

令和4年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		ピロリ菌に対する宿主応答による胃発がん機序の解明		
新規・継続の別		新規 継続		
研究代表者	所属	順天堂大学 大学院医学研究科 生化学・生体システム医科学	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	助教・金光昌史		
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	分子神経免疫学分野 村上正晃 教授		
概要 (100～150字程度)		ピロリ菌のがんタンパク質 CagA をアフリカツメガエル初期胚に異所性発現させ、誘導される発生異常の形態から、CagA の新規標的分子を探索した。その結果、CagA が Wnt/PCP (Planer cell polarity)シグナルの主要制御分子である VANGL1/2 と結合し、下流シグナルを脱制御することを明らかにした。CagA を胃上皮選択的誘導発現するトランスジェニックマウスの観察から、CagA 発現は胃粘膜の幽門腺で、「①基底部の細胞で Vangl1/2 の局在異常を起こす、②細胞増殖の亢進；細胞数の増加；腺深度の増加を生じる、③内分泌細胞数の減少を起こす」ことを明らかにした。本研究は CagA による VANGL1/2 を介した Wnt/PCP シグナルの攪乱が、幽門部の過形成性変化の誘導に密接に関わる可能性を示す。		
研究目的 (300字程度)		ピロリ菌の慢性感染は胃がんを含めた胃粘膜病変の発症に中心的な役割を担い、中でもピロリ菌が宿主胃上皮細胞内に注入する細菌性がんタンパク質 CagA による細胞内シグナルの攪乱は、胃発がんに関与するプロセスと考えられている。本研究では、CagA の細胞内新規標的分子を同定することを目的として、アフリカツメガエル初期胚に CagA の異所性発現を行った。CagA 発現胚で観察される発生異常の形態的特徴から、CagA の新規標的シグナル経路／分子が同定できると考えた。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		CagA をコードする mRNA を4細胞期胚の背側両割球に注入した結果、CagA が原腸胚期の原口形成ならびに神経胚期の神経管形成を阻害することを示した。この CagA が引き起こす発生異常は、Wnt/PCP (Planar cell polarity: 平面内細胞極性) シグナルが制御する収斂伸長運動 (convergent extension movement) の阻害を原因とし、いずれも CagA の N 端側部が責任領域であることを明らかにした。ヒト胃上皮由来の培養細胞を用いた解析から、CagA が		

	N 端側部を必須領域として Wnt/PCP 経路の主要構成分子である細胞極性制御分子 VANGL1/2 と複合体を形成すること、CagA-VANGL1/2 結合が Wnt/PCP 下流の RHOA/RAC1 活性を脱制御することを明らかにした。CagA を胃上皮特異的に発現するトランスジェニックマウスを樹立して解析した結果、CagA を発現した胃では幽門部腺管・基底部の細胞で Vangl1/2 の局在異常が観察された。同時に、CagA を発現させた幽門部腺管では Ki-67+増殖細胞数、腺管構成細胞数、腺管深度の増加、および、Chromogranin A+ 内分泌細胞数の減少に特徴付けられる過形成性変化が誘導された一方で、Vangl1/2 の発現が見られない胃体部腺管ではこれらの過形成性変化は生じなかった。幽門部腺管の基底部は Lgr5+上皮幹細胞の存在域であり、かつ小腸上皮 Lgr5+幹細胞の内分泌細胞への分化誘導に Wnt/PCP シグナルが不可欠であることが報告されている。以上より、本研究によって、CagA による VANGL/Vangl 結合を介した Wnt/PCP シグナルの攪乱が、幽門部腺管の上皮幹細胞または幹細胞ニッチの脱制御を介して、幽門部の過形成性変化の誘導に促進的に関わることを示唆された。
成果	【学会報告】 ● 金光昌史、「ヘリコバクター・ピロリのがんタンパク質 CagA による胃発がん分子機序の解明」、第 9 回 がんブレインストーミング研究会、順天堂大学・大学院医学研究科、2023 年 1/27.
	【論文発表】 ● <u>Takahashi-Kanemitsu A[†]</u>, Lu M[†], Knight C T, Yamamoto T, Hayashi T, Mii Y, Ooki T, Kikuchi I, Kikuchi A, Barker N, Susaki E A, Taira M, and Hatakeyama M. Deregulation of non-canonical Wnt/planar cell polarity signaling by the <i>Helicobacter pylori</i> CagA oncoprotein. Science Signaling (Resubmitted the revised manuscript, 4/10 2023). (IF₂₀₂₂₋₂₃=9.714) ● Tahmina K, Hikawa N, <u>Takahashi-Kanemitsu A</u>, Knight C T, Sato K, Itoh F, and Hatakeyama M. Transgenically expressed <i>Helicobacter pylori</i> CagA in vascular endothelial cells accelerates arteriosclerosis in mice. Biochemical and Biophysical Research Communications, 618, 79-85, 2022. (IF₂₀₂₂₋₂₃=3.322)
	【新聞報道】 とくになし