

平成22年 6月 4日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17013001
 研究課題名（和文）ヘリコバクター・ピロリ感染を基盤とする胃癌発症機構とその制御

研究課題名（英文）Mechanism and regulation of gastric carcinogenesis caused by *Helicobacter pylori* infection

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

研究成果の概要（和文）：ヘリコバクター・ピロリはIV型分泌機構を介して病原タンパク質 CagA を胃上皮細胞内に注入する。本研究では、胃上皮細胞内に侵入したピロリ菌 CagA が、SHP-2 がんタンパク質ならびに細胞極性レギュレーターPAR1/MARK を脱制御することにより細胞を悪性化させることを明らかにした。さらに、ピロリ菌 *cagA* 遺伝子をゲノムに組み込んだ遺伝子改変マウスを用い、ピロリ菌 CagA が初の細菌がんタンパク質であることを他に先駆けて証明した。さらに、CagA の分子多型と発がん活性の連関を試験管内ならびに個体レベルで明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We identified that, upon delivery into host gastric epithelial cells, *Helicobacter pylori* virulence factor CagA binds to a human oncoprotein SHP-2 phosphatase and PAR1/MARK cell polarity regulator to perturb their activities, thereby causing cellular dysfunction that lead to malignant transformation. We also generated transgenic mice that express the *H. pylori cagA* gene and confirmed that CagA is the first bacterium-derived oncoprotein. Furthermore, we delineated the relationship between the structural polymorphism and the degree of oncogenic potential of CagA.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	36,000,000	0	36,000,000
2006年度	26,000,000	0	26,000,000
2007年度	26,000,000	0	26,000,000
2008年度	42,200,000	0	42,200,000
2009年度	32,200,000	0	32,200,000
総計	162,400,000	0	162,400,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・発がん

キーワード：ヘリコバクター・ピロリ、CagA、トランスジェニックマウス、胃癌、血液がん

1. 研究開始当初の背景

本研究は、2004年度までの研究成果を基盤として、ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）-胃上皮細胞相互作用が引き起こす細胞内シグナル伝達系の異常と細胞がん化との関連を分子レベルで解明しようとするものである。ピロリ菌 CagA と相互作用する細胞

内シグナル伝達系を解析するため、複数の異なる胃上皮細胞における *cagA* 遺伝子の一過性発現系は既に構築が終了している。CagA 発現の経時的効果、持続的效果を検討するためのテトラサイクリン制御性 CagA 発現胃上皮細胞株も既に樹立が完了している。CagA には SHP-2 結合部位を中心に地理的な分子

多型が存在し、胃癌発症頻度の高い東アジア諸国（日本・韓国・中国）に蔓延するピロリ菌由来の東アジア型 CagA と胃癌の少ない欧米諸国に蔓延するピロリ菌が保有する欧米型 CagA に大別される。これらの多型を有する *cagA* 遺伝子はすでに収集済みであり、*cagA* 遺伝子の哺乳動物発現ベクターへの組み込みは現在進行中である。CagA 遺伝子発現トランスジェニックマウスは既に受精卵へのインジェクションが終了し、マウスの誕生を待って迅速に遺伝子保有個体のスクリーニングを開始する。

2. 研究の目的

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）感染は胃癌発症に決定的に重要な役割を果たす。なかでも *cagA* 遺伝子陽性ピロリ菌は激しい萎縮性胃炎を惹起し、胃癌との関連がきわめて強く示唆されている。*cagA* 遺伝子産物である CagA タンパクはピロリ菌菌体内から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 SHP-2 チロシンホスファターゼと結合しその機能を脱制御することにより、細胞の増殖・運動にかかわる細胞内シグナル伝達系を攪乱・障害する。

本研究では、胃上皮細胞内に侵入した CagA が障害する細胞内シグナル伝達系の系統的な解析を通して、胃癌に至る多段階発がん過程を分子レベルで解明することを目的とする。さらに、CagA トランスジェニックマウスを作成し、ピロリ菌 CagA の発現を起点とする胃癌発がんプロセスを個体レベルで解析する。一方、ピロリ菌 CagA には分子多型が存在し、この多型が CagA の発がん活性に反映される可能性が示唆される。そこで、CagA の SHP-2 結合部位に存在する分子多型と発がん活性との関連を明らかにし、臨床単離されたピロリ菌を高発がん性株と低発がん性株に迅速診断するシステム構築の基盤を作る。

3. 研究の方法

(1) ピロリ菌 CagA が標的とする胃上皮細胞内シグナル伝達系の網羅的解析

正常胃上皮細胞に野性型ならびにリン酸化抵抗性 CagA を誘導発現させる系を樹立する。この系を用い、CagA=SHP-2 複合体形成が引き起こす細胞の増殖・運動・分化への影響を系統的に解析する。特に、細胞がん化への効果に焦点をあて、CagA が細胞周期制御系ならびに apoptosis 誘導系に及ぼす影響を詳細に検討する。さらに CagA の胃上皮細胞への誘導発現が引き起こす細胞内シグナル伝

達系攪乱の動的変動を、DNA chip, DNA microarray を用いた遺伝子発現プロファイルの経時的解析から明らかにする。得られたデータをもとに、CagA が標的とする SHP-2 以外の細胞内シグナル伝達分子を検索する。さらに、細胞がん化の観点から、CagA 発現が胃上皮細胞に与える長期的効果として、がん抑制遺伝子のプロモーターメチル化に及ぼす影響を検討する。また、上皮細胞間相互作用に及ぼす CagA の生物活性を明らかにするため、細胞間接着装置に及ぼす CagA の役割を検討する。

(2) *cagA* トランスジェニックマウスを用いた胃癌発がん機構の解析

胃癌発がんにおける CagA の役割を *in vivo* で解析するため、*cagA* トランスジェニックマウスを作成する。野性型ならびに種々の改変 *cagA* 遺伝子を構成的発現プロモーターである β アクチンプロモーターないし胃上皮細胞特異的な発現が期待されるプロトンポンプ・プロモーターの下流に接続した遺伝子発現ユニットを構築し、マウス受精卵に注入する。得られたトランスジェニックマウスを用いて、CagA と胃病変、とくに萎縮性胃炎・胃癌・MALT リンパ腫の発症・進展機構を個体レベルで解析するシステムを構築する。さらに、*cagA* トランスジェニックマウスを他の遺伝子欠損マウス等と交配し、胃の多段階発がんにおける CagA の役割を探る。また、*cagA* トランスジェニックマウスを化学発がん物質を用いた胃癌発がん実験に適用し、胃癌発症における CagA の発がんイニシエーター、発がんプロモーターとしての役割を検討する。

(3) プロテオーム的手法による CagA 結合タンパク質の網羅的解析

N末側ならびにC末側エピートープに対する特異抗体を用いた免疫沈降を二段階で繰り返すことにより胃上皮細胞内に異所性発現させたCagA分子をtandem-affinity精製 (TAP) する。TAPにより高度精製したCagA結合タンパク質をSDS-PAGEを用いて分離後、30-KDaから200-KDaにいたるタンパク質を含むゲル領域をスライス片に分け、各々のゲル内に含まれるタンパクをトリブシン処理後、液体クロマトグラフ質量分析 (LC/MS/MS) を行う。得られたペプチド断片アミノ酸配列をタンパクデータベースを用いて解析し、既に同定しているSHP-2ならびにCsk以外のCagA結合宿主細胞由来タンパクを同定する。得られた候補タンパク質の既知の生化学的活性ならびに細胞生物学的役割検討を通して、細胞極性又は細胞間相互作用との関連が知られて

いるあるいは示唆されるものを選択し、CagAとの生化学的・細胞生物学的相互作用を明らかにする。さらに、**極性化**MDCK上皮細胞に異所性過剰発現させ、頂端側-基底側極性形成に及ぼす影響を検討する。また、siRNAを用いた候補タンパク質発現の特異的抑制が、上皮細胞の極性・細胞間相互作用に与える影響を検討する。これら一連の細胞生物学的解析を通して、上皮細胞の増殖・運動・極性に関する新規CagA結合分子を単離・同定する。新規CagA結合タンパクを構成的あるいは条件依存的に過剰発現あるいは発現抑制させたAGS細胞にCagAを発現させ、細胞の増殖・運動に対するチロシンリン酸化依存的なCagA活性に及ぼすリン酸化非依存的CagA活性（細胞極性破壊・細胞間相互作用低下）の影響の有無を検討する。

4. 研究成果

(1) CagA発現胃上皮細胞を用いた網羅的トランスクリプトーム解析を通して、ピロリ菌病原因子CagAがチロシンリン酸化非依存的に転写因子NFATを活性化することを見出した。NFATはピロリ菌のもう一つの主要な病原因子VacAの標的としても知られており、VacA処理によりNFATの転写活性は抑制される。CagAとVacAがNFAT活性に対し相反する効果を示すことから、ピロリ菌が保有する2つの主要な病原因子は、お互いの生物活性を抑制しあうことにより、胃粘膜に対する過度の傷害を抑制するフィードバック制御機構が存在することを示唆している。

(2) チロシンリン酸化CagAにより活性化されるSHP-2ホスファターゼの基質分子としてFAKを同定した。CagAはSHP-2依存的にFAKのキナーゼドメイン内活性化ループ上に存在する2つのチロシン残基 (Tyr-575, 577) を脱リン酸化することによりチロシンキナーゼ活性を抑制する。その結果、細胞-基質間相互作用を担う細胞接着斑の生成・破壊プロセスが抑制され、細胞-細胞外基質間の相互作用が低下する。細胞接着斑の機能低下により、細胞運動性が亢進し、CagA発現細胞に見られる細胞質の伸長を伴う運動性の亢進が引き起こされる。

(3) 臨床単離ピロリ菌株の遺伝子解析から、CagAにおけるSHP-2結合部位の分子多型が、同領域を構成する4つのセグメントの重複・欠失によって作りだされることが明らかとなった。さらに、各CagA分子が示すSHP-2結合能の強弱が、欧米型CagAの場合はEPIYA-Cセグメントの数、東アジア型CagAの場合はEPIYA-Dセグメントの数に依存するこ

とが明らかとなった。同様に、各CagA分子種とCskとの結合活性は、EPIYA-AならびにEPIYA-Bセグメントの数と相関することも示された。CagA-Csk相互作用の結果、Srcを介するチロシンリン酸化依存的CagA活性は減弱する。

(4) CagAが極性化上皮細胞のアドヘレンスジャンクションを構成するE-cadherin/b-カテニン複合体を不安定化し、b-カテニンの細胞質/核内移行を促すことを見出した。その結果、CagA発現細胞では細胞がん化に重要な役割を担うWnt標的遺伝子が活性化されることが示された。CagAにより活性化されるWnt標的遺伝子には、Cdx1など腸管上皮特異的な遺伝子も含まれ、ピロリ菌感染に付随する胃粘膜上皮の腸上皮化生のプロセスに脱制御されたWntシグナルの関与が示唆された。事実、胃上皮細胞にCagAを持続的に発現させることにより腸上皮マーカーとして知られるMUC2が誘導されることが確認された。

(5) CagAがチロシンリン酸化非依存的に上皮細胞極性の形成・維持を司るセリン・スレオニンキナーゼPAR1/MARKと結合しそのキナーゼ活性を抑制することにより、上皮細胞の細胞間接着装置 (tight junction) ならびに頂端側-基底側極性を破壊することを明らかにした。CagAはPAR1のキナーゼドメインに直接結合し、キナーゼを抑制する。一方、PAR1はCagAのC末領域に存在する17アミノ酸からなる配列 (CM配列) に特異的に結合することを見出した。この配列もまた東アジア型CagAならびに欧米型CagA間で異なっており、CagAの生物活性におよぼすCM配列多型の意義が示唆されたが、in vitroで評価する限り、東アジア型CagAならびに欧米型CagA間でのPAR1結合活性に大きな違いはみとめられなかった。ほ乳動物細胞においては4つのPAR1 isoform (PAR1a/MARK3, PAR1b/MARK2, PAR1c/MARK1, PAR1d/MARK4) が存在するが、CagAはこれらすべてのPAR1 isoformと結合しキナーゼ活性を抑制することが明らかとなった。

(6) CagA発現細胞においては細胞周期進行、なかでも分裂期進行が強く障害されることが示された。これにはCagA依存的なPAR1キナーゼ活性抑制による微小管の機能不全が関与しており、微小管から形成される紡錘糸が安定した染色体分裂軸を形成できない結果、異常な染色体数をもつ細胞が出現する。染色体不安定性として知られるこの活性はCagAによる細胞がん化に重要な役割を担うことが推察された。

(7) 生体内におけるCagAの発がん活性を直接検証するため、ピロリ菌 *cagA* 遺伝子を導入することにより東アジア型CagAタンパク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。このマウスでは胃がん、小腸がんさらには血液がんが発症し、細菌性がんタンパク質としてのCagA生物活性が世界で初めて証明された。一方、チロシンリン酸化されないCagA変異分子を全身性に発現するトランスジェニックマウスにおいては、消化管ならびに血液を含む組織・臓器に異常は全く認められず、CagAの発がん活性に、同分子のチロシンリン酸化が必須の役割を担うことが明らかにされた。この事実は、細胞がん化の過程にCagA-SHP-2複合体形成ならびにその結果としてのSHP-2脱制御の重要性を示すものである。

(8) 東アジア型CagA トランスジェニックマウスに加え、欧米型CagA トランスジェニックマウスを作成し、両者間における病変発症を比較検討した結果、東アジア型CagAは欧米型CagAに比べてより強い発がん活性を示すことが個体レベルで明らかとなった。この結果から、東アジアにおける胃がんの多発の一因としてより強力な発がん活性を有する東アジア型CagAを保有するピロリ菌の蔓延が示唆された。

(9) 近年の研究から、種々のヒト悪性腫瘍においてピロリ菌CagAの標的であるSHP-2ホスファターゼの機能獲得型変異の存在が明らかにされ、がんタンパク質としてのSHP-2の役割に多くの注目が集められている。これまでのSHP-2変異の多くは小児血液がんに集中しており、固形がんでの報告は少ない。そこで、外科切除後の胃がん、肝臓がんならびに甲状腺がんを中心にSHP-2変異の有無をRT-PCR-SSCP法により検討した。その結果、肝炎ウイルス陰性の肝臓がん症例において新規のSHP-2変異を見出した。この変異はSHP-2のホスファターゼドメイン内の点変異(Thr-507 to Lys)であり、気質特異性に変化を示すとともに血液腫瘍由来のSHP-2変異にはないNIH3T3を悪性化する能力を有していた。ヒトの散在性固形がんの一部にSHP-2の機能獲得型変異が関与している可能性が示唆された。

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36件)

(1) Lamb, A., Yang, X-D., Nicole, 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) 査読有

(2) 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) 査読有

(3) 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) 査読有

(4) 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) 査読有

(5) Ishikawa, S., Ohta, T and Hatakeyama, M. Stability of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in human gastric epithelial cells. *FEBS Letters*, 583, 2414-2418 (2009) 査読有

(6) Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J. Gastroenterol.*, 44, 239-248 (2009) 査読有

(7) Nakayama, M., Hisatsune, J., Yamasaki, E., Isomoto, H., Kurazono, H., Hatakeyama, M., Azuma, T., Yamaoka, Y., Yahiro, K., Moss, J and Hirayama, T. *Helicobacter pylori* VacA-induced inhibition of GSK3 through the PI3K/Akt signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 284, 1612-1619 (2009) 査読有

(8) Hatakeyama, M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Oncogene*, 27, 7047-7054 (2008) 査読有

(9) Lu, H., Saito, Y., Umeda, M., Murata-Kamiya, N., Zhang, H., Higashi, H and Hatakeyama, M. Structural and functional diversity in the PAR1b/MARK2-binding region of *Helicobacter pylori* CagA. *Cancer Science*, 99, 2004-2011 (2008) 査読有

(10) Nakajima, J., Ishikawa, S., Hamada, J., Yanagihara, M., Koike, T and Hatakeyama, M. Anti-tumor activity of ESX1 on cancer cells harboring oncogenic *K-ras* mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 370, 189-194 (2008) 査読有

(11) 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) 査読有

(12) Hatakeyama, M. SagA of CagA in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cur. Opin. Microbiol.*, 11, 30-37 (2008) 査読有

(13) Miyamoto, D., Miyamoto, M., Takahashi, A., Yomogita, Y., Higashi, H., Kondo, S and Hatakeyama, M. Isolation of a distinct class of gain-of-function SHP-2 mutants with oncogenic RAS-like transforming activity from solid tumors. *Oncogene*, 27, 3508-3515 (2008) 査読有

(14) Kurashima, Y., Murata-Kamiya, N., Kikuchi, K., Higashi, H., Azuma, T., Kondo, S and Hatakeyama, M. Deregulation of b-catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA requires the CagA - multimerization sequence. International Journal of Cancer, 122, 823- 831 (2008) 査読有

(15) 畠山昌則. *H. pylori* CagA による細胞がん化のメカニズム, 医学のあゆみ, 224, 704-710 (2008) 査読無

(16) 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) 査読有

(17) Murata-Kamiya, N., Kurashima, Y., Teishikata, Y., Yamahashi, Y., Saito, Y., Higashi, H., Aburatani, H., Akiyama, T., Peek, R. M., Jr., Azuma, T and Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the b-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. Oncogene, 26, 4617-4626 (2007) 査読有

(18) 畠山昌則. ヘリコバクター・ピロリ CagA による上皮細胞極性破壊と細胞がん化のカップリング, 細胞工学, 27, 172-177 (2007) 査読無

(19) 畠山昌則. ヘリコバクター・ピロリと胃がん, 日本消化器病学会雑誌 総説, 104 635-643 (2007) 査読無

(20) 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) 査読有

(21) Hatakeyama, M. The role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis. Int. J. Hematol., 84, 301-308 (2006) 査読有

(22) Ueda, H., Ito, M., Eguchi, H., Tanaka, S., Yoshihara, M., Haruma, K., Hatakeyama, M. and Chayama, K. Development of a novel method to detect *Helicobacter pylori* *cagA* genotype from paraffin - embedded materials: comparison between patients with duodenal ulcer and gastric cancer in young Japanese. Digestion, 73, 47-53(2006) 査読有

(23) Hatakeyama, M. and Brzozowski, T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter, 11, Suppl 1:14-20 (2006) 査読有

(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) 査読有

(25) Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* CagA - a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. Int. J. Cancer, 119,1217-1223 (2006) 査読有

(26) Tsutsumi, R., Takahashi, A., Azuma, A., 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) 査読有

(27) Hatakeyama, M. and Higashi, H. *Helicobacter pylori* CagA - a new paradigm for bacterial

carcinogenesis. Cancer Sci., 96, 835-843(2005) 査読有

(28) Nakano, N., Urasawa, K., Takagi, Y., Saito, T., Kaneta, S., Ishikawa, S., Higashi, H., Tsutsui, H., Hatakeyama, M. and Kitabatake, A. Downregulation of cyclin-dependent kinase inhibitor ; p57(kip2), is involved in the cell cycle progression of vascular smooth muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 338, 1661-1667(2005) 査読有

(29) 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) 査読有

(30) 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) 査読有

(31) Higashi, H., Yokoyama, K., Fujii, Y., Ren, S., Yuasa, H., Saadat, I., Murata-Kamiya, N., Azuma, T and Hatakeyama, M. EPIYA motif is a membrane-targeting signal of *Helicobacter pylori* virulence factor CagA in mammalian cells. J. Biol. Chem., 280, 23130-23137 (2005) 査読有

(32) 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 beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 10646-10651(2005) 査読有

(33) Yamazaki, S., Yamakawa, A., Okuda, T., Ohtani, M., Suto, H., Ito, Y., Yamazaki, Y., Keida, Y., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Azuma, T. Distinct diversity of *vacA*, *cagA*, and *cagE* genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. J. Clin. Microbiol., 43, 3906-3916(2005) 査読有

(34) Yamazaki, S., Kato, S., Matsukura, N., Ohtani, M., Ito, Y., Suto, H., Yamazaki, Y., Yamakawa, A., Tokudome, S., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Azuma, T. Identification of *Helicobacter pylori* and the *cagA* genotype in gastric biopsies using highly sensitive real-time PCR as a new diagnostic tool. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 44, 261-268(2005) 査読有

(35) 畠山昌則. *H. pylori* 感染による胃発がん機序, 消化器科, 41, 389-397 (2005) 査読無

(36) 畠山昌則. *Helicobacter pylori* CagA -SHP-2 相互作用と胃がん, 日本臨床, 63, Suppl 11, 48-52 (2005) 査読無

〔学会発表—主要国際学会〕 (計15件)

(1) 畠山昌則, Oncogenic mechanism of *Helicobacter pylori* CagA, ドイツ衛生学・微生物学会 (DGHM), 2010年3月30日, Convention Center Hanover, Hanover, Germany.

(2) 畠山昌則, New Approaches to Cancer Immunotherapy, 日米がん合同会議 (JCA-AACR), 2010年2月5日, Hilton Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii.

(3) 畠山昌則, Animal Model of Carcinogenesis,

2nd Gyoungnam Regional Cancer Center Symposium, 2009年11月19日, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Krea.

(4) 梶山昌則, Gastric cancer - a paradigm of bacterial carcinogenesis, French- Japanese Workshop in Life Sciences, 2009年9月22日, CNRS. Campas Gérard-Mégie, Paris, France.

(5) 梶山昌則, Does cag cause cancer and if so how?, UEGW Vienna 2008/16th United European gastroenterology Week, 2008年10月21日, Austria Center Vienna, Vienna, Austria.

(6) 梶山昌則, The role of SHP2 phosphatase in *H. pylori*-mediated gastric carcinogenesis, 2008 FASEB Summer Research Conferences, 2008年7月15日, Snowmass Village, Colorado, USA.

(7) 梶山昌則, The role of SHP2 phosphatase in *H. pylori*-mediated gastric carcinogenesis, IMBA 主催生物学セミナーシリーズ, 2008年6月12日, Vienna Biocenter, Vienna, Austria.

(8) 梶山昌則, *Helicobacter pylori* and molecular pathogenesis, AACR Annual meeting 2008, 2008年4月14日, San Diego convention center, San Diego, USA.

(9) 梶山昌則, *H. pylori* and gastric carcinogenesis, The Asia - Africa International Network Symposium of JSPS Asia and Africa Science Platform Program and The Fourth LiverCare Center Symposium, 2008年2月20日, Charoen Thani Hotel, Khon Kaen, Thailand.

(10) 梶山昌則, Microbial-host interactions in infectious cancer, International Symposium - Dysregulation of cell Communication in immune and Neuronal Cells, 2007年11月29日, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany.

(11) 梶山昌則, The role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis, Seoul International Digestive Disease Symposium 2007(SIDDS 2007), 2007年11月22日, Seoul University, Seoul, Korea.

(12) 梶山昌則, Oncogenic protenital of the *Helicobacter pylori* CagA, Seoul International Digestive Disease Symposium 2007(SIDDS 2007), 2007年11月21日, Seoul University, Seoul, Korea.

(13) 梶山昌則, The role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis, The 19th FAOBMB Seoul Conference, 2007年5月29日, COEX Center in Seoul, Seoul, Korea.

(14) 梶山昌則, Activation of β -catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA, European *Helicobacter* Study group International Workshop : Microbiological Aspects and Virulence Factors, 2006年9月9日, ブロツワフ大学講堂, Wroclaw, Poland.

(15) 梶山昌則, Reciprocal regulation of NFAT transcription factors by the two major *Helicobacter pylori* virulence factors, CagA and VacA, European *Helicobacter* Study group International Workshop, 2005年10月14日, Copenhagen, Denmark.

[図書] (計 4件)

(1) 梶山昌則: 北海道大学発行, バイオとナノの融合 II 新生命科学の応用, 第 22 章, 317-342 (2007. 3. 25 第一刷発行)

(2) 梶山昌則: 医歯薬出版 (株), 別冊・医学のあゆみ 消化管疾患 Ver. 3-state of arts. I. 消化管 (食道・胃・腸), 44-47 (2006)

(3) 梶山昌則: 東大出版会, がん研究の今-1. 発がんの分子機構と防御 笹月健彦、野田哲生編, 47-62 (2006)

(4) 大西なおみ, 梶山昌則: 羊土社, 山本雅、仙波憲太郎編 わかる実験医学シリーズ「がんのシグナル伝達がわかる」, 35-42 (2005)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3件)

(1) 名称: ヒト *K-ras* 遺伝子転写抑制剤

発明者: 梶山昌則

権利者: 北海道大学

種類: 特許

番号: 特許第 2006-542246 号

出願年月日: 17年7月1日

国内外の別: 国内

(2) 名称: ヒト *K-ras* 遺伝子転写抑制剤

発明者: 梶山昌則

権利者: 北海道大学

種類: 国際特許

番号: 特許 11/666520 号

出願年月日: 17年7月1日

国内外の別: 国外 (米国)

(3) 名称: ヒト *K-ras* 遺伝子転写抑制剤

発明者: 梶山昌則

権利者: 北海道大学

種類: 国際特許

番号: 特許 2592351 号

出願年月日: 17年7月1日

国内外の別: 国外 (カナダ)

[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

梶山 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

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無