

IGMセミナー

1/25 (木) 16:00~17:30

遺伝子病制御研究所5階セミナー室

ピロリ菌病原因子CagAの発がん活性を規定する分子多型とその構造基盤



講演要旨

病原タンパク質CagAを産生するピロリ菌の持続感染は胃がん発症に大きな役割を担う。ピロリ菌体内で産生されたCagAは、菌が保有する注射針様装置(IV型分泌装置)を介して胃粘膜上皮細胞内に直接送達される。標的細胞内に侵入したCagAは細胞膜内面に付着するとともに、異常な足場(Scaffold)タンパク質として機能し、様々なヒトタンパク質と相互

作用することで細胞のがん化を促すと考えられている。CagAが示す発がん性の足場タンパク機能は、C末部位を構成する天然変性領域内に存在する2つのアミノ酸モチーフ、Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA)モチーフならびにCagA multimerization (CM)モチーフ、を介して発揮される。EPIYAモチーフはチロシンリン酸化依存的に発がん性ホスファターゼSHP2と結合し、SHP2機能を脱制御する。一方、CMモチーフは極性制御キナーゼPAR1/MARKと結合し、そのキナーゼ活性を抑制することで上皮極性を破壊する。臨床単離される個々のピロリ菌株が産生するCagA分子種間には、これらモチーフを構成するアミノ酸配列ならびにモチーフの繰り返し数に多型が存在し、その質的・量的多型が胃がん発症と密接にリンクすることが明らかになってきた。本講演では、CagAの分子多型と発がん活性強度を繋ぐ構造生物学的特性に関する最新の知見を紹介する。

参考文献

Cell Rep 2017, Nat Commun 2016, Nat Microbiol 2016, Dev Cell 2013, Mol Cell 2011, J Exp Med 2010, Nature 2007, Science 2002

東京大学医学部 微生物学分野 教授

マックスプランク統合炎症学センター 副センター長

畠山 昌則 先生