

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第60回会合

「胃がん発症におけるピロリ菌感染の多面的役割」

講師 畠山 昌則 (はたけやま まさのり)

公益財団法人 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 特任教授 (併任)、 東京大学名誉教授

日時 2024年12月17日 (火) 18:00~20:15

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会: 6階 千里ルームA (WEB配信併用) ~19:15

懇親会: 5階 Port 5 ~20:15

参加費 講演会、懇親会とも無料

定員 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方 (申込締切り12月13日) のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「[参加申込・受付フォーム](#)」からお申込み下さい。<https://www.senri-life.or.jp>

*オンデマンド配信は予定していません。

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)



参加申込は
こちらからできます

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: otk-2023@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

「胃がん発症におけるピロリ菌感染の多面的役割」

公益財団法人 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 特任教授、 東京大学名誉教授
畠山 昌則

全世界部位別がん死亡の第4位を占める胃がんは細菌感染が原因となることが明らかにされている唯一のヒトのがんである。胃がん発症を担う細菌であるヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）が産生する CagA タンパク質は、ピロリ菌が保有するミクロの注射針様装置である IV 型分泌機構を介して胃上皮細胞の細胞質に直接打ち込まれる。胃上皮細胞内に侵入したピロリ菌 CagA は細胞膜内葉に付着した後、発がん性チロシンホスファターゼ SHP2 や極性制御キナーゼ PAR1b に代表される複数のヒトタンパク質と複合体を形成することで細胞内シグナル伝達経路の攪乱を引き起こし、胃上皮細胞のがん化を促す。こうした直接的な発がん促進活性に加え、我々は最近、細胞質と核内をシャトルする遺伝性乳がん・卵巣がん抑制タンパク質 BRCA1 が PAR1b のリン酸化基質であること、PAR1b による BRCA1 のリン酸化が BRCA1 の核内移行に必須であること、CagA との複合体形成による PAR1b のキナーゼ活性不活化が BRCA1 の細胞質-核内移行を阻止すること、を見出した。結果、CagA 注入胃上皮細胞では核内の BRCA1 が枯渇し「DNA 二本鎖切断 (DSB) につながる複製フォークの崩壊」と「相同組換えによる正確な DSB 修復能の欠失」を特徴とするゲノム不安定化細胞状態 (BRCAness と呼称される) が誘起される。この成果はゲノム変異を介さない BRCAness 誘導機構を世界に先駆けて明らかにするとともに、ピロリ菌感染を起点とする多段階の胃発がんプロセスが、「CagA が保有する直接的な発がん活性」ならびに「CagA が惹起する BRCAness を介したゲノム不安定性とその結果としての遺伝子変異蓄積」を両輪として相乗的に進行していくことを示唆している。この発がんモデルは、日本人胃がん患者約 11,000 人ならびに非胃がんコントロール 約 44,000 人を対象として行った症例対照研究 (case-control study) において、BRCA1 病的バリエーション (pathogenic variant) 保有者がピロリ菌感染者でもある場合、胃がんの発症リスクが著しく増強することからも強く支持される。

演者は「インターロイキン2受容体」の研究から基礎医学に入り、その後「レチノブラストーマがん抑制分子 (pRB)」の研究を経て、「ピロリ菌感染と胃がん」の研究を続けてきた。この3つのテーマの間には一見して明確な学問的脈絡は見出せないが、演者にとってこれらのテーマを与えられた時系列に沿って追求してきたことは必然的な研究の流れであった。本講演では、演者がこれらの研究テーマを変遷してきたロジックについても振り返り、その中に若い研究者の皆さんの今後の研究の展開に少しでも役立つヒントがあれば幸いである。

【文献】

1. Takahashi-Kanemitsu A, Lu M, Knight CT et al, The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells. *Sci Signal*. 16(794):eabp9020. (2023).
2. Usui Y, Taniyama Y, Endo M et al. *Helicobacter pylori*, homologous-recombination genes, and gastric cancer. *N Engl J Med*. 388:1181-90 (2023).
3. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N et al. *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe*. 29(6):941-958 (2021).

【略歴】

畠山 昌則

公益財団法人 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（兼任）

1981年 北海道大学医学部 卒業（医師免許取得）
1981-1982年 北海道大学医学部附属病院内科研修医
1986年 北海道大学大学院医学研究科博士課程 終了（医学博士）
1986年 大阪大学細胞工学センター 遺伝子情報研究部門 助手
1991年 MIT ホワイトヘッド生物医学研究所 Weinberg 研究室 博士研究員
1995年 財団法人 癌研究会・癌研究所 ウイルス腫瘍部 部長
1999年 北海道大学免疫科学研究所 化学部門 教授
2000年 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子腫瘍教室 教授
2009年 東京大学大学院医学系研究科 微生物学教室 教授

2022年4月より現職