

受賞研究課題概要

ピロリ菌感染を基盤とする胃がん発症機構の研究

はたけやま まさのり
受賞者 医学博士 畠山 昌則

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の発見（1982年）以来、細菌感染とがん（癌）との関連に新たな注目が集まっています。胃がんは全世界部位別がん死亡の第三位を占める悪性腫瘍です。とりわけ日本は胃がんの最多発国として知られ、毎年約12万人が新たに胃がんと診断され、5万人が胃がんで命を落とす状況が続いています。胃がんとピロリ菌との関連は、大規模疫学調査ならびに動物への感染実験等から次第に明らかにされ、現在では胃がんはほぼ全てがピロリ菌感染に起因すると考えられています。したがって胃がん発症におけるピロリ菌感染の役割解明は胃がんの新たな予防・治療法の開発につながり、学問的のみならず社会的にもきわめて重要な意義を持ちます。しかしながら、「ピロリ菌がいかにして胃がんを引き起こすのか」という重要な問題は、畠山博士の一連の研究が登場するまで未解明のまま残されていました。

ピロリ菌は自らが保有するミクロの注射針を用いて病原タンパク質 CagA を宿主胃上皮細胞内に直接注入します。畠山博士はこのユニークな現象に着目し、細胞のがん化におけるピロリ菌 CagA と宿主細胞側分子間の相互作用に関する先駆的な研究を展開してきました。博士は、CagA が極性制御キナーゼ PAR1 の抑制を介して胃粘膜の上皮極性を破壊し細胞の発がんシグナル感受性を高めるとともに、発がん性ホスファターゼ SHP2 の脱制御により異常な細胞増殖・運動シグナルを増強し、細胞のがん化を強く促すことを発見しました。また、ピロリ菌 CagA が示す分子多型と発がん活性に深い関連があることを見出し、CagA トランスジェニックマウスの作製を通してピロリ菌 CagA の発がん活性を生体レベルで直接証明しました。加えて、CagA タンパク質の結晶化に成功し、その三次元分子構造を解明しました。さらに、CagA による細胞のリプログラムと胃がん幹細胞の関連、CagA が機能模倣する宿主タンパク質 Pragmin の同定、CagA が発がん標的とする SHP2 新規基質 Parafibromin の単離、SHP2 の細胞内局在とがん抑制性 Hippo シグナル間の機能的相互作用の発見、といった一連の先駆的研究を通して、ピロリ菌による胃がん発症の分子機構解明に大きく貢献しました。一方、ピロリ菌 CagA の発がん活性を抑制する宿主細胞ホスファターゼとして SHP1 を同定するとともに、約10%の胃がん症例でピロリ菌との共感染が知られている Epstein-Barr ウイルス（EBV）がエピジェネティックな機構を介して SHP1 の発現を抑制することを見出し、ヒトのがん発症における細菌とウイルスの協調という現象を世界で初めて明らかにしました。

畠山博士がピロリ菌 CagA を基軸に進める「胃発がんカスケード」の分子レベルから個体レベルに至る独創的かつ先端的な研究は国際的にもきわめて高い評価を受けており、今後も一層の発展が期待されます。博士の研究は細菌の関与が明らかにされた初のヒトがんである胃がんの理解に多大な貢献を果たしてきたばかりでなく、細菌感染腫瘍学という新たながん研究領域を創出するものであり、野口英世記念医学賞に相応しい研究と考えます。