



島山 昌則 教授
Professor Masanori HATAYAMA

研究分野：分子腫瘍学

研究内容：がん(癌)は私達の体を作る細胞が無秩序に増殖する病気です。がんの本態を明らかにし新たな治療法を見つけるため、細菌やウイルスといった微生物感染が原因となるがんの発症機構に関する研究を行っています。中でも、ヘリコバクター・ピロリ菌という細菌が胃がんを引き起こすメカニズムについて研究をしています。

1981年 北海道大学医学部医学科卒業
1986年 北海道大学医学研究科内科系修了(医博)
1986年 大阪大学細胞工学センター助手
1991年 米マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド研究所博士号取得後研究員

1995年 (財)癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部長
1999年 北海道大学免疫科学研究所化学部門教授
2000年 北海道大学遺伝子病制御研究所分子腫瘍分野教授
2009年 東京大学医学系研究科微生物学分野教授

ピロリ菌と胃がん～細胞が仕掛けるトロイ戦争

胃がんはピロリ菌感染症である

日本は胃がんの最多発国として知られ、毎年約5万人が胃がんの犠牲になっています(肺がんに次いで第二位)。ピロリ菌は1983年に発見されたヒトの胃に棲みつく細菌(バクテリア)で、強力な胃酸にも耐え生き続けることができます。ピロリ菌は胃炎や胃潰瘍の主たる原因です。さらに最近の研究から、ピロリ菌は胃がんの発症にも重大な役割を担うことがわかってきました。これまでヒトにがんを起こす微生物として肝炎ウイルスやパピローマウイルスといったウイルスが知られていましたが、ピロリ菌はヒトのがんの原因となることが示された初の細菌です。

ピロリ菌は発がんタンパク質を胃の細胞に注射する

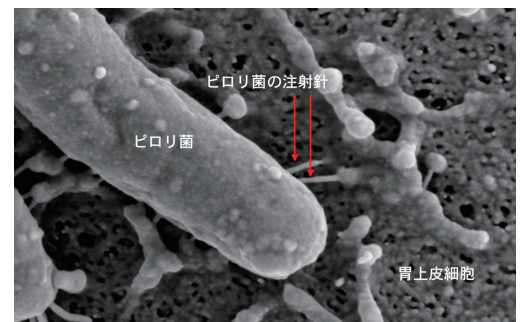
ピロリ菌には表面に注射針のような装置を持つものと持たないものが存在します。胃がんの発症に関係するのは注射針を持つピロリ菌で、胃の細胞に接着した後、この注射針を使ってCagAと呼ばれるタンパク質を胃の細胞の中に直接打ち込みます(図1)。細胞内に侵入したCagAは、リン酸化という化学修飾(お化粧のようなもの)を施しヒトのタンパク質に成りすまします。ピロリ菌は一般にマウスに慢性感染しないため、全身性にCagAタンパク質を作る特殊なマウスを作製したところ、胃がんや小腸がん、さらには血液がんが発生しました(図2)。一方、リン酸化できない変異型CagAタンパク質をいくら作らせてもがんは起きません。この結果から、ピロリ菌CagAはがんタンパク質であること、CagAの発がん活性にはリン酸化が必要ながわかりました。

ピロリ菌による胃のがん化機構=ミクロのトロイ戦争

CagAはどのようにして細胞をがん化させるのでしょうか。胃の細胞内に侵入したCagAはPAR1という隣接した細胞間の接着に必要な酵素を不活化し、細胞をバラバラにします。細胞の孤立化はがん化にとっても重要なプロセスです。CagAはさらにリン酸化を受けた後SHP2という酵素と結合しその働きを暴走させます。SHP2は細胞の増殖・分裂を促す分子であり、その脱制御が無秩序な細胞の増殖(=がん化)を誘発します(図3)。

トロイ戦争は、今から3000年程前、ギリシャとトロイの間で起きた争いです。トロイは頑強な城壁をもつ都市国家で10数年にわたりギリシャの攻撃に耐え続けました。攻めあぐねたギリシャ軍は、巨大な木馬を城壁の外に残してトロイから撤退しました。トロイ市民は勝利を喜び、木馬を戦勝品として城郭内に引き入れたのです。その夜、木馬の中に隠れていた何十名というギリシャ兵が内部から城門を開けるとともに、引き返してきたギリシャ軍が城内に攻め込みトロイは滅亡しました。ピロリ菌CagAはトロイの木馬のように密かに胃の細胞内に侵入し、細胞機能を攪乱・脱制御することによりがん化を促します。ミクロの世界で、ピロリ菌と胃細胞の間に日々展開されるトロイ戦争の結末のひとつが「胃がん」といえそうです。

図1 胃がんを引き起こすピロリ菌はミクロの注射針を持っている



写真提供：Rainer Haas博士

図2 ピロリ菌CagAの発がん活性

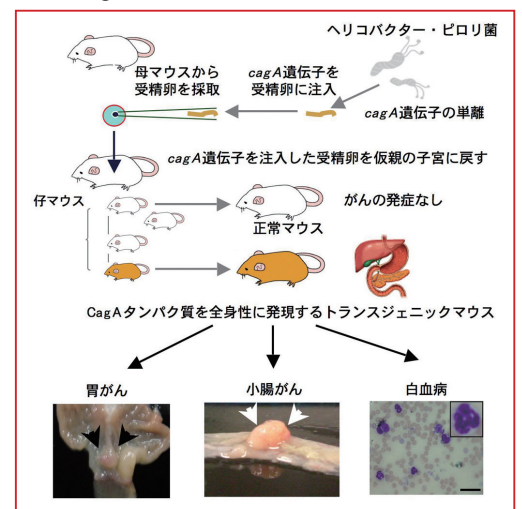


図3 ピロリ菌CagAによる細胞がん化のメカニズム

