

中島章太 論文内容の要旨

主 論 文

Identification of *Helicobacter pylori* VacA in human lung and its effects on lung cells.

(ヘリコバクター・ピロリ VacA の肺内同定とその呼吸器系細胞への作用)

中島章太、角川智之、由良博一、朝長正臣、原田達彦、原敦子、原信太郎、中野政之、山崎栄樹、坂本憲穂、石松祐二、磯本一、Bernadette R. Gochuico、Anthony F. Suffredini、迎寛、倉園久生、平山壽哉、Joel Moss、河野茂

Biochemical and Biophysical Research Communications (2015), in press
(<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.03.096>)

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：泉川公一教授)

緒 言

ヘリコバクター・ピロリは胃内に棲息し、胃炎や消化性潰瘍、胃癌などの消化管疾患を引き起こすが、最近では消化管外の疾患へも関与していることが知られ、呼吸器疾患領域においても気管支拡張症や慢性気管支炎などで抗ヘリコバクター・ピロリ抗体の陽性率が高いことが報告されている。また、抗ヘリコバクター・ピロリ抗体陽性の特発性肺線維症は陰性群より呼吸機能が低下し、予後が悪かったという報告もある。これらの報告からヘリコバクター・ピロリが呼吸器疾患の発症や進行に関与している可能性が示唆されるが、その機序はわかっていない。

ヘリコバクター・ピロリが下気道内にも存在し、直接呼吸器疾患に関与している可能性が検討され、これまでに気管支肺胞洗浄液と肺組織を用いてヘリコバクター・ピロリの DNA の同定を試みる PCR 検査を行った報告や、気管支粘膜におけるヘリコバクター・ピロリの免疫染色を行った報告があるが、結果はいずれも陰性で、現時点ではヘリコバクター・ピロリは下気道内には棲息できないと考えられている。

ヘリコバクター・ピロリは種々の病原因子を保有しているが、その一つに菌体外へ

放出する外毒素である空胞化毒素 (vacuolating cytotoxin, VacA) が知られている。我々はこの外毒素である VacA に着目し、VacA が胃食道逆流や不顕性誤嚥により下気道内に流入し、気道上皮細胞からサイトカインを産生させることで呼吸器疾患に関与していると仮説を立て、本研究を計画した。

対象と方法

1983 年から 2011 年までに長崎大学病院第二内科で間質性肺炎の診断目的に外科的肺生検を施行した 72 例の肺組織を用いて VacA の免疫染色を施行した。診断は、22 例が特発性肺線維症、19 例が特発性非特異性間質性肺炎、8 例が特発性器質化肺炎、23 例が膠原病関連間質性肺炎であった。

また、ヒト肺癌由来の株化細胞である A549 細胞と正常ヒト気管支上皮細胞を用いて、VacA の気道上皮細胞への作用を検討した。サイトカイン測定には Multiplex Luminex Assays を用いた。

結 果

VacA は 72 例の肺組織のうち 10 例で陽性であり、気管支上皮細胞や肺胞上皮細胞に陽性所見を認めた。VacA 陽性例は特発性肺線維症や特発性非特異性間質性肺炎、特発性器質化肺炎と比較し、膠原病関連間質性肺炎で有意に多かった。VacA 陽性群 (10 例) と陰性群 (62 例) の比較では、年齢や性別、血液検査所見、動脈血液ガス分析所見、呼吸機能検査、気管支肺胞洗浄液所見、生存率に有意差はなかった。

VacA は A549 細胞と正常ヒト気管支上皮細胞をともに空胞化させた上、A549 細胞から IL-8 と IL-6 の産生を、正常ヒト気管支上皮細胞から IL-8 の産生を濃度依存性かつ時間依存性に亢進させた。GM-CSF、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、TNF- α の有意な産生亢進はみられなかった。

考 察

ヘリコバクター・ピロリの外毒素である VacA がヒトの肺内に存在し、ヒトの気道上皮細胞から IL-8 や IL-6 といったサイトカイン産生を亢進させうることを示した。VacA は気道上皮細胞から IL-8 や IL-6 を産生させることで、呼吸器疾患の病態に関与している可能性がある。

本研究では VacA 陽性例が膠原病関連間質性肺炎で多いことを示したが、我々の検討ではその理由を明らかにすることができなかった。また、本研究は 72 例と少数での検討であることに加え、抗ヘリコバクター・ピロリ抗体を測定できておらず、ヘリコバクター・ピロリ感染の評価ができていない。

ヘリコバクター・ピロリやその VacA と呼吸器疾患との関わりについてはまだ不明な点が多く、今後もさらなる検討が必要である。