

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25250016

研究課題名(和文)ピロリ菌由来発がん性足場タンパク質CagAが脱制御する細胞内シグナルの統合的理解

研究課題名(英文)Comprehensive understanding of intracellular signaling pathways deregulated by CagA, the oncogenic scaffold protein from *H. pylori*

研究代表者

畠山 昌則 (Hatakeyama, Masanori)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：40189551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 28,700,000円

研究成果の概要(和文)：ピロリ菌CagAの発がん標的であるSHP2の細胞内局在が、HippoエフェクターTAZ/YAPとの複合体形成により調節されることを見出した。また、SHP2の脱リン酸化基質parafibrominがモルフォゲンシグナルを集積・統合し、適切な遺伝子発現へと情報変換する分子であることを明らかにした。

EPIYAモチーフを脱リン酸化することでCagA活性を抑制するホスファターゼとしてSHP1を同定した。一方、ヒトEPIYA含有タンパク質PragminがEPIYALリン酸化特異的にCskと結合・活性化することを見出した。CagAはPragmin-Csk相互作用を競合阻害し、細胞悪性を促す可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that the intracellular localization of SHP2, a key cellular target of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein, is regulated by binding with the Hippo signal effectors, TAZ and YAP. We also found that parafibromin, a newly identified SHP2 substrate, acts as a transcriptional scaffold that integrates multiple distinct morphogen signals and converts them into adequate transcriptional outputs.

We identified SHP1 as a phosphatase that dephosphorylates CagA on the EPIYA motifs and thereby neutralizes the oncogenic potential of CagA. Meanwhile Pragmin, a human EPIYA-containing protein, was found to interact with and thereby catalytically activate Csk. *H. pylori* CagA may additionally promote neoplastic transformation of cells by perturbing the Pragmin-Csk signaling axis.

研究分野：感染腫瘍学

キーワード：ヘリコバクター・ピロリ 胃がん CagA SHP2 チロシンリン酸化 感染発がん

### 1. 研究開始当初の背景

胃がんは全世界部位別がん死亡の第二位を占め、毎年約100万人が新規に胃がんと診断され、約70万人が胃がんで死亡している状況にある。中でも日本は胃がん最多発国として知られ、毎年約5万人がこの悪性腫瘍で命を失っている。胃がんの制圧は人類、とりわけ日本国民にとって大きな福音であり、その克服に向けた研究の推進は社会的にも大きな意義を有している。

遺伝性胃がんなど一部の例外を除き、胃がん発症には *cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌の持続感染が決定的に重要な役割を担う。*cagA* 遺伝子産物である分子量130~145-KDaの CagA タンパク質は、菌が保有するミクロの注射針様装置 (IV型分泌機構) を介してピロリ菌体内から胃上皮細胞内に侵入する。細胞内に侵入した CagA は、その C 末領域に複数個存在する EPIYA モチーフが Src ファミリーキナーゼならびに c-Abl キナーゼによりチロシンリン酸化される。チロシンリン酸化された CagA はがんタンパク質として知られる SHP2 ホスファターゼ及び Src の抑制キナーゼとして知られる Csk と結合する能力を獲得し、複合体形成を介してこれら分子の触媒活性を活性化する。SHP2 には多彩な基質分子の存在が示されているが、最近、RNA polymerase II-associated factor (PAF) 複合体構成分子のひとつ parafibromin が SHP2 によりチロシン脱リン酸化されることが明らかにされた。脱リン酸化型 parafibromin は  $\beta$ -catenin と結合することにより転写コアクティベーターとして働き Wnt 標的遺伝子群の転写を誘導する。CagA の発がん標的と考えられる SHP の異常活性化は、細胞質内で Ras-MAP キナーゼ経路、核内で Wnt 経路という2つの主要な発がんシグナル経路を脱制御することにより細胞のがん化を促すと考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究は、ピロリ菌がんタンパク質 CagA が同時並行的に攪乱する細胞内シグナル伝達系の本態ならびにそのクロストーク機構を、分子間相互作用から遺伝子改変マウスに至る様々な階層研究を通して明らかにし、胃発がんを担う細胞内情報攪乱の全容を描出することを目的とした。得られた成果をもとに、人為的な介入・遮断が可能な胃発がんプロセスの Achilles 腱をあぶり出し、胃がんの革新的な予防・治療法開発に繋げる。

### 3. 研究の方法

(1) 細胞密度依存的な細胞質-核間移行を示す SHP2 の細胞内局在制御における Hippo シグナル経路の役割を、Hippo 経路を構成する分子の過剰発現実験、発現阻止実験により検証する。

(2) SHP2 チロシンホスファターゼの新規チロシン脱リン酸化基質として新たに同定した

PAF1 複合体構成分子の一つ parafibromin の発がんにおける役割を、Wnt シグナルを中心としたモルフォゲン (morphogen) シグナル制御の視点から、 $\beta$ -catenin との相互作用を担う分子基盤の生化学的解析ならびに parafibromin 遺伝子改変マウスの表現型解析等を通して明らかにする。

(3) ピロリ菌 CagA が構造模倣しその機能を障害・攪乱すると考えられるヒト EPIYA 含有タンパク質 Pragmin /Sgk223 の生理的機能ならびにがん化との関連を明らかにするため、EPIYA チロシンリン酸化特異的に Pragmin と結合するタンパク質を、一連の SHP2 含有タンパク質との共発現実験等により同定する。この総合作用が支配する細胞内シグナル経路の解析ならびにその破綻と発がんとの関連を検討する。

(4) CagA を脱リン酸化する宿主細胞由来ホスファターゼの同定は CagA の発がん活性抑制の観点からきわめて重要な意義を持つ。そこで、チロシン脱リン酸化酵素ライブラリー等を用いて、ピロリ菌 CagA を脱リン酸化/不活化する宿主細胞側チロシンホスファターゼの単離・同定を進める。

### 4. 研究成果

(1) ピロリ菌がんタンパク質 CagA の主要細胞内標的分子であるチロシンホスファターゼ SHP2 が、細胞密度に依存した細胞内局在変化を示すことを見出した。低密度下にある細胞では SHP2 は主に核内に分布する一方、高密度下に置かれた細胞内では SHP2 は細胞質に分布する。SHP2 の核内移行は RhoA を特異的に阻害することにより阻止される一方、非特異的なキナーゼインヒビターにより増強された。これらの結果から、SHP2 が示す密度依存的な細胞質-核間移行に、細胞密度を感知するがん抑制シグナル経路として知られる Hippo シグナル経路が関与している可能性が強く示唆された。とりわけ、SHP2 の細胞内分布は Hippo 経路のエフェクター分子である転写コアクティベーター TAZ/YAP の挙動とくわめて類似することから、SHP2 は TAZ/YAP と複合体を作ることによりその分布が制御されるとの仮説のもと、両者の分子間相互作用を検討した。その結果、SHP2 は C 末端領域に存在する proline-rich 配列を介して TAZ/YAP の WW ドメインと会合することが明らかになった。TAZ/YAP の発現を抑制することで SHP2 の核内移行は阻害される一方、SHP2 の発現抑制では TAZ/YAP の細胞質-核間移行に変化は認められなかった。このことから、複合体形成を介して TAZ/YAP が SHP の核内移行を担うと結論づけられた。Hippo シグナルの活性化により TAZ/YAP は細胞質内にとどめ置かれ、その結果 SHP2 も細胞質に停留することが明らかになった。Hippo シグナル依存的な細胞増殖の抑制には TAZ/YAP 依存的な転写の阻害に加えて、核内 SHP2 の機能に依存した Wnt 標的遺伝子の活性化阻止が関与する

可能性が示唆された。近年多くの注目を集めているがん抑制性のシグナル経路である Hippo 経路とピロリ菌がんタンパク質 CagA が、SHP2 チロシンホスファターゼを介して機能的にリンクすることが明らかにされたことは大きな成果であると考えられる。

(2)ピロリ菌がんタンパク質 CagA が脱制御する SHP2 のチロシン新規脱リン酸化基質として近年同定した核内 PAF 複合体構成分子の一つ parafibromin のチロシンリン酸化依存的な転写制御機構を検討した。Wnt 経路、Hedgehog 経路、Notch 経路等の進化的に保存された「形態形成シグナル経路」群は、多細胞生物の形成ならびに個体維持に必須の役割を担うことが知られるが、本研究を通して、Wnt 経路の転写共役因子である  $\beta$ -catenin と Hedgehog 経路の転写共役因子である GLI1 がチロシン脱リン酸化された parafibromin に競合的に結合することで、Wnt 標的遺伝子群あるいは Hedgehog 遺伝子群のどちらか一方が選択的に転写活性化されることを見出した。同時に、parafibromin は Notch 経路の転写共役因子である Notch 細胞内領域(NICD)と非競合的に結合し、安定的な  $\beta$ -catenin / NICD / parafibromin ヘテロ三量体を形成する結果、Wnt・Notch 両標的遺伝子の協調的な転写を促進することも明らかとなった。parafibromin はチロシンリン酸化-脱リン酸化依存的に複数の形態形成シグナルの入力を細胞内で統合し、適切な遺伝子発現へと変換する転写スキャフォールド(scaffold)として機能することが示された。

(3) CagA を脱リン酸化する宿主細胞由来ホスファターゼの同定は CagA の発がん活性抑制の観点からもきわめて重要な意義を持つ。しかしながら、CagA 脱リン酸化酵素に関する手掛かりは、その存在の有無を含め、これまで全く得られていなかった。本研究からまず、SHP2 ホモログである SHP1 もまた CagA と結合することが明らかとなった。しかしながら、CagA-SHP2 相互作用とは異なり、CagA-SHP1 相互作用は CagA のチロシンリン酸化を必要とせず、酵素-基質相互作用を反映している可能性が示唆された。そこで、*In vitro* ホスファターゼアッセイを行ったところ、SHP1 は CagA の EPIYA モチーフを特異的にチロシン脱リン酸化することが示され、さらに CagA との複合体形成により SHP1 の酵素活性が増強することが明らかとなった。一方、SHP2 には CagA を脱リン酸化する活性は認められなかった。さらに、CagA と SHP1 を共発現させた細胞では、CagA のチロシンリン酸化レベルが著しく低下するとともに、チロシンリン酸化依存的な CagA の発がん生物活性も著しく抑制された。以上の結果から、その存在が想定されていた CagA ホスファターゼの本態が SHP1 であることが明らかとなった。胃上皮細胞内における SHP1 と SHP2 の相対的な発現レベルがピロリ菌 CagA の発がん活性を規定していると考えられた。

(4) EPIYA モチーフはピロリ菌 CagA の発がん活性発揮に必要なチロシンリン酸化モチーフである。興味深いことに、ヒトを含む哺乳動物細胞プロテオーム内に EPIYA モチーフを含有するタンパク質は極めて少ない。そうした中で我々が見出した Pragmin は細胞内で実際にチロシンリン酸化を受けることが証明されている唯一のヒト細胞由来タンパク質である。本研究により、Pragmin が EPIYA チロシンリン酸化特異的に Csk と結合し、そのキナーゼ活性を増強することが明らかとなった。Pragmin 結合により活性化された Csk は、Pragmin の EPIYA モチーフをチロシンリン酸化する結果、細胞内では Csk 活性化の正のフィードバックループが形成される。Pragmin と Csk は細胞接着斑に共同存在することから、この正のフィードバック制御機構を介して細胞接着斑における Csk のキナーゼ活性は著しく増強し、その結果、細胞形態の変化が誘導されるとともに細胞運動能が亢進した。ピロリ菌 CagA はチロシンリン酸化 EPIYA モチーフを介して Csk と結合する能力を有することから、細胞内での Pragmin-Csk 相互作用を競合的に阻害することにより、細胞の浸潤さらには悪性化細胞の転移促進に関わる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計44件)

1 Shimoda A, Ueda K, Nishiumi S, Murata-Kamiya N, Mukai SA, Sawada S, Azuma T, Hatakeyama M, Akiyoshi K. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Sci Rep*, 6, 18346 (2016)

DOI: 10.1038/srep18346

2 Senda M, Hayashi T, Hatakeyama M, Takeuchi K, Sasaki A, Senda T. Use of multiple cryoprotectants to improve diffraction quality from protein crystals. *Crystal Growth Design*, 16, 1565-1571 (2016)

DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01692

3 Noda S, Takahashi A, Hayashi T, Tanuma S, Hatakeyama M. Determination of the catalytic activity of LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutants toward parafibromin, a bona fide SHP2 substrate involved in Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 469, 1133-1139 (2016)

DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.117

4 Lang B, Gorrell R, Tafreshi M, Hatakeyama M, Kwok T, Price J. The *Helicobacter pylori* cytotoxin CagA is essential for suppressing host heat shock

protein expression. Cell Stress Chaperones, 21, 1-11 (2016)  
DOI: 10.1007/s12192-016-0680-x

<sup>5</sup> Nagase L, Hayashi T, Senda T, Hatakeyama M. Dramatic increase in SHP2 binding activity of *Helicobacter pylori* CagA by EPIYA-C duplication: its implications in gastric carcinogenesis. Sci Rep, 5, 15749 (2015)  
DOI: 10.1038/srep15749

<sup>6</sup> Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Kanda H, Bingo A, Fujii Y, Maeda S, Koike K, Hatakeyama M. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. Sci Rep, 5, 10024 (2015)  
DOI: 10.1038/srep10024.

<sup>7</sup> Hashi K, Murata-Kamiya N, Varon C, Mégraud F, Dominguez-Bell MG, Hatakeyama M. A natural variant of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein that lost the ability to interact with PAR1. Cancer Sci, 105, 245-251 (2014)  
DOI: 10.1111/cas.12342.

<sup>8</sup> Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. Cell Host Microbe, 15, 306-316 (2014)  
DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008.

<sup>9</sup> Bessède E, Staedel C, Acuña Amador LA, Nguyen PH, Chambonnier L, Hatakeyama M., Belleannée G, Mégraud F, Varon C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. Oncogene, 33, 4123-4131 (2014)  
DOI: 10.1038/ncr.2013.380.

<sup>10</sup> Hashi K, Murata-Kamiya N, Varon C, Mégraud F, Dominguez-Bello M G, Hatakeyama M. A natural variant of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein that lost the ability to interact with PAR1. Cancer Sci, 105, 245-251 (2014)  
DOI: 10.1111/cas.12342.

<sup>11</sup> Yamahashi Y, Hatakeyama M. PAR1b takes the stage in the morphogenetic and motogenetic activity of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. Cell Adh Migr, 7, 11-17 (2013)  
DOI: 10.4161/cam.21936.

<sup>12</sup> Hayashi T, Morohashi H, Hatakeyama M. Bacterial EPIYA effectors - Where do they

come from? What are they? Where are they going? Cell Microbiol, 15,377-385 (2013)  
DOI: 10.1111/cmi.12040.

<sup>13</sup> Tsutsumi R, Masoudi M, Takahashi A, Fujii Y, Hayashi T, Kikuchi I, Satou Y, Taira M, Hatakeyama M. YAP and TAZ, Hippo signaling targets, act as a rheostat for nuclear SHP2 function. Dev Cell, 26, 658-665 (2013)  
DOI: 10.1016/j.devcel.2013.08.013.

<sup>14</sup> Miura K, Wakayama Y, Tanino M, Orba Y, Sawa H, Hatakeyama M., Tanaka S, Sabe H, Mochizuki N. Involvement of EphA2-mediated tyrosine phosphorylation of Shp2 in Shp2-regulated activation of extracellular signal-regulated kinase. Oncogene, 32, 5292-5301 (2013)  
DOI: 10.1038/ncr.2012.571.

〔学会発表〕(計98件)

<sup>1</sup> 畠山 昌則、ピロリ菌 CagA の発がん活性を規定する SHP2 結合能の非線形的変動、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同年会・シンポジウム、2015 年 12 月 4 日、神戸ポートピアホテル、神戸

<sup>2</sup> 畠山 昌則、*Helicobacter pylori* CagA oncoprotein and gastric cancer. The 20th Korea-Japan Cancer Workshop. 2015 年 12 月 1 日、Royal Park Hotel The Shiodome, Tokyo

<sup>3</sup> 畠山 昌則、Role of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in determining gastric cancer risk. 2015 International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction.招待講演、2015 年 11 月 15 日、National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

<sup>4</sup> 畠山 昌則、Structural determinant for the oncogenic potential of the *Helicobacter pylori* CagA protein. The 2015 Cold Spring Harbor Asia Conference on Bacterial Infection and Host Defense. 招待講演、2015 年 11 月 5 日、CSHA Conference Centre, Jangsu, China

<sup>5</sup> 畠山 昌則、The stomach microbiota and gastric cancer. 第 74 回日本癌学会学術総会・シンポジウム、2015 年 10 月 9 日、名古屋国際会議場、名古屋

<sup>6</sup> 畠山 昌則、Function and regulation of the *H. pylori* CagA oncoprotein.16th FASEB Conference on Gastrointestinal Tract. 2015 年 8 月 5 日、Steamboat Springs, Colorado, USA

7 畠山 昌則、ヘリコバクター・ピロリ菌による発がん機構、第 26 回がん・エピゲノム研究会・招待講演、2015 年 07 月 29 日、東北大学医学部良陵会館記念ホール、仙台

8 畠山 昌則、ヘリコバクター・ピロリがんタンパク質 CagA と胃がん、第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会・教育講演、2015 年 7 月 18 日、札幌市教育文化会館、札幌

9 畠山 昌則、ピロリ菌がんタンパク質 CagA の機能とその制御、第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会・特別講演、2015 年 6 月 26 日、神戸ポートピアホテル、神戸

10 畠山 昌則、ヘリコバクター・ピロリ病原因子 CagA の構造・機能とその制御、第 43 回日本潰瘍学会・OIST 合同シンポジウム、2015 年 6 月 19 日、沖縄科学技術大学院大学、沖縄

11 畠山 昌則、ピロリ菌癌タンパク質 CagA と炎症発癌、日本プロバティクス学会/シンポジウム 2015・招待講演、2015 年 05 月 22 日、三井プラザホール (霞ヶ関ビル)、東京

12 畠山 昌則、*Helicobacter pylori* and gastric cancer. Academia Sinica Conference of Frontiers in Biological Chemistry. 招待講演、2015 年 4 月 18 日、Institute of Biological Chemistry Academia Sinica, Tainan, Taiwan

13 畠山 昌則、Linking inflammation and carcinogenesis by *Helicobacter pylori* CagA, Seoul National University Cancer Research Institute Cancer Symposium 2015、2015 年 4 月 3 日、Hwasun Kumho Resort, Korea

14 畠山 昌則、ピロリ菌がんタンパク質 CagA と細菌 EPIYA エフェクターファミリー、大阪大学微生物研究所アドバンスセミナー、招待講演、2015 年 1 月 23 日、大阪大学微生物病研究所、吹田、大阪

15 畠山 昌則、Role of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis. VI Simposio Internacional *Helicobacter pylori*: Historia naturale implicaciones en la salud humana. 2014 年 12 月 5 日、Instituto de Investigaciones en Salud, INISA, Universidad de Costa Rica, San Jose, Costa Rica

16 畠山 昌則、ピロリ菌感染による胃上皮細胞リプログラミングと発がん、第 37 回日本分子生物学会・ワークショップ、2014 年 11 月 25 日、パシフィコ横浜、神奈川

17 畠山 昌則、Protein tyrosine phosphatase

SHP1 negatively regulates the oncogenic action of the *Helicobacter pylori* CagA protein. 第 4 回日仏がんワークショップ、2014 年 11 月 20 日、関西セミナーハウス、京都

18 畠山 昌則、胃がん発症におけるピロリ菌がんタンパク質 CagA の役割、第 5 回 癌と炎症と抗酸化研究会・招待講演、2014 年 11 月 15 日 別府コンベンションセンター、大分

19 畠山 昌則、Opposing roles for SHP1 and SHP2 phosphatases in the oncogenic action of *Helicobacter pylori* CagA protein. 第 11 回日本プロテインホスファターゼ国際カンファレンス、2014 年 11 月 13 日、良陵会館、東北大学、仙台

20 畠山 昌則、Structure and function of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. The Saban Research Institute at Children's Hospital Los Angeles. 招待講演、2014 年 11 月 5 日、The Saban Research Building Auditorium, Los Angeles, USA

21 畠山 昌則、Instigation of carcinogenesis by mutual reinforcement of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein and inflammation. 5th Asian Pacific Topic Conference (APTC 2014) JSGE- APAGE Joint Conference、2014 年 10 月 22 日、神戸ポートピアホテル、神戸

22 畠山 昌則、胃がん発症におけるピロリ菌がんタンパク質 CagA のリン酸化依存的活性化、第 87 回日本生化学会大会・シンポジウム、2014 年 10 月 18 日、国立京都国際会館、京都

23 畠山 昌則、ピロリ菌がんタンパク質 CagA と炎症による発がんスパイラルの形成、第 73 回癌学会学術総会・シンポジウム、2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜、横浜

24 畠山 昌則、Functional collaboration between *H. pylori* CagA oncoprotein and inflammation. European Helicobacter Study Group 27th International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer、2014 年 09 月 12 日 Sacred Heart catholic University, Rome, Italy

25 畠山 昌則、ピロリ菌による上皮極性破壊と胃発がん、千里ライフサイエンスセミナー、2014 年 7 月 28 日、千里ライフサイエンスセンター、豊中、大阪

26 畠山 昌則、ピロリ菌感染と炎症・発がん、第 38 回 阿蘇シンポジウム、2014 年 7 月 26 日、阿蘇リゾートグランドヴィリオホテル、

熊本

27 畠山 昌則、Enhanced carcinogenesis by mutual reinforcement between *Helicobacter pylori* CagA and inflammation. Singapore Gastric Cancer Consortium 7th Annual Scientific Meeting. 招待講演、2014年07月24日、National University Health System, Singapore, Singapore

28 畠山 昌則、ピロリ菌による胃がん発症の分子機構、第24回国立感染症研究所シンポジウム、2014年5月21日、国立感染症研究所、東京

29 畠山 昌則、Role of *Helicobacter pylori* CagA in inflammation and carcinogenesis. American Association for Cancer Research (AACR)- Japanese Cancer Association (JCA) Joint Symposium at the 105th AACR Annual Meeting of AACR (AACR 2014): Inflammation in Gastric Cancer, 2014年4月8日、San Diego Convention Center, San Diego, USA

30 畠山 昌則、ピロリ菌エフェクターによる細胞がん化機構、第87回日本細菌学会総会ワークショップ、2014年3月26日、タワーホール船堀、東京

31 畠山 昌則、Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. Seminar at the Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica. 招待講演、2014年03月10日、Institute of Biological Chemistry Academia Sinica, Taipei, Taiwan

32 畠山 昌則、胃発がんにおけるピロリ菌がんタンパク質 CagA の役割、愛媛大学プロテオサイエンスセンター 第1回学術シンポジウム、2014年3月1日、愛媛大学南加記念ホール、松山

33 畠山 昌則、Role of *Helicobacter pylori* CagA in Gastric Carcinogenesis. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference. 2013年12月16日、東京ベイ舞浜ホテル クラブリゾート、舞浜

34 畠山 昌則、Mechanisms determining subcellular localization of the oncogenic protein tyrosine phosphatase SHP2. The 3rd French-Japanese Cancer Meeting. 2013年11月22日、Hotel Mercure Toulouse Compans, Toulouse, France

35 畠山 昌則、ヘリコバクター・ピロリ菌による胃がん発症機構、第61回日本ウイルス学会学術集会・特別講演、2013年11月10日、神戸国際会議場、神戸

36 畠山 昌則、Function and regulation of SHP2 phosphatase, a cellular target of *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA. 第72回日本癌学会学術総会・シンポジウム、2013年10月4日、パシフィコ横浜、横浜

37 畠山 昌則、*Helicobacter pylori* CagA directs gastric intestinal metaplasia by inducing stemness-related reprogramming factors. 26th European Helicobacter study group International Workshop. 招待講演、2013年09月13日、University Autonoma de Madrid, Madrid, Spain

38 畠山 昌則、*Helicobacter pylori* and gastric cancer: recent development. 6th Annual Scientific Meeting of Singapore Gastric Cancer Consortium. 招待講演、2013年7月25日、NUHS Tower Block Auditorium, Singapore, Singapore

39 畠山 昌則、Structure and function of the *H. pylori* CagA oncoprotein. 40th Institute of Medical Science, The University of Tokyo (IMSUT) Commemorative Symposium. 2013年5月31日、東京大学医科学研究所、東京

40 畠山 昌則、ピロリ菌癌タンパク質 CagA の構造と機能、第44回広島消化管研究会・招待講演、2013年5月14日、ホテルグランヴィア広島、広島

41 畠山 昌則、発がん性足場タンパク質としてのピロリ菌 CagA の機能と構造、第50回日本臨床医学会学術集会・シンポジウム、2013年4月12日、東京国際フォーラム、東京

〔産業財産権〕  
出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

畠山 昌則 (HATAKEYAMA Masanori)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：40189551