Gastro-Health Now

特定非営利活動法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構

Non Profitable Organization Japan Research Foundation of Prediction, Diagnosis and Therapy for Gastric Cancer (JRF PDT GC) 目次 -

- ◆ ピロリ菌はいかにして胃の細胞
- をがん化するのでしょうか ……1
- ◆ 平成 22年度決算報告書(第3期)4
- ◆ あとがき・お知らせ ……

印刷 城南印刷工芸(株) 03-3752-3391

発行所 特定非営利活動法人 日本胃がん予知:診断:治療研究機構

- 〒108-0072 東京都港区白金1丁目17番2号
- 白金タワーテラス棟 604号室 電話 03-3448-1077
- E iii 03-3448-1078 FAX 03-3448-1078
- FAX 03-3448-1078
 E-mail: info@gastro-health-now.org
 http://www.gastro-health-now.org



ピロリ菌はいかにして胃の細胞を がん化するのでしょうか

はじめに

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)の感染は全世界癌死亡の第二位を占める胃癌(70万人/年)の発症に深く関与しています。最近の研究から、胃がんの発症にピロリ菌が作り出す病原タンパク質のひとつCagAが深く関与していることがわかってきました。CagAは標的となる胃の上皮細胞内に侵入し、細胞の増殖・運動・極性などにかかわる細胞内シグナル伝達系を撹乱することによりがん化を促すと考えられています。

ピロリ菌 CagA

ピロリ菌はCagA タンパク質を産生する株(cagA 陽性株)と産生しない株(cagA 陰性株)に大別されますが、胃がん発症にはcagA 陽性株の感染が重要な働きを担います。胃上皮細胞に接触したcagA 陽性ピロリ菌は、ミクロの注射針(IV型分泌機構)を用いてCagAを胃上皮細胞内へ注入します(図1)。細胞内に侵入したCagA は細胞膜内面に付着します。CagA分子内にはEPIYA モチーフと呼ばれる特徴的なアミノ酸配列が複数個存在し、細胞膜に付着したCagA はEPIYA モチーフ内のチロシン残基がリン酸化されます。

CagA の生物活性

チロシンリン酸化された CagA は SHP2ホスファターゼと特異的に結合する能力を獲得し、その酵素活性を異常に増強しまず(図2) SHP2は細胞増殖・運動を促す正のシグナル伝達分子です。 SHP2の機能獲得型変異は

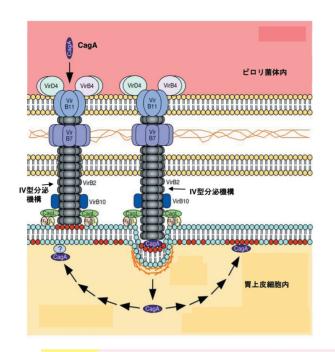


東京大学大学院医学系研究科· 微生物学分野

畠山昌則

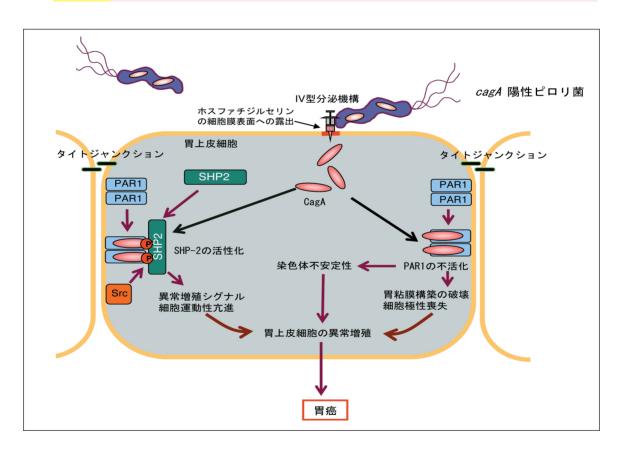
様々なヒトがんに見出されており、SHP2はRasと同様、ヒト癌の発症に直接関与する癌タンパク質であることが示されています。

胃上皮細胞は単層の極性化上皮を形成しています。極性化上皮細胞に CagA タンパク質を発現させると,タイトジャンクションならびに頂端側 - 基底側極性が破壊され、CagA 陽性細胞は上皮細胞層から次々と離脱します。 SHP2 に加え、CagA はチロシンリン酸化非依存的に PAR1 と結合します。 PAR1 は細胞の極性形成・維持をつかさどるマスターレギュレーターとして知られており、CagA との結合により PAR1 のキナーゼ活性が抑制される結果、細胞極性の破壊が引き起



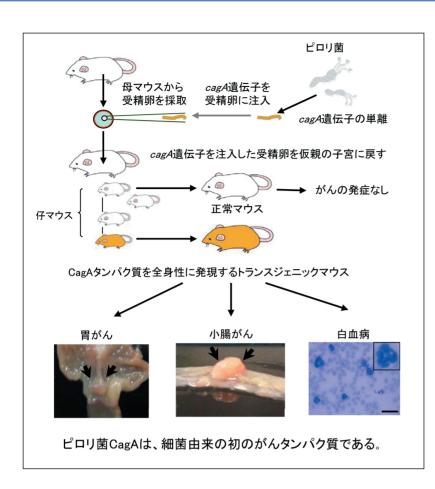
細胞内に侵入したピロリ菌 CagA は、極性制御のマスター分子である PAR1 と結合しそのキナーゼ活性を抑制することにより細胞間接着装置であるタイトジャンクションを破壊し、上皮細胞極性を破壊する。 CagA はさらにヒト癌タンパク質として知られる SHP-2 と結合し、そのホスファターゼ活性を脱制御する結果、癌化に向かう細胞の増殖異常・運動異常を惹き起こす。

図 1 ピロリ菌 CagA による胃上皮細胞内シグナル伝達の撹乱



CagA タンパク質は、ミクロの注射針(IV型分泌機構)を通して胃上皮細胞内に直接送り込まれる。この過程において、まずピロリ菌と直接接触した細胞表面にホスファチジルセリン(赤丸)が反転する。次に、IV型分泌装置の先端に送りだされた CagA と細胞表面に露出したホスファチジルセリンが結合し、標的細胞内への CagA 移行が開始される。

図 2 ピロリ菌 CagA の細胞内移行



アクチンプロモーターの支配下に cagA 遺伝子を全身発現するトランスジェニックマウスでは、胃がん・小腸がんといった消化器がんに加え、血液がんが発症する。これに対し、チロシンリン酸化抵抗性の CagA を発現するトランスジェニックマウスからは腫瘍発生は認められない。

図3 CagA トランスジェニックマウスにおける悪性腫瘍の発症

こされます(図2)。

ピロリ菌 CagA の発癌活性

ピロリ菌 CagA タンパク質を全身性に発現するトランスジェニックマウスは、低頻度ながら胃癌、小腸癌といった消化器癌や骨髄性白血病、リンパ性白血病といった血液癌を発症することがわかりました(図3)。従って、CagA は単独発現で個体に癌を誘導する能力を有する初の細菌タンパク質であると結論づけられます。一方、チロシンリン酸化抵抗性 CagA を発現するトランスジェニックマウスでは腫瘍の発症は全く認められず、個体レベルでの発がんには CagA による SHP2の 脱制御が重要な役割を担っていることが強く推察されます。

おわりに

胃癌発症におけるピロリ菌の役割解明は、感染・炎症にともなう発癌を分子レベルで理解するための大きな糸口ともなりつつあります。ピロリ菌 CagA は SHP2 癌タンパク質や極性レギュレーター PAR1を含む様々な宿主分子と相互作用し、発癌に向かう細胞機能の撹乱をもたらします。人為的な CagA の機能制御が新たな胃がんの発症予防につながることが期待されます。



会員の皆様からの機関紙 Gastro-Health Now へのご寄稿を歓迎致します。(原稿を E-mail にて事務局迄 1200 字程度、図表2 - 3 枚でご送付下さい。)編集委員会・事務局で採否を検討の上、2 週間以内にご返事致します。

決算報告書(第3期) 自 平成22年4月1日 至 平成23年3月31日

NPO日本胃がん予知・診断・治療研究機構

【貸借対照表】

平成 23 年 3 月 31 日現在 (決算)

科目	当年度	前年度
資産の部		
流動資産		
現金預金	736,872	1,383,727
現金	16,924	8,841
三菱東京 UFJ 銀行	678,488	1,314,986
ゆうちょ銀行	41,460	59,900
前払金	150,000	150,000
流動資産合計	886,872	1,533,727
固定資産		
その他固定資産		
器具備品	826,288	826,288
敷金	300,000	300,000
その他固定資産合計	1,126,288	1,126,288
固定資産合計	1,126,288	1,126,288
資産合計	2,013,160	2,660,015
負債の部		
流動負債		
未払金	504,958	1,488,241
預り金	68,300	68,300
短期借入金	400,000	
仮受金		36,544
前受金	39,000	58,000
流動負債合計	1,012,258	1,651,085
固定負債		
減価償却累計額	718,995	588,278
固定負債合計	718,995	588,278
負債合計	1,731,253	2,239,363
正味財産の部		
一般正味財産	281,907	420,652
正味財産合計	281,907	420,652
負債及び正味財産合計	2,013,160	2,660,015

【収支計算書】

平成22年4月1日から平成23年3月31日(決算)まで

科目	予算額	決算額
事業活動収支の部		
経常収入		
会費収入	7,300,000	5,157,000
正会員会費収入	7,300,000	5,157,000
事業収入	5,000,000	1,958,500
出版物等発行事業収入	5,000,000	1,958,500
寄付金収入	3,000,000	2,046,000
寄付金収入	3,000,000	2,046,000
その他収入	1,000	519
受取利息	1,000	519
経常収入計	15,301,000	9,162,019

科 目	予算額	決算額
経常支出		
事業費支出	7,200,000	3,151,080
シンポジウム・講演会開催事業費	500,000	340,584
教育研修事業費	500,000	44,525
広報、啓蒙事業費	500,000	451,780
調査研究事業費	200,000	98,600
学際団体との連絡及び連携事業費	500,000	380,270
機関紙及び研究報告書発行事業費	1,000,000	1,208,217
出版物等発行事業費	4,000,000	627,104
管理費支出	7,951,000	6,018,967
給料手当	2,000,000	1,243,216
福利厚生費	50,000	30,426
会議費	100,000	73,316
旅費交通費	430,000	194,224
通信運搬費	500,000	203,014
器具備品費	200,000	148,756
消耗品費	50,000	1,593
修繕費	100,000	
印刷製本費	200,000	147,775
事務用品費	500,000	437,829
高熱水料費	151,000	86,807
地代家賃	1,800,000	1,440,088
保険料	20,000	
租税公課	100,000	65,600
支払手数料	750,000	431,927
管理諸費	1,000,000	1,514,396
経常支出計	15,151,000	9,170,047
事業活動収支差額	150,000	8,028
資産活動収支の部		
資産活動収支差額	0	0
財務活動収支の部		
財務活動収入		
借入金	0	400,000
短期借入金		400,000
財務活動収入計	0	400,000
財務活動収支差額	0	400,000
予備 費 支出		
予備費	150,000	
当期収支差額	0	391,972
前期繰越収支差額	0	117,358
次期繰越収支差額	0	274,614

監査報告

私は、第3期収支計算書、貸借対照表及び財産目録から構成 される決算報告書を監査した結果、正確であることを認めます。

平成23年5月14日

片 内 第二 两 竹内靖二

平成23年度 NPO日本胃がん予知・診断・治療研究機構 役員等名簿 (五十音順)

理

織田 敏次、高橋 健治、松島泰次郎、和田 攻 三木 一正(理事長) 乾 純和(副理事長) 降旗 俊明(副理事長) 伊藤 史子、稲葉 裕、 三木 神保 勝一、多田 正大、藤田 安幸、茗荷 昭男 竹内 靖二

衦 克之、石井千恵子、石濱 安部 純、家冨 智、一瀬 雅夫、伊東 進、井上 和彦、上村 直実、 純久、大滝 美惠、大和田 進、沖 洋子、榊 信廣、櫻井 幸弘、佐竹 努、菊地 正悟、後藤田卓志、 助、鈴木 剛、瀬尾 研一、 雅志、瓜田 鵜浦 啓一、勝山 斉藤 大三、齋藤 信廣、櫻井 幸弘、佐竹 儀治、渋谷 大助、鈴木 高橋 寛、行方 令、春間 賢、降旗 千恵、古田 矢作 直久、由良 明彦、吉川 守也、吉田 茂昭、芳野 克裕、丸山 保彦、 隆久、細川 治、間部 純治、吉原 正治、渡邊 能行

最新文献紹介

- K Miki: Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels "ABC method". Proc Jpn Acad, Ser B. 2011; (No 7) in press
- CC Abnet, et al.: Plasma pepsinogens, antibodies againt *Helicobacter pylori*, and risk of gastric cancer in the Shanghai women 's health study cohort. Bri J Cancer. 2011; 104: 1511-1516
- A Garcia: *Helicobacter hepaticus*-induced liver tumor promotion is associated with increased serum bile acid and a persistent microbial-induced immune response. Cancer Res. 2011; 71(7): 2529-2540.
- 全国市区町村を対象とした胃がん検診に関するアンケート調査 集計報告書. NPO法人 日本胃がん 予知・診断・治療研究機構. 2011 年 6月, pp 1-21
- ABC 検診 Q&A 集~胃がん撲滅に向けて、今こ そリスク分類による効果的な検診を. NPO 法人 日本胃がん予知・診断・治療研究機構. 2011 年5 月, pp 1-10
- **三木一正:胃がんのリスク別** A,B,C,D **胃炎検診** (ABC **検診)の現状と将来展望.総合健診** 2011; 38: 357-363
- 7 細川 治、他:任意型内視鏡検診での胃がん死亡 率減少効果・日消がん検診誌 2011;49:401-407
- 8 松本吏弘、他:長崎県上五島地区における胃がん 内視鏡検診~高齢者における胃がん内視鏡検診の 有効性について~.日消がん検診誌2011;49: 408-414
- 光島 徹、他:胃がん検診はどうあるべきか?内 科2011:107:1054-1061
- 塩谷昭子、他:早期胃癌除菌治療後の二次癌発生. 日本ヘリコバクター学会誌2011;13:2-4
- 小野尚子、他: H.pylori 陰性胃癌. 日本ヘリコバクター学会誌 2011; 13: 18-20
- 【2 松倉則夫: ピロリ菌と胃癌 最近の話題 . 鹿島 医師会報2011;25:8-10
- **伊東 進、他:胃内視鏡検診.日消がん検診誌** 2011;49:64
- **清藤洋子:胃がん検診.日消がん検診誌** 2011 **;** 49 : 68
- **高橋信一:** H.pylori と胃がん検診. 日消がん検診 誌 2011; 49:72
- 伊藤公訓、他:胃がん検診における検体検査による胃がんハイリスク絞り込み.日消がん検診誌 2011;49:84
- ↓ 鎌田智有、他:胃がん発生の必要条件と考えられるヘリコパクターピロリ感染を考慮した胃がん検

- **診システムを構築すべきである.日消がん検診誌** 2011;49:84
- #上和彦、他: ABC 分類における Helicobacter pylori 除菌後例の表記に関する提案.日消がん検診誌 2011; 49:116
- 矢川裕一、他:胃癌に対するピロリ菌検診の試み. 日消がん検診誌2011;49:116
- 20 井上和彦、他:正しいABC分類の基本と注意点. 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会プログ ラム抄録集2011年6月、p.85
- 22 菊地正悟: ABC 検診で見逃される胃癌の検討 . 第17回日本ヘリコバクター学会学術集会プログ ラム抄録集2011年6月、p.87
- 23 間部克裕、他:日本における効率的な胃がん検診 と胃がん撲滅の方法.第17回日本へリコバクタ ー学会学術集会プログラム抄録集2011年6月、 p.88
- **24** 中島滋美、他:大津市におけるシュミレーション から内視鏡検診、*Helicobacter pylori* 検診、ペプ シノゲン検診、および ABC 検診を考える.第17 回日本へリコバクター学会学術集会プログラム抄 録集 2011 年 6 月、p.89
- 25 大和田進、他:胃がん検診から胃炎検診へ 胃が んの二次予防から一次予防へ.第17回日本へリ コバクター学会学術集会プログラム抄録集2011 年6月、p.90
- **26** 伊藤慎芳、他: Hp 感染診断の諸問題.第17回日 本へリコバクター学会学術集会プログラム抄録集 2011年6月、p.92
- **27** 福本圭志、他:血清 Helicobacter pylori 抗体価(E プレート栄研 H.pylori 抗体)のカットオフ値は下 げるべきである.第17回日本へリコバクター学 会学術集会プログラム抄録集2011年6月、p.93
- 28 古田隆久、他: H.pylori の除菌治療における血清 ペプシノゲンの有用性.第17回日本ヘリコバク ター学会学術集会プログラム抄録集2011年6月、 p.94
- 30 羽田政平、H.pylori 除菌の血清ペプシノーゲン値を用いた胃癌危険群の設定、第17回日本へリコバクター学会学術集会プログラム抄録集2011年6月、p.117

TOPICS

各種メディアでも、胃がんのリスク別 A,B,C,D 胃炎検診(ABC 検診)、 ピロリ菌除菌が取り上げられています

- 日本医事新報(2011年3月12日) No.4533: 12頁 NEWS 参院予算委員会「ピロリ菌検査で管首相が前向き答弁『積極的に取り組むよう指示したい』」

あとがき



東大微生物学教室の畠山昌則先生に、昨年9月の当NPO主催第1回白金カンファレンスでの講演内容をご紹介いただきました。ピロリ菌のCagA 陽性株が胃がん発症に大きく関わっていることは広く知られておりますが、今号をお読みいただけば、ピロリ菌感染が胃の細胞をがん化するメカニズムがご理解いただけると思います。ABC 検診が理に適った検診手法であることや、ピロリ菌除菌が胃がん予防の有用性が、基礎研究でも実証されているといえます。CagA のスクリーニング検査は、臨床現場では一般化しておりませんが、将来胃がんリス

クや除菌対象者の更なる絞込みに応用されることが期待されます。

さて本年3月、当NPOの事業として、全国自治体の担当者にABC検診に関するアンケート調査を行なったところ、震災直後にもかかわらず、多くの回答をいただきました。集計結果(本号最新文献4及び5)は次号で要旨をご紹介いたします。震災の影響は当面続きそうですが、目標を見失うことなく活動を続けて参ります。

事務局よりお知らせ

平成23年度会費納入のお願い

年度が改まりましたので会費の納入を宜しくお願い申し上げます。今後も新しい胃がんの検診を普及させるべく努めてまいります。変わらぬご支援ご協力の程、切にお願い申し上げます。

【会費】個人会員 1口3,000円1口以上 法人会員 1口30,000円1口以上

お振込み先 * 三菱東京UFJ銀行 目黒駅前支店 普通預金 No. 0008527 特定非営利活動法人 日本胃がん予知・診断・治療研究機構 理事長 三木 一正

*郵便振替 00130-9-429200 日本胃がん予知・診断・治療研究機構

お振込の際、ご親族・職場等、複数の会員様でまとめる場合は、お手数ですが払込取扱票の通信欄に 会員全員のお名前をご記入下さるようお願い申し上げます。

転居・所属変更・会員種別変更希望・退会希望等は、お早めに電話・FAX・メールにてお知らせ下さい。 本誌パックナンバーは、インターネット上でご覧いただくことができます。

http://www.gastro-health-now.org

寄付者名簿 (自2011年4月~至2011年6月)(敬称略・五十音順)

赤塚 尹巳、アリーアメディカル(株)、五十嵐 良典、池田病院、石田 博、石濱 智、石丸 悟正、伊藤 栄二、 伊藤 史子、乾 宏行、乾 裕美子、乾 純和、井上 和彦、瓜田 純久、栄研化学(株)、大草 敏史、

大滝 美恵、大谷内科クリニック、大野 順弘、大村印刷㈱、大和田 進、岡 政志、岡本 健志、岡本 昌也、

岡村 毅與志、オリンパスメディカルサイエンス販売㈱、勝山 努、唐沢病院、川瀬 定夫、菅家 裕、

菅家 三雄、㈱キタムラメディカル、釘宮 清郎、㈱グッドラックコーポレーション、敬和会近藤病院、

越谷市健康福祉部、小林 純二郎、近藤 恒司、斉藤 直、斎藤 征史、齋藤 洋子、佐藤 薫隆、澁谷 貴、 (株)シマ研究所、(株) J I M R O、城南印刷工芸様、神保 勝一、杉本 元信、鈴木 雄久、竹内 啓子、竹内 基、 竹内 靖二、竹田 禎久、多田 正大、寺内 弘樹、(株)電力計算センター、豊川 副子、永井 卓、西尾 泰信、 西川 邦寿、日本健康増進財団、日本製薬株)、萩澤 良美、原田 一道、春間 賢、日毛 和男、福田 健三、 藤田 安幸、ポストン・サイエンティフィックジャパン(株)、堀口 実、松倉 則夫、松沢 良和、間部 克裕、 三木 一徳、三木 一正、三木 トク子、三木 寛子、三木 美智子、三宅 和彦、宮本 繁方、茗荷 昭男、 村島 義男、(株)明治、望月 八束、森田 志保、柳町 幸、由良 明彦、吉川 守也、吉原 正治、

和光純薬工業㈱、渡邊 能行、和楽仁芳珠記念病院

多くの方々からご寄付をいただきまして誠にありがとうございました。厚く御礼申し上げます。 今後とも宜しくお願いいたします。