

疾患関連細胞外小胞の分類と解析技術

森田 那奈架, 岡 本 葵, 竹内 啓 晃

1 はじめに

近年、細胞外小胞（extracellular vesicles, EVs）は生体内における細胞間情報伝達や疾患発症機構において極めて重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。特に、がん、感染症、神経変性疾患、自己免疫疾患など多様な疾患において、EVsを介した病態形成の促進または抑制が報告されている。また、EVsはその構造の安定性や放出由来細胞の状態を反映するため、バイオマーカーとしての利活用が注目を集めている。一方で、EVsの種類や構造が複雑かつ多様であるため、正確な分類・同定・定量が依然として課題であり、それらの解析手法の整備と技術革新が求められている。

本稿では、EVsの分類と疾患関連性、さらにEVs解析における最新技術について解説するとともに、我々の研究室で行っている *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 由来のEVsの解析と臨床応用の可能性についても紹介する。これらの知見を通じて、EVs解析が新たな分析化学手法の一端を担い、異分野融合型の研究推進に貢献しうる可能性について考察したい。

2 EVs とは

EVsとは、「細胞から放出され、脂質二重層で区切られ、それ自体では複製できない（すなわち、機能的な核を持たない）粒子」である。国際細胞外小胞学会（ISEV）が発表したEVs研究の国際的なガイドライン（Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles 2023：MISEV2023）によるとEVsは、エンドソーム由来の「エクソソーム（30～150 nm）」、細胞膜から直接出芽して放出される「マイクロベシクル（100～1000 nm）」、アポトーシス時に細胞が崩壊して放出される「アポトーシス小体（500～2000 nm）」があり、サイズや形成経路に基づきサブタイプに分類される（図1）¹⁾。しかしながら、これらEVsの性質や大きさはオーバーラップすることが多く厳密に区別することは困難であり、総称として細胞外小胞（extracellular vesicles, EVs）と呼び、その特性については分類名だけではなく「サイズ・マーカー・由来経路の情報」を併記することが推奨されている。

EVsは脂質二重膜により構成され、タンパク質、脂質、核酸（mRNA, miRNA など）を内包し、放出細胞の状態

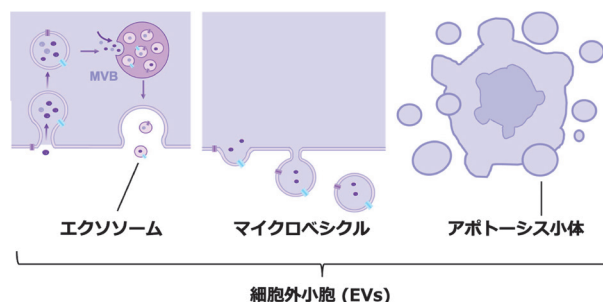


図1 細胞外小胞の分類と形成経路

エクソソーム：細胞内でエンドソームが多胞体（MVB, multi-vesicular bodies）へ成熟し、そこから小胞が形成・蓄積される。これらの小胞は細胞膜と融合して細胞外へと放出される（直径：約30～150 nm）。マイクロベシクル：細胞膜から直接出芽することで放出されるEVs。細胞膜のリモデリングを伴い、比較的大きな小胞（100～1000 nm）が形成される。アポトーシス小体：アポトーシス（細胞死）により細胞が断片化されて生じる小胞。断片には核成分や細胞小器官が含まれることがある。サイズは500～2000 nmと最大。これらを総称して細胞外小胞（EVs）と呼ぶ。

や機能を反映するため、リキッドバイオプシー（血液や尿などの体液から腫瘍や疾患に関する情報を非侵襲的に得る検査手法）の材料としても期待される。さらには、放出されたEVsは細胞間のコミュニケーションツールとして働くなど多様な細胞応答を引き起こすことが解明されつつあり、EVsに視座した疾患メカニズムの解明は新規治療戦略の構築と臨床応用への展開が期待される。

3 EVs と疾患

近年、エクソソームを含む細胞外小胞（EVs）は、がん、感染症、神経変性疾患などさまざまな疾患の病態形成に深く関与することが明らかとなっている²⁾³⁾。

3・1 腫瘍細胞由来細胞外小胞（tumor-derived extracellular vesicle, tEVs）

腫瘍細胞由来細胞外小胞（tumor-derived extracellular vesicle, tEVs）は、がんの増殖や転移促進、免疫逃避、薬剤耐性獲得に寄与する重要なコミュニケーションツールとして機能することが知られている²⁾。近年の研究では、tEVsは腫瘍免疫を抑制し腫瘍の進行を促進するのみではなく、逆に宿主免疫応答の活性化による腫瘍の退

縮にも関与する。例えば、転移性悪性黒色腫細胞由来の tEVs は、原発性悪性黒色腫細胞よりも免疫抑制リガンドである programmed death 1 ligand 1 (PD-L1) の発現が有意に高い⁴⁾。PD-L1 は、細胞傷害性 T 細胞上の programmed cell death 1 (PD-1) 受容体と相互作用し、T 細胞の機能低下を引き起こす。すなわち、原発性腫瘍細胞よりも転移性腫瘍細胞の方が腫瘍免疫抑制効果は強く生体への負荷は大きい。また、転移性悪性黒色腫細胞は腫瘍局所のみではなく血中から全身へ tEVs を運搬することにより、全身性の腫瘍免疫効果（細胞性免疫機能）を低下させることが示唆された。一方、化学療法で使用されるトポイカンや放射線照射を受けた乳がん細胞から放出された tEVs 内には二本鎖 DNA が含まれており、cGAS/STING 経路を介して樹状細胞を活性化し、I 型インターフェロン産生を増加させることで抗腫瘍効果を増大させる⁵⁾⁶⁾。このように化学療法や放射線照射による細胞ストレスは腫瘍細胞の性質を変化させ、その影響は tEVs にも反映される可能性が指摘されている。tEV は腫瘍免疫誘導に重要な役割を担うが、tEVs が宿主に与える影響は単一ではないため、その特性と機能解析が進み、新たな分子標的治療への応用が注目される。

3.2 ウイルス感染細胞由来 EVs

ウイルス感染においても EVs の関与が報告されている。例えば C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus, HCV) 感染細胞からの EVs 放出を阻害すると HCV 複製が阻害される⁷⁾。この結果は HCV が伝搬および感染の手段として EVs を利用していることを示唆している。さらに、ウイルス感染細胞から放出される EVs にはウイルスのマイクロ RNA (miRNA) が含まれている。例えば HIV-1 ウイルス感染細胞由来の EVs には trans-activation response element (TAR) miRNA が含まれ、この TAR miRNA は感染細胞のアポトーシスを抑制することで持続感染を成立させ、AIDS 病態形成に寄与すると報告されている⁸⁾。EVs はウイルス感染のみならず、感染細胞の維持および感染拡大にも影響している。

3.3 神経細胞由来 EVs

アルツハイマー病やパーキンソン病に代表される神経変性疾患においては、神経細胞由来 EVs がアミロイド β や α シヌクレインといった病態関連タンパク質を運搬し、疾患の進行を促進する役割を果たす⁹⁾。脳には血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) という循環血液と脳内間質液の間に物理的障壁が存在し、血液中の有害物質や病原体からの侵入を防いでいる。しかし、EVs はこの BBB を通過することができるため、病原体由来の EVs が種々の病原因子を伝播し神経変性を助長する報告もある¹⁰⁾。

このように多彩な疾患発症や病態形成に EVs の関与

が明らかとなり、血中 EVs の除去、EVs 放出の阻害、標的細胞における EVs 取り込みの阻害、EVs 内包成分の変化を理解した戦略的治療法の開発が進められている。EVs 解析は疾患の発症や病態メカニズムの解明に寄与するのみでなく、EVs に含まれる miRNA やタンパク質等の内包成分が、バイオマーカーとして注目されており、臨床応用にも期待される¹¹⁾。

4 *H. pylori* 由来細胞外小胞 (bEVs)

EVs は真核細胞だけではなく、原核細胞である細菌も EVs を産生放出することが確認され、グラム陰性細菌とグラム陽性細菌ではその EVs 産生機構が異なるが、総称して細菌由来 EVs (bacterial extracellular vesicles, bEVs) と呼ばれている (図 2)。bEVs は DNA, RNA, タンパク質等を内包し、病原性の伝播、細菌間のコミュニケーション、遺伝子の水平伝播による機能獲得、ストレスや薬剤耐性、免疫刺激などの作用機序が明らかにされてきた^{12)~14)}。bEVs は毒素や酵素、リボ多糖などの病原因子を運び、病原性発現に深くかかわる一方で、腸内細菌由来の bEVs は宿主細胞の恒常性維持にも寄与している¹⁵⁾。

近年、*H. pylori* 由来の bEVs も注目されている。*H. pylori* はグラム陰性らせん菌であり、*H. pylori* 感染は胃がんや胃潰瘍などの上部消化管疾患だけでなく、自己免疫疾患、代謝障害、心血管疾患、肝胆道疾患、神経変性疾患、皮膚疾患等の胃外疾患も引き起こす^{16)~20)}。

当研究室では、*H. pylori* 関連免疫性血小板減少症 (Immune thrombocytopenia, ITP) の発症メカニズムの一つとして、血小板に *H. pylori* 外膜タンパク質 Lpp20 が結合し、抗 Lpp20 抗体と免疫複合体を形成することで、血小板破壊および血小板数減少が誘導されることを報告した²¹⁾。さらに、*H. pylori* 外膜タンパク質 Lpp20 が *H. pylori* 由来 bEVs に発現していることを世界で初めて明らかにし、*H. pylori* 外膜タンパク質 Lpp20 の胃外輸送に *H. pylori* 由来 bEVs が関与する可能性を見いだした²²⁾。興味深いことに、この研究では 7 つの異なる地域 (日本、米国、欧州、オセアニア地域を含む) から分離

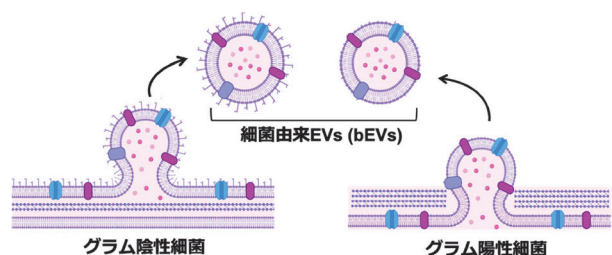


図 2 細菌由来 EVs

グラム陰性細菌とグラム陽性細菌では表層構造が異なるが、両者から放出された EVs は総称して細菌由来 EVs (bacterial extracellular vesicles, bEVs) と呼ぶ。

された *H. pylori* 株すべてにおいて Lpp20 発現と bEVs 産生を認めたが、bEVs 中に Lpp20 が発現していたのは 5 株のみであった。実際に、各地域で *H. pylori* 関連 ITP の発症率が異なることや、同じ地域でも感染している *H. pylori* には株間の差がある²³⁾。さらに、同じ *H. pylori* 株でもストレスに暴露されると bEVs 内の Lpp20 発現レベルが変化することがわかっている（未発表データ）。ヒトは食事とともに様々な物質を摂取し、変化する胃内環境は *H. pylori* にとって多様なストレス暴露となり、そのことが *H. pylori* の生物学的多様性をもたらしていると推察される。したがって、各 *H. pylori* 感染患者の血中 bEVs 内 Lpp20 発現を確認することは *H. pylori* 関連 ITP の発症リスクを予測できるかもしれない。また、Lpp20 が血小板凝集・活性化を惹起することも判明し、それらを病態素地とする急性冠症候群などの関連性の解明に繋がるかもしれない。

そこで、Lpp20 保有野生株（HPK5 株）と *lpp20* 遺伝子破壊 HPK5 株（ Δ Lpp20 株）を使用して、Lpp20 発現 bEVs を表面プラズモン共鳴イメージング（SPRi）法で評価できるかを検討した。SPRi 法は金属薄膜上の電子振動が光と共鳴する現象（金属薄膜上表面プラズモン共鳴：SPR）をイメージング化して、同時に多点での解析をする手法であり、分子間の相互作用（例：抗原-抗体、リガンド-受容体等）をリアルタイムかつラベルフリーで観察することが可能である（図 3）。筆者らは、HORIBA 社と共同で、金属膜を持つチップに、抗 Lpp20 抗体または抗 Gro EL（bEVs のマーカー）抗体を固定後、HPK5 株および Δ Lpp20 株由来の bEVs 浮遊液を測定した。図 4 に示すように、両株とも抗 GroEL 抗体で bEVs は検出されたが、 Δ Lpp20 株由来の bEVs は抗 Lpp20 抗

体と反応せず、HPK5 株のみで有意に検出された²²⁾。本手法は、bEVs 中の Lpp20 の検出を可能としており、ラベルフリーで簡易に検出できることから血中に移行した Lpp20 含有 bEVs のリキッドバイオプシーとしての活用が期待される。今後は、*H. pylori* 感染患者の血清中 bEVs 内 Lpp20 の検出法を開発することで、臨床应用到に繋げたい。

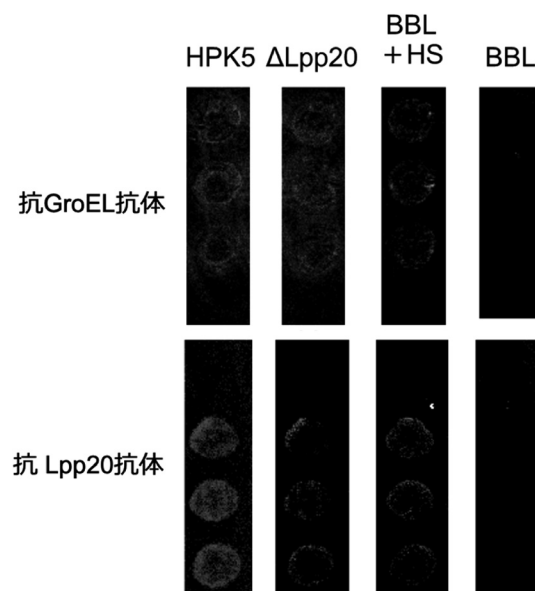


図 4 SPRi 法による bEVs の検出

各 *H. pylori*（HPK5 および Δ Lpp20 株）をブルセラブロス培地（BBL）+ウマ血清（HS）入りの条件下で培養後、bEVs 浮遊液を回収し、SPRi 法を実施した。上段：抗 Lpp20 抗体、下段：抗 GroEL 抗体の結果を示す。各抗体に結合すると反応スポットが明るくなる。HPK5、HPK5 株由来の bEV； Δ Lpp20、 Δ Lpp20 株由来の bEVs；BBL+HS および BBL、*H. pylori* の添加なし（negative control）（文献 22 を改変）。

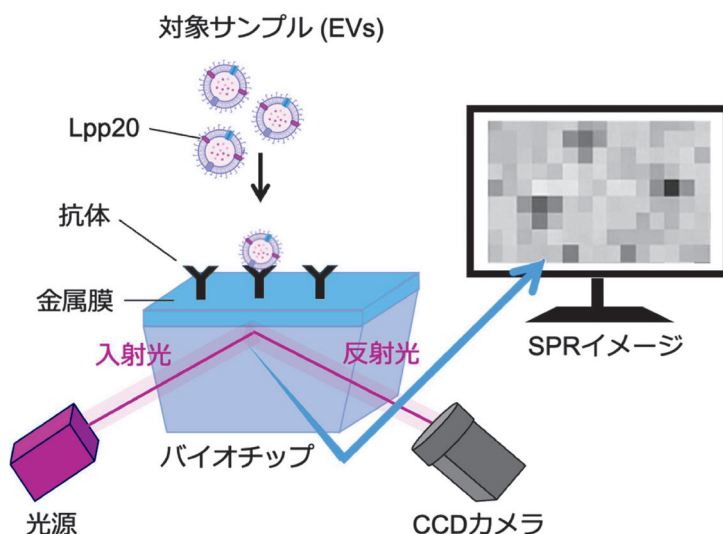


図 3 SPRi 法の模式図

金属薄膜（通常は金コーティング）上に抗体などのリガンドを固定し、試料中の目的分子（例：細胞外小胞やタンパク質）を結合させる。入射光は臨界角で金属膜に当たり、表面プラズモン共鳴（SPR）を引き起こし、結合の有無によって反射光の強度が変化する。反射光の変化をカメラでリアルタイムに検出し、複数のスポットの結合状態を同時に可視化・定量可能である。

5 EVs の解析

EVs 研究の発展には、正確な EVs 分離・解析法の確立が不可欠である。EVs の実験プロセスは、1) 対象サンプルの選定・前処理、2) EVs の回収・濃縮、3) EVs の確認、4) EVs の特徴把握、5) EVs の機能解析である。

5.1 対象サンプルの選定・前処理

まず、EVs の由来（細胞や体液等）を決定し、EVs 回収・濃縮の有無を検討する必要がある。また、対象サンプルによっては前処理が必要となる。特に培養細胞から EVs を回収する場合、通常細胞培養に使用されるウシ胎児血清（FBS）中にもウシ由来の EVs が存在するため、超遠心で EVs を回収すると、培養細胞由来の EVs 中にウシ由来 EVs が混在してしまう。そのため、ウシ由来 EVs 除去済みの FBS を使用する、または回収の 48 時間前に通常の培地から無血清培地に交換する等の前処理が必要となる。

5.2 EVs 回収・濃縮

回収・濃縮方法は複数あり、超遠心法、密度勾配遠心法、サイズ排除クロマトグラフィー、免疫沈降法などがある。近年は、免疫親和性ナノビーズを用いた迅速・高感度な EVs 分離技術も開発されており、目的に応じて選択することが重要である。回収の基本は超遠心法であるが、超遠心法の実施が困難の場合や特定のポピュレーションを採取したい場合などは市販のキットや試薬を含む EVs の回収方法も検討することが可能である。回収に用いるサンプル溶液量、サンプル数、EVs の精製度、コスト等を考慮して選択するが、まずは超遠心法での回収を念頭に置くのがスタンダードである。超遠心は通常の遠心とは異なり、100000g 以上の非常に強力な遠心力を使用するため、専用の超遠心機が必要になるだけでなく、サンプルを入れるチューブも超遠心専用のものを

使用しなければならない。通常、超遠心機は大型で設置スペースも確保する必要があるが、卓上型のコンパクトな超遠心機も存在する。ただし、一度に超遠心をかけることができるサンプル容量が異なるため、目的に合わせて選択することが求められる。

5.3 EVs 確認

次に、目的とした EVs が回収できているかを確認する作業が必要となるが、EVs は細胞と異なり目視や光学顕微鏡で観察することはできない。そのため、多くの論文では一度は電子顕微鏡にて EVs を観察し、その形状や大きさを示している。電子顕微鏡は個々の EVs 形態を高解像度で可視化できる一方で、電子顕微鏡は装置が高価でかつ操作も煩雑であり、広く汎用されている機器ではないため、EVs 研究介入の障壁となっている一面もある。同様に装置は必要となるが、ナノ粒子トラッキング（NTA）法や電気抵抗パルス（TRPS）法を利用することで粒子径・粒子数を手軽に測定することが可能である。NTA 法は高感度カメラで粒子の散乱光を検出し、粒子のブラウン運動を追跡することで、粒子径や粒子濃度を測定する方法である。TRPS 法はナノサイズの粒子が微小孔を通過する際の電気抵抗変化を利用してサイズ・濃度・電荷を解析する手法である。電子顕微鏡でも粒子サイズは確認可能だが、NTA 法は多数の粒子をリアルタイムで測定し、粒径分布の統計解析が可能である。当研究室では *H. pylori* 由来 EVs を電子顕微鏡および NTA 法で解析しており、そのサイズは約 100 nm であることが明らかとなった（図 5A, B）。NTA 法は EVs 回収の日差変動にも気が付くことができる点が電子顕微鏡よりも優れているが、検出された粒子がすべて EVs とは限らない点は留意する必要がある。また、これら装置も高価であり、外部発注に頼らざるを得ないのが現状である。EVs 研究において電子顕微鏡、NTA 法や TRPS 法による EVs 確認は欠かすことのできない工程である

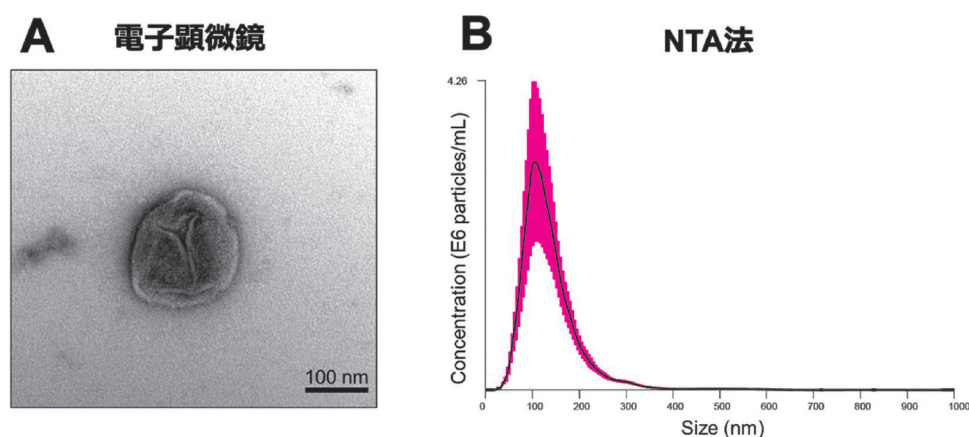


図 5 *H. pylori* 由来の bEVs

H. pylori (HPK5) 由来の bEVs を電子顕微鏡 (A) および NTA 法 (B) により確認した (文献 22 を改変)。

が、どの研究室にも装置があるわけではない。この観察が安価で簡易的にできるように技術開発がなされ、EVs研究が飛躍的に発展することに期待したい。

5.4 EVs 特徴把握

EVs は DNA, RNA, タンパク質等も含有しているため、EVs の特徴も把握しておきたい。特に、ストレスや培養環境により、EVs の粒子径・産生放出数のみではなく構成成分も変化することが知られているため、目的に合わせて評価する対象を選択する必要がある。

解析には、電子顕微鏡、NTA 法、TRPS 法に加えて、DNA や RNA の抽出後には PCR/RT-PCR 法や次世代シーケンス解析、タンパク質は目的の抗体を利用して検出するフローサイトメトリー・免疫プロット法・免疫沈降法および生体の分子情報を網羅的に解析するオミックス解析（プロテオーム・トランスクリプトームなど）が活用される。

5.5 EVs 機能解析

最後に、EVs の機能解析はバイオマーカー探索や EVs 検出法の開発目的では必須ではないが、EVs は細胞とのコミュニケーションツールとしても機能し、様々な細胞・臓器等に影響を与えることから、解析対象の EVs が生体へどのような影響を及ぼすかに焦点を当てた研究が進行している。例えば、*in vitro* 系として培養細胞との共培養で、EVs の細胞内取り込みや免疫応答などが評価されている。さらに、*in vivo* 系では実験マウスに蛍光ラベルした EVs を投与し生体内での EVs 動態を観察することが可能である。筆者らも、*H. pylori* 由来 bEVs を介した Lpp20 の生体に及ぼす影響について、胃がん細胞株との共培養やマウスを用いて評価しており、今後も引き続き機能解析を行い、疾患発症機序やその病態メカニズムの解明を目指している。

6 おわりに

EVs 研究は今や基礎・臨床を問わず多くの分野に波及しつつあり、その診断や治療標的としての利用価値は計り知れない。EVs の分離、検出、定量、構成因子の解析における分析化学的アプローチは、EVs 研究の発展を技術面から支える要であり、今後ますます重要性が高まると考えられる。

本稿で紹介したように、EVs の分類や機能に基づいた解析は、疾患の早期診断や新たな治療法の確立に資する可能性がある。特に、*H. pylori* 由来の bEV における病原性因子の検出と、その疾患関連性の解析は、新たな病態理解が進展するとして期待されている。また、SPRI 法などの先進的な分析技術の導入は、EVs 解析に新たな革新をもたらすものである。

EVs 解析は依然として課題が多い領域ではあるが、分

析化学と生物学・医学の融合が進むことで、今後さらなる技術革新と臨床応用の実現が期待される。研究者・技術者・臨床側が一体となって EVs 研究に取り組むことで、次世代の診断技術・治療戦略の確立へと繋がることを強く願う。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 (24K10603)、日本ヘリコバクター学会基礎研究助成金 (23002) の支援を受けたものである。

文 献

- 1) J. Welsh, D. Goberdhan, L. O'Driscoll, E. Buzas, C. Blenkiron, B. Bussolati, H. Cai, D. Di Vizio, T. Driedonks, U. Erdbrügger, J. Falcon-Perez, Q. Fu, A. Hill, M. Lenassi, S. Lim, Mahoney, M. Mohanty S, A. Möller, R. Nieuwland, T. Ochiya, S. Sahoo, A. Torrecillas, L. Zheng, A. Zijlstra, S. Abuelreich, R. Bagabas, P. Bergese, E. Bridges, M. Bruciale, D. Burger, R. Carney, E. Cocucci, R. Crescitelli, E. Hanser, A. Harris, N. Haughey, A. Hendrix, A. Ivanov, T. Jovanovic-Talisman, N. Kruh-Garcia, V. Ku'ulei-Lyn Faustino, D. Kyburz, C. Lässer, K. Lennon, J. Lötvall, A. Maddox, E. Martens-Uzunova, R. Mizenko, L. Newman, A. Ridolfi, E. Rohde, T. Rojalin, A. Rowland, A. Saftics, U. Sandau, J. Saugstad, F. Shekari, S. Swift, D. Ter-Ovanesyan, J. Tosar, Z. Useckaite, F. Valle, Z. Varga, E. van der Pol, M. van Herwijnen, M. Wauben, A. Wehman, S. Williams, A. Zendrini, A. Zimmerman; MISEV Consortium; Théry C, Witwer KW : *J Extracell Vesicles*, **13**, e12404 (2024).
- 2) R. Kalluri, K. McAndrews : *Cell*, **186**, 1610 (2023).
- 3) D. Gonçalves, S. Pinto, F. Fernandes : *Pharmaceutics*, **15**, 1738 (2023).
- 4) G. Chen, A. Huang, W. Zhang, G. Zhang, M. Wu, W. Xu, Z. Yu, J. Yang, B. Wang, H. Sun, H. Xia, Q. Man, W. Zhong, L. Antelo, B. Wu, X. Xiong, X. Liu, L. Guan, T. Li, S. Liu, R. Yang, Y. Lu, L. Dong, S. McGettigan, R. Somasundaram, R. Radhakrishnan, G. Mills, Y. Lu, J. Kim, Y. Chen, H. Dong, Y. Zhao, G. Karakousis, T. Mitchell, L. Schuchter, M. Herlyn, E. Wherry, X. Xu, W. Guo : *Nature*, **560** (7718), 382 (2018).
- 5) Y. Kitai, T. Kawasaki, T. Sueyoshi, K. Kobiyama, K. Ishii, J. Zou, S. Akira, T. Matsuda, T. Kawai : *J Immunol.*, **198**, 1649 (2017).
- 6) J. Diamond, C. Vanpouille-Box, S. Spada, N. Rudqvist, J. Chapman, B. Ueberheide, K. Pilonis, Y. Sarfraz, S. Formenti, S. Demaria : *Cancer Immunol Res.*, **6**, 910 (2018).
- 7) Y. Aydin, A. Koksai, V. Reddy, D. Lin, H. Osman, Z. Heidari, S. Rhadhi, W. Wimley, M. Parsi, S. Dash : *Cells*, **10**, 984 (2021).
- 8) A. Narayanan, S. Iordanskiy, R. Das, R. Van Duyne, S. Santos, E. Jaworski, I. Guendel, G. Sampey, E. Dalby, M. Iglesias-Ussel, A. Popratiloff, R. Hakami, K. Kehn-Hall, M. Young, C. Subra, C. Gilbert, C. Bailey, F. Romerio, F. Kashanchi : *J Biol Chem.*, **288**, 20014 (2023).
- 9) A. Hill : *J Neurosci.*, **39**, 9269 (2019).
- 10) E. Palacios, L. Lobos-González, S. Guerrero, M. Kogan, B. Shao, J. Heinecke, A. Quest, L. Leyton, M. Valenzuela-Valderrama : *J Neuroinflammation.*, **20**, 66 (2023).
- 11) M. Kumar, S. Baba, H. Sadida, S. Marzooqi, J. Jerobin, F. Altemani, N. Algehainy, M. Alanazi, A. Abou-Samra, R. Kumar, A. Al-Shabeeb, M. Macha, R. Mir, A. Bhat : *Signal Transduct Target Ther.*, **9**, 27 (2024).
- 12) K. Park, J. Lee, S. Jang, S. Kim, M. Jang, J. Lötvall, Y. Kim, Y. Gho : *Am J Respir Cell Mol Biol.*, **49**, 637 (2013).

- 13) L. Brown, J. Wolf, R. Prados-Rosales, A. Casadevall : *Nat Rev Microbiol.*, **13**, 620 (2015).
- 14) S. Kim, J. Seo, S. Park, A. Lee, J. Lee, J. Jung, J. Chun, J. Lazarte, J. Kim, J. Kim, J. Song, C. Franco, W. Zhang, M. Ha, S. Paek, M. Jung, T. Jung : *Sci Rep.*, **10**, 21066 (2020).
- 15) X. Wang, S. Lin, L. Wang, Z. Cao, M. Zhang, Y. Zhang, R. Liu, J. Liu : *Sci Adv.*, **9**, eade5079 (2023).
- 16) J. Warren, B. Marshall: *Lancet*, **1** (8336), 1273 (1983).
- 17) H. Takeuchi, A. Okamoto : *J Clin Med.*, **11**, 4822 (2022).
- 18) J. Ye, T. Feng, L. Su, J. Li, Y. Gong, X. Ma : *Helicobacter*, **8**, e13030 (2023).
- 19) F. Wang, Z. Yao, T. Jin, B. Mao, S. Shao, C. Shao : *Ageing Res Rev.*, **99**, 102399 (2024).
- 20) R. Pellicano, G. Ianaro, S. Fagoonee, C. Settanni, A. Gasbarrini : *Helicobacter*, **25** Suppl 1, e12741 (2020).
- 21) H. Takeuchi, J. Islam, A. Kaneko, A. Kimura, T. Shida, W. Oboshi, H. Katayama, T. Oishi, M. Fujieda, N. Morimoto : *Platelets*, **32** 1120 (2021).
- 22) A. Okamoto, T. Shibuta, N. Morita, R. Fujinuma, M. Shiraishi, R. Matsuda, M. Okada, S. Watanabe, T. Umemura, H. Takeuchi : *Microorganisms*, **13**, 753 (2025).
- 23) G. Frydman, N. Davis, P. Beck, J. Fox : *Helicobacter*, **20**, 239 (2015).



森田 那奈架 (MORITA Nanaka)
国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科 (〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3). 藤田医科大学保健学研究科博士後期課程修了. 博士 (医療科学). 《現在の研究テーマ》*H. pylori* 由来の bEVs を介した免疫応答, CD8+ 制御性 T 細胞による免疫制御. 《趣味》サウナ・銭湯, 相撲観戦.
E-mail : nmorita@iuhw.ac.jp



岡本 葵 (OKAMOTO Aoi)
国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科保健医療学専攻臨床検査学分野博士後期課程在学 (〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3). 《現在の研究テーマ》*H. pylori* 由来 Lpp20 含有 bEVs の特性解析, *H. pylori* 関連胃外疾患発症機序の解明. 《趣味》ハリネズミと遊ぶこと, 国内外への旅行, 映画鑑賞.



竹内 啓晃 (TAKEUCHI Hiroaki)
国際医療福祉大学成田保健医療学部医学検査学科 (〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3). 山口大学大学院医学研究科博士課程修了. 医学博士. 《現在の研究テーマ》ピロリ関連疾患の病態解析, 薬剤耐性菌の耐性化獲得機構の解明. 《趣味》ゴルフ, 読書, 博物館鑑賞.
E-mail : htake@iuhw.ac.jp

原 稿 募 集

話題欄の原稿を募集しています

内容：読者に分析化学・分析技術及びその関連分野の話題を提供するもので, 分析に関係ある技術, 化合物, 装置, 公的な基準や標準に関すること, 又それらに関連する提案, 時評的な記事などを分かりやすく述べたもの.

但し, 他誌に未発表のものに限ります.

執筆上の注意：1) 広い読者層を対象とするので, 用語, 略語などは分かりやすく記述すること. 2) 啓蒙的であること. 3) 図表は適宜用いてもよい. 4) 図表を含めて 4000 字以内 (原則として

図・表は 1 枚 500 字に換算) とする.

なお, 執筆者自身の研究紹介の場とすることのないよう御留意ください.

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください. 原稿の送付および問い合わせは下記へお願いします.

〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-26-2
五反田サンハイツ 304 号
(公社)日本分析化学会「ぶんせき」編集委員会
〔E-mail : bunseki@jsac.or.jp〕