

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15273

研究課題名(和文)ヘリコバクター・ピロリ菌による心血管病変発症機構

研究課題名(英文)Induction of cardiovascular lesions by Helicobacter 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) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年の疫学研究から発がん性病原タンパクCagを産生するヘリコバクター・ピロリ菌感染と狭心症・心筋梗塞などの心血管病変との関連が示唆されている。我々は、ピロリ菌により胃上皮細胞内に注入されたCagAがエクソソームの構成成分として全身循環系に移行することを見出した。本研究ではピロリ菌CagAが血管内皮細胞にEMT様の形態変化と運動性亢進を引き起こすことを明らかにした。さらに、CagAを消化管上皮ならびに血管内皮特異的に発現する遺伝子改変マウスを作成し、CagAによる心血管病変発症を検証するためのマウスモデル系樹立に成功した。

研究成果の概要(英文)：Recent epidemiological studies suggest the relationship between cardiovascular diseases such as angina pectoris and myocardial infarction and chronic infection with H. pylori producing the oncogenic effector protein CagA. Following injection into gastric epithelial cells, a fraction of CagA proteins are incorporated into exosomes, which are secreted from the epithelial cells into the general circulation. This suggests that CagA reaches vascular endothelial cells via exosomes. We found in this work that, in vascular endothelial cells, CagA induces EMT-like morphological transformation and elevated cell motility in its tyrosine phosphorylation-dependent manner. We also succeeded in establishing genetically engineered mice that specifically express CagA in vascular endothelial cells or gastrointestinal cells, which provide an excellent in vivo model system in investigating the role of H. pylori CagA in cardiovascular lesions.

研究分野：感染腫瘍学、分子腫瘍学

キーワード：毒素・エフェクター ピロリ菌 CagA エクソソーム

1. 研究開始当初の背景

ヘリコバクター・ピロリ菌はヒト胃粘膜に感染する微好気性グラム陰性桿菌であり、全世界人口の約半数、我が国では5000万人-6000万人がピロリ菌保菌者と推察されている。ピロリ菌は胃炎ならびに消化性潰瘍の原因となるばかりでなく、ヒト胃癌発症の最大のリスク因子である。ピロリ菌には *cagA* 遺伝子を保有する菌株 (*cagA* 陽性株) と保有しない菌株 (*cagA* 陰性株) が存在するが、潰瘍や胃癌に関わるのは専ら *cagA* 陽性株である。*cagA* によりコードされる CagA タンパク質はピロリ菌が保有するミクロの注射針 (IV 型分泌機構) を介して胃上皮細胞内に直接注入される。胃細胞内に侵入した CagA は発がん性チロシンホスファターゼ SHP2 や極性制御キナーゼ PAR1 と結合し、胃癌発症につながる胃上皮細胞の機能障害を引き起こすと考えられている。

これまでの多くの疫学調査研究から、*cagA* 陽性ピロリ菌感染と狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞、さらには妊娠中毒症といった血管病変を基盤とした胃外病変との関連が指摘されている。ピロリ菌感染と胃外病変をつなぐ病因・病態に関しては、菌が保有する抗原との交差反応による自己免疫学的な機構が提唱されているものの具体的な検証は進んでおらず、胃粘膜に限局して感染するピロリ菌が胃以外の遠隔臓器に病変を惹起する具体的な分子機構は不明のままである。

我々は最近、ピロリ菌 CagA が打ち込まれた胃上皮細胞から CagA を含有するエクソソームが分泌されることを発見した。エクソソームは脂質二重層で被われた直径 30nm ~ 100nm 程度の分泌小胞であり、内包されるタンパク質や RNA が細胞間の情報伝達に関わることが示唆されている。我々はさらに、*cagA* 陽性ピロリ菌感染者の循環血流中に存在するエクソソーム内に CagA タンパク質が検出されることを見出した。この発見は、ピロリ菌 CagA がエクソソーム等を介して胃粘膜から遠隔臓器・組織に送達されることを示している。

2. 研究の目的

本研究はピロリ菌病原因子 CagA が消化管以外の臓器・組織、とりわけ心循環系に与える影響を明らかにすることを目的とした。本研究はピロリ菌の局所感染が遠隔臓器あるいは全身性病変発症を誘発する機構解明を目指すものであり、既存の微生物学・感染症学で語られる病因・病態論の枠を超えた疾患発症の新たなパラダイムを提供するものである。本研究を通して、ピロリ菌感染に限らず、局所細菌感染症、局所ウイルス感染症、さらには正常細胞叢 (マイクロバイオータ) を構成する微生物種の変容が

遠隔組織・臓器に病変を引き起こす機構の解明につながる。虚血性心疾患は三大成人病のひとつであり、その病因にピロリ菌由来 CagA エクソソームの関与が明確になった場合、狭心症や心筋梗塞の概念ならびに診断・治療に新たなパラダイムが加わることが期待される。

3. 研究の方法

本研究の目的を達成するため、1) 血管内皮由来培養細胞にピロリ菌 CagA を異所性発現させる系を樹立し、CagA が血管内皮細胞の機能に与える影響を検討する、2) 組み換え型 CagA タンパク質を封入した人工エクソソームを作成し、マウス循環系への投与系を樹立する、3) 消化管粘膜特異的に CagA を発現するトランスジェニックマウスを作成し、消化管細胞由来の CagA 含有エクソソームが全身循環系を介して遠隔臓器病変を引き起こす機構を探る *in vivo* モデル系を樹立する、4) 血管内皮細胞特異的に CagA を発現するトランスジェニックマウスを作成し、血管壁に CagA 発現が及ぼす影響を直接評価する *in vivo* モデルを樹立する。

胃粘膜特異的にピロリ菌 CagA を誘導発現する遺伝子改変マウス作成のため、CMV 初期エンハンサー / *chicken β-actin (CAG)* プロモーターと *cagA* 遺伝子の間に loxP-STOP-loxP (Floxed STOP) 配列を挿入した *cagA* 遺伝子発現ユニットを構築した。この発現ユニットを C57BL/6 由来受精卵にマイクロインジェクションし、Cre リコンビナーゼ依存的に *cagA* 遺伝子発現を可能にする遺伝子発現ユニットを *Rosa26* 座に挿入したノックインマウス (*R26^{LSL-cagA}* マウス) トランスジェニックマウス (CagA Tg マウス) を樹立する。この Tg マウスにおいて消化管粘膜特異的に Floxed STOP を除去するため、*villin* 遺伝子プロモーターの下流に Cre リコンビナーゼ遺伝子を接続した発現ユニットを保有する *villin* Cre マウスとの交配を行い、両発現ユニットを保有するコンパウンド F1 マウスを樹立する。同様に、血管内皮細胞選択的に CagA を発現させるべく、CagA Tg マウスと *Cdh5 (VE-cadherin)* 遺伝子プロモーター / Cre トランスジェニックマウス (*Cdh5-Cre* マウス) を交配する。得られた F1 マウスの尾端片からゲノム DNA を精製し、*cagA* 遺伝子および Cre 遺伝子断片を特異的に増幅するプライマーセットを用いて PCR を行うことでマウスの遺伝子型を判定する。各臓器・組織における *cagA*/CagA 発現は、RT-PCR により mRNA レベルで、また CagA タンパク質の C 末端にタグした Flag epitope に対する免疫組織化学染色により確認する。

4. 研究成果と考察

(1) HUVEC 培養細胞を用いた血管内皮細胞に

おける CagA 生物活性の解析

pBI-CMV3 ベクターに野生型 *cagA* 遺伝子を挿入し、IRES 依存的に野生型 CagA (CagA-WT)と蛍光タンパク質 (ZsGreen)を同時発現するベクターを作製した。この *cagA* 発現ベクターをヒト胃上皮由来 (AGS) 細胞に導入し、CagA の発現ならびに生物活性(細胞形態変化)をイムノプロット解析および顕微鏡観察により確認した。CagA 発現ベクターを導入した細胞では、CagA のチロシンリン酸化に依存した伸長を伴う細胞形態変化が誘導された。

電気穿孔法を用いて *cagA* 発現ベクターをヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC 細胞)に導入した。CagA の発現およびチロシンリン酸化をイムノプロットで解析した。CagA 発現時に見られる生物活性(細胞形態変化など)を顕微鏡などを用いて解析し、細胞運動性ならびに細胞質の伸長に伴う形態学的変化の誘導を確認した。

リン酸化部位をフェニルアラニン残基に置換したチロシンリン酸化耐性型 CagA (CagA-PR)を発現するベクターを同様に作製した。HUVEC 細胞に CagA-PR を発現させ、CagA-WT 発現時に観察される表現型が CagA-PR 発現時においても誘導されるか否かを検討したところ、上述の形態・運動変化はどちらも CagA のチロシンリン酸化に依存することが明らかとなった。

HUVEC 細胞で観察された CagA 生物活性(細胞形態変化など)の発現に CagA のチロシンリン酸化が不可欠であることから、血管内皮細胞に侵入した CagA が標的とするエフェクター分子/細胞内シグナル伝達経路の同定を行う。特に、動脈硬化発症への関与が示唆されている (Endothelial-Mesenchymal Transition) 誘導を CagA が促進する可能性を検証する。

(2) CagA 含有リポソームの作製とマウスへの投与実験

すでに樹立している大腸菌における CagA タンパク質の大量発現ならびに高度精製系を (Nagase et al. Sci Rep, 2015)を用い、この組換え CagA を exosome 様のサイズを持つリポソームに封入することに成功した。今後、CagA 含有リポソームを正常マウス、ApoE 欠損マウスに持続投与し、リポソームの循環動態ならびに血管壁への付着、CagA の血管内皮細胞への移行、血管病変の出現/動脈硬化の増悪の有無、等を経時的に検討する予定である。また、CagA は宿主細胞内でチロシンリン酸化されることによりその病原生物(発がん)活性が増強することから、チロシンリン酸化 CagA を封入したリポソームも作製し、上述と同様のマウス投与実験を並行して行う。

(3) 消化管上皮ならびに血管内皮細胞特異的にピロリ菌 CagA を発現するマウスの作製とその表現型解析

Cre リコンビナーゼ依存的に *cagA* 遺伝子発現を可能にする遺伝子発現ユニットを *Rosa26* 座に挿入したノックインマウス (*R26^{LSL-cagA}* マウス)の作成に成功し、消化管上皮特異的に Cre リコンビナーゼを発現する *villin* 遺伝子プロモーター/Cre トランスジェニックマウス (*villin-Cre* マウス)との交配により、仔マウスを得た。同様に、CagA Tg マウスを *Cdh5* 遺伝子プロモーター/Cre マウス (*Cdh5-Cre* マウス)を交配した。得られた仔マウスの尾端片からゲノム DNA を精製し、*cagA* 遺伝子および *Cre* 遺伝子断片を特異的に増幅するプライマーセットを用いて PCR を行い、仔マウスの遺伝子型を判定した。結果、組織・臓器特異的に CagA を発現することが期待される *R26^{LSL-cagA}; villin-Cre* コンパウンドマウス(消化管上皮特異的)ならびに *R26^{LSL-cagA}; Cdh5-Cre* コンパウンドマウス(血管内皮特異的)を得ることに成功した。

R26^{LSL-cagA}; Cdh5-Cre マウスが樹立できたことから、胎生期における血管内皮細胞での構成的な CagA 発現は致死性の発生異常を起こさないことが明らかとなった。今後、*R26^{LSL-cagA}; villin-Cre* コンパウンドマウスならびに *R26^{LSL-cagA}; Cdh5-Cre* マウスの成体における CagA 発現に依存した血管病変発症の有無を継続的に観察する。生後 16 週齢の時点で、*R26^{LSL-cagA}; Cdh5-Cre* マウスは CagA を発現しない同腹仔コントロールと比べ、体重および外見上の差異は認められていない。また、*R26^{LSL-cagA}; Cdh5-Cre* マウスの灌流固定組織標本を作製し、抗 CagA 抗体または抗 FLAG タグ抗体を用いた免疫組織化学染色により血管内皮細胞における CagA の発現を検出するとともに、個体からの継続的な組織サンプリングを通して血管病変出現の有無を病理組織学的解析を通して詳細に検討する今後必要に応じ、高脂肪食投与あるいは *R26^{LSL-cagA}; Cdh5-Cre* マウスと apoE 欠損マウスなど動脈硬化促進モデルマウスの交配で得られるコンパウンドマウスを作成し、同様の解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 17 件)

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*, 査読有, 1 巻, 2018, 1-15.

DOI:10.1016/j.isci.2018.03.023

Shiroki, T., Yokoyama, M., Tanuma, N., Maejima, R., Tamai, K., Yamaguchi, K., Oikawa, T., Noguchi, T., Miura, K.,

- Fujiya, T., Shima, H., Sato, I., Kamiya, N., Hatakeyama, M., Iijima, K., Shimosegawa, T. and Satoh, K. The enhanced expression of PKM2 is involved in the gastric cancer development via regulating cancer specific metabolism. *Cancer Sci.*, 査読有, 108 巻, 2017, 931-940.
DOI: 10.1111/cas.13211
- Hatakeyama, M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 査読有, 93 巻, 2017, 196-219.
DOI: 10.2183/pjab.93.013
- Hatakeyama, M. A sour relationship between BabA and Lewis b, Cell Host Microbe, 査読有, 21 巻, 2017, 318-320.
DOI: 10.1016/j.chom.2017.02.014
- Nishikawa, H. and Hatakeyama, M. Sequence polymorphisms and structural disorder in determining pathobiological performance of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Toxins*, 査読有, 9 巻, 2017, 136.
DOI: 10.3390/toxins9040136
- Hayashi, H., 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.*, 査読有, 20 巻, 2017, 2876-2890.
DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.080
- 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.*, 査読有, 6 巻, 2016, 18346.
DOI: 10.1038/srep18346
- Noda, S., Takahashi, A., Hayashi, T., Tanuma, S. and 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*, 査読有, 469 巻, 2016, 1133-1139.
DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.117
- 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.*, 査読有, 1 巻, 2016, 16026.
DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.26
- Senda, M., Hayashi, T., Hatakeyama, M., Takeuchi, K., Sasaki, A. and Senda, T. Use of multiple cryoprotectants to improve diffraction quality from protein crystals. *Cryst. Growth Desm.*, 査読有, 16 巻, 2016, 1565-1571.
DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01692
- Kameoka, S., Kameyama, T., Hayashi, T., Sato, S., Ohnishi, N., Hayashi, T., Murata-Kamiya, N., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Takaoka, A., *Helicobacter pylori* induces IL-1 protein through the inflammasome activation in differentiated macrophagic cells. *Biomed. Res.*, 査読有, 37 巻, 2016, 21-27.
DOI: 10.2220/biomedres.37.21
- Senda, Y., Murata-Kamiya, N. and Hatakeyama, M. Csk-mediated EPIYA phosphorylation of Pragmin creates a feed-forward Csk activation loop that promotes cell motility. *Cancer Sci.*, 査読有, 107 巻, 2016, 972-980.
DOI: 10.1111/cas.12962
- 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.*, 査読有, 6 巻, 2016, 30031.
DOI: 10.1038/srep30031
- Kikuchi, I., Takahashi-Kanemitsu, A., Sakiyama, N., Tang, C., Tang, P.J., 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.*, 査読有, 7 巻, 2016, 12887.
DOI: 10.1038/ncomms12887
- Nakano, M., Yahiro, K., Yamazaki, E., Kurazono, H., Akada, J.K., Yamaoka, Y., Niidome, T., Hatakeyama, M., Suzuki, H., Yamamoto, T. Moss, J. and Hirayama, T. *Helicobacter pylori* VacA, acting through receptor tyrosine phosphatases crucial for CagA phosphorylation in human duodenal carcinoma cell line AZ-521. *Dis. Model Mech.*, 査読有, 9 巻, 2016, 1473-1481.

DOI : 10.1242/dmm.025361
Lang, B., Gorrell, R., Tafreshi, M.,
Hatakeyama, M., Kwok, T. and Price, J.
The *Helicobacter pylori* cytotoxin
CagA is essential for suppressing
host heatshock protein expression.
Cell Stress Chaperones, 査読有, 21
巻, 2016, 523-533.
DOI : 10.1007/s12192-016-0680-x
Roy, R.K., Hoppe, M.M., Sharma, N.,
Srivastava, S., Tan, K.T., Yang, H.,
Voon, D.C., Pang, B., The, M.,
Murata-Kamiya, N., Hatakeyama, M.,
Samanta, A., Chang, Y.T., Ito, Y., Ho,
K.Y., Tan, P., Soong, R., Koeffler,
P.H., Yeoh, K.G. and Jeyasekharan,
A.D. CEACAM6 is upregulated by
Helicobacter pylori CagA and is a
biomarker for early gastric cancer.
Oncotarget, 査読有, 7 巻, 2016,
55290-55301.
DOI: 10.18632/oncotarget.10528

[学会発表](計 33 件)

畠山 昌則, Wnt, Hedgehog, Notch シグ
ナルを細胞内で統合制御する機構、北海
道大学遺伝子病制御研究所セミナー、
2017 年

Hatakeyama, M. Collaboration between
Helicobacter pylori CagA and
Epstein-Barr virus in gastric
carcinogenesis. 19th International
Conference on Emerging Infectious
Diseases in the Pacific Rim. 2017

畠山 昌則, Role of the *Helicobacter*
pylori CagA oncoprotein in gastric
carcinogenesis. 第 8 9 回日本胃癌学
会総会、2017 年

Hatakeyama, M. Synergy between EBV &
H. pylori. EHMSG 2017 XXXth
International Workshop on
Helicobacter and Microbiota in
inflammation and Cancer, 2017

鈴木 喜大、林 剛瑠、千田 美紀、長瀬 里
沙、畠山 昌則、千田 俊哉、ピロリ菌
CagA EPIYA セグメントと複合体を形成
した SHP2 の SAXS 解析、2016 年度量子
ビームサイエンスフェスタ、エポカル
つくば(茨城)、2017

長瀬 里沙、千田 美紀、鈴木 喜大、林 剛
瑠、畠山 昌則、千田 俊哉、ピロリ菌
発がんタンパク質 CagA-宿主細胞内標
的分子複合体の構造解析に向けた試験
管内再構成系の確立、第 17 回日本蛋白
質科学会年会、仙台、2017

Senda, M., Hayashi, T., Suzuki, N.,
Nagase, L., Hatakeyama, M., Senda, T.,
Molecular mechanism of SHP2
activation by CagA from *Helicobacter*
pylori. Structural Biology 2017, 2017

Hayashi, T., Senda, M., Suzuki, N.,
Inoue, K., Nagase, L., Nishikawa, H.,
Senda, T., Hatakeyama, M. Structural
insights into the mechanism
underlying activation of SHP2 by the
Helicobacter pylori CagA oncoprotein.
Europhosphatase 2017, 2017

Senda, M., Hayashi, T., Hatakeyama,
M., Senda, T. Anaerobic
crystallization for protein
crystallography, American
Crystallographic Association (ACA),
2017

Hatakeyama, M. Molecular
polymorphism determining oncogenic
performance of *Helicobacter pylori*
CagA. The 76th Annual Meeting of the
Japanese Cancer Association. 2017

Hashi, K., Hatakeyama, M. Evaluation
of the virulence of CagA-positive
Helicobacter pylori with mouse
embryonic stem cell-derived gastric
organoids. The 76th Annual Meeting of
the Japanese Cancer Association, 2017

Lu, M., Takahashi, A., Taira, M.,
Hatakeyama, M. Investigation of
intracellular signaling pathways
targeted by the *H. pylori* CagA
oncoprotein using *Xenopus* genetics.
The 76th Annual Meeting of the
Japanese Cancer Association, 2017

Ben, C., Takahashi, A., Hatakeyama, M.
Molecular mechanisms underpinning
differential biological activities
of alternatively spliced human YAP
isoforms. The 76th Annual Meeting of
the Japanese Cancer Association. 2017
Hatakeyama, M. Geographically
distinct *Helicobacter pylori* CagA
oncoprotein exploit differential
mechanisms for SHP2 binding and
activation. The 3rd Japan-Taiwan
Bilateral Conference on Protein
Phosphatase. 2017

畠山 昌則、胃癌の病態解明から新しい
治療へ、第 108 回日本消化器病学会中
国支部例会、2017 年

Hatakeyama, M. *Helicobacter Pylori* in
gastric cancer, Seoul International
Gastric Forum 2017, 2017

畠山 昌則、ピロリ菌がんタンパク質
CagA ~ 「胃がん」から「全身病へ」 ~、
島根大学医学部セミナー、2016 年

畠山 昌則、ピロリ菌がんタンパク質 CagA
による胃はつがん機構、第 2 7 回三河感
染・免疫研究会、2016 年

Hatakeyama, M. Oncogenic
collaboration between *Helicobacter*
pylori and Epstein-Barr virus in
gastric carcinogenesis. Singapore

- Gastric Cancer Consortium 9th Annual Scientific Meeting, 2016
- 20 Hatakeyama, M. Collaboration between *Helicobacter pylori* CagA and EBV in gastric carcinogenesis, XXIXth International Workshop on the European *Helicobacter* & Microbiota in Inflammation and Cancer, 2016
- 21 Hatakeyama, M. SHP1 links *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus in gastric carcinogenesis, The 15th Awaji International forum of Infection and Immunity, 2016
- 22 畠山 昌則, SHP1 ホスファターゼを介した *ピロリ菌* CagA の発がん抑制活性と EB ウイルスによるその解除、第 8 9 回日本生化学会大会シンポジウム、2016 年
- 23 鈴木 喜大、林 剛瑠、千田 美紀、長瀬 里沙、畠山 昌則、千田 俊哉、*ピロリ菌* CagA EPIYA 領域と複合体を形成した SHP2 の溶液構造解析、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年
- 24 長瀬 里沙、林 剛瑠、千田 俊哉、畠山 昌則、EPIYA-C セグメントの重複が規定する *ピロリ菌* CagA タンパク質の胃発がんリスク、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年
- 25 Hatakeyama, M. Inactivation of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein: a potential strategy for prevention of gastric cancer, The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016
- 26 Hayashi, T., Senda, M., Senda, T., Hatakeyama, M., Structural insights into the mechanism underlying activation of SHP2 by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein, The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016
- 27 Kikuchi, I., Takahashi, A., Hatakeyama, M. Tyrosine phosphorylation-dependent transcriptional scaffold function of parafibromin. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016
- 28 Ohki, T., Hatakeyama, M. Loss of CD44 activates the pro-oncogenic transcriptional coactivator YAP through mislocalization of Merlin. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016
- 29 Senda, Y., Kamiya, N., Hatakeyama, M. Pragmin-Csk interaction creates a positive regulatory loop of Csk activation that regulates cell motility. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016
- 30 Noda, S., Takahashi, A., Hayashi, T., Hatakeyama, M. Investigation of the catalytic activity of LEOPARD

syndrome-derived mutants of the SHP2 phosphatase toward parafibromin. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016

- 31 畠山 昌則、*ピロリ菌*による胃発がん機構とその予防的介入、翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成第 7 回シンポジウム、2016 年
- 33 Hatakeyama, M. Parafibromin, a substrate of SHP2 is a transcriptional platform that integrates morphogen signaling pathways. 12th International Conference on Protein Phosphatase, 2016
- 33 畠山 昌則、*ピロリ菌*感染を基盤とする胃癌発症機構、日本消化器病学会関東支部第 3 4 2 回例会、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔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