

令和3年度学術賞受賞者

畠山 昌則 博士

東京大学大学院医学系研究科微生物学分野 教授



研究業績

ピロリ菌がんタンパク質 CagAによる胃発がん分子機構の解明

Elucidation of molecular mechanisms underlying gastric carcinogenesis mediated by the *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA

畠山昌則博士のプロフィール

畠山昌則博士は1956年北海道北見市生まれ（今ではカーリングで有名になりました）。受験競争とは全く無縁の環境で育ちました。両親はこののどかな状況に危機感を持ち、札幌の中学に越境入学させることにしたそうです。両祖父が共に胃がんで亡くなっていたことから、本人は幼い頃からがんという病気に特別の感情を抱いていたとのことですが、高校時代には将来は数学の研究にでも携われたらと考えていたようです。

ところが心酔していた数学の先生から「世の中、数学で食べていけるほど甘くはないぞ」と言われ、がんという難問解明も数学と共通した面白さがあるのではと考え医学部に進学したそうです。本人曰く、“この勝手な論理のすり替えは大正解で、とりわけ分子生物学の勃興が医学研究に数学的論理性を持ち込んでくれたことは幸運でした。”とのこと。

北海道大学医学部癌研病理の小林博先生からがん基礎医学研究の奥深さを教えられ、大阪大学細胞工学センターでは谷口維紹先生から分子生物学を徹底的に叩き込まれ、当時世界的な競争となったIL-2受容体β鎖の遺伝子単離にも成功しました。

留学先の米国マサチューセッツ工科大学（MIT）ではロバート・ワインバーグ博士からがんの複雑さを科学的に還元しその本質を炙り出す研究手法を学びました。ワインバーグ研究室では“ヒト化”酵母を作成し、Rbがん抑制分子の機能解析に利用しました。この研究を通して、発がん微生物の産生物が細胞がん化の機序を研究者に教えてくれる「水先案内人」であることに気づいたそうです。帰国後、(財)癌研究会癌研究所においてRbの研究を行う傍ら、臨床疫学研究から示されたヘリコバクター・ピロリ菌が胃がんに関わる可能性に強く興味を惹かれました。

その後、北海道大学遺伝子病制御研究所、東京大学医学系研究科へと異動しましたが、ピロリ菌が産生するタンパク質を「水先案内人」にナノスケールから個体レベルに至る胃発がん機構の解明を進めてきました。現在でも唯一の細菌感染がんである胃がんの発症メカニズムに関する一連の先駆的研究が今回の受賞につながりました。余暇の趣味はワインとエレキギター（弾く方）とのこと。（文責 津田 洋幸）

業績のあらまし

「ヒトにがんを引き起こす細菌（バクテリア）は存在するのか？」という単純な問い掛けは予想外の難題としてごく最近まで未回答のまま残されていました。この問題に解決の糸口を与えたのが、ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の発見です。ピロリ菌は通常乳幼児期に感染が成立し、強酸に曝される胃粘膜に生涯持続感染します。胃がんは全世界部位別がん死亡数の第3位を占め、中でも日本を含む東アジア諸国は胃がんの最多発地域として知られています。胃がんとピロリ菌との関連は90年代以降の疫学研究から示唆され、今日ではヒト胃がんのおよそ9割がピロリ菌感染により発症すると考えられています。畠山博士は先進の生命科学研究手法を駆使し、ピロリ菌感染による胃がん発症機構に関する先駆的な研究を展開してきました。

畠山博士は、ピロリ菌がミクロの注射針様装置を持っていて細菌タンパク CagA を胃上皮細胞内に注入するというユニークな現象に着目し、宿主細胞内に侵入した CagA と特異的に相互作用する宿主タンパク質を探索し SHP2ホスファターゼを同定しました。SHP2はRAS-MAPキナーゼ経路の活性増強を担う発がん性ホスファターゼです。さらに博士はトランスジェニックマウスの作成を通し、ピロリ菌 CagAが哺乳動物にがんを引き起こす初の細菌由来タンパク質であることを証明しました。一方、博士はピロリ菌 CagAの分子種間には地理的な配列多型が存在し、東アジア型 CagAは欧米型 CagAに比べ100倍にも及ぶ強い SHP2 結合能を有し、CagA-SHP2複合体の共結晶解析から、SHP2 結合能の圧倒的な差異が東アジア型ならびに欧米型 CagA分子種間のわずか1アミノ酸の違いに起因することを突き止めました。

畠山博士は SHP2に加え、CagAが極性制御キナーゼ PAR1bとも結合しそのキナーゼ活性を抑制することを見出しました。この CagAによる PAR1bのキナーゼ不活化は遺伝性乳がん・卵巣がん抑制因子BRCA1のリン酸化依存的な細胞質-核移行を阻止し、核内BRCA1の枯渇による「複製フォークの崩壊とゲノム DNA 二本鎖切断の誘導」および「相同組換えを介した正確な二本鎖切断修復能の欠損」を特徴とする病的な細胞状態(=BRCAness)を誘起することを明らかにしました。その結果、CagA注入胃上皮細胞では BRCAness によるゲノム不安定性が引き起こす遺伝子変異の蓄積と CagA-SHP2複合体が惹起する変異細胞の異常増殖が繰り返され、ピロリ菌非依存的な胃がん(前駆)細胞が生み出される分子機構が明らかにされました。(文責 津田 洋幸)

略 歴

- 1981年 北海道大学医学部医学科卒業
- 1986年 北海道大学大学院医学研究科内科系専攻博士課程終了
大阪大学細胞工学センター遺伝子情報分野助手
- 1991年 マサチューセッツ工科大学 (MIT) ホワイトヘッド研究所博士研究員
- 1995年 財団法人癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部部長
- 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 東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻微生物学分野教授