新潟大學
NIIGATA UNIVERSITY

第69回新大先端化学セミナー
（新潟大学創薬化学先端セミナー）

日時：2026年9月4日（金）16時00分〜18時10分
場所：新潟大学五十嵐キャンパス・理学部B棟B303室
〒950-2181　新潟市西区五十嵐２の町8050
TEL：025-262-6160
主催：総合学術研究科基礎化学分野/自然科学研究科化学コース/理学部化学プログラム
共催：ユビキタスグリーンケミカルエネルギー連携教育研究センター

プログラム

16:00〜16:05　開会の挨拶

16:05〜17:00　「脳保護の実現へむけた新規分子標的の解析と操作ツールの開発」
大西　浩史
群馬大学大学院 保健学研究科/食健康科学研究科　教授

17:00〜17:10　休憩

17:10〜18:05　「細菌（ピロリ菌）感染がんとしての胃がんの発症機構」
畠山 昌則

(公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所・第３生物活性研究部・部長
北海道大学遺伝子病制御研究所・感染癌研究センター・特任教授
東京大学名誉教授

18:05〜18:10　閉会の挨拶

【連絡先】
新潟大学理学部化学プログラム
生物化学研究室　教授
中馬　吉郎
TEL: 025-262-6160
e-mail : chuman@chem.sc.niigata-ua.jp

脳保護の実現へむけた新規分子標的の解析と操作ツールの開発

大西　浩史

群馬大学大学院 保健学研究科/食健康科学研究科　教授

ミクログリアは脳内のマクロファージ様細胞であり、損傷に応じて活性化し、損傷組織の除去と修復を担うが、過剰な活性化は傷害作用をもつ。我々は、この活性化を制御する分子基盤として、2 つの膜タンパク質 CD47 と SIRPα（signal regulatory protein α）が形成する細胞間接触シグナル（CD47-SIRPα シグナル）に着目している。
ミクログリア特異的 SIRPα 欠損マウスでは、正常脳内白質で CD11c 陽性の特殊な活性化ミクログリアが出現するが、傷害性の反応は認めず、むしろ脱髄モデルに対して抵抗性を示す。この活性化状態は、神経変性疾患や老化脳でみられる保護的な Disease-Associated Microglia（DAM）や White matter-Associated microglia（WAM）と類似しており、さらに、この細胞の出現は、DAM/WAM 誘導に必須の受容体 Trem2 に依存的であった。これらのことから、SIRPα は保護的な DAM/WAM 活性化を抑制するチェックポイントとして作用し、このシグナルを抑制することで、ミクログリアの保護作用を増強できると考えている。
　現在我々は、CD47-SIRPα 相互作用を阻害する抗体由来の分子ツールを設計し、血液脳関門透過性 AAV ベクターに搭載して脳への送達を進めている。本セミナーでは、CD47-SIRPα シグナルを標的とした脳保護戦略について、これまでの研究成果から操作ツール開発までの進展を紹介したい。

新潟大學
NIIGATA UNIVERSITY

細菌(ピロリ菌)感染がんとしての胃がんの発症機構

畠山 昌則

(公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所・第3生物活性研究部・部長
北海道大学遺伝子病制御研究所・感染癌研究センター・特任教授
東京大学名誉教授

ピロリ菌の胃粘膜持続感染はヒトに発症するほぼ全ての胃がんの原因と考えられている。ピロリ菌遺伝子 cagA がコードする CagA タンパク質は細菌が保有するミクロの注射針を介して胃上皮細胞内に直接注入され、そこで宿主細胞のキナーゼによりチロシンリン酸化を受ける。チロシンリン酸化された CagA は発癌促進性のチロシンホスファターゼとして知られる SHP2 に結合し、その酵素活性を脱制御することで発癌促進性の Ras-ERK シグナル伝達経路の異常な活性化を引き起こす。さらに、胃上皮細胞内に侵入した CagA は細胞極性を制御するセリン／スレオニンキナーゼとして単離された PAR1b と結合しそのキナーゼ活性を阻害することで、上皮細胞の極性破壊と細胞間相互作用の経過による上皮~間葉変換(EMT)を誘導する 1)。ピロリ菌 CagA のこうした直接的発がん活性に加え、CagA による PAR1b のキナーゼ阻害は、PAR1b が介在する BRCA1 がん抑制遺伝子のリン酸化を阻止する結果、BRCA1 の細胞質ー核移行を妨げる。核内 BRCA1 の減少は過剰な DNA 二本鎖切断(DSB）とその易変異性修復で特徴づけられるゲノム不安定化状態 (=BRCAness) を引き起こす。結果、多彩なゲノム変異蓄積を有する胃上皮細胞のクローン拡大が惹起され、その中から CagA に依存性をもはや示さない胃がん（前駆）細胞が出現すると考えられる 2)。この結論は、BRCA1 の病的バリアント保持者の胃がん発症リスクがピロリ菌感染により劇的に増大するというその後の疫学的事実とも見事に一致し 3)、CagA-PAR1b 相互作用によって引き起こされる BRCA1 の機能不全ならびに BRCAness 誘導が、ピロリ菌感染による胃がんの発症にきわめて重要な役割を果たしていることを示している。

〒950-2181 新潟市西区五十嵐2ノ町 8050
TEL/FAX 025-262-6160
https://chem.sc.niigata-u.ac.jp/~chuman/