

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04804

研究課題名(和文)ピロリ菌CagAによるBRCA1不活化が担うHit-and-Run型胃発がん機構

研究課題名(英文)Hit-and-Run gastric carcinogenesis caused by H. pylori-mediated BRCA1 inactivation

研究代表者

畠山 昌則 (Hatakeyama, Masanori)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・部長

研究者番号：40189551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,400,000円

研究成果の概要(和文)：胃がん発症の鍵を握るピロリ菌がんタンパク質CagAは菌が保有する注射針を介し胃上皮細胞内に注入された後、PAR1bキナーゼと結合しその活性を不活化する。本研究から、PAR1bは核内でのゲノム相同組換え、複製フォーク保護を担う卵巣がん・乳がん抑制遺伝子産物BRCA1のSer-616をリン酸化することで細胞質核内移行を促すこと、CagAはPAR1b不活化を介してBRCA1の核内移行を阻止しBRCA1変異細胞と同様のゲノム不安定性を誘導することを見出した。さらに、BRCA1に代表される相同組換え遺伝子の病的バリエント保持者がピロリ菌感染陽性の場合、胃発がんリスクが劇的に増大することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、ピロリ菌感染を基盤とする胃がんの発症と遺伝性乳がん・卵巣がん(HBOC)発症との間に共通の分子機構が働いているというこれまで全く予想されてこなかった結論が導かれた。BRCA1に代表されるDNA相同組換え遺伝子の病的バリエント保有者は数百人に一人の頻度で存在する。これら病的バリエントの保有のみでは胃発がんリスクは微増にとどまるが、病的バリエント保有者がピロリ菌感染を受けている場合、胃発がんリスクは飛躍的に増加する。ピロリ菌感染者におけるBRCA1関連遺伝子病的バリエントのスクリーニングは、胃がん高リスク群絞り込みの重要な手段になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The Helicobacter pylori CagA oncoprotein plays a vital role in the development of gastric cancer. Upon delivery into gastric epithelial cells via the bacterial micro-syringe, termed the type IV secretion system, CagA physically interacts with the serine/threonine kinase PAR1b and inactivates kinase activity. This study found that PAR1b promotes cytoplasmic-to-nuclear translocalization of the breast and ovarian cancer susceptibility gene product BRCA1 via phosphorylation on Ser-616. Upon injection into the host cells, however, CagA inhibits the nuclear delivery of cytoplasmic BRCA1 by turning off PAR1b-mediated BRCA1 phosphorylation, thereby depleting nuclear BRCA1, which elicits genomic instability similar to that induced by BRCA1 gene mutation. The risk of developing gastric cancer in individuals carrying a pathogenic BRCA1 variant (such as BRCA1, BRCA2, or PALB2) is robustly increased in the presence of H. pylori infection.

研究分野：感染腫瘍学・分子腫瘍学

キーワード：胃がん ピロリ菌 CagA BRCA1 BRCAness 相同組換え DNA複製フォーク ゲノム不安定性

1. 研究開始当初の背景

胃がんは部位別がん死亡の第3位(全がん死亡の約10%)を占める主要なヒトがんであり、とりわけ東アジア諸国(日本・中国・韓国)において際立った罹患者数ならびに死亡者数(胃がん全体の60%以上)を占める悪性腫瘍である。この意味で、胃がんは東アジアの風土的側面を有する悪性腫瘍ととらえることができる。日本では毎年約10万人が新たに胃がんと診断され、約5万人が胃がんで命を落としている。子宮頸がん、肝細胞がん、成人T細胞白血病などウイルス感染が原因となるヒトがんは複数知られているが、現時点で細菌(バクテリア)感染が直接の原因となることが証明されているヒトがんは胃がんのみである。

遺伝性胃がんなど一部の例外を除き、ほぼ全ての胃がんはヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)の胃粘膜持続感染を背景に発症する。研究代表者は、これまで胃がん発症の鍵を握るピロリ菌タンパク質 CagA と宿主胃上皮細胞間の相互作用に関する研究を進めてきた。CagA はピロリ菌が保有するミクロの注射針(IV型分泌機構)を介して胃がんの発症母地となる胃上皮細胞内に直接注入される。胃上皮細胞内に侵入した CagA は細胞膜内面に付着し、宿主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 SHP2 ホスファターゼに代表される複数の SH2 ドメイン含有宿主タンパク質と結合する(Higashi et al. Science 2002; Hatakeyama. Nat Rev Cancer 2004; Takahashi et al. Mol Cell 2011; Tsutsumi et al. Dev Cell 2013; Kikuchi et al. Nat Commun 2016; Fujii et al. J Biol Chem 2020)。とりわけ、チロシンリン酸化 CagA は SHP2 との複合体形成を介して RAS-ERK シグナルを脱制御し、細胞の増殖能・運動能を強く刺激する。発がんにおける CagA-SHP2 複合体形成の重要性は、野生型 CagA を全身性に発現するトランスジェニックマウスが消化器がんならびに血液がんを自然発症する一方、SHP2 と結合できない変異型 CagA を全身発現するトランスジェニックマウスは腫瘍性病変を全く認めないことから証明されている(Ohnishi et al. PNAS 2008)。この結果は、ピロリ菌 CagA の「細菌性がんタンパク質」としての位置付けを確かなものとした。研究代表者はさらに CagA の三次元構造を明らかにするとともに(Hayashi et al. Cell Host Microbe 2012)、東アジアに蔓延するピロリ菌が保有する東アジア型 CagA とそれ以外の全世界に蔓延するピロリ菌が保有する欧米型 CagA との間で SHP2 との相互作用モードが異なる結果、東アジア型 CagA は欧米型 CagA に比べて100倍に及ぶ強い結合親和性を示すことを明らかにした(Nagase et al. Sci Rep 2015; Hayashi et al. Cell Rep 2017)。CagA の地理的多型が示す SHP2 結合活性の著しい差異が東アジアでの際立った胃がん多発の要因のひとつと考えられる。

大多数のピロリ菌胃粘膜感染は幼小児期に成立し、抗生剤による除菌治療を行わない限り感染は一生涯持続する。一方、胃がんの多くは50歳以降の高齢者に発症することから、臨床的に診断される胃がんの形成には約半世紀に及ぶ長期間のピロリ菌感染が関わることになる。しかしながら、一旦発症した胃がんの治療にピロリ菌除菌はもはや無効である。この事実は、ピロリ菌感染を起点とする胃がんの発症プロセスが「ピロリ菌 CagA を要求する過程」と「CagA 依存性から脱却した過程」に分割されることを示唆する。そこで研究代表者は胃がんがピロリ菌 CagA の Hit-and-Run (攻撃とその後の逃亡)機構を経て発症するという細菌発がんモデルを Cell Host Microbe 誌に発表し(Hatakeyama. Cell Host Microbe 2014)、大きな反響を生んでいる。

研究代表者は CagA が SHP2 に加え、極性制御キナーゼとして知られる PAR1b と結合しそのキナーゼ活性を不活化し上皮極性を破壊することをこれまでに見出していた(Saadat et al. Nature 2007; Nishikawa et al. Sci Rep 2016)。さらに研究代表者は CagA-PAR1b 相互作用の発がんにおける役割を明らかにすべく解析を進め、ごく最近になって、CagA-PAR1b 複合体が遺伝性乳がん/卵巣がん抑制遺伝子産物 BRCA1 の機能を障害する可能性を示唆するデータを得た。

2. 研究の目的

研究代表者は、最近、ピロリ菌 CagA が打ち込まれた胃上皮細胞においてゲノム DNA の二本鎖切断(DSB)が誘導されることを見出すとともに、このプロセスに CagA-PAR1b 相互作用を介した遺伝性乳がん・卵巣がん(HBOC)の原因遺伝子産物 BRCA1 の機能障害が関与する可能性を示すデータを得た。BRCA1 の核内機能不全は宿主細胞のゲノム不安定性を誘導することが知られている。そこで本研究では、CagA が PAR1b ならびに BRCA1 を介してゲノム不安定性を誘発し、遺伝子変異の蓄積を経て胃上皮細胞を CagA 依存的ステージから非依存的ステージへと遷移させていく Hit-and-Run 型胃発がん機構の本体を解明することである。

3. 研究の方法

(1) ピロリ菌 CagA 注入細胞におけるゲノム DNA 二本鎖切断(DSB)の誘導

これまでの多くの研究は細胞内に侵入した CagA が発がんタンパク質として機能する機構を明らかにすることに主眼が置かれ、CagA の直接的な結合分子の探索が精力的に進められてきた。細胞内に侵入した CagA は細胞膜内面に付着することから、これまで明らかにされた CagA タンパク質は SHP2, PAR1b を含め、いずれも細胞質タンパク質であった。一方、最近の研究が

ら、細胞がん化には複数のドライバー遺伝子変異につながるゲノム不安定性の存在が重要な意義を有することが強く示唆されている。そこで本研究ではまず、ヒト胃上皮細胞に野生型 CagA (WT CagA)、SHP2 結合性を欠く CagA 変異分子 (PR-CagA)、PAR1b 結合能を欠く CagA 変異分子 (CagA- Δ CM) を産生する isogenic ピロリ菌株の感染実験ならびに各 CagA 分子を発現するプラスミドのトランスフェクション実験を行い、CagA 発現細胞において実際に DSB が誘導されるか否かを、DSB マーカーである γ H2AX 染色、コメットアッセイを用いて検証すると同時に、DSB 誘導に関わる CagA の責任領域を各種 CagA 変異分子の発現実験から明らかにする。

(2) ピロリ菌 CagA 注入細胞における BRCAness 誘導の検証

CagA による DSB 誘導には CagA-PAR1b 複合体形成を介した「BRCAness」の誘導が関与している可能性が示唆されている。「BRCAness」とは、元来 BRCA1、BRCA2 の遺伝子不活化に伴う相同組換え欠損が引き起こす細胞のゲノム不安定状態を意味する。さらにここ数年の研究の発展で、BRCAness は BRCA1、BRCA2 ばかりでなく二本鎖相同組換えに関わる他の分子群 (PALB2, RAD51C, BRIP1, ATM など) の欠損・不活化においても引き起こされることが示され、その概念が拡大した。これら一連の分子群は核内で物理的複合体 (BRCA 複合体) を形成することで HR ならびに error-free の DSB 修復に働くことから、BRCA 複合体を構成するコンポーネントの欠損・機能不全もまた BRCAness を引き起こすことになる。さらにより最近の研究から、BRCA 複合体の機能不全が複製フォークの不安定化を介して DSB を誘導することが明らかにされた。そこで、ピロリ菌 CagA 発現細胞においてフォークの不安定性が誘導されるか否かを、DNA fiber アッセイを用いて検討する。さらに、BRCAness 細胞では相同組換えの低下が特徴的に認められるが、この低下の有無を相同組換えレポーターアッセイを用いて検討する。

(3) CagA 発現が胃上皮細胞の細胞周期進行に与える影響

CagA 発現が DSB を誘導する場合、正常 p53 を保有する細胞では DSB に応答して p53-p21^{Cip1} 依存的な細胞増殖停止が誘導されると考えられる。そこで機能的 p53 を保有する胃上皮細胞に CagA を発現させた場合、細胞周期の進行がどのような影響を受けるかを検討する。同様に、正常 p53 を欠損した胃上皮細胞に CagA を発現させた場合の細胞周期を正常 p53 保有胃上皮細胞との間で比較検討する。

(4) 胃上皮細胞への CagA 長期暴露で誘導されるゲノム変異シグネチャーの解析

ピロリ菌 CagA が BRCAness を介して長期間にわたりゲノム不安定を誘導する能力を有するならば、CagA 暴露を受けた宿主細胞ゲノムには BRCAness に特徴的な変異シグネチャーが刻まれると予想される。そこで、テトラサイクリン依存的に CagA を on/off 発現する胃上皮細胞株を作成し、NGS を用いた deep sequencing により CagA の長期暴露が引き起こすゲノム変異シグネチャーを明らかにする。

(5) BRCA 病的バリエーション保有者における胃がん発がんリスクの検討

ピロリ菌感染胃発がんにおいて、CagA が引き起こす BRCA1 の核内移行阻止が引き起こす BRCAness 依存的ゲノム不安定性が胃発がんの重要な要因になるならば、一般のヒト集団において数百人にひとりの割合で存在する BRCA1 の病的バリエーション保持者 (生殖系細胞が保有する BRCA1 のうちの一方が機能喪失バリエーションとなっている) が胃発がんリスクの変動につながるか否かはきわめて重要な臨床疫学的問い掛けとなる。なお、BRCAness は BRCA1 のみならず BRCA 複合体を構成する他の分子群 (をコードする遺伝子) に病的バリエーションが存在する場合も惹起されるため、ここではこれら BRCA 複合体構成分子の病的バリエーション保持者を BRCA 病的バリエーション保有者としてまとめ解析する。本研究遂行のため、日本人胃がん患者ならびに非胃がん患者を対象とした世界最大級のケース・コントロール研究を遂行し、BRCA1、BRCA2 に代表される BRCA 遺伝子の病的バリエーションと胃がんとの関連を検索する。

(6) 新規ピロリ菌 CagA の宿主細胞側発がんターゲットの探索

アフリカツメガエルの胚がオタマジャクシへと正常に発生する仕組みは分子レベルでよく理解されており、適切に制御された細胞内シグナルによる細胞増殖・細胞分化・細胞移動の統合的な調節が発生制御の本態として知られている。そこでアフリカツメガエルの胚に CagA タンパク質を異所性発現させ、胚発生の過程で異常をきたすか否かを検討する。本研究を通して何らかの発生異常が認められた場合、その背景にあるシグナル異常を詳細に解析することで、ヒト胃上皮細胞内で CagA が攪乱する新規細胞内シグナルを探索する。

4. 研究成果

(1) ピロリ菌 CagA 注入細胞におけるゲノム DNA 二本鎖切断 (DSB) の誘導

胃上皮細胞に野生型 CagA 発現ピロリ菌を感染することにより、感染開始後 3-4 時間以内に上皮細胞核内に γ H2AX が検出された。 γ H2AX はゲノム DNA 二本鎖切断 (DSB) のサロゲート・マーカーである。 γ H2AX 発現は胃上皮細胞株への野生型 *cagA* 遺伝子のトランスフェクションによっても再現され、また DSB の誘導はコメット・アッセイでも確認された。CagA の各種変異分子を用いて、ピロリ菌感染ならびにプラスミド・トランスフェクションにより、DSB 誘導

に関わる CagA 領域を探索した結果、PAR1b との結合を担う CM モチーフが必須の配列であることが明らかとなった。そこで CagA-PAR1b 相互作用が引き起こす PAR1b のキナーゼ不活化が DSB 誘導に関与するか否かを検討するため、CagA 発現細胞に野生型 PAR1b を共発現させたところ DSB 誘導は抑制された。一方、キナーゼ活性を欠く変異型 PAR1b を共発現させた場合には DSB の誘導阻止は認められなかった。さらに、特異的 siRNA を用いて細胞内 PAR1b の発現をロックダウンしたところ、明確な DSB 誘導が認められた。以上の結果から、ピロリ菌 CagA は複合体形成を介して PAR1b のキナーゼ活性を抑制することにより、核内 DNA の DSB 誘導を引き起こすことが明らかになった。

(2) ピロリ菌 CagA 注入細胞における BRCAness 誘導の検証

CagA 発現細胞では ROS/RNS など、DSB 誘導に関わる活性物質の産生は検出されなかった。最近の研究から、内因性の DSB 産生源として DNA 複製フォークの不安定性（フォークの速度低下 フォークの進行停止 フォークの崩壊—崩壊部位での DSB 産生）の関与が大きく注目されている。そこで、CagA 発現細胞における複製フォークの安定性を DNA fiber アッセイを用いて測定した。その結果、CagA 発現は複製フォークの進行速度低下・停止を引き起こすことが明らかとなった。同様の現象は PAR1b の knockdown によっても再現され、CagA-PAR1b 相互作用がフォークの不安定化/BSB 産生を惹起することが明らかになった。複製フォークの安定性・保護は核内の BRCA1, BRCA2, RAD51, PALB2 などをコア分子として構成される BRCA 複合体により担われる。そこで次に、CagA 発現細胞におけるこれら BRCA 構成分子の細胞内局在の変化の有無を検討した。その結果、CagA 発現特異的に BRCA1 の局在が核内から細胞質に変化することが明らかになった。多くの細胞において BRCA1 は核内でドット状（BRCA1 ドット）に検出されるが、実際には BRCA1 は細胞質と核内をシャトルする分子として知られる。そこで PAR1b による可逆的なリン酸化が BRCA1 の細胞質 核内シャトルを制御するという仮説のもと、PAR1b による BRCA1 の新規リン酸化サイトを探索した。その結果、BRCA1 の Ser-616 が PAR1b 特異的なリン酸化部位であることを見出した。Ser-616 は BRCA1 の NLS 内に存在し、そのリン酸化により NLS が活性化される可能性が考えられた。事実、Ser616 を Ala に置換した BRCA1 変異分子は全く核内に移行できず細胞質内に留まった。よって、CagA は PAR1b との結合を介してそのキナーゼ活性を不活化し BRCA1 の Ser616 リン酸化を阻止する結果、核内 BRCA1 の枯渇による BRCA 複合体形成不全が引き起こされ、複製フォークの不安定化による DSB 産生に至ると結論付けられた。核内 BRCA 複合体の枯渇は相同組換えの機能不全を引き起こす。この事実通り、CagA 発現細胞では相同組換えによる DSB 修復能が著しく抑制された。

(3) CagA 発現が胃上皮細胞の細胞周期進行に与える影響

CagA は直接的な発がん促進活性として RAS-ERK 系の脱制御を引き起こす一方、CagA による DSB の誘導は正常 p53 を保有する細胞において p53 を強く活性化し著しい p21Cip1 の蓄積を引き起こした。結果、正常 p53 を保有する細胞では CagA 注入細胞は G1 細胞周期で停止し、早期細胞老化やアポトーシスが誘導された。p53 が示すこの効果が、幼少年期 青年期においてピロリ菌保菌者の胃発がん阻止機構として機能していると考えられた。実際、TP53 をロックアウトすることにより、CagA 依存的な G1 細胞周期停止は解除され、細胞周期が進行する結果、多彩なゲノム変異を蓄積した TP53 不活化細胞クローン（将来のピロリ菌 CagA 非依存性胃がんの前駆細胞）の拡大が惹起されるものと考えられた。

(4) 胃上皮細胞への CagA 長期暴露で誘導されるゲノム変異シグネチャーの解析

野生型 p53 を保有している細胞では CagA を長期発現し続けることができない。そこで、TP53 を欠損させた胃上皮細胞に tet-on システムを用いて CagA を誘導発現する系を樹立し、90 日間にわたり CagA を間欠的に持続発現させた。コントロール細胞では 90 日間の培養でゲノム変異はほとんど誘導されなかったが、CagA 発現細胞では SBS3 と Id6 で特徴付けられる典型的な BRCAness 特異的ゲノム変異シグネチャーが誘導された。この事実は、CagA が BRCAness を惹起することで、ユニークなゲノム変異を過剰に蓄積し、胃発がんを促進することを示している。

(5) BRCA 病的バリエーション保有者における胃がん発がんリスクの検討

バイオバンク・ジャパン (BBJ) で収集された胃がん患者群 10,426 人、非がん対照群 38,153 人、愛知県がんセンター病院疫学研究 (HERPACC) で収集された胃がん患者群 1,433 人、非がん対照群 5,997 人（合計で胃がん患者群 11,859 人、非がん対照者群 44,150 人）の DNA において、乳がん、前立腺がん、膵がんなどのリスクに関連する 27 個の遺伝性腫瘍関連遺伝子を検討した。その結果、BBJ の検体では 459 個、HERPACC の検体では 104 個の病的バリエーションが同定された。BBJ 検体から同定された病的バリエーションと胃がんのリスクとの関連解析を実施したところ、計 9 個の遺伝子 (APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2) が胃がんのリスクに関連していた。胃がんの発症にはピロリ菌感染が極めて重要な役割を担うため、実際の胃がんリスクを評価するためには両ファクターを組み合わせることが重要となる。そこで、HERPACC に登録された胃がん患者群と非がん患者群において、9 個の胃がん関連遺伝子の病的バリエーションとピロリ菌感染情報を組み合わせ、胃がんの発症リスクについて評価

しました。その結果、相同組換え修復機能に関わる遺伝子群 (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*) の病的バリエーションとピロリ菌感染は、胃がんのリスクに対して相乗的な役割を担うことが明らかとなった。遺伝的要因として相同組換え修復機能に関わる病的バリエーションが既に存在する場合、ピロリ菌 *CagA* のゲノム傷害活性がより増強され、胃がんリスクが大きく増大することが本研究結果の背景をなすメカニズムとして推察された。次に胃がんの累積リスクを算出した結果、ピロリ菌陰性の対象者は病的バリエーションの有無にかかわらず、85歳時点での累積リスクは5%未満と低かった一方、ピロリ菌感染陽性の対象者は、病的バリエーション非保持者では14.4%、病的バリエーション保持者では45.5%と著しい増加を認めた。これらの研究成果から、相同組換え修復機能に関わる病的バリエーション保持者では、ピロリ菌感染の検査や除菌治療を通して胃がんの発症リスクを顕著に低減できる可能性が示された。

(6) 新規ピロリ菌 *CagA* の宿主細胞側発がんターゲットの探索

ピロリ菌の *CagA* タンパク質を発現したアフリカツメガエル胚は、神経管の閉鎖不全や体軸の屈曲・短小化といった発生異常を生じることを見出し、その原因が *CagA* による細胞の集団移動の阻害であることを明らかにした。神経管閉鎖不全は、我が国で2000人の新生児に対して1例以上の割合で診断される最も一般的な先天性欠損症のひとつであり、協調的な細胞集団移動を司る WNT/Planar Cell Polarity (PCP: 平面内細胞極性) シグナルを制御する一群のタンパク質の機能異常が発症の要因となる。そこで、ヒト胃上皮細胞においても *CagA* が WNT/PCP シグナルを攪乱すると予想した。結果、ヒト胃上皮培養細胞に発現させた *CagA* は N 端側領域を介して WNT/PCP シグナルを制御するタンパク質「Van Gogh-like (VANGL)」と結合することを見出した。VANGL は細胞膜に存在することで、細胞集団の協調的な移動を統率する機能を発揮する。さらに、機能不詳であった *CagA* の N 端側領域が VANGL 結合領域としてはたらき、VANGL の細胞膜表面への移行を抑制することを見出し、これが *CagA* による WNT/PCP シグナル攪乱の原因であることを突き止めた。

カエル胚やヒト胃上皮培養細胞で認めた *CagA* が引き起こす VANGL の局在異常が、ピロリ菌感染による胃粘膜病変の発症にどのような役割をもつか明らかにするため、胃上皮細胞選択的に *CagA* を発現する遺伝子改変マウスを作製した。このピロリ菌感染を模したマウス胃上皮細胞に *CagA* を誘導発現すると、幹細胞ニッチ領域を含む胃幽門腺の底部で、VANGL が細胞膜から細胞質へと異常分布を示すことを発見し、さらに幽門腺底部では過剰な細胞増殖が引き起こされると同時に、分化した内分泌細胞が著しく減少することも見出した。幽門腺とは対照的に、*CagA* による VANGL の機能阻害が見られない胃体部腺では、*CagA* の発現は細胞増殖と細胞分化のいずれに対しても著明な影響を与えなかった。以上の結果から、ピロリ菌がんタンパク質 *CagA* の新たな細胞内標的分子として VANGL を同定し、*CagA* が VANGL と結合することで引き起こす WNT/PCP シグナルの攪乱が、胃幽門腺における幹細胞ニッチの形成に影響を与え、胃がん発症の母地となる胃上皮細胞の増殖・分化異常を惹起することを明らかにできた。

本成果から、胃がんが最も好発する胃幽門前庭部において、幹細胞の幹性維持、増殖・分化制御に、上皮細胞の平面内集団移動および WNT/PCP シグナルが重要な役割を担うことが示唆された。胃上皮や腸管上皮など、様々な上皮組織において、幹細胞ニッチと呼ばれる上皮内の微小領域内で上皮幹細胞が適切な位置に配置されることが、上皮幹細胞の増殖/分化の適切な制御に不可欠と考えられる。したがって、多様な上皮組織において、幹細胞の恒常性の維持に WNT/PCP シグナルによる細胞集団移動の調節が重要な役割を担う可能性が推察され、同時に WNT/PCP シグナルの制御異常が上皮組織における幹細胞の運命決定を攪乱し、制御不能な細胞増殖を伴う「発がん促進」の場を供する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takahashi-Kanemitsu Atsushi, Lu Mengxue Lu, Knight Takaya Christopher, Yamamoto Takayoshi, Hayashi Takuo, MiiYusuke, Ooki Takuya, Kikuchi Ippei, Kikuchi Akira, Barker Nick, Susaki Etsuo, Taira Masanori, Hatakeyama Masanori.	4. 巻 16
2. 論文標題 The Helicobacter pylori CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eabp9020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scisignal.abp9020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama Masanori.	4. 巻 444
2. 論文標題 Impact of the Helicobacter pylori oncoprotein CagA in gastric carcinogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Topics in Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 239-257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-031-47331-9_9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cui Wanlin, Nagano Yuji, Taniguchi Tadatsugu, Hatakeyama Masanori, Honda Kenya, et al.	4. 巻 220
2. 論文標題 Diet-mediated constitutive induction of novel IL4+ ILC2 cells maintains intestinal homeostasis in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20221773
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20221773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niikura Ryota, Hayakawa Yoku, Hatakeyama Masanori, Fujihiro Mitsutoshi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Non-H. pylori intragastric microbiome modulates procarcinogenic responses and predicts gastric cancer risk	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gastro Hep Advances	6. 最初と最後の頁 684-700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.gastha.2023.03.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Usui Yoshiaki, Taniyama Yukari, Hatakeyama Masanori, Matsuo Keitaro, Momozawa Yukihide, et al.	4. 巻 388
2. 論文標題 Helicobacter pylori, homologous-recombination genes, and gastric cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1181-1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2211807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kikuchi Ippei, Iwashita Yusuke, Takahashi-Kanemitsu Atsushi, Koebisu Michinori, Aiba Atsu, Hatakeyama Masanori.	4. 巻 676
2. 論文標題 Coevolution of the ileum with Brk/Ptk6 family kinases confers robustness to ileal homeostasis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 190-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.07.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Takeru, Hatakeyama Masanori.	4. 巻 2691
2. 論文標題 Exploring allosteric inhibitors of protein tyrosine phosphatases through high-throughput screening	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 235-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-3331-1_18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Hiroko, Christiany Priscillia, Hayashi Takeru, Iizasa Hisashi, Yoshiyama Hironori, Hatakeyama Masanori	4. 巻 23
2. 論文標題 Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocation of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23126634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tahmina Kamrunnesa, Hikawa Narumi, Takahashi-Kanemitsu-Atsushi, Knight C. Takaya, Sato Kengo, Itoh Fumiko, Hatakeyama Masanori	4. 巻 618
2. 論文標題 Transgenically expressed Helicobacter pylori CagA in vascular endothelial cells accelerates arteriosclerosis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 79-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nurata-Kamiya Naoko, Hatakeyama Masanori	4. 巻 113
2. 論文標題 Helicobacter pylori-induced DNA double-strand break in the development of gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1909-1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kolinjivadi Arun Mouli, Sankar Hareesh, Choudhary Ramveer, Tay Lavina Sierra, Tan Tuan Zea, Murata-Kamiya Naoko, Voon Dominic Chih-Cheng, Kappei Dennis, Hatakeyama Masanori, Krishnan Vaidehi, Ito Yoshiaki.	4. 巻 23
2. 論文標題 The H. pylori CagA Oncoprotein Induces DNA Double Strand Breaks through Fanconi Anemia Pathway Downregulation and Replication Fork Collapse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kolinjivadi Arun Mouli, Sankar Hareesh, Choudhary Ramveer, Tay Lavina Sierra, Tan Tuan Zea, Murata-Kamiya Naoko, Voon Dominic Chih-Cheng, Kappei Dennis, Hatakeyama Masanori, Krishnan Vaidehi, Ito Yoshiaki.	4. 巻 23
2. 論文標題 The H. pylori CagA oncoprotein Induces DNA double strand breaks through Fanconi anemiapathway downregulation and replication fork collapse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shrestha Rejina, Murata-Kamiya Naoko, Imai Satoshi, Yamamoto Masami, Tsukamoto Tetsuya, Nomura Sachiyo, Hatakeyama Masanori.	4. 巻 23
2. 論文標題 Mouse gastric epithelial cells resist CagA delivery by the Helicobacter pylori Type IV Ssecretion system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052492	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murata Kamiya Naoko, Hatakeyama Masanori	4. 巻 113
2. 論文標題 Helicobacter pylori induced DNA double stranded break in the development of gastric cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1909-1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 島山 昌則	4. 巻 80
2. 論文標題 ピロリ菌 CagAがんタンパク質による BRCAness誘導とHit-and-Run型胃発がん	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床 (増刊号「臨床胃癌学—基礎・臨床の最新動向」)	6. 最初と最後の頁 62-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 島山 昌則	4. 巻 52
2. 論文標題 ピロリ菌 CagAによるBRCA1抑制とHit-and-Run型胃発がん機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 感染・炎症・免疫	6. 最初と最後の頁 42-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai Satoshi, Ooki Takuya, Murata-Kamiya Naoko, Hatakeyama Masanori, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 941-958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2021.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計25件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 he Helicobacter pylori CagA oncoprotein induces BRCAness-associated genome instability
3. 学会等名 The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌CagAによるBRCA1の機能抑制とBRCAnessの誘導
3. 学会等名 第14回がんゲノム・エピゲノム数理統計解析研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 H. pylori CagA, BRCAness, and Gastric Cancer
3. 学会等名 Helicobacter pylori Genomis, Signaling and Carcinogenesis (HGSC) Conference 2023, Ketnote Lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 The role of BRCA1 tumor suppressor in Helicobacter pylori-mediated gastric carcinogenesis.
3. 学会等名 The 51st International Symposium of the Princes Takamatsu Cancer Research Foundation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 胃がん発症におけるピロリ菌 CagA依存性 BRCAness誘導の役割
3. 学会等名 令和5年度「感染がん」全国共同研究拠点シンポジウム・特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌がんタンパク質CagAによる BRCAness誘導と胃発がん
3. 学会等名 愛媛大学先端医療創生センター (TRC) 学術セミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori, Takahashi-Kanemitsu Atsushi, Lu Mengxue,
2. 発表標題 Helicobacter pylori CagA perturbs non-canonical Wnt/planar cell polarity (Wnt/PCP) signaling, which mediates lineage specification of epithelial stem cells.
3. 学会等名 European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島山 昌則
2. 発表標題 ヘリコバクター・ピロリCagA, BRCAness, and genome instability
3. 学会等名 第29回日本ヘリコバクター学会学術総会・特別講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌による BRCAnessの誘導と胃発がん
3. 学会等名 藤田医科大学がん医療研究センター・第12回がん医療研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島山 昌則
2. 発表標題 BRCAness-associated genome instability induced by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌による BRCAnessの誘導と胃発がん
3. 学会等名 藤田医科大学がん医療研究センター・第12回がん医療研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 Induction of transient BRCAness by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 EMBO Symposium Microbial Infections and human cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 Induction of BRCAness and genomic instability by Helicobacter pylori CagA
3. 学会等名 American Association for cancer Research Annual Meeting (AACR2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 Induction of BRCAness by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 Franco-Japanese immuno-oncology webinar series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 Induction of genome instability by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 13th Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 Carcinogenesis of CagA+ Helicobacter pylori in gastric cancer
3. 学会等名 The Korea Gastric Cancer Week 2022 (KINGCA 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 H. pylori infection, BRCAness, and gastric cancer
3. 学会等名 The 12th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 紙谷 尚子、畠山 昌則
2. 発表標題 Mouse gastric epithelial cells resist CagA delivery by cagA-positive Helicobacter pylori
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 剛瑠、千田 美紀、千田 俊哉、高谷 大輔、本間 輝樹、池田 亘、谷野 圭持、畠山 昌則
2. 発表標題 Screening and validation of a novel small chemical compound that inhibits pro-oncogenic signaling triggered by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference, Breakthroughs in Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地 逸平、畠山 昌則
2. 発表標題 Ptk6 family kinases play a specific role in the maintenance of ileal mucosal homeostasis in the alimentary tract
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference, Breakthroughs in Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 紙谷 尚子、大木 拓哉、畠山 昌則
2. 発表標題 The Helicobacter pylori CagA oncoprotein inhibits DNA damage-induced apoptosis through Hippo signal activation
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference, Breakthroughs in Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌による胃発がん分子機構
3. 学会等名 第45回鉄バイオサイエンス集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 Helicobacter pylori CagA oncoprotein interacts with SHIP2 to promote its delivery into gastric epithelial cells
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌による Hit-and-Run型胃癌機構
3. 学会等名 微生物化学研究所セミナーシリーズ（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山 昌則
2. 発表標題 ピロリ菌により胃癌発症機構
3. 学会等名 第10回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hatakeyama Masanori	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 370
3. 書名 Research and Clinical Applications of Targeting Gastric Neoplasms	

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究所 第3生物活性研究部
<https://www.bikaken.or.jp/laboratories/virology/summary.html>
<http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	林 剛瑠 (Hayashi Takeru)		
研究協力者	高橋一金光 昌史 (Takahashi-Kanemitsu Atsushi)		
研究協力者	菊地 逸平 (Kikuchi Ippei)		
研究協力者	大木 拓也 (Ooki Takuya)		
研究協力者	今井 智史 (Imai Satoshi)		
研究協力者	村田一紙谷 尚子 (Murata-Kamiya Naoko)		
研究協力者	桃沢 幸秀 (Momozawa Yukihide)		
研究協力者	松尾 恵太郎 (Matsuo Keitaro)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	碓井 喜明 (Usui Yoshiaki)		
研究協力者	石川 俊平 (Ishikawa Shumpei)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関