

畠山 昌則 博士
略歴と研究業績

2022 年 11 月

公益財団法人 武田科学振興財団

はたけやま まきのり
島山 昌則 博士 略歴

学歴・職歴

- | | |
|-----------|--|
| 1981年 3月 | 北海道大学医学部 卒業 |
| 1981年 5月 | 医籍登録（第259416号） |
| 1981年 5月 | 北海道大学医学部附属病院 内科研修医 |
| 1982年 4月 | 北海道大学大学院医学研究科博士課程内科専攻 入学 |
| 1986年 3月 | 北海道大学大学院医学研究科博士課程 終了
医学博士取得 |
| 1986年 4月 | 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 5月 | マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド生物医学研究所
博士研究員 |
| 1995年 1月 | 財団法人癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部 部長 |
| 1999年 10月 | 北海道大学免疫科学研究所化学部門 教授 |
| 2000年 4月 | 北海道大学遺伝子病制御研究所分子腫瘍分野 教授 |
| 2009年 7月 | 東京大学大学院医学系研究科微生物学分野 教授 |
| 2015年 1月 | 東京大学 /Max-Planck 研究所統合炎症学研究センター
副センター長（兼任） |
| 2022年 3月 | 東京大学定年退職
東京大学名誉教授（7月） |
| 2022年 4月 | 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 特任部長
同研究所沼津支所 支所長 |
| 2022年 4月 | 北海道大学遺伝子病制御研究所 特任教授（兼任） |
| 2022年 6月 | 公益財団法人微生物化学研究会 理事 |



受賞歴

- | | |
|-----------|---------------------|
| 1991年 10月 | 日本癌学会奨励賞 |
| 2006年 9月 | JCA-Mauvernay Award |
| 2011年 12月 | 佐川特別賞（現 SGH 特別賞） |
| 2014年 11月 | 日本医師会医学賞 |
| 2016年 11月 | 野口英世記念医学賞 |
| 2019年 10月 | 吉田富三賞 |
| 2019年 5月 | 紫綬褒章 |
| 2022年 1月 | 高松宮妃癌研究基金学術賞 |

畠山 昌則 博士 研究略歴

畠山昌則博士は、1981年に北海道大学医学部を卒業後、同大第三内科に入局、大学院進学後は、白血病を中心とした血液がんの治療に従事しつつ、がん細胞の免疫学的破壊をテーマに研究を開始した。このテーマを追求する上で、基礎的な研究アプローチは必須であり、がん細胞を殺傷するT細胞（細胞傷害性T細胞）の研究を始めた。

T細胞増殖因子 IL-2 との出会い

このがん免疫に関する基礎研究を進める中、1980年代に猛烈な勢いで基礎医学研究を席卷し始めた最新の分子生物学を学ぶべく、がん細胞の増殖を抑制するインターフェロンβならびにがん細胞の破壊に直接関わるTリンパ球（T細胞）の増殖因子であるインターロイキン2（IL-2）の遺伝子クローニングに次々と成功していた阪大細胞工学センター・谷口維紹先生（現東京大学名誉教授）のもとに国内留学し、IL-2/IL-2受容体を介したT細胞増殖機構の研究に従事した。この間、1989年、世界に先駆けてヒトIL-2受容体β鎖の遺伝子クローニングに成功した。IL-2によるTリンパ球増殖機構の研究を進めるにつれ、細胞内増殖シグナルの異常と細胞がん化との関連、とりわけこのスキームの中にがん遺伝子、がん抑制遺伝子をどのように位置づけるのか、という問いが細胞がん化を理解しそのアキレス腱を理解する上できわめて重要な課題と思われた。

増殖因子シグナルの標的分子を求めて

そこで、世界初のヒト癌遺伝子 *Ras* の単離、世界初のヒト癌抑制遺伝子 *Rb* の単離で知られるMIT ホワイトヘッド研究所のワインバーグ（Robert A. Weinberg）博士のもとに留学し、*Rb* 癌抑制タンパク質の機能制御研究に従事することとなった。一連の研究から、細胞の増殖（細胞周期回転）は基本的に *Rb* に代表される強力な増殖ブレーキ分子により抑制されているが、IL-2のような細胞増殖因子刺激が活性化する細胞内シグナルは、最終的に *Rb* のブレーキ機能をリン酸化により不活性化し細胞の分裂・増殖を誘導する。一方、ある種のDNAウイルスは、*Rb* と結合しそのブレーキ機能を抑え込むがんタンパク質を産生してがん化につながる異常増殖を惹起する。畠山博士は、酵母細胞の細胞周期進行に関わる分子群をヒト由来の相同分子と置換したヒト化酵母を作成し、*Rb* の不活化に2つのG1サイクリン依存性キナーゼ、サイクリンD/CDK4ならびにサイクリンE/CDK2による順序だった*Rb*リン酸化が必要であることを明らかにした。この癌ウイルスと*Rb*の関係は、今回畠山博士の受賞対象となったピロリ菌-胃発癌研究を開始する際に重要な役割を持つこととなった。1995年留学生生活を終え、癌研究所（癌研）ウイルス腫瘍部・部長として着任し、MIT時代から続けてきた*Rb*関連の研究を前進させることができた。

IL-2, *Rb* からピロリ菌 *CagA* 研究へ

ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、SV40に代表される複数のがんウイルスは*Rb*と物理的複合体を形成するウイルスがんタンパク質を産生し、*Rb*の増殖ブレーキ活性を不活性化することで細胞がん化を誘導する。一方、1980年代にはヒト癌の原因となる細菌の存在は知られていなかった。

こうした中、1983年に発見された胃粘膜に慢性感染するピロリ菌が産生する細菌タンパク質のひとつ CagA (Cytotoxin-associate antigen A) が胃の上皮細胞内に直接侵入することが明らかにされた。そこで博士はピロリ菌 CagA が Rb の細胞増殖抑制効果を中和し細胞癌化を促すという仮説を検証することとした。期待とは異なり、残念ながら CagA は決して Rb と結合することはなかったが、癌研で開始し、その後北大遺伝子病制御研究所、さらには東大医学系研究科微生物学分野において、CagA の病原生物活性研究を進めていく中で、細胞内に侵入したピロリ菌 CagA が結合するヒト側のタンパク質として発がん性ホスファターゼ SHP2 ならびに細胞極性制御キナーゼ PAR1b に代表される複数の宿主細胞分子群を単離・同定するとともに、遺伝子改変マウスを用いてマウスにおける CagA の発がん活性を直接証明することに成功した。また、ピロリ菌 CagA の三次元構造を明らかにし、CagA が示す地理的な構造多型が胃がん発症頻度の世界的なランドスケープを生み出す分子基盤となっていることを示した。さらに博士は、CagA による PAR1b のキナーゼ活性抑制が BRCA1 のゲノム保護機能を障害し胃がん発症につながる変異の蓄積を著しく増強することを見出し、ピロリ菌による胃発がん分子機構解明に大きな役割を果たした。

がん研究の通奏低音は流れ続ける

1999年 畠山博士がピロリ菌 CagA の研究を開始した頃、多くの胃がん研究者はピロリ菌の役割には懐疑的であり、たとえ胃癌に関連していたとしてもその関与は補佐的なものであり、ピロリ菌が胃がん発症の真犯人と考える研究者はほとんどいなかった。2022年の今日、ヒトの胃がんの90%はピロリ菌感染を基盤に発症することが明らかとなっている。これは現代医学における大きなパラダイムシフトであり、細菌感染癌という新たな癌の研究分野を樹立することにもなった。このように、IL-2による細胞増殖シグナルの研究（阪大）、Rb 癌抑制遺伝子の研究（MIT、癌研）からピロリ菌 CagA の研究（癌研、北大、東大）に至る流れは一つのサイエンスの文脈として繋がり、今後もより太い本流へと流れ続けることが期待される。

研究業績概要

「バクテリア由来分子による発がんシグナル伝達系に関する研究」

がんは先進国における死因の第一位を占め、我が国では2人に1人ががんを発症し、3人に1人ががんで命を落としている。微生物感染症の多くは急性の臨床経過を辿って終了するが、一部の微生物は組織・臓器特異的に慢性感染化しがんの発症を引き起こす。こうした「感染がん」は現在、ヒトに発症するがん症例全体の20% - 30%を占めると推察されている。感染がんは原因となる発がん微生物の感染予防・感染駆除ががんの発症予防・阻止に直接つながるという意味で大きな社会的意義を持つ。

感染微生物はウイルスと細菌（バクテリア）に大別される。がんの発症におけるウイルスの関与は1911年のラウス肉腫ウイルスの発見以来精力的に研究が進められ、その研究はがん遺伝子、がん抑制遺伝子の概念樹立を介した発がんの理解に大きな役割を果たしてきた。臨床的にも、ヒトがんの病因となる発がんウイルスとしてB型肝炎ウイルス/C型肝炎ウイルス（肝細胞がん）、ヒトパピローマウイルス（子宮頸がん）、Epstein-Barrウイルス（バーキットリンパ腫、ホジキン病、上咽頭がん）、ヒトT細胞白血病ウイルス1型（成人T細胞白血病）など、多くのヒト感染ウイルスがこれまでに見出されてきた。一方、「ヒトにがんを引き起こす細菌は存在するのか」という単純な疑問は20世紀末に至るまで未回答のまま残されてきた。この問題に解決の糸口を与えたのが、1983年のヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の発見である。ピロリ菌は他の細菌が生存不可能な強酸（胃酸）に暴露されるヒト胃粘膜に感染するユニークな細菌である。この細菌は常在細菌

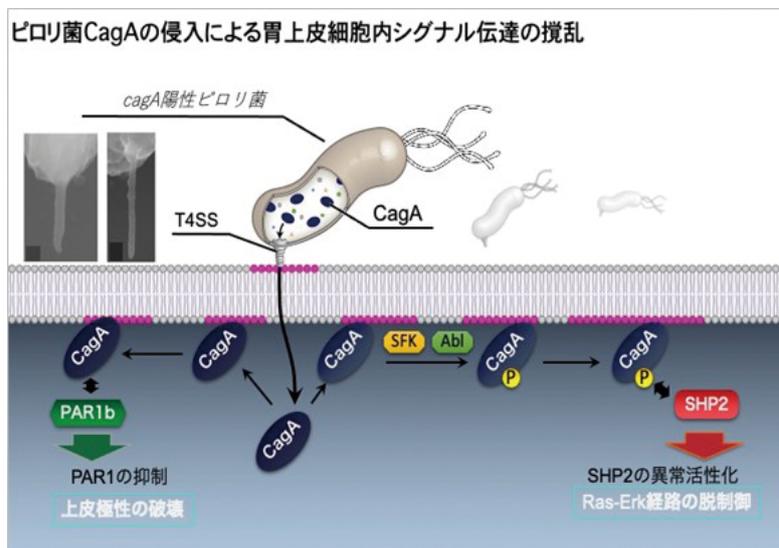
ではなく、その感染は通常乳幼児期に成立する。先進国におけるピロリ菌感染経路の多くは保菌者から幼少児への口-口感染（あるいは糞-口感染）と考えられている。一度感染が成立したピロリ菌は、抗菌薬による人為的な除菌を行わない限り、生涯にわたり慢性持続感染する。

胃がんは全世界部位別がん死亡数の第3位を占め、その数（70万人/年）は全がん死者数の約10%に相当する。特に日本・中国・韓国に代表される東アジア諸国は世界的にも胃がんが突出して多発する地域として知られ、全胃がん患者の約60%が東アジア諸国で発生する。我が国では毎年約13万人が新規に胃がんと診断され、約5万人が胃がんで命を落とす状況が続いている。胃がんとピロリ菌感染との関連は1990年代以降の大規模疫学調査からその状況証拠が示され、今日ではヒトの胃がんのおよそ9割がピロリ菌感染により発症すると考えられるに至っている。さらに、ピロリ菌感染はBリンパ球（B細胞）由来の胃MALT（mucosa-associated lymphoid tissue）リンパ腫発症にも病因的な役割を担い、初期のMALTリンパ腫はピロリ菌除菌のみで完治する。畠山昌則博士は現時点でヒト発がん細菌として唯一認知されているピロリ菌の胃粘膜慢性感染を基点とした胃上皮細胞がん化機構に関する創造的かつ先駆的な研究を展開してきた。以下に、博士が明らかにしてきたピロリ菌感染を起点とする胃がん発症分子機構に関する先駆的な研究業績を概説する。

1. 細菌タンパク質（ピロリ菌 CagA）による胃癌分子機構の解明

ピロリ菌には cytotoxin-associated gene A (cagA) 遺伝子を保有する菌株と保有しない菌株が存在し、胃癌の発症には cagA 陽性株が深く関与する。cagA 遺伝子産物である CagA タンパク質は、菌が保有するミクロの注射針（IV 型分泌機構）によりピロリ菌体内から胃上皮細胞の細胞質内に直接注入される。畠山博士は、細胞内に侵入した CagA が EPIYA (Asp-Pro-Ile-Tyr-Ala) モチーフと呼ばれるユニークなアミノ酸配列がチロシンリン酸化を受けるとともに細胞膜内面（内葉）に付着し（35）、一群の宿主細胞シグナル伝達分子と複合体を形成しそれらの機能を障害する異常な足場タンパク質として機能することを見出した。この CagA リン酸化は宿主細胞が保有する SRC ファミリーキナーゼならびに c-ABL キナーゼにより担われる。このチロシンリン酸化された CagA が細胞の増殖・運動制御に関わる発がん性ホスファターゼ SHP2 と特異的に結合しその機能を脱制御するという発見は、細菌タンパク質がヒトがんタンパク質をハイジャックするという重要な結論を導くものであった（15,19,25）。ピロリ菌 CagA の発がん活性を哺乳動物の個体レベルで直接検証するため、博士はピロリ菌 CagA を全身性に発現するトランスジェニックマウスを作成した（28）。樹立された CagA トランスジェニックマウスは消化器がんならびに血液がんを自然発症し、ピロリ菌 CagA は哺乳動物における発がん活性が実証された初の細菌性がんタンパク質となった。さらに博士は、

このモデルマウス系を用い、SHP2 との複合体形成が CagA の発がん活性に重要な役割を担うことを証明するとともに、慢性炎症の存在が CagA の発がん活性を増強することを明らかにした（51）。一方、畠山博士は CagA がチロシンリン酸化非依存的に極性制御キナーゼ PAR1b（MARK2 としても知られる）と結合しそのキナーゼ活性を抑制することを発見し、この PAR1b キナーゼ不活性化が上皮極性破壊・粘膜構築崩壊を引き起こすとともに微小管機能阻害による染色体不安定性を惹起することを示した（26,27,33,34）。PAR1b との複合体規制には CagA の EPIYA モチーフ下流に位置する 16 アミノ酸から構成される CagA 多量体化（CagA-multimerization; CM）モチーフが関与する。これら一連の研究成果から、胃上皮細胞内に侵入したピロリ菌 CagA は、PAR1b 抑制を介してゲノム不安定性を誘発することで宿主細胞の遺伝子変異蓄積を促進すると同時に、SHP2 の脱制御が生成する異常細胞増殖シグナルを利用して発がん関連遺伝子変異を獲得した細胞（がん前駆細胞）集団を選択・拡大する足場タンパク質として機能し、胃上皮細胞のがん化を促進することが明らかとなった（29,49,64）。



2. ピロリ菌 CagA の構造生物学的解析

CagA は約 1200 個のアミノ酸から構成される分子量約 13 万のピロリ菌タンパク質である。畠山博士は、ピロリ菌 CagA が「がんタンパク質」として機能する分子構造基盤を明らかにするために、X 線結晶構造解析法ならびに核磁気共鳴 (NMR) 法を駆使して CagA の立体構造を決定した (43)。その結果、EPIYA モチーフや CM モチーフを含む CagA 分子の C 末側 30% を占める尾部は、固有の高次構造を持たない天然変性 (intrinsically disordered) 状態にあることが明らかとなった。天然変性は、様々な他のタンパク質に合わせて自己の形状を自在に変化させながら結合する構造として近年注目を浴びているタンパク質の形状で、特に高等真核生物がもつタンパク質で多く見つかっている。この天然変性構造を用いて、CagA は PAR1b や SHP2 などの宿主細胞標的タンパク質との物理的相互作用を可能にしていることが判明した。一方、CagA 分子の N 末側 70% を占める体部は 3 つの構造ドメインから構成され、既知のタンパク質構造とは類似性を見ない N 字型の固いコアを持つ新規の立体構造を有していた。また、CagA と細胞膜リン脂質ホスファチジルセリン (PS) の結合には、CagA 分子の中央部に多数集中して存在する塩基性アミノ酸の「パッチ」が重要であることが判明した (35,43)。CagA の細胞膜への付着はこの塩基性パッチと酸性の PS との間で形成されるマジックテープ様の結合様式に依ると考えられた。さらに、可動性に富む CagA 尾部の一部が固い構造を持つ CagA 体部と可逆的に相互作用することで、投げ縄 (ラリーアート) 状のループが作り出されることを見出した。このループ形成の結果、CagA と標的分子間の複合体形成が一層

安定化し、CagA-SHP2 複合体形成による発がん促進シグナル生成が増強されることが判明した (43)。よって、体部と尾部間の相互作用は発がんにつながる CagA の病原生物活性を調節する分子内スイッチとして働く結論づけられた。

3. ピロリ菌 CagA の地理的分子多型と胃がん発症の世界的ランドスケープ形成

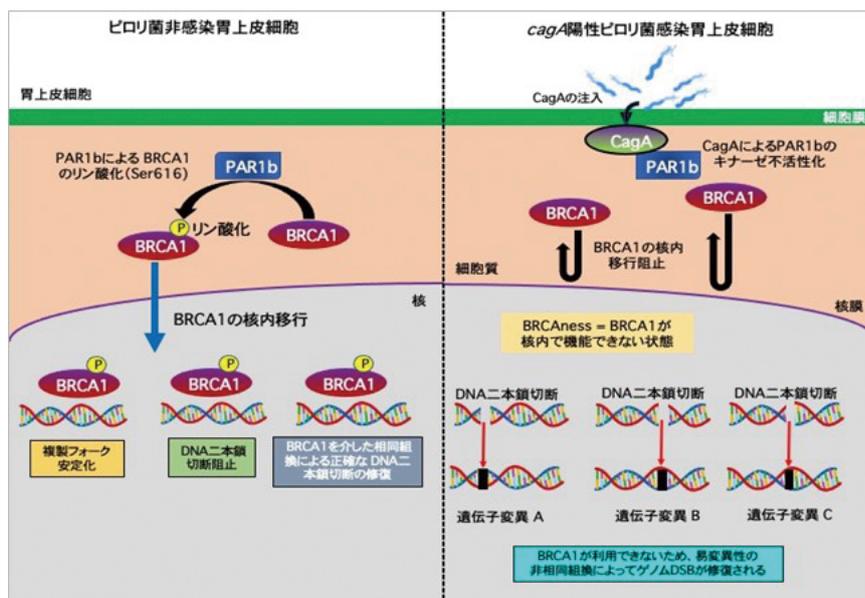
CagA-SHP2 相互作用ならびに CagA-PAR1b 相互作用の詳細な構造一機能解析を進める過程で、博士は SHP2 結合部位となる EPIYA モチーフの周辺アミノ酸配列に地理的な多型が存在することを見出し、CagA タンパク質を胃がんが多発する日本・中国・韓国に蔓延するピロリ菌に特異的な東アジア型 CagA とその他の地域に蔓延するピロリ菌が産生する欧米型 CagA (=世界標準型 CagA) に分類できることを明らかにした (16,19,24)。さらに、トランスジェニックマウス作成を通して、東アジア型 CagA は欧米型 CagA に比べより高率に腫瘍を発症することを明らかにした (30,31)。この結果は、ピロリ菌 CagA の示すアミノ酸配列多型が世界的に見た胃がん発症のユニークな偏りを生み出す、というきわめて興味深い可能性を示唆した (29,41)。そこで博士は、表面プラズモン共鳴分析法を用いて CagA と SHP2 間の結合の強さ (結合親和性) を直接測定し、東アジア型 CagA が欧米型 CagA に比較して 100 倍に及ぶ強力な SHP2 結合親和性を示すことを明らかにした (42,52)。この結合親和性の差異を構造生物学的に説明するため、博士は次に CagA と SHP2 の共結晶化ならびに X 線結晶解析を試み、東アジア型 CagA ならびに欧米型 CagA と SHP2 間の複合体形成を担う三次元構造を決定した (57)。結果、東アジア型

CagA は SHP2 との結合を担う EPIYA モチーフのリン酸化チロシン残基 (pTyr) から 5 残基下流の位置 (pTyr+5) 位にフェニルアラニンを有するのに対し、欧米型 CagA は同部位にアスパラギン酸を有する。明らかにされた CagA-SHP 共結晶構造から、東アジア型 CagA はリン酸化チロシンを介する SHP2 結合を (pTyr+5) 位のフェニルアラニンが強力に安定化するのに対し、欧米型 CagA の (pTyr+5) 位に位置するアスパラギン酸は CagA-SHP2 結合の安定化に全く関与しないことが判明した。この構造的特徴をもとに、東アジア型 CagA の (pTyr+5) 位を構成するフェニルアラニンをアスパラギン酸に置換した変異体を作製したところ、SHP2 結合能および発がん関連生物活性が共に著しく低下した。逆に、欧米型 CagA の (pTyr+5) 位を構成するアスパラギン酸をフェニルアラニンに置換すると、SHP2 結合能の著しい増大と CagA の発がん関連生物活性の顕著な増強が認められた (57)。この発見は、ナノレベルにおけるピロリ菌 CagA の単一アミノ酸多型が決定する CagA-SHP2 結合能の差異が、地球規模で見られる胃がん患者発生の特徴的なランドスケープ形成を生み出す背景となっていることを示唆している (49)。

4. ピロリ菌 CagA-PAR1b 相互作用によるゲノム不安定性の誘導

CagA 陽性ピロリ菌の感染は胃がん発症に決定的な役割を果たす一方、ひとたび樹立された胃がん細胞の維持・増殖にピロリ菌 CagA はもはや不要である。この CagA 依存的ながん前駆細胞が CagA 非依存性を獲得する機序は大きな謎として残されてきた。そうした中、畠山博士は 2014 年、ピロリ菌 CagA 自身が宿主細胞の

ゲノム不安定化を誘導し、細胞がん化に関わる CagA の役割が複数の宿主遺伝子の変異により取って代わられることで、CagA 非依存的ながん細胞が生み出されるという「ヒット & ラン」型の細菌発がんモデルを提唱した (49)。このモデルを検証するため、畠山博士は胃上皮細胞内に侵入したピロリ菌 CagA が宿主細胞ゲノムに何らかの傷害を与える可能性を検討した。その結果、CagA は PAR1b のキナーゼ活性不活化を介して重篤な宿主ゲノム損傷である DNA 二本鎖切断 (DSB) を誘発することを明らかにした。DSB は核内ゲノムに生じる一方、CagA-PAR1b 複合体は細胞膜直下に形成されるため、DSB 制御に関わる分子群の中で細胞質と核の間をシャトルする分子に着目して解析を進めた結果、CagA による PAR1b のキナーゼ抑制が乳がん・卵巣がん抑制因子として知られる BRCA1 の核内移行を阻止することを見出した。さらにその分子機序を検討し、BRCA1 の細胞質 - 核移行には BRCA1 の核移行シグナル (NLS) 近傍に存在するセリン残基 (Ser616) の PAR1b によるリン酸化が必須であることを明らかにした。核内 BRCA1 の枯渇は、「DSB につながる DNA 複製フォークの不安定化」ならびに「相同組換え依存性修復機能の欠損」で特徴づけられる異常な細胞状態 (BRCAness) を引き起こし、異常な遺伝子変異蓄積の場となるゲノム不安定性を誘導することが明らかとなった (65)。一般に DSB のような重篤なゲノム損傷の蓄積は細胞死を引き起こすが、CagA 発現細胞ではそうした細胞死は認められなかった。この細胞死回避には CagA による PAR1b のキナーゼ活性阻害を介した Hippo シグナルの活性化が関わり、過度のゲノム変異蓄積を有するがん前駆細胞の生存を可能にしていることが明らかとなった



粘膜には CDX1 が異所性発現しており、CDX1 を異所性発現させたマウス胃粘膜では腸上皮化生の発症が示されている。しかしながら、CDX1 が胃上皮細胞を腸上皮細胞に変換させる分子機構は全く明らかにされていなかった。畠山博士は、CDX1 を条件依存的に異所性発現するヒト胃上皮

(62,65,66)。

以上の結果から、CagA-PAR1b 相互作用による PAR1b のキナーゼ不活性化が「BRCAness の誘導」と「ゲノム不安定化細胞の生存」を引き起こし、CagA 非依存的な胃癌（前駆）細胞の生成・拡大につながる「ヒット＆ラン」型の胃癌プロセスを進展させる分子基盤を供することが明らかとなった（65）。

5. ピロリ菌 CagA による胃癌前がん病変としての腸上皮化生の誘導機構

病理組織学的に胃癌の多数（60-70%）を占める分化型胃癌（腸型胃癌）は、背景胃粘膜に腸上皮化生と呼ばれる粘膜病変をともなう。腸上皮化生は cagA 陽性ピロリ菌の慢性感染により胃粘膜上皮が腸上皮様に変化する分化異常であり胃癌の前がん病変とも考えられているが、その発症分子機構は長年不明のままであった。畠山博士は、cagA 陽性ピロリ菌による胃上皮細胞への CagA の持続的注入が、腸管特異的転写因子 CDX1 の異所性発現を誘導することを見出した。臨床的にも腸上皮化生を示すヒト胃

細胞株を樹立し、CDX1 がどのような遺伝子群の発現を転写制御しているのかを、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に探索した。結果、胃上皮細胞に異所性発現した CDX1 は iPS 細胞や ES 細胞の樹立・維持に関与する SALL4 ならびに KLF5 というリプログラミング遺伝子（＝細胞初期化遺伝子）を活性化することを明らかにした（45）。さらに、CDX1 発現胃上皮細胞では、腸管上皮幹細胞に見られる遺伝子群の発現に続いて、分化した腸上皮細胞に特徴的な遺伝子群の発現が観察された。一方、SALL4 と KLF5 の発現を抑えた胃上皮細胞では CDX1 によるこれら腸上皮関連遺伝子の誘導が起きなくなることを明らかにした。以上の結果から、ピロリ菌 CagA により胃上皮細胞に異所性発現した CDX1 は、SALL4 ならびに KLF5 という細胞初期化因子の誘導を介して一過性・限定的な細胞運命のリプログラミングを引き起こし、胃上皮細胞を一旦腸管上皮幹細胞様の状態に脱分化させた後に腸上皮細胞への異分化を誘導し腸上皮化生を生み出すことが明らかとなった（45）。

6. ピロリ菌 CagA のチロシン脱リン酸化酵素同定と Epstein-Barr ウイルスによるその不活化

ピロリ菌による胃がん発症において、CagA-PAR1b 相互作用とともにチロシンリン酸化依存的な CagA-SHP2 相互作用は重要な役割を担う。よって宿主胃上皮細胞内にピロリ菌 CagA を脱リン酸化する酵素（ホスファターゼ）が存在するならば、その酵素活性を増強することで CagA 発がん活性の減弱・中和が可能になると考えられる。このアイデアのもと、畠山博士は宿主細胞内で CagA ホスファターゼとして働く分子の探索を進め、SHP2 ホモログである SHP1 を同定した (56)。SHP1 はチロシンリン酸化非依存的に CagA と結合し、CagA のチロシンリン酸化モチーフである EPIYA モチーフを特異的に脱リン酸化した。SHP1 は哺乳動物細胞が保有する SHP2 の唯一の兄弟分子であり、本研究から、SHP1 もまた CagA と結合することが明らかになった。しかしながら、CagA-SHP2 結合の場合とは異なり、CagA-SHP1 結合は CagA のチロシンリン酸化を必要とせず、さらに SHP1 を高発現させた細胞では CagA のチロシンリン酸化レベルが低下する、という予想外の結果が得られた。この結果は、SHP1 が CagA のチロシン脱リン酸化を担う酵素（ホスファターゼ）であることを示すとともに、CagA-SHP1 複合体形成により SHP1 が活性化されることを明らかにしたものである (56)。期待されたごとく、CagA と SHP 1 を共発現させた細胞では、チロシンリン酸化依存的な CagA の発がん生物活性が抑制されることが示された。これらの事実から、SHP1 はピロリ菌胃がん拮抗する分子と結論される。しかしながら、SHP1 は主に血液細胞に発現するホスファターゼであり、胃上皮細胞における SHP1 発現は SHP2 に比べて量

的にかなり少ない状況にある。結果、胃上皮細胞に生理的に発現している SHP1 は CagA-SHP2 発がん複合体の形成を十分に阻止できず、胃がん発症を十分に抑えることができないと考えられる。一方この事実は、胃上皮細胞における SHP1 の量的・質的増強が胃がんの発症予防につながる可能性を示唆している。

興味深いことに、全胃がん症例の 5-10% 程度において胃がん細胞への Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染が認められる。EBV 陽性胃がんの特徴として、感染した胃上皮細胞のゲノム DNA への広範なメチル化が誘導されることが知られている。一般にゲノム DNA のメチル化は遺伝子の発現を抑制する。EBV 陽性胃がん患者は通常 cagA 陽性ピロリ菌を重感染していることから、畠山博士は CagA の発がん活性に関わる宿主細胞内分子に着目して EBV 感染胃上皮細胞におけるゲノムの網羅的メチル化解析を行った。結果、EBV 感染により SHP1/PTP6 遺伝子のプロモーターが高度にメチル化されることが明らかになるとともに、胃上皮細胞での SHP1 mRNA ならびに SHP1 タンパク質の発現低下が確認された。そこで、EBV 非感染胃上皮細胞ならびに EBV 感染胃上皮細胞に cagA 陽性ピロリ菌を共感染させたところ、EBV 感染細胞においてのみ CagA の発がん関連生物活性が増大することが判明した。さらに、EBV 陽性の胃がん組織検体においても SHP1 遺伝子のプロモーターメチル化ならびに SHP1 発現が著しく低下していた。以上の結果から、EBV 感染が SHP1 の発現抑制を介してピロリ菌 CagA の発がん活性を増強することが示された (56)。本研究成果は細菌とウイルスによる協調的な発がん機構の存在を他に先駆けて明らかにしたものである。

主要文献

1. **Hatakeyama, M.**, Minamoto, S., Uchiyama, T., Hardy, R.R., Yamada, G. and Taniguchi, T. Reconstitution of functional receptor for human interleukin-2 in mouse cells. *Nature*. 318: 467-470 (1985).
2. **Hatakeyama, M.**, Minamoto, S. and Taniguchi, T. Intracytoplasmic phosphorylation sites of Tac antigen (p55) are not essential for the conformation, function, and regulation of human interleukin-2 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **83**: 9650-9654 (1986).
3. **Hatakeyama, M.**, Doi, T., Kono, T., Maruyama, M., Minamoto, S., Mori, H., Kobayashi, M., Uchiyama, T. and Taniguchi, T. Transmembrane signalling of interleukin-2 receptor: conformation and function of human interleukin-2 receptor (p55)/insulin receptor chimeric molecules. *J. Exp. Med.* **166**: 362-375 (1987).
4. Maruyama, M., Shibuya, H., Harada, H., **Hatakeyama, M.**, Seiki, M., Fujita, T., Inoue, J., Yoshida, M and Taniguchi, T. Evidence for aberrant activation of the interleukin-2 autocrine loop by HTLV-1-encoded p40x and T3/Ti complex triggering. *Cell*. **48**: 343-350 (1987).
5. Doi, T., **Hatakeyama, M.**, Itoh, S. and Taniguchi, T. Transient induction of IL-2 receptor in cultured T cell lines by HTLV-1 LTR-linked *tax1* gene. *EMBO J.* **8**: 1953-1958 (1989).
6. **Hatakeyama, M.**, Mori, H., Doi, T. and Taniguchi, T. A restricted cytoplasmic region of IL-2 receptor β chain is essential for growth signal transduction, but not for ligand binding and internalization. *Cell*. **59**:837-845 (1989).
7. **Hatakeyama, M.**, Tsudo, M., Minamoto, S., Kono, T., Doi, T., Miyata, T., Miyasaka, M. and Taniguchi, T. Interleukin-2 receptor β chain gene: Generation of three receptor forms by cloned human α and β chain cDNA's. *Science*. **244**: 551-556 (1989).
8. Kono, T., Doi, T., Yamada, G., **Hatakeyama, M.**, Minamoto, S., Tsudo, M., Miyasaka, M., Miyata, T. and Taniguchi, T. Murine interleukin-2 receptor β chain: Dysregulated gene expression in lymphoma line EL-4 caused by a promoter insertion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **87**: 1806-1810 (1990).
9. Miyazaki, T., Maruyama, M., Yamada, G., **Hatakeyama, M.** and Taniguchi, T. The integrity of the conserved 'WS motif' common to IL-2 and other cytokine receptors is essential for ligand binding and signal transduction. *EMBO J.* **10**: 3191-3197 (1991).

10. **Hatakeyama, M.**, Kono, T., Kobayashi, N., Kawahara, A., Levin, S.D., Perlmutter, R.M. and Taniguchi, T. Interaction of the IL-2 receptor with the *src*-family kinase p56^{lck}: Identification of novel intermolecular interaction. **Science. 252:** 1523-1528 (1991).
11. **Hatakeyama, M.**, Kawahara, A., Mori, H., Shibuya, H. and Taniguchi, T. *c-fos* gene induction by interleukin 2: Identification of the critical cytoplasmic regions within the interleukin 2 receptor β chain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:** 2022-2026 (1992).
12. Kobayashi, N., Kono, T., **Hatakeyama, M.**, Minami, Y., Miyazaki, T., Perlmutter, R.M. and Taniguchi, T. Functional coupling of the *src*-family protein tyrosine kinases, p59^{fyn} and p53/56^{lyn} with the interleukin-2 receptor; Implications for redundancy and pleiotropism in cytokine signal transduction. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:** 4201-4205 (1993).
13. **Hatakeyama, M.**, Brill, J., Fink, G.R. and Weinberg, R.A. Collaboration of G1 cyclins in the functional inactivation of the retinoblastoma protein. **Genes Dev. 8:** 1759-1771 (1994).
14. Hoshikawa, Y., Mori, A., Amimoto, K., Iwabe, K. and **Hatakeyama, M.** Control of pRB-independent hematopoietic cell cycle by the pRB-related p130. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95:** 8574-8579 (1998).
15. Higashi, H., Tsutsumi, R., Muto, S., Sugiyama, T., Azuma, T., Asaka, M. and **Hatakeyama, M.** SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. **Science. 295:** 683-686 (2002).
16. Higashi, H., Tsutsumi, R., Fujita, A., Yamazaki, S., Asaka, M., Azuma, T. and **Hatakeyama, M.** Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99:** 14428-14433 (2002).
17. Umehara, S., Higashi, H., Ohnishi, N., Asaka, M. and **Hatakeyama, M.** The effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. **Oncogene. 22:** 8337-8342 (2003).
18. Azuma T, Ohtani, M., Yamazaki, Y., Higashi, H and **Hatakeyama, M.** Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. **Gastroenterology. 126:** 1926-1927(2004).
19. **Hatakeyama, M.** Oncogenic mechanisms of *Helicobacter pylori* CagA protein. **Nat. Rev. Cancer. 4:** 688-694 (2004).

20. Franco, A. T., Israel, D. A., Washington, M. K., Krishna, U., Fox, J. G., Rogers, A. B., Neish, A. S., Collier-Hyams, L., Perez-Perez, G. I., **Hatakeyama, M.**, Whitehead, R., Gaus, K., O'Brien, D. P., Romero-Gallo, J. and Peek, R. M., Jr. Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102:** 10646-10651 (2005).
21. Yokoyama, K., Higashi, H., Ishikawa, S., Fujii, Y., Kondo, S., Kato, H., Azuma, T., Wada, A., Hirayama, T., Aburatani, H. and **Hatakeyama, M.** Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102:** 9661-9666 (2005).
22. Yanagihara, M., Ishikawa, S., Naito, M., Nakajima, J., Aburatani, H. and **Hatakeyama, M.** Paired-like homeoprotein ESXR1 acts as a sequence-specific transcriptional repressor of the human *K-ras* gene. **Oncogene. 24:** 5878-5887 (2005).
23. Tsutsumi, R., Takahashi, A., Azuma, T., Higashi, H. and **Hatakeyama, M.** Focal adhesion kinase is a substrate and downstream effector of SHP-2 complexed with *Helicobacter pylori* CagA. **Mol. Cell. Biol. 26:** 261-276 (2006).
24. Naito, M., Yamazaki, T., Tsutsumi, R., Higashi, H., Onoe, K., Yamazaki, S., Azuma, T. and **Hatakeyama, M.** Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of *Helicobacter pylori* CagA. **Gastroenterology. 130:** 1181-1190 (2006).
25. **Hatakeyama, M.** *Helicobacter pylori* CagA - a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. **Int. J. Cancer. 119:** 1217-1223 (2006).
26. Ren, S., Higashi, H., Lu, H., Azuma, T and **Hatakeyama, M.** Structural basis and functional consequence of *Helicobacter pylori* CagA multimerization in Cells. **J. Biol. Chem. 281:** 32344-32352 (2006).
27. Saadat, I., Higashi, H., Obuse, C., Umeda, M., Murata-Kamiya, N., Saito, Y., Lu, H., Ohnishi, N., Azuma, T., Suzuki, A., Ohno, S. and **Hatakeyama, M.** *Helicobacter pylori* CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. **Nature. 447:** 330-333 (2007).
28. Ohnishi, N., Yuasa, H., Tanaka, S., Sawa, H., Miura, M., Matsui, A., Higashi, H., Musashi, M., Iwabuchi, K., Suzuki, M., Yamada, G., Azuma, T. and **Hatakeyama, M.** Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105:** 1003-1008 (2008).

29. **Hatakeyama, M.** Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. **Oncogene. 27:** 7047-7054 (2008).
30. Miura, M., Ohnishi, N., Tanaka, S., Yanagiya, K. and **Hatakeyama, M.** Differential oncogenic potential of geographically distinct *Helicobacter pylori* CagA isoforms in mice. **Int. J. Cancer. 125:** 2497-2504 (2009).
31. Kurashima, Y., Murata-Kamiya, N., Kikuchi, K., Higashi, H., Azuma, T., Kondo, S and **Hatakeyama, M.** Deregulation of β -catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA requires the CagA-multimerization sequence. **Int. J. Cancer. 122:** 823-831 (2008).
32. Lamb, A., Yang, X-D., Tsang, Y-H., Li, J-D., Higashi, H., **Hatakeyama, M.**, Peek, R. M., Blanke, S. R. and Chen, L-F. *Helicobacter pylori* CagA activates NF- κ B by targeting TAK1 for TRAF6-mediated K63 ubiquitination. **EMBO Rep. 10:** 1242-1249 (2009).
33. Umeda, M., Murata-Kamiya, N., Saito Y., Ohba, Y., Takahashi, M. and **Hatakeyama, M.** *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. **J. Biol. Chem. 284:** 22166-22172 (2009).
34. Lu, H., Murata-Kamiya, N., Saito, Y. and **Hatakeyama, M.** Role of partitioning-defective 1/microtubule affinity-regulating kinases in the morphogenetic activity of *Helicobacter pylori* CagA. **J. Biol. Chem. 284:** 23024-23036 (2009).
35. Murata-Kamiya, N., Kikuchi, K., Hayashi, T, Higashi, H. and **Hatakeyama, M.** *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. **Cell Host Microbe. 7:** 399-411 (2010).
36. Saito, Y., Murata-Kamiya, N., Hirayama, T., Ohba, Y. and **Hatakeyama, M.** Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. **J. Exp. Med. 207:** 2157-2174 (2010).
37. Ding, S-Z., Fischer, W., Kaparakis-Liaskos, M., Lietchi, G., Merrell, S., Grant, P., Ferrero, R., Crowe, S., Haas, R., **Hatakeyama, M.** and Goldberg, J. *Helicobacter pylori*-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. **PLoS One. 5:** e9875 (2010).
38. Yamahashi, Y., Saito, Y., Murata-Kamiya, N. and **Hatakeyama, M.** Polarity-regulating kinase partitioning-defective 1b (PAR1b) phosphorylates guanine nucleotide exchange factor H1 (GEF-H1) to regulate RhoA-dependent actin cytoskeletal reorganization. **J. Biol. Chem. 286:** 44576-44584 (2011).

39. Takahashi, A., Tsutsumi, R., Kikuchi, I., Obuse, C., Saito, Y., Seidi, A., Karisch, R., Fernandez, M., Cho, T., Ohnishi, N., Rozenblatt-Rosen, O., Meyerson, M., Neel, B. G. and **Hatakeyama, M.** SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. **Mol. Cell.** **43:** 45-56 (2011).
40. Safari, F., Murata-Kamiya, N., Saito, Y. and **Hatakeyama, M.** Mammalian Pragmin regulates Src family kinases via the Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motif that is exploited by bacterial effectors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** **108:** 14938-14943 (2011).
41. Furuta, Y., Yahara, K., **Hatakeyama, M.** and Kobayashi, I. Evolution of *cagA* oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. **PLoS One.** **6:** e23499 (2011).
42. Nagase, L., Murata-Kamiya, N. and **Hatakeyama, M.** Potentiation of *Helicobacter pylori* CagA protein virulence through homodimerization. **J. Biol. Chem.** **286:** 33622-33631 (2011).
43. Hayashi, T., Senda, M., Morohashi, H., Higashi, H., Horio, M., Nagase, L., Sasaya, D., Shimizu, T., Venugopalan, N., Kumeta, H., Noda, N. N., Inagaki, F., Senda, T. and **Hatakeyama, M.** Tertiary structure-function analysis reveals the pathogenic signaling potentiation mechanism of *Helicobacter pylori* oncogenic effector CagA. **Cell Host Microbe.** **12:** 20-33 (2012).
44. Tsugawa, H., Suzuki, H., Saya, H., **Hatakeyama, M.**, Hirayama, T., Hirata, K., Nagano, O., Matsuzaki, J. and Hibi, T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. **Cell Host Microbe.** **12:** 764-777 (2012).
45. Fujii, Y., Yoshihashi, K., Suzuki, H., Tsutsumi, S., Mutoh, H., Maeda, S., Yamagata, Y., Seto, Y., Aburatani, H. and **Hatakeyama, M.** CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** **109:** 20584-20589 (2012).
46. Lee, K.S., Kalantzis, A., Jackson, C.B., O'Connor, L., Mutaya-Kamiya, N., **Hatakeyama, M.**, Judd, L.M., Giraud, A.S. and Menheniott, T.R. *Helicobacter pylori* CagA triggers expression of the bactericidal lectin *REG3 γ* via gastric STAT3 activation. **PLoS One.** **7:** e30786 (2012).
47. Tsutsumi, R., Masoudi, M., Takahashi, A., Fujii, Y., Hayashi, T., Kikuchi, I., Sato, Y., Taira, M. and **Hatakeyama, M.** YAP and TAZ, Hippo signaling targets, act as a rheostat for nuclear SHP2 function. **Dev. Cell.** **26:** 658-665 (2013).

48. Miura, K., Wakayama, Y., Tanino, M., Orba, Y., Sawa, H., **Hatakeyama, M.**, Tanaka, S., Sabe, H. and Mochizuki, N. Involvement of EphA2-mediated tyrosine phosphorylation of Shp2 in Shp2-regulated activation of extracellular signal-regulated kinase. **Oncogene**. **32**: 5292-5301 (2013).
49. **Hatakeyama, M.** *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. **Cell Host Microbe**. **15**: 306-316 (2014).
50. Bessède, E., Staedel, C., Amador, L. A. A., Nguyen, P. H., Chambonnier, L., **Hatakeyama, M.**, Belleannée, G., Mégraud, F. and Varon, C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. **Oncogene**. **33**: 4123-4131 (2014).
51. Suzuki, N., Murata-Kamiya, N., Yanagiya, K., Suda, W., Hattori, M., Kanda, H., Bingo, A., Fujii, Y., Maeda, S., Koike, K., and **Hatakeyama, M.** Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. **Sci. Rep.** **5**: 10024 (2015).
52. Nagase, L., Hayashi, T., Senda, T. and **Hatakeyama, M.** Dramatic increase in SHP2 binding activity of *Helicobacter pylori* Western CagA by EPIYA-C duplication: its implications in gastric carcinogenesis. **Sci. Rep.** **5**: 15749 (2015).
53. Shimoda, A., Ueda, K., Nishiumi, S., Murata-Kamiya, N., Mukai, S., Sawada, S., Azuma, T., **Hatakeyama, M.** and Akiyoshi, K. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. **Sci. Rep.** **6**: 18346 (2016).
54. Nishikawa, H., Hayashi, T., Arisaka, F., Senda, T. and **Hatakeyama, M.** Impact of structural polymorphism for the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein on binding to polarity-regulating kinase PAR1b. **Sci. Rep.** **6**: 30031 (2016).
55. Kikuchi, I., Takahashi-Kanemitsu, A., Sakiyama, N., Tang, C., Tang, PJ, Noda, S., Nakao, K., Kassai, H., Sato, T., Aiba, A. and **Hatakeyama, M.** Dephosphorylated parafibromin is a transcriptional coactivator of the Wnt/Hedgehog/Notch pathways. **Nat. Commun.** **7**: 12887 (2016).
56. 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. and **Hatakeyama, M.** Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be downregulated by Epstein-Barr virus. **Nat. Microbiol.** **1**: 16026 (2016).

57. Hayashi, T., Senda, M., Suzuki, N., Nishikawa, H., Ben, C., Tang, C., Nagase, L., Inoue, K., Senda, T. and **Hatakeyama, M.** Differential mechanisms for SHP2 binding and activation are exploited by geographically distinct *Helicobacter pylori* CagA oncoproteins. **Cell Rep.** **20**: 2876-2890 (2017).
58. **Hatakeyama, M.** A sour relationship between BabA and Lewis b. **Cell Host Microbe.** **21**: 318-320 (2017).
59. Tang, C., Takahashi-Kanemitsu, A., Kikuchi, I., Ben, C. and **Hatakeyama, M.** Transcriptional co-activator functions of YAP and TAZ are inversely regulated by tyrosine phosphorylation status of Parafibromin. **iScience.** **1**: 1-15 (2018).
60. Knorr, J., Ricci V, **Hatakeyama, M.** and Backert, S. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: Is CagA a toxin or not? **Trends Microbiol.** **27**: 731-738 (2019).
61. Yachida, S., Mizutani, S., Shiroma, H., Shiba, S., Nakajima, T., Sakamoto, T., Watanabe, H., Masuda, K., Nishimoto, Y., Kubo, M., Hosoda, F., Rokutan, H., Matsumoto, M, Takamaru, H., Yamada, M., Matsuda, T., Iwasaki, M., Yamaji, T., Yachida, T., Soga, T, Kurokawa, K., Toyoda, A., Ogura, Y., Hayashi, T., **Hatakeyama, M.**, Nakagama, H., Saito, Y., Fukuda, S., Shibata, T. and Yamada, T. Metagenomic and metabolic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. **Nat. Med.** **25**: 968-976 (2019).
62. Ooki, T., Murata-Kamiya, N., Takahashi-Kanemitsu, A. and **Hatakeyama, M.** High-molecular-weight hyaluronan is a Hippo pathway ligand that directs cell density-dependent growth inhibition via PAR1b. **Dev. Cell.** **49**: 590-604 (2019).
63. Ben, C., Takahashi-Kanemitsu, A., Wu, X., Knight, C.K. and **Hatakeyama, M.** Alternative splicing reverses the cell-intrinsic and cell-extrinsic prooncogenic potentials of YAP1 via SHP2. **J. Biol. Chem.** **295**: 13965-13980 (2020).
64. Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T. and **Hatakeyama, M.** Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. **Cell. Mol. Immunol.** **18**: 50-63 (2020).
65. Imai, S., Ooki, T., Murata-Kamiya, N., Komura, D., Tahmina, K., Wu, W., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.K., 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.** *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. **Cell Host Microbe.** **29**: 941-958 (2021).

66. Murata-Kamiya, N. and **Hatakeyama, M.** *Helicobacter pylori*-induced DNA double-strand break in the development of gastric cancer. **Cancer Sci.** **113**: 1909-1918 (2022).