

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：ピロリ菌の感染と発がん機構の構造学的解明
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：
研究代表者
千田 俊哉（高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 教授）
主たる共同研究者
畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科 教授）
佐藤 主税（産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 グループ長）

3. 事後評価結果

○評点:

A 優れている

○総合評価コメント:

本研究課題では、ピロリ菌感染による胃がん発症の分子機構の解明と治療戦略の構築のために、この現象に連座するピロリ菌 CagA とヒト細胞側タンパク質からなるシグナル攪乱複合体に着目して、X線結晶解析やクライオ電子顕微鏡解析を用いた構造解析を行い、CagA により引き起こされる標的細胞内シグナル攪乱の基本原則を明らかにすることを目的として研究が進められた。

その結果、CagA において病理と密接に関係した EPIpYA-C フラグメント（欧米型）及び EPIpYA-D フラグメント（東アジア型）と SHP2 チロシンホスファターゼの 2 つの SH2 ドメインとの複合体の結晶構造を決定することに成功した。これにより欧米型と東アジア型では、SHP2 の脱制御機構が大きく異なることが原子レベルで判明した。この構造解析においては、CagA の構造領域だけでなく、天然変性領域も含む構造生物学的研究を試行錯誤しながら進めると同時に、高難度であった PAR1b の発現精製にも成功するなど、直面した様々な問題を克服しながら、目標の達成のために合理的にプロジェクトが遂行された。しかし CagA 全体の構造解析は未達成であるので、今後の解析が望まれる。

一方、この知見をもとに、ピロリ菌感染に起因する胃がんの発症を阻害する薬剤開発を目指し、すでに CagA-SHP2 結合阻害剤のスクリーニングに着手している。本創薬研究はチャレンジングであるが、社会的貢献が大きい課題であるので、早期の候補化合物取得を期待したい。

研究提案時には、ピロリ菌感染で形成される微絨毛が CagA の注射針注入装置であるというモデルを想定していたが、実際には微絨毛の役割は異なっていることが判明したので、今後、依然として未解明な CagA 侵入機構を解明して、CagA 侵入阻害剤の開発を視野にピロリ菌感染の全容解明を期待したい。