

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		ヘリコバクター・ピロリによる異所性炎症誘導機構の解明		
新規・継続の別		新規 <u>継続</u>		
研究代表者	所属	東京大学 医学系研究科・医学部 微生物学分野	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・畠山昌則		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃		
概要 (100～150 字程度)		ヘリコバクター・ピロリの保菌は胃がんのみならずその他の非感染臓器における各種疾患の発症とも関連があると考えられている。我々はこれまで胃がんの発症に関連することを明らかにしてきた CagA タンパク質に着目し、生体内における炎症誘導効果や疾患発症との関連を明らかにする。		
研究目的 (300 字程度)		ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）は、人の胃粘膜に棲息する螺旋型のグラム陰性桿菌であり、持続感染により萎縮性胃炎ならびに胃潰瘍等の胃粘膜病変を引き起こし、胃がんに発展していく危険性がある。我々は、これまでの一連の研究を通して、 <i>cagA</i> 遺伝子を保有する <i>cagA</i> 陽性ピロリ菌の持続感染が、胃がん発症に必須の役割を担うことを明らかにしてきた。ピロリ菌保有患者は、胃以外の臓器の疾患も発症しやすいとの疫学結果もある。炎症との関連が報告されているアルツハイマー病もその一つである。これらの知見から、ピロリ菌が CagA タンパク質を介して脳等の遠隔組織に炎症を誘導すると仮説を立てた。非免疫細胞における炎症という観点からこれを検証することを目的とした。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		以下の研究内容を実施し、成果を得た。 1) CagA の炎症誘導メカニズムの探索 これまでに組換え型 <i>cagA</i> タンパク質を非免疫細胞に添加すると IL-6 アンブの活性化が誘導され、<i>in vivo</i> においても IL-6 アンブ依存性の関節炎を増悪する結果を得ている。CagA タンパク質を発現する細胞株から単離される CagA 含有エクソソームの添加によっても IL-6 アンブの活性化が認められた。この結果を踏まえ、<i>cagA</i> トランスジェニックマウスを、IL-6 アンブが亢進しやすいマウスモデルである F759 と交配し、<i>cagA</i> トランスジェニック F759 マウスの作出を試みた。その結果、炎症の		

	増強が得られ、その表現系として関節炎の増悪が認められた。 2) ピロリ菌感染後の CagA タンパク質のマウス体内での局在の評価 1)に示すとおり生体内で CagA が炎症誘導を起こすことが明らかになった。今後は CagA による非免疫細胞の炎症誘導に関連する細胞内シグナル伝達、CagA 分子の責任領域、マウス生体内における CagA 含有エクソソームの分布状況などについて、村上研に設置されているマクロトームを用いて解析を進める予定である。 3) アルツハイマー病モデルマウスへの CagA 投与 認知行動について検討を行い、行動の抑制を示唆する結果を得た。今後詳細な解析を進める予定である。 2020 年 3 月 2 日に村上教授を訪問し、5 月 14 日には Web 会議を実施し、共同研究についてディスカッションを行った。ピロリ菌と各種疾患発症との関連が明らかになればピロリ菌の駆除によって、胃がんのみならず他の疾患を予防できる可能性に科学的根拠を与えることとなる。
成果	【学会報告】 1. 畠山昌則. 「ピロリ菌による Hit-and-Run 胃発がん機構」第 106 回日本消化器病学会総会 リーガロイヤルホテル広島, 2020 年 8 月 11 日 (招待講演) 2. Hatakeyama, M. Mechanism underlying “Hit-and-Run” gastric carcinogenesis by the <i>Helicobacter pylori</i> CagA oncoprotein. The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA) Core Symposium. Rihga Royal Hotel Hiroshima. October 2nd, 2020. (Core Symposium) 3. Hatakeyama, M. <i>Helicobacter pylori</i> CagA oncoprotein interacts with SHIP2 to promote its delivery into gastric epithelial cells. The 14th International Conference on Protein Phosphatase. Sysmex Hall, Kobe University Graduate School of Medicine, December 11, 2020. (招待講演) 4. Fujii, Y., Kamiya, N. Hatakeyama, M. <i>Helicobacter pylori</i> CagA interacts with the lipid phosphatase SHIP2 to increase its delivery into gastric cells. The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). RHIGA Royal Hotel Hiroshima/Hotel MIELPRQUE Hiroshima, Hiroshima, Japan, October 3, 2020. 5. Wu, X., Chi, B., Takahashi-Kanemitsu, A., Hayashi, T., Hatakeyama, M. Alternative splicing confers non-cell-autonomous tumorigenic activities to YAP1. The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer

	Association (JCA). RHIGA Royal Hotel Hiroshima/Hotel MIELPRQUE Hiroshima, Hiroshima, Japan, October 3, 2020. 6. Imai, S., Kamiya, N., Ooki, T., Hatakeyama, M. Helicobacter pylori CagA induces reversible BRCAness through PAR1b inhibition. The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). RHIGA Royal Hotel Hiroshima/Hotel MIELPRQUE Hiroshima, Hiroshima, Japan, October 3, 2020.
	【論文発表】 1. Ben, C., Wu, X., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T., Hayashi, T., Hatakeyama, M. Alternative splicing reverses the cell-intrinsic and cell-extrinsic prooncogenic potentials of YAP1. <i>J. Biol. Chem.</i> 295(41): 13965-13980 (2020), IF:4.238 2. Ooki, T., Hatakeyama, M. Hyaluronan Degradation Promotes Cancer via Hippo-YAP Signaling: An Intervention Point for Cancer Therapy. <i>Bioessays</i>, 42(7): e2000005 (2020), IF:4.631 3. Fujii, Y., Murata-Kamiya, N., Hatakeyama, M. Helicobacter pylori CagA oncoprotein interacts with SHIP2 to increase its delivery into gastric epithelial cells. <i>Cancer Sci.</i> 111(5): 1596-1606 (2020), IF:4.966 4. Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T., Hatakeyama, M. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpins gastric carcinogenesis. <i>Cell. Mol. Immunol.</i> 17(1): 50-63 (2020), IF:8.484 5. Ooki, T., Hatakeyama, M. Protocol for visualizing conditional interaction between transmembrane and cytoplasmic proteins. <i>STAR Protocols</i> 2: 100430 (2021) 6. Imai, S., Ooki, T., Murata-Kamiya, N., Komura, D., Tahmina, K., Wu, W., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, K.T., Kunita, A., Suzuki, N., Del Valle, A.A., Tsuboi, M., Hata, M., Hayakawa, Y., Ohnishi, N., Ueda, K., Fukayama, M., Ushiku, T., Ishikawa, S. and Hatakeyama, M. <i>Helicobacter pylori</i> CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. <i>Cell Host Microbe</i>, in press, IF:15.923
	【新聞報道】