

論文審査の要旨

報告番号	総研第 516 号	学位申請者	鈴木 甫	
審査委員	主査	佐藤友昭	学位	博士 (歯学)
	副査	齋藤 充	副査	宮脇 正一
	副査	杉浦 剛	副査	松尾 美穂

***Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A causes anorexia and anxiety via hypothalamic urocortin 1 in mice**

(*Helicobacter pylori* が産生する外毒素 VacA は Ucn1-CRF 受容体軸を介して摂食を抑制し、不安様行動を惹起する)

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は、慢性胃障害の主な原因であるが、消化管以外の疾患との関連を示唆する報告が近年増えている。各国の疫学調査の結果における *H. pylori* 感染率と肥満者率が逆相関すること、除菌治療が食欲を改善させること、さらに本邦の疫学研究で *H. pylori* による萎縮性胃炎が抑鬱や精神的苦痛の危険因子となること等が報告されていることから、*H. pylori* 感染は食欲抑制や気分障害を生じることが示唆されるがそのメカニズムは明らかでない。そこで学位申請者らは、*H. pylori* が有する多くの病原因子の内、視床下部に発現している低密度リポタンパク受容体 LRP1 に結合することが知られている分泌型毒素 vacuolating cytotoxin A (VacA) に着目し、宿主に及ぼす影響を *in vivo* と *in vitro* の両面から調べた。その際、食欲抑制作用および不安惹起作用を有する神経ペプチド urocortin 1 (Ucn1) およびその受容体である corticotropin releasing factor (CRF) 受容体を作用機序として想定し実験を行った。その結果、以下の知見が得られた。

- ・ *H. pylori* の経口接種によって、摂食量および体重増加が抑制された(スナネズミ)。
- ・ VacA の腹腔内投与や脳室内投与によって、摂食量の抑制と不安様行動の増加、視床下部における Ucn1 mRNA レベルの上昇が認められた(マウス)。
- ・ Ghrelin ノックアウトマウスにおいても、VacA の腹腔内投与によって摂食量が抑制された。
- ・ VacA の腹腔内投与後、視床下部に VacA が検出された。また、視床下部室傍核において c-Fos 陽性細胞が増加した一方、延髄孤束核では c-Fos 陽性細胞が認められなかった。室傍核の c-Fos 陽性細胞は Ucn1 陽性であった(マウス)。
- ・ 室傍核単離ニューロンに VacA を投与すると、細胞内カルシウム濃度が上昇した(ラット)。
- ・ VacA の垂慢性脳室内投与によって、摂食量および体重増加が抑制された(マウス)。
- ・ VacA 脳室内投与後に CRF2 型受容体拮抗薬を追加投与すると VacA の摂食抑制作用が阻害された。また、CRF1 型受容体拮抗薬を追加投与すると VacA によって誘発される不安様行動が抑制された(マウス)。
- ・ VacA が結合できる LDL 受容体 LRP1 を発現している A7r5 細胞に VacA を投与すると、用量依存的に細胞内カルシウム濃度が上昇した。このカルシウム濃度上昇は、PLC 阻害薬、PKC 阻害薬、および抗 VacA 抗体によってそれぞれ抑制された。

本研究は、*H. pylori* の産生する VacA が血流を介して脳内に移行し、視床下部室傍核 Ucn1 産生細胞の LRP1 に結合して、細胞内 PLC-PKC 経路を介して Ucn1 を放出させ、それが CRF 受容体に作用することで食欲抑制と不安を惹起することを明らかにした。つまり、VacA が視床下部-下垂体-副腎皮質軸を活性化し得ることを示した。Ucn1 および CRF 受容体が、*H. pylori* 感染によって惹起される摂食障害や気分障害などの新たな治療ターゲットとなる可能性を示した点で非常に意義深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。