OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	テーラーメイド医療による胃癌予防戦略の開発
Author(s)	東, 健
Citation	癌と人. 2007, 34, p. 31-32
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23657
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

テーラーメイド医療による胃癌予防戦略の開発

東　　健*

胃癌は長年日本人の癌死亡の第一位を占め，多くの尊い命が奪われてきたが，Helicobacter pylori (H.pylori) が1982年に発見され，これまでの胃癌の考え方が大きく変わってきた。疫学的解析によりH.pylori感染と胃癌との関連が示唆され，1994年にはH.pyloriがWHOより1群のdefinite carcinogenに認定された。現在では，日本ではH.pylori感染者の10人に1人が胃癌を発症する危険性が指摘され，胃癌はH.pylori感染症であると考えられてきた。私たちは今回の助成において，胃癌に関与するH.pyloriの菌体因子を主に解析した。

H.pyloriのゲノムには本来H.pyloriのものではない外来性の遺伝子群が存在している。これは病原性大腸菌など多くのグラム陰性菌に共通した現象であり，これらの細菌では，この外来性遺伝子群を持つことで病原性を発揮することが認められており，この遺伝子群をpathogenicity island (PAI) と呼んでいる。H.pyloriでは，病原因子の一つである細胞空胞化毒素関連蛋白 (CagA) の遺伝子cagAがこのPAI内に位置しており，cagPAIと呼ばれている。

H.pyloriのcagPAI内には4型分泌機構の遺伝子が存在し，H.pyloriが胃粘膜上皮細胞に接

着すると，4型分泌機構がH.pyloriの細胞膜から上皮細胞膜へ針をさすように突き刺さり，その内腔を通してCagAがH.pyloriから胃粘膜上皮細胞内へと注入される。上皮細胞内に注入されたCagAは上皮内でチロシンリン酸化を受け，チロシンリン酸化されたCagAが，細胞の増殖や分化に重要な役割を担う細胞質内脱リン酸化酵素であるSrc homology phosphatase-2 (SHP-2)と結合することが認められた。したがって，cagPAIを持つH.pyloriの感染は，ヒト上皮細胞のシグナル伝達系を刺激し，細胞の分化や増殖に影響を及ぼすと考えられる。そして，このような細胞増殖に対する持続的な刺激が胃発癌に関与するものと考えられる。

cagA遺伝子はcagAの3'領域に5つのアミノ酸E-P-I-Y-Aの繰り返しが認められる。第1番目と2番目のE-P-I-Y-Aの繰り返し部位のアミノ酸配列は各菌株で一致しており，我々は1番目のE-P-I-Y-AモチーフをA，2番目をBと命名している。一方，第3番目のE-P-I-Y-Aの部位で欧米株と東アジア株との間で大きく異なっており，欧米型をC東アジア型をDと命名した。我々は，この第3番目のE-P-I-Y-Aのチロシン残基がCagAのチロシンリン酸化部位であり，CagAのSHP-2結合部位はチロシンリン酸化部位下流のアミノ酸配列pY-A-T-I-D-Fであることを認め，同部位に東アジア株に特異的な配列を認めた。東アジア型のCagAは欧米型のCagAに比べSHP-2との結合が有意に強いことが示された。したがって，東アジア型のCagAを有するH. pyloriの感染は特に強いSHP-2結合により，細胞内シグナル伝達系をより強く変化させることになり，より強い病原性を有することになると考えられる。

我々はCagAの多型の臨床的意義を検討するため，胃癌の発症率の異なる福井県と沖縄県の菌株を比較検討した。福井株65株（慢性胃炎株36株，胃癌株29株）と沖縄株56株（慢性胃炎株42株，胃癌株14株）のcagA遺伝子の塩基配列を決定するとともに組織学的解析を行った。福井株の全ては東アジア型のCagAであったが，沖縄では胃炎株の6株(14.3%)はCagA陰性で，8株(19.0%)が欧米型，28株(66.7%)が東アジア型のCagAであった。慢性胃炎株では，東アジア型のCagA感染例において，欧米型のCagA感染例に比べ胃粘膜萎縮度が有意に高度であった。また，全ての胃癌株は東アジア型のCagAであった。したがって，東アジア型CagAを有するH. pylori感染は胃粘膜萎縮及び胃発癌に関与することが考えられた。さらに，沖縄の十二指腸潰瘍株11株，胃癌株13株のcagA遺伝子の全塩基配列を決定し，系統樹解析を行ったところ，胃癌株が東アジアの群を形成し，十二指腸株は欧米の群に位置することが示された。

今回の検討で，東アジア型のCagAを有するH. pylori感染が胃癌発症の高リスクと考えられ，今後，単なるH. pylori感染診断に留まらず，菌の多型を解析することが，個々の胃癌発症リスク診断につながるものと期待される。

＊神戸大学医学部附属病院消化器内科
平成17年度一般学術研究助成金交付者