細胞の粘膜内遊走を介して、*H. pylori* 感染胃粘膜の炎症免疫反応持続に関与していると考えられた。