

Title	胃炎, 胃癌における免疫細胞の役割
Author(s)	吉田, 優
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 49-50
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23513
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

胃炎，胃癌における免疫細胞の役割

吉田 優*

1. はじめに

Helicobacter pylori (*H.pylori*) はヒトの胃内に特異的に生息するグラム陰性桿菌である。全世界総人口の約半数に感染が認められ、胃・十二指腸潰瘍，胃癌，慢性胃炎，胃 MALT リンパ腫などさまざまな疾患に関与していることが判明している (1)。現在日本では胃癌の罹患患者は年間 10 万人，また死亡数は 5 万人とされている。本感染症に対して除菌療法が推奨されているが，日本の人口においても世界人口と同様，約半分が *H.pylori* 陽性であるため，抗生物質による多剤抗菌薬治療は耐性菌の出現などの点からも問題がある。

H.pylori 感染における病態の多様性は，菌体の病原因子の多様性と宿主の反応因子の多様性とは関与し，さらにそれらの因子の相互作用により生じると考えられている (2)。1997 年に *H.pylori* のゲノムの全塩基配列が決定され *cag pathogenicity island* と呼ばれる外来性遺伝子群の多様性が疾患と関わることを示唆されており，*H.pylori* 遺伝子産物が細胞障害や発癌に至るメカニズムが分子レベルで検討されている (3)。しかしながら宿主因子側からの検討はあまり多くはなされていない。そこで今回我々は，ヒト生検組織を用いて，*H.pylori* 感染症における胃粘膜での免疫応答の詳細を検討，またサイトカイン欠損マウスを用いた *H.pylori* マウスモデルの感染実験を行い，宿主免疫応答が胃粘膜に存在する細菌に対してどのような免疫応答を誘導しているのかを検討した。

2. 方法および結果

計 73 名の *H.pylori* 陽性ならびに陰性患者に同意の上，胃の幽門輪から 2cm の大弯粘膜より内視鏡下に，生検組織を採取した。*H.pylori*

の感染診断は病理組織学的，ラピッドウレアーゼテスト (CLO test; Delta West, Australia)，または *H.pylori* 菌の培養検査にて確認した。採取した生検組織を collagenase ならびに *dyspase II* にて処置し，単核球と多核球を調整した。得られた細胞を細胞表面マーカーによるフローサイトメトリーで検討したところ，全浸潤細胞の 30-40% が CD4 陽性 T 細胞であること，末梢血と比較して IFN- γ を高産生すること，*H.pylori* 感染によりその作用が増強されることを明らかにした。これは胃粘膜浸潤リンパ球が IFN- γ 産生 Th1 細胞に分化するメカニズムがあり，*H.pylori* 感染によりその産生が増強することが慢性胃炎の病態と関係していることを示唆するものである。

次に宿主の産生するサイトカインが胃粘膜炎症において如何なる役割を果たしているのかを検討するために，Th1，Th2 型免疫応答の主体となるサイトカインである IL-4 ならびに IFN- γ の欠損マウスを用いて *H.pylori* の感染実験を行った。Th1 型免疫応答が優位となる IL-4 欠損マウスでは胃粘膜局所で IFN- γ ，TNF- α の高産生ならびに胃粘膜の高度な障害が，一方 Th2 型免疫応答が優位となる IFN- γ 欠損マウスにおいては菌体が胃粘膜に多数存在しているにも関わらず胃炎がほとんど認められないことから，胃粘膜の障害には Th1 優位の炎症反応，とくに IFN- γ が重要な役割を持つことが示唆された。

3. 考察およびまとめ

胃癌との関連に関しては，これまで菌体の病原遺伝子産物による細胞傷害や発癌に至るメカニズムが検討されているが，宿主側因子である免疫反応がこの病態に果たす役割については

まだ明らかではない。これまでに2卵生双生児で類似した *H.pylori* 株に感染している患者間でも、胃内視鏡所見が著しく異なる例があることより、細菌側の因子からではなく、宿主因子から発癌に関わる免疫細胞の役割を検討することは興味深い。*H.pylori* 感染においては胃粘膜局所で Th1 型優位 (INF-g 産生 CD4 陽性 T 細胞) の反応が起こっており、胃粘膜傷害・前癌病変の形成から癌に至る過程において重要な役割を果たしていると考えられる。*H.pylori* の慢性炎症から発癌に至る過程においても、宿主免疫応答が重要であると想定されている。現在、我々はヘリコバクターピロリ感染により胃癌を発症するヒトガストリントランスジェニックマウス (INS-GAS マウス) を用いて、*H.pylori* 感染にて誘導される炎症から発癌の過程における宿主因子の役割を免疫学的見地から検討している。これらの実験により、*H.pylori* ならびに高ガストリン血症で誘導される発癌に、Th1 型の免疫

応答が関与していることが明らかになることが期待される。

文 献

1. McGee DJ, Mobley HL. (2000) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 16:24-31
2. Bergman M, Del Prete G, van Kooyk Y, et al. (2006) *Helicobacter pylori* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity. *Nat Rev Microbiol.* 4:151-9.
3. Hatakeyama M. (2004) Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer.* 4:688-94.

* 神戸大学医学部附属医学医療国際交流センター
難治性疾患病態解析分野
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者