

## *Helicobacter pylori* 感染と胃癌 *Helicobacter pylori* and gastric cancer

東 健\*

### 1. はじめに

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は、1994 年に WHO より 1 群の definite carcinogen に認定されている<sup>1)</sup>。最近、胃発癌の病態解明の手がかりになる、*H. pylori* 感染における胃粘膜上皮に及ぼす分子メカニズムが明らかにされてきたので紹介する。

### 2. 胃発癌の *H. pylori* 菌体因子 *cag* pathogenicity island (*cag* PAI)

*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。これまで、*cagPAI* を有する菌株の感染が十二指腸潰瘍や胃癌と関連することが報告されてきており、*cagPAI* を持つ株は病原性の強い株であると考えられている。欧米では *cagPAI* を有する株は約 60% であるが、日本ではほとんどの株が *cagPAI* を持っている。

### 3. *H. pylori* 感染における CagA の作用

*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

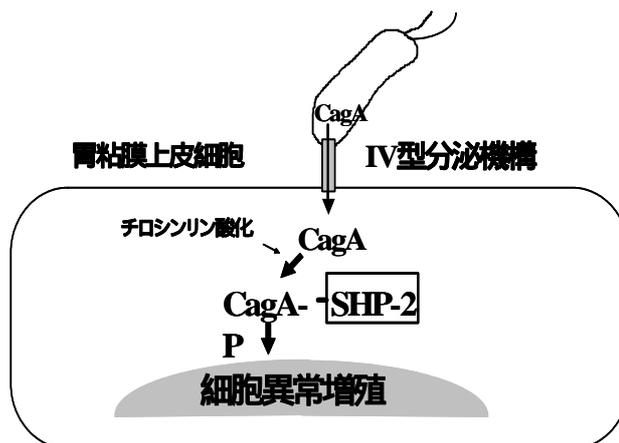


図 1. *H. pylori* 感染における CagA の作用

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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 (図 1)。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。

\*福井大学医学部 第二内科

〒910-1137 福井県吉田郡松岡町下合月 23

#### 4. おわりに

最近の分子生物学的解析により、*H. pylori* 感染が直接ヒト胃粘膜上皮細胞のシグナル伝達系に影響を及ぼすことが明らかになった。この新しい発見が、*H. pylori* 感染を基盤とする胃癌発症機構の分子論的解明へと発展するものと期待される。

#### 文献

1. IARC. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to

Humans. IARC Sci Publ 1994;61:1-241.

2. Asahi M, Azuma T, Ito S, Suto H, Nagai Y, Tsubokawa M, et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. J Exp Med 2000; 191: 593-602.
3. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. Science 2002; 295: 683-6.