

臨床薬理学海外研修を終えて

日本臨床薬理学会海外研修員として、2008年1月から2009年9月までの約2年間にわたり、米国のヒューストンにあるベイラー医科大学の消化器内科（Baylor Collage of Medicine, Houston）にて研修をさせていただきました。今回は、研修先の紹介とともに研修中に行った研究の概要と、私の今後の研究の方向性について報告いたします。

杉本 光繁（浜松医科大学 臨床研究管理センター、〈当時〉 Department of Medicine
〈Gastroenterology〉, Baylor Collage of Medicine, Houston, TX)

2 研修先紹介

2008年1月から、アメリカ合衆国テキサス州ヒューストンにあるベイラー医科大学にて、山岡吉生准教授（現・大分大学環境予防医学講座教授、写真1）の指導の下でヘリコバクターピロリ（*H. pylori*）感染に伴う生体反応に関連する研究を行い、2009年9月に帰国しました。

ヒューストンは、ニューヨーク、ロサンゼルス、シカゴに次いでアメリカ第4の人口をもつ都市です。日本ではNASAの所在地としてその名を知る人は多いと思います（写真2）。最近では若田宇宙飛行士、野口宇宙飛行士、山崎宇宙飛行士と日本人の宇宙飛行士が宇宙で活躍をされ、それに伴いヒューストンの名前がたびたびマスコミに取り上げられていました。また、ヒューストンやテキサス州についてよく「偉大なる田舎」という形容が用いられますが、非常に的を得た表現であると思われます。広大な平坦な土地が特徴のヒューストン近郊の中に、ダウンタウンだけが高いビル群を形成している姿が、その特徴をとらえています。

そのヒューストンのダウンタウンの南10kmくら



写真1) 山岡吉生准教授（現・大分大学環境予防医学講座教授、左）、Hashem B. El-Serag教授（BCM消化器内科主任教授）、著者（右端）

いのところに、50を越える数の研究所や病院が密集し、テキサスメディカルセンター（TMC）を形成しています。TMCの研究所としては、テキサス大学MDアンダーソンがんセンター、テキサス大学医学部、ベイラー医科大学、テキサス心臓研究所、ヒューストン大学薬学部、テキサス女子大学栄養学部などがあり、病院としてはそれぞれの研究所の附属病院に加え、セントルーク病院、メソジスト病院など





写真2) NASAのジョンソン (Lyndon B. Johnson) 宇宙センターの入り口



写真3) 歓送迎会 (右端から4人目: 大野 智之先生)

の教会系の病院、ハーマン病院などの公立病院があります。TMCに隣接するライス大学も含めて、これだけたくさんの研究所や病院があり、研究者が歩いていける距離にあるというのは集積効果という観点からは計り知れないものがあります。日本からもTMCで仕事をしている研究者、ポスドク（ポストドクター）も多数おり、他の大都市と比べても比較的平和である点がヒューストンの魅力としてあげられます。

私が仕事をしていた場所は、TMCの一角ではありますが、その場所から車で5分程度離れたMichael E. DeBakey VA medical centerに研究室がありました。いわゆる退役軍人病院であることから普通の病院内に研究室があります。私のイメージとしてアメリカの施設では研究室間の交流が盛んで、共同研究も頻回に行われているというものでしたが、私の置かれた環境は研究室が孤立しており、TMCといながらも、他との隔絶感を感じた研究生活でした。

当施設の消化器内科の教授であるDY Graham教授は、*H. pylori*研究の第一人者であり、*H. pylori*の病因論や除菌治療を含めた治療学などで臨床系の論文を一流誌に多数執筆しています。また基礎的な検討では、主任教授のもと山岡准教授を中心に*H. pylori*感染に伴う生体反応、新たな*H. pylori*自体の病原性の検索、胃発がんメカニズムの解明をしています。ラボ自体の人数は少人数ですが、その分小回りがきくのも確かであり、研究しがいのあるラボで

あったと思います。また、研究室には写真3の大野智之先生をはじめ、以前より日本人研究者が何人が留学しており、DY.Graham教授、山岡准教授が指導を行っております。

研究の概要

(1)

*H. pylori*の病原因子と除菌治療に関わる研究

胃酸の分泌量は胃粘膜内の炎症性サイトカイン量、あるいは残存する壁細胞数に依存するために、胃粘膜の炎症程度や萎縮程度に影響が及ぼされます。一方で、*H. pylori*の感染によって胃粘膜内へ炎症細胞浸潤が誘導され、胃粘膜の萎縮が引き起こされますが、その程度は*H. pylori*の抗原性の有無と、その遺伝的多型性に依存しています (図1)。

*H. pylori*の除菌治療には炎症所見や胃内pHが重要であり、抗生剤への耐性菌やCYP2C19遺伝子多型に加えて、胃粘膜の炎症程度に影響を及ぼす菌側の抗原性を加味したテーラーメイド治療を行うことが、有効な治療を行うために必要と考えられます。そこで、実際に過去の報告を集積し、*H. pylori*の菌種別における除菌療法への影響を調査しました。*H. pylori*がもつ主要な病原遺伝子の1つである*cagA*遺伝子は*cag* PAI遺伝子群の中に存在し、Type IVシステムにより胃上皮細胞内に注入されます。そして、EPIYAモチーフでチロシンリン酸化を受けることによってSHP-2と結合し、細胞内シグナルを活性化し、炎症を惹起しやっつきします。したがって、*cagA*陽性の*H.*

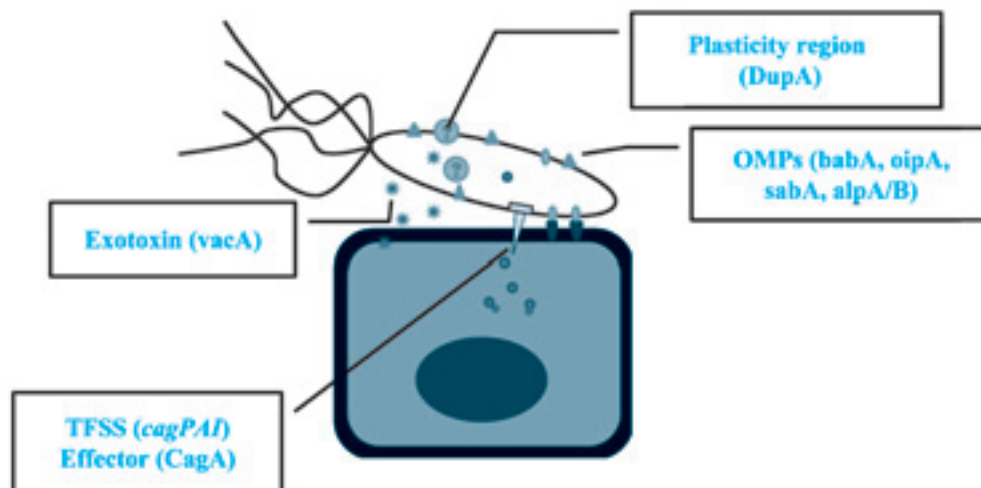


図1) *H. pylori* の病原因子 (virulence factors)

*pylori*に感染した際は、陰性株に感染した時よりも強い炎症が引き起こされ、消化性潰瘍や胃がん発症の高いリスクをもつこととなります。1997年にVan der Hulstらは、*cagA*陰性菌感染者と比較して(52%)、陽性菌感染者(73%)で、除菌率が優れていることを初めて報告しました。それ以降報告された報告をメタ解析した時、*cagA*陽性菌感染者の除菌率は83.1% (95%CI: 80.7-85.3%, 876/1054)であり、*cagA*陰性菌感染者の69.9% (65.7-73.9%, 349/499)と比較して有意に除菌率が高いことがわかりました。

次に有名な病原因子にすべての*H. pylori*菌が保持している*vacA*があります。VacA蛋白は空胞化毒素を放出することにより上皮細胞を障害して細胞死へ至らせます。*vacA*遺伝子には遺伝子多型が存在し、胃がんや消化性潰瘍の発症に密接に関連しています。主な遺伝子多型としてsignal region (s)とmiddle region (m)の2種類の存在が知られ、それぞれ2型のサブタイプがあります。強毒型の*vacA* s1m1多型の*H. pylori*は、大量の毒素を放出し、高い空胞化能をもち、高度の胃粘膜障害を生じます。*cagA*と同様に*vacA*の遺伝子多型と除菌率との関係をメタ解析で評価をしたところ、強力な病原因子をもつ*vacA* s1型での除菌率は79.2% (95%CI: 75.1-83.0%, 336/424)と、s2型の72.1% (64.8%-78.7%, 124/172)と比較して、有意に高い除菌率を示しました。

*cagA*陽性菌や*vacA* s1型保持菌は胃粘膜の炎症を高度に引き起こさせます。胃粘膜の炎症は胃粘膜の血流を増加させ、それが抗生剤を各所に行き届かせる役割を果たし、除菌率に影響を及ぼす可能性が考えられます。また、*cagA*陽性菌は増殖スピードが速く、抗生剤は細胞分裂の際に効果を発揮するので、休息期の細菌よりも活動期の細菌のほうがいっそう抗生剤の効果があるのです。さらに、*cagA*陽性菌や*vacA* s1型保持菌感染者の胃粘膜中の炎症性サイトカイン濃度は、陰性者と比較して高く、このことが除菌治療の成否に影響をしていると考えられています。

今回の研修の目的の一つは、菌側要因の炎症惹起作用の評価と酸分泌への影響を評価して、除菌治療に抵抗性を示す菌側の要因を同定すること、そして菌側の要因も考慮した適切なテーラーメイド治療のレジメンを立案することでした。しかしながら、研修期間内では、この命題を明らかにするところまでできませんでした。帰国後は、上記の論理を証明すべく、菌側の要因も考慮したテーラーメイド治療の臨床的な有用性を証明していく予定です。

(2) レニン-アンギオテンシン (RAS) 系と胃疾患

RASは、人体の恒常性の維持だけでなく、血管増殖や細胞増殖にも重要な作用を示します。私は、今回の海外研修前よりRASと消化管疾患の関与に注目し、RASの一つであるキマーゼとアンギオテンシノーゲンの遺伝子多型が消化性潰瘍や胃がんの発症に

関与し、高発現群で発症のリスクが増加することを報告してきました。しかし、*H. pylori*感染から疾患発症までにおける自然史の中で、RASの消化管へ果たす作用の詳細なメカニズムは明らかではありませんでした。そこで、*H. pylori*感染スナネズミにおいて、経時的にangiotensin II type I受容体(AT1R)とtype II受容体(AT2R)のmRNA値と病理組織学的変化を評価しました。AT1RとAT2RのmRNAは、胃粘膜内の炎症細胞浸潤程度と相関をし、前庭部、体部ともに感染12ヵ月後に最大値となり、特に消化性潰瘍を発症したスナネズミで高値であることからRASが消化性潰瘍発症に関与することが示唆されました。これはRASが*H. pylori*感染により高発現し、胃粘膜の炎症惹起や萎縮を進行させる要因であり、ACE阻害剤やARBがHP関連疾患の予防に有効である可能性を示唆しています。今後、RASと消化管疾患の関連について検討を続けていきたいと考えています。

留學生活の思い出

研

修中の思い出の一つは、家族と過ごした時間です。長期の間、研究室をあけることはできませんでしたが、週末を利用してサンアントニオ、ダラス、オースティン、ニューオリンズなどヒューストン近郊の都市に観光に行く機会は何度か作ることができました。日本で仕事をしているときは、家族と過ごす時間は限られていましたが、研修中は比較的長い間妻や子供たちと過ごす時間がとれたことが、私にとって非常に貴重なことであり、その分充実した日々を過ごすことができました。

その中でわが家の最大の出来事は、2008年9月のヒューストンへの30年ぶりのハリケーン直撃でした。ハリケーン・アイクはカテゴリー1とハリケーンの強さからいえば一番弱く、日本の台風の中型といった程度なのですが、直撃の前日より職場は休みとなり、スーパー内の食料棚はほぼ完売、そしてヒューストン市民の数十%は市外へ脱出と、それはすごい騒ぎでした。私達家族を含めた大半の日本人は、台風慣れてるせい、そのままヒューストンに居残る人の率は高かったのですが、想定外のこととして米国での建築技術を甘くみていたことでした。



写真4) ハリケーン・アイクによる自宅崩壊の様子

実際の直撃時には、それほど強い雨や風ではなかったのですが、夜間より部屋のいたるところより雨漏りが始まり、明け方には**写真4**のごとくアパートの部屋の屋根が落ち、最終的に1ヵ月あまり避難生活を余儀なくされました。今にして思うと笑い話になりますが、屋根の落下の直後は今後の生活の先が見えず途方にくれてしまったことを思い出します。

おわりに

約

2年間の研修期間は、長いようで、終わってみるととても短い期間だったように感じます。研究面では、当初の予定を期間内にすべて終了せずに帰国となったことは残念ですが、山岡 吉生先生の指導のもと、この研修期間内で*H. pylori*に関する種々のテーマをいただき、10本以上の論文作製ができたことなど、日本ではすることができないような貴重な経験をすることができました。また、アメリカで出会った人たちから受けた刺激は大きなものであり、何よりも異なる文化の中で生活をしたということは私の人生において貴重な経験になったと思います。この研修が無事にできたのは、慣れない土地と一緒にいてきてくれた妻や子どもたちの支えがあったのもであり、最初に感謝をしなければなりません。最後になりましたが、日本製薬工業協会ならびに日本臨床薬理学会の皆様、そして浜松医科大学の古田隆久先生、梅村 和夫先生、渡邊 裕司先生、伊熊 睦博先生の援助に対して、この場を借りて心より感謝申し上げます。