

【基盤研究(S)】

生物系 (総合生物)



研究課題名 ピロリ菌 CagA による「Hit-and-Run」発がん機構の解明とその制御

東京大学・大学院医学系研究科・教授

はたけやま まさのり
島山 昌則

研究課題番号: 16H06373 研究者番号: 40189551

研究分野: 腫瘍生物学

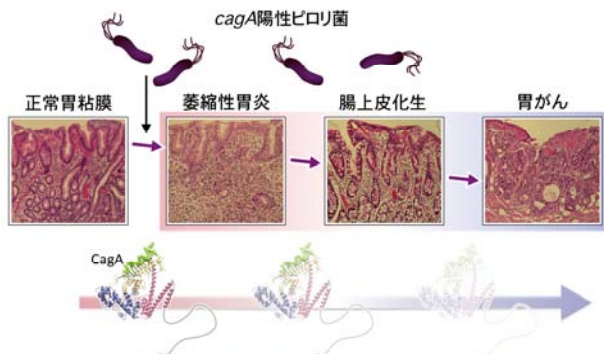
キーワード: 発がん、炎症とがん、がん微小環境、がん細胞の特性、がん遺伝子

【研究の背景・目的】

胃がんは全世界部位別がん死亡の第3位を占め、その数は全がん死亡の約10%に及ぶ。胃がんの大多数はヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)の慢性感染を基盤に発症し、その発症プロセスにはピロリ菌が産生するがんタンパク質 CagA の胃上皮細胞内移行と細胞内シグナルの攪乱が重要な鍵を握る。一方、ひとたび完成した胃がん細胞の悪性形質維持にはピロリ菌ならびに CagA はもはや必要なく、胃発がんは典型的な「Hit-and-Run」型の経過をたどる。本研究は、この胃発がんプロセスを“CagA に依存した細胞悪性化ステージ”および“CagA に非依存的な細胞悪性化ステージ”に区分し、各ステージの本態解明を通して「Hit-and-Run」型の胃がん発症の包括的理解とその進行阻止への道を拓く。

【研究の方法】

ピロリ菌による胃発がんプロセスを「CagA に依存して進行するステージ」ならびにそれに続く「CagA 非依存性を獲得し進行するステージ」に分け、「Hit-and-Run」胃がん発症機構解を目指す(下図)。



CagA 依存的発がんステージ CagA 非依存的発がんステージ

CagA 依存的発がんステージに関しては CagA-SHP2 ホスファターゼ複合体形成を中心に、SHP2 結合に関わる CagA 分子多型が胃がん発症リスクを規定する定量的分子基盤、SHP2 のチロシン脱リン酸化基質 Parafibromin の生理的機能と発がんへの関与、SHP2 複合体形成に必須となる CagA のチロシンリン酸化レベルを決定する機構、さらには胃上皮細胞への cagA 陽性ピロリ菌ならびに EB ウイルスの重感染が CagA の発がん活性に及ぼす影響を明らかにする。本研究遂行に重要な役割を担うチロシンリン酸

化型組換え CagA は世界的にも作製・精製を追随できる研究室はなく、胃発がん研究を定性的な解析から定量的な解析に変換する強力な推進力となる。CagA 非依存的発がんステージの解析では、胃がんの特徴的なゲノム変異が CagA 機能を代償する可能性を探るとともに、CagA 発現を人為的に on/off できる遺伝子改変マウスを作製し、病変特異的ゲノム・エピゲノム解析を通して、CagA 非存在的な細胞悪性化形質維持が可能となる機構を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究は、分子から個体に至る多様な階層での研究を集約して「Hit-and-Run」型の発がん分子機構を包括的に把握することで、ピロリ菌による胃がん発症機構の時空間的理解を更なる高みへと飛躍させるものである。本研究で樹立を目指す独創的な発がん動物モデルは、胃がんのみならず感染がん・炎症がんの発症に広く通底する発がん原理の解明のための強力な *in vivo* モデルを提供する。「Hit-and-Run」型胃発がん機構の分子論的理解は、各々のピロリ菌感染者に対する個別の除菌が有効な胃がん予防につながるか否かの判別を可能にし、precision medicine の観点からもその臨床的意義は大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Saju P, Murata-Kamiya N, Hayashi T, Senda Y, Nagase L, Noda S, Matsusaka K, Funata S, Kunita A, Urabe M, Seto Y, Fukayama M, Kaneda A, *Hatakeyama M. Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be downregulated by Epstein-Barr Virus. *Nat Microbiol.* 1: 16026 (2016)

・ *Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for Hit-and-Run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 15: 306-316 (2014)

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度-32 年度 141,600 千円

【ホームページ等】

<http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp>