



# 免疫制御学セミナー

Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University

## ピロリ菌発がんタンパク質 CagA —構造・機能ならびにその制御—

畠山 昌則 先生

東京大学医学系研究科 微生物学分野 教授

日時：2018年3月2日(金) 17時～18時30分

場所：先端酵素学研究所 B棟 交流ホール (プロテオゲノム研究領域)

全世界がん死亡の約 10%を占める胃がんは、その大部分がヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) の持続感染を基盤に発症する。中でも、日本、中国、韓国などの東アジア諸国は胃がんの最多発地域として知られ、我が国では毎年約 12 万人が新規に胃がんと診断され、約 5 万人が胃がんで亡くなる状況が続いている。

ピロリ菌には *cagA* (cytotoxin-associated gene A) 遺伝子を保有する株と保有しない株が存在するが、胃がんに関連するのは専ら *cagA* 陽性株である。*cagA* 遺伝子産物である CagA タンパク質は、菌が保有するミクロの注射針 (IV 型分泌機構) を介してピロリ菌体内から胃上皮細胞内へと直接注入される。胃上皮細胞内に侵入した CagA は、Src ファミリーキナーゼによるチロシンリン酸化を受けた後、宿主細胞内に存在する一群のシグナル伝達分子と複合体を形成し、それらの機能を障害する異常な足場 (Scaffold) タンパク質として機能する。とりわけ、CagA がチロシンリン酸化依存的に結合する SHP2 は細胞の増殖・運動をコントロールする Ras-MAP キナーゼ経路の活性化分子であり、多様なヒトのがんにおいてその機能獲得型性型変異や過剰発現が知られる発がん性ホスファターゼである。従って、CagA による SHP2 触媒活性の脱制御はピロリ菌感染と発がんをつなぐ分子機構として極めて重要な意義を持つ。ピロリ菌 CagA の発がん活性を個体レベルで直接検証するために作成した *cagA*-トランスジェニックマウスは消化器がんならびに血液がんを自然発症し、CagA は哺乳動物において発がん活性を示すことが証明された初の細菌タンパク質となった。極めて興味深いことに、CagA の SHP2 結合部位となる EPIYA チロシンリン酸化モチーフは地理的な構造多型を示し、胃がんが多発する日本、中国、韓国に特異的な東アジア型 CagA は全世界に広く分布する欧米型 CagA に比べより強く SHP2 と結合しその酵素活性をより強力に脱制御する。CagA が示す SHP2 結合能/脱制御能の差異が、東アジアにおける胃がん多発の一因となっている可能性が強く示唆される。一方、欧米型 CagA においては、EPIYA モチーフの重複が CagA の SHP2 結合能を飛躍的に増強することで胃がんの発症に積極的に関わると考えられる。

胃上皮細胞内にピロリ菌 CagA を脱リン酸化する酵素 (ホスファターゼ) が存在するならば、その触媒活性を増強することで CagA 発がん活性を中和することが可能となる。そこで、ヒト細胞内において CagA のチロシンリン酸化モチーフである EPIYA モチーフを特異的に脱リン酸化するホスファターゼ分子の探索を進め、SHP2 ホモログである SHP1 を同定した。この結果から、SHP2 は CagA の下流エフェクターとして発がん促進に寄与する一方、SHP1 は CagA 活性を阻害する上流のレギュレーターとして働くことが明らかとなった。さらに、Epstein-Barr virus (EBV) 感染を受けた胃上皮細胞では、ウイルスが引き起こすエピジェネティックなサイレンシングにより SHP1 発現が抑制され、チロシンリン酸化に依存したピロリ菌 CagA の発がん生物活性を増強することが示された。胃がん症例の約 10%では、*cagA* 陽性ピロリ菌感染に加えて、EBV が胃がん細胞に感染しており、細菌とウイルスが連携してがんを引き起こす新たな仕組みが明らかにされた。本講演では、初の細菌由来がんタンパク質であるピロリ菌 CagA に関する最新の知見を紹介する。

本セミナーは大学院医科学・栄養生命科学・口腔科学教育部特別講義、薬科学教育部「創薬研究実践特論」を兼ねています。別紙の通り、翌日の午前 10 時から開催される市民公開講演会にも、是非、皆様お誘い合わせのうえ、ご参加ください。

連絡先：先端酵素学研究所・免疫制御学分野 633-9158