

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課 論	621 第 621 号 林	氏 名	Shamshul Shamshul Ansari 林
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	小林 隆志 林
		副査氏名	波多野 豊 林
		副査氏名	白石 裕士 林
<p>論文題目</p> <p>Epitope peptides of <i>Helicobacter pylori</i> CagA antibodies from sera by whole peptide mapping (全ペプチドマッピングによるヘリコバクター・ピロリ血清 CagA 抗体エピトープペプチドの同定)</p> <p>論文掲載雑誌名</p> <p>Journal of Gastroenterology</p> <p>論文要旨</p> <p>ヘリコバクター・ピロリ菌の CagA タンパク質は免疫原性の高い抗原であり、CagA 陽性ピロリ菌感染の診断に使われる。CagA の免疫原性を理解するためには、感染患者の血清中に含まれる抗体が反応する CagA 抗原のエピトープを同定し、その特徴を調べるのが重要である。そこで、日本人 171 名の血清を用いて全ペプチドマッピング解析を試みた。CagA のアミノ酸配列から 87 種類のペプチドをデザインし、ELISA 法により抗体との反応性を解析した。その結果、患者血清と強く反応する 2 つのペプチド断片 c7 (NNTEPIYAQVNKKKAGQAT) と c8 (AGQATSPEEPIYAQVAKKV) を同定した。興味深いことに、これら 2 つのペプチドには、CagA タンパク質の 3 つのリン酸化ドメインのうち 2 つのドメインである EPIYA-A 領域と EPIYA-B 領域が含まれていることが明らかになった。また、これらのペプチドがリン酸化を受けると、ほとんどの血清との反応性は低下した。さらに、一部の領域を入れ替えたキメラペプチドを作製し反応性を調べたところ、EPIYA-モチーフの N 末側に存在するアミノ酸配列 QV と KK が強力な結合に必須であることがわかった。一方、3 つ目の EPIYA-モチーフを含む c12 (GRSASPEPIYATIDFDEA) には N 末側のアミノ酸配列に QV と KK は存在せず、ほとんどの血清と反応しなかった。</p> <p>本研究により、日本人の多くのピロリ菌感染者の血清が反応する、免疫原性の高い CagA タンパク質中の 2 つのエピトープが同定された。これは、病原性の高い東アジア型 CagA を検出する次世代の診断法の開発につながる重要な知見である。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 Shamshul Ansari

論 文 題 目

Epitope peptides of *Helicobacter pylori* CagA antibodies from sera by whole-peptide mapping.

(全ペプチドマッピングによるヘリコバクター・ピロリ血清 CagA 抗体エピトープペプチドの同定)

要 旨

BACKGROUND:

Helicobacter pylori CagA has been found to be immuno-dominant protein and utilized for the diagnosis of the infection with cagA-positive strains. It is important to characterize the peptide epitopes capable of detecting serum anti-CagA antibodies to understand CagA immunogenicity.

METHODS:

Sera from 171 Japanese patients were subjected for the epitope mapping study. Eighty seven peptides were designed from the CagA consensus sequence and were used for ELISA protocol to test the serum samples. The reacting anti-CagA IgG amounts to specific peptides were measured and compared.

RESULTS:

The study revealed a strong reactivity of two peptides (c7-NNTEPIYAQVNKKKAGQAT and c8-AGQATSPEEPIYAQVAKKV) in H. pylori-infected group. Interestingly, these two peptides contained the well-known EPIYA-A and EPIYA-B region, respectively, which are two out of three CagA phosphorylation domains. Tyrosine-phosphorylation of these peptides reduced their reactivity in most sera. Moreover, additional peptides' mapping and chimeric-peptides' experiments indicated that the amino acids (QV and KK) accommodated in right-side flanking regions of both EPIYA-motifs were essential for their strong reactivity, whereas the third EPIYA-motif containing peptide (c12-GRSASPEPIYATIDFDEA) with differing flanking amino acids was not reactive in most cases.

CONCLUSIONS:

Our results suggest that the amino acid sequences constituted in the two reactive peptides are the important immunogenic regions of CagA which would be useful to develop next-generation peptide-based diagnostic assays.

KEYWORDS:

CagA; ELISA; *Helicobacter pylori*; IgG; Peptide