

細菌の「DNA を切るハサミ」によるひとゲノムの書き換えががんを起こす

ポイント

- ・ピロリ菌ゲノムを解析し、胃がん患者のピロリ菌が特定の制限酵素を持っている相関を発見。
- ・胃がん患者のゲノムでは、制限酵素が塩基を切り出す配列に変異があることを特定。
- ・細胞や細菌を用いた実験系で、DNA 切断と変異生成を再現。

概要

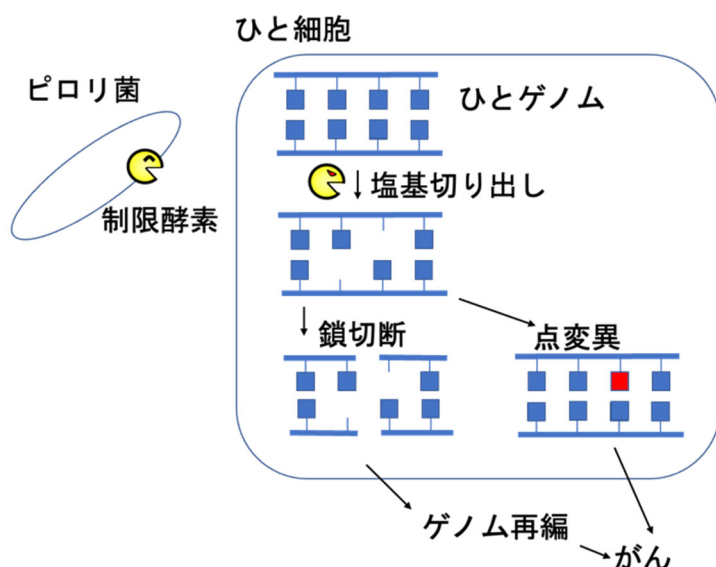
北海道大学大学院情報科学研究院の長田直樹准教授は、国内多数の研究者及びアメリカの国立がん研究所がリードするピロリ菌ゲノム国際プロジェクト（HpGP）との共同研究により、胃の中に生息するピロリ菌ががんを起こすメカニズムの一端を解明しました。

胃がんの主な原因はピロリ菌ですが、それがどのようにしてひとのゲノムに働きかけて、がんを起こすかは不明でした。本研究では、ピロリ菌の持つ特別な制限酵素（DNA を特定の配列で切るハサミ）が、ひとのゲノムに働いて変異と切断を起こし、がんを創り出す次の四つの証拠を得ました。

- ・世界中のピロリ菌を集めてゲノムを読んで、「胃がん患者由来であること」と、「この制限酵素を持つこと」との相関を明らかにしました。
- ・胃がんのゲノムでは、この制限酵素が塩基を切り出す配列で変異が頻発していました。
- ・ヒト細胞にピロリ菌を感染させると、この制限酵素によってゲノムの切断が起きました。
- ・細菌の変異検出実験系で、この制限酵素は変異生成を 10 倍以上高めました。

この制限酵素は、DNA から塩基（アデニン、A）をまず切り出す「塩基切り出し型」という新型です。他の種類のがんについても、ゲノムの変異の特徴から、特定の細菌の特定の制限酵素が関わっていることを予想しました。この発見によって、がんの成り立ちの理解に突破口が開けました。がんの医療にも影響が及ぶでしょう。

なお、本研究成果は、2025 年 8 月 5 日（火）公開の PNAS Nexus 誌にオンライン掲載されました。



ピロリ菌の制限酵素ががんを誘発する仕組み

【背景】

がんの発症には、これまで遺伝子の変異や生活習慣、環境要因などが深く関わると思われてきました。しかし近年、ヒトの体内に共生する細菌叢（マイクロバイーム）が様々な疾患に影響を及ぼすことが分かり、がん研究の新たな焦点となっています。なかでも胃がんは、毎年世界で約 100 万人が発症し、70 万人が命を落とす重大な疾患です。その最大の危険因子はピロリ菌感染であり、これまで *cagA* 遺伝子が主要な病原因子とされてきました。しかし同じ遺伝子型を持っていても、地域によって発がん率に大きな差があることが知られており、従来の説明だけでは不十分でした。そこで注目されたのが、ピロリ菌が持つ特殊な酵素 *HpPabI* です。この酵素は DNA の特定の配列を認識し、そこに損傷を与える性質を持ち、がんの発症メカニズムを説明する新しい手がかりとして期待されています。

【研究手法】

私たちの研究では、*HpPabI* がどのように胃がんに関与するのかを多角的に調べました。まず、がん細胞に蓄積する遺伝子変異のパターン（変異シグネチャー）を解析し、*HpPabI* が認識する「GTAC」という配列で特に変異が起きやすいことを発見しました。次に、世界中の 2,300 株以上のピロリ菌の遺伝情報を解析し、この酵素を持つ菌株と地域ごとの胃がん発症率を比較しました。また、実験室では *HpPabI* 遺伝子を持つピロリ菌と持たない菌を用いてヒト細胞と共培養し、染色体の切断や DNA 損傷の有無を調べました。さらに、大腸菌を利用した実験系で *HpPabI* が実際に遺伝子変異を誘発するかどうかを検証しました。これらのアプローチを組み合わせることで、分子レベルから疫学的データまで統合的に解析し、*HpPabI* ががんに及ぼす影響を多面的に評価しました。

【研究成果】

解析の結果、*HpPabI* に関連する変異が特にピロリ菌陽性の胃がんによく見られることが明らかになりました。また、世界規模のピロリ菌ゲノム解析では、*HpPabI* 遺伝子を持つピロリ菌では胃がんの発症が高まることが統計的に示されました。実験では、*HpPabI* を持つピロリ菌とヒト細胞を共培養すると明らかに DNA 切断が増えることが観察され、*HpPabI* を失った菌では切断が減少しました。さらに、大腸菌を用いた変異誘発実験でも、*HpPabI* の存在により遺伝子変異率が 1 桁以上増加することが確認されました。これらの成果は、*HpPabI* が実際にヒト細胞の DNA を損傷し、点突然変異や染色体切断を引き起こすことで、胃がんの発症に関与している可能性を強く示すものです。

【今後への期待】

今回の研究は、ピロリ菌の酵素 *HpPabI* が胃がんの新しい発症要因である可能性を提示しました。これは「感染による炎症」だけでは説明できなかった発がんメカニズムを補うもので、がん研究に新たな視点を与えます。今後は、動物モデルを用いた実験で *HpPabI* ががんを引き起こすことを示すことが大きな課題です。もし因果関係が明確に示されれば、*HpPabI* を標的とした新しい診断法や予防法の開発につながる可能性があります。また、胃がんだけでなく、他のがんでも細菌由来の制限酵素が関与しているかを調べることは、がんの理解を大きく広げるでしょう。細菌とヒトの遺伝情報の相互作用を解き明かすことは、がんの本質を問い直すと同時に、将来的な個別化医療や新しい治療戦略の基盤となると期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学研究費 JP19K22543「ピロリ菌の塩基切り出し型制限酵素は胃がんの原因か？」（代表：

小林一三)」、JP22K07164「新規変異シグナチャー解析手法による癌変異源の解明(代表:福世真樹)」、及び「先端ゲノム支援」の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Helicobacter pylori base-excision restriction enzyme in stomach carcinogenesis (胃がん形成におけるピロリ菌の塩基切り出し型制限酵素)
著者名	福世真樹 ¹ 、高橋規子 ² 、花田克浩 ³ 、石川健 ⁴ 、Česlovas Venclovas ⁵ 、矢原耕史 ⁶ 、米澤英雄 ⁷ 、寺林 健 ³ 、桂有加子 ⁸ 、長田直樹 ⁹ 、金田篤志 ¹ 、Maria Camargo ⁵ 、Charles Rabkin ⁵ 、内山郁夫 ¹⁰ 、大崎敬子 ² 、小林一三 ¹¹ (1 千葉大学大学院医学研究院、2 杏林大学医学部、3 大分大学医学部、4 久留米大学分子生命科学研究所、5 アメリカ国立がん研究所、6 国立健康危機管理研究機構、7 東京歯科大学、8 京都大学ヒト行動進化研究センター、9 北海道大学大学院情報科学研究院、10 基礎生物学研究所、11 法政大学マイクロ・ナノテクノロジー研究センター/基礎生物学研究所/東京大学医科学研究所/東京大学メディカル情報生命専攻)
雑誌名	PNAS Nexus (総合科学誌)
D O I	10.1093/pnasnexus/pgaf244
公開日	2025 年 8 月 5 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院情報科学研究院 准教授 長田直樹 (おさだなおき)

T E L 011-706-7332 メール nosada@ist.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.ist.hokudai.ac.jp/div/bio/研究/sample-page/情報生物学研究室/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp