

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22114001

研究課題名（和文）感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換

研究課題名（英文）Infection/inflammation-assisted acceleration of the carcinogenic spiral and its alteration through vector conversion of the host response to tumors

研究代表者

畠山 昌則（HATAKEYAMA, Masanori）

東京大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：40189551

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 45,800,000円

研究成果の概要（和文）：新学術領域「発がんスパイラル」では、がんの発症における微生物感染、炎症ならびに自然免疫・獲得免疫が担う役割を、原子・分子レベルから個体に至る階層横断的な研究を通して明らかにした。本領域ではさらに、臨床応用に向け「発がん性の負のスパイラル」遮断を可能にする革新的な免疫アジュバントの作製や次世代ドラッグデリバリーシステム（DDS）の開発に成功した。総括班では、ホームページによる情報発信に加え、例年の国際シンポジウム開催ならびにニュースレター発行を通じ、領域内外における共同研究の積極的な推進を促した。

研究成果の概要（英文）：The program "Infection/inflammation-assisted acceleration of the carcinogenic spiral and its alteration through vector conversion of the host response to tumors (carcinogenic Spiral)" elucidated the roles of innate and acquired immunity and inflammation in the initiation and development of infection-associated cancer (cancer caused by a specific oncogenic microbes) at every possible level from molecular to whole-body. The program also succeeded in developing new drug delivery systems (DDS) as well as innovative innate immune adjuvants, providing preventive and therapeutic principles that can be promptly translated into clinical practice in controlling carcinogenic spiral. The head office of the program held annual international symposiums with great success, issued annual news letters, and promoted scientific collaborations among participating researchers.

研究分野：感染腫瘍学、分子腫瘍学

キーワード：がん 感染症 感染がん 炎症 免疫 ドラッグデリバリー

## 1. 研究開始当初の背景

がんは我が国の死因の第一位であり、日本人男性の2人に1、女性の3人に1人ががんで亡くなる状況になりつつある。がんの制圧は人類最大の悲願のひとつであり、特効的ながん予防法・治療法の開発には新たな視点に基づいたがんの発生・進展に関わる内的・外的要因の作用メカニズム解明を目指す学術領域を開拓し、そこから生まれる成果を新規の予防・治療法開発に速やかに繋げていくことがきわめて重要である。

最終的にヒトを死に追いやるがんの成立には無限増殖能を獲得したがん細胞の誕生のみでは不十分であり、がん細胞を取り巻く特殊な宿主環境＝「がん微小環境」が鍵を握ることが明らかになってきた。がん細胞は「がんのゆりかご」ともいえるがん微小環境の中で守られその数を増すことで、自らを育ててきた宿主を死に至らしめる能力を獲得していくのである。がん微小環境はがん化したあるいはがん化しようとする細胞に必須の生存・増殖シグナルを与えるばかりでなく、がん(前駆)細胞がさらに高い悪性を獲得するための遺伝子変異を加速度的に蓄積させる「発がんスパイラル」の場をも提供する。このがんの発生・悪性化をうながすがん微小環境の形成には、本来ならば宿主を守るために機能すべき免疫系が発がんの引き金となる内的・外的因子に反応して惹起する炎症の持続が深く関与する。発がんプロセスの進行において宿主応答が重要な役割を担うという事実は、発がんスパイラルの阻止ががん抑制につながるという新たな視点からのがん予防・治療原理を提示している。

## 2. 研究の目的

本領域は、感染という外的要因を基軸としたがんの形成・進展における宿主免疫・炎症の役割を分子レベルで明らかにするとともに、このプロセスを人為的に制御する革新的ながん予防・治療原理を確立し、臨床へトランスレートすることを目的とする。問題克服へのアプローチとして、本領域では発がん微生物の感染に付随し発がんを促す生体応答の細胞を構築する細胞・分子ネットワークをマウス遺伝学的手法等を駆使して明らかにすることにより、これまで解析を阻んできた「発がん微小環境」・「発がんスパイラル」といった漠とした生体概念の分子基盤を解明する。さらに、得られた成果を先進の Drug delivery system (DDS) を組み合わせることにより、個体レベルでの「発がん微小環境」・「発がんスパイラル」の破壊・遮断による革新的ながん治療開発に繋げる。

## 3. 研究の方法

(1) 本新学術領域研究は、我が国を代表するがん学者、感染症学者、免疫学者が「科学的にも社会的にも重要な意味を有するがんという疾患」のより本質的な理解と具体的な制

圧に向けて集結し総合的な研究を押し進めることにより、宿主応答を組み込んだがんの発生・進展プロセスに関する新たなパラダイムを構築し、がんの未知なるアキレス腱を暴き出そうとするものである。本領域では、研究者間のきわめて柔軟かつ強力な共同研究体制を構築することにより、宿主応答をがんの病因・病態・治療に組み込んだ統合的な腫瘍学を築くものであり、関連学問領域にも大きな波及効果が期待される。

(2) 解析のための単純化・モデル化が可能な感染がんを対象とすることにより、発がん微生物に対する宿主免疫応答としての炎症が感染局所に作り出す「がん微小環境」ならびに「発がんスパイラル」といった漠とした病態生理学的概念の本態を分子レベルで解明することが可能になると同時に、得られた成果をもとに、感染-炎症-発がんプロセスの制御・遮断法開発を通じ、革新的ながん予防・治療法確立ならびに臨床へのトランスレーションにつなげる。

(3) 本領域は感染がんを中心として炎症、免疫、がん、ならびに DDS 研究者がコンパクトに集合した集団であり、内部を分断する形の研究項目をあえて置かないことにより、研究領域全体の目的達成へ向けて計画研究・公募研究を超えたシームレスな連携を可能にする。各班間の研究連携を促す主たる場は総括班会議、研究進捗発表会ならびに国際シンポジウムであるが、各班員はメールや電話等で常に最新の情報を交換しあい、分厚い共同研究ネットワーク網を構築する。

## 4. 研究成果

### (1) 領域研究の推進

本領域では微生物由来発がん関連分子による感染発がん化機構のさらなる解明を目指した。とりわけ、炎症が発がんを促進するばかりでなく、発がんシグナルが炎症を加速する結果、両者間にポジティブフィードバック機構が作動するという発見は「発がんスパイラル」の分子基盤をになう分子基盤として重要な意義を有する。その背景を担うメカニズム解明も大きく進展した。さらに、微生物ががん関連タンパク質の構造生物学的解析も進み、今後、分子構造情報を基にしたがん予防・がん治療に直結する低分子化合物の探索が期待される。また、本研究領域では感染、炎症とがんの発生・進展をつなぐ細胞・分子機構の本態解明のため、多くのマウス遺伝学研究を強力に押し進めた。結果、発がんががん微小環境形成におけるマクロファージや炎症性サイトカインの役割とその制御法、がん細胞の悪性化を加速する遺伝子編集酵素を中心としたゲノム不安定性の獲得機構とその阻止法、がん細胞を駆逐するための「制がんベクトル変換」を担う生体応答としての免疫システムの作動システム解明等の研究を、臨床応を視野に入れて展開した。

本領域研究を通して、革新的ながん予防・

がん治療につながる新規の分子標的治療と新たな薬剤デリバリーシステム(DDS)を組み合わせた制がんシステム開発も進められた。感染がんの予防には微生物由来がんタンパク質に対する免疫が有効となる可能性が高いが、これまで免疫原として用いるタンパク質は必ずしも安定した供給が叶わなかった。これを克服するため、HCV 研究で先行している不活化型の微生物由来がんタンパク質を発現するワクチニアウイルスを免疫原として使用する新たな感染がん予防法樹立を進めた。平行して、組換え型の微生物がんタンパク質を直接用いる制がんワクチン開発も行った。更に、中間評価に従い、発がんスパイラルを抑制する物質の特定とその抑制機構の解明に基づく新たな DDS の活用、感染制御に軸足を置いた感染がんの予防研究、炎症・感染発がんとがん幹細胞との関係に関する研究なども十分視野に入れながら、計画・公募研究者間の連携研究のさらなる強化と複合的・重層的な連携を通して本研究領域の推進を図った。

## (2) 発がんスパイラル国際シンポジウム

本領域研究では班員間ならびに班員と国内外研究者との交流促進を目的に、感染・炎症・がんに関連した国際シンポジウムを開催した。また、このシンポジウムでは各班の若手研究者も数多く参加し、先端研究を肌で感じるとともに研究の国際性を滋養する場となった。

### ・第1回国際シンポジウム

2011年2月1日-3日、東京大学医学部鉄門記念講堂に於いてプロテインホスファターゼ国際カンファレンスとの共催により開催した。Nicholas K. Tonks 博士(Cold Spring Harbor Lab, USA)、Gen-Sheng Feng 博士(UCSD, USA)、Ji Zhang 博士(UCSD, USA)、Michel L. Tremblay 博士(University of Toronto, Canada)、Benjamin G. Neel 博士(Ontario Cancer Institute, Canada)、Shirish Shenolikar 博士(Duke-NUS, Singapore)、David M. Virshup 博士(Duke-NUS, Singapore)を招聘した。本シンポジウムでは、感染症、免疫、ホスファターゼと発がんの関連について講演ならびにポスター発表がなされた。参加人数は延べ300名を超えた。

### ・第2回国際シンポジウム

2012年1月16、17日、京都大学ウイルス研究所との共催で開催した(京都大学医学部芝蘭会館)。海外からは、Philippe Bouillet 博士(Walter and Eliza Hall Institute, Australia)、Eicke Latz 博士(University of Bonn, Germany)、Kuan-Teh Jeang 博士(NIAID, NIH, USA)、Michael Lai 博士(Academia Sinica, Taiwan)、Pei-Jer Chen(National Taiwan University)を招聘した。参加者は、延べ176名であった。

### ・第3回国際シンポジウム

第3回シンポジウムは2013年1月24-25日、金沢市(金沢エクセルホテル)にて「炎症・

自然免疫などの生体反応による発がん促進機構」をテーマに開催した。海外招聘研究者は、Dingzhi Wang 博士(MD Anderson Cancer Center, USA)、Partric Mehlen 博士(University of Lyon, France)、Yoshiaki Ito 博士(National University of Singapore, Singapore)、Nicholas Barker 博士(A-Star Institute, Singapore)、Ilaria Malanchi 博士(Cancer Research Institute, UK)。本シンポジウムは金沢大学医学系大学院講義を兼ね、大学院生および若手研究者の参加が多かった。若手による口演4題、ポスター30題の発表もあり、若手育成にも貢献した。国内の領域外からも3名招聘し、当領域をハブとした研究ネットワーク構築に貢献した。延べ参加者は421名であった。

### ・第4回国際シンポジウム

2014年2月11、12日、札幌市(京王プラザホテル)にて開催された。海外からの招待演者は、Roger Perlmutter 博士(Merck Research Laboratories, USA)、Lionel Apetoh 博士(INSERM, France)、Pin Ling 博士(National Cheng Kung University, Tainan)、Ki-Baik Hahm 博士(Gachon University of Medicine and Science, Korea)、Ho Khek Yu Lawrence 博士(National University of Singapore, Singapore)で、参加者総数は250名であった。

### ・第5回国際シンポジウム

2015年2月26、27日、神戸市(神戸ポートピアホテル)にて開催された。海外からの招待講演者は、Manuel Serrano 博士(Spanish National Cancer Research Center, Spain)、Matthew Meyerson 博士(Dana-Farber Cancer Institute, USA)、Patrick Tan 博士(Duke-NUS Medical School, Singapore)、Nina Salama (Fred Hutchinson Cancer Center, USA)、Khay Guan Yeoh 博士(National University of Singapore, Singapore)、Jeffrey V. Ravetch 博士(Rockefeller University, USA)、山根大典博士(University of North Carolina, USA)、Mahachai Varocha 博士(Chulalongkorn University, Thailand)、Ki-Naik Hahm (Cha University, Korea)。がんゲノム、がん幹細胞、細胞初期化、がん免疫等に関する最新の研究成果が発表された。延べ参加者は166名であった。

### (3) ホームページとニュースレター

新学術領域研究「発がんスパイラル」では外部への研究成果の発信を目的として専用のWebsiteを立ち上げた。本Websiteの発信内容の概略は以下の通りである。まず、「本領域の概要」として、感染がんを主とする研究背景から、研究目的、期待される成果を概説している。「組織・メンバー/計画研究」として各研究者の計画研究概要を記載し、また、研究者個別のウェブサイトへと相互リンクすることにより、リンク先からより詳細な情報を得られるようにしている。特に、計画研究班における免疫/炎症/がんを繋ぐ研究

者間の連携体制を視覚的に示している。「イベント情報」として、毎年定期的な開催を予定している「発がんスパイラル国際シンポジウム」を中心に、本領域研究が主催または関連するシンポジウム等の詳細な開催情報を発信している。本 Website から張られた各研究者個別のリンク先研究室 Website に入ることにより最新の研究成果を閲覧することができる。

また、本領域研究に関する News Letter を紙媒体の冊子で刊行（年に一回）し、関連分野の研究者に広く配布した（配布先はおよそ 500カ所）。

## 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 24 件）

- 1) Suzuki N, Murata-Kamiya N, Yanagiya K, Suda W, Hattori M, Hiroaki Kanda H, Bingo A Y, Maeda S, Koike K, \*Hatakeyama M. Mutual reinforcement of inflammation and carcinogenesis by the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Sci Rep* 5: 10024 (2015) 査読有 DOI: 10.1038/srep10024.
- 2) \*Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 15: 306-316 (2014) 査読有 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008.
- 3) Hashi K, Murata-Kamiya N, Varon C, Mégraud F, Dominguez-Bello 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) 査読有 DOI: 10.1111/cas.12342.
- 4) Bessède E, Staedel C, Amador LAA, 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) 査読有 DOI: 10.1038/onc.2013.380.
- 5) 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) 査読有 DOI: 10.1038/onc.2012.571.
- 6) Tsutsumi R, Masoudi M, Takahashi A, Fujii Y, Hayashi T, Kikuchi I, Sato 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) 査読有 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.08.013.
- 7) 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) 査読有 DOI: 10.1111/cmi.12040.
- 8) 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) 査読有 DOI: 10.4161/cam.21936.
- 9) Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki, H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, Yamagata Y, Seto Y, Aburatani H, \*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) 査読有 DOI: 10.1073/pnas.1208651109.
- 10) Tsugawa H, \*Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, Nagano O, Matsuzaki J, 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) 査読有 DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.014.
- 11) Hayashi T, Senda M, Morohashi H, Higashi H, Horio M, Nagase L, Sasaya D, Shimizu T, Venugopalan N, Kumeta H, Noda NN, Inagaki F, \*Senda T, \*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) 査読有 DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.010.
- 12) Lee KS, Kalantzis A, Jackson CB, O'Connor L, Mutaya-Kamiya N, \*Hatakeyama M, Judd LM, Giraud AS, \*Menhenniott T.R. *PLoS One* 7: e30786 (2012) 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0030786.
- 13) Kikuchi, K, Murata-Kamiya N, Kondo S, \*Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* stimulates epithelial cell migration via CagA-mediated perturbation of host cell signaling. *Microbes Infect* 14: 470-476 (2012) 査読有 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.12.003.
- 14) Yamahashi Y, Saito Y, Murata-Kamiya N, \*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) 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M111.267021.
- 15) Safari F, Murata-Kamiya N, Saito Y, \*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) 査読有 DOI: 10.1073/pnas.1107740108.
- 16) Nagase L, Murata-Kamiya N, \*Hatakeyama M. Potentiation of *Helicobacter pylori* CagA protein virulence through homodimerization. J Biol. Chem 286: 33622-33631 (2011) 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M111.258673.
- 17) Furuta Y, Yahara K, Hatakeyama M, \*Kobayashi I. Evolution of *cagA* oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. PLoS One 6: e23499 (2011) 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0023499.
- 18) 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 BG, \*Hatakeyama M. SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. Mol Cell 43: 45-56 (2011) 査読有 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.05.014.
- 19) \*Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. Cancer Sci 102: 36-43 (2011) 査読有 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01743.x.
- 20) Saito Y, Murata-Kamiya N, Hirayama T, Ohba Y, \*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) 査読有 DOI: 10.1084/jem.20100602.
- 21) Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Hayashi T, Higashi H, \*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) 査読有 DOI: 10.1016/j.chom.2010.04.005.
- 22) \*Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. Future Oncol 6: 851-862 (2010) 査読有 DOI: 10.2217/fon.10.37.
- 23) Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, Fujita T, Kutsumi H, Hatakeyama M, \*Azuma T. The CagA protein of *Helicobacter pylori* suppresses the functions of DCs in mice. Arch Biochem Biophys 498: 35-42 (2010) 査読有 DOI: 10.1016/j.abb.2010.03.021.
- 24) Ding SZ, Fischer W, Kaparakis-Liaskos M, Lietchi G, Merrell S, Grant P, Ferrero R, Crowe S, Haas R, Hatakeyama M, \*Goldberg J. *Helicobacter pylori*-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. PLoS One 5: e9875 (2010) 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0009875.
- [学会発表]  
(特に重要と思われる招待講演のみ記載)  
(計 12 件)
- 1) Masanori Hatakeyama, Role of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis, The 6<sup>th</sup> International Symposium of *Helicobacter pylori*, December 5, 2014, San Jose (Costa Rica)
  - 2) 畠山 昌則、ピロリ菌による胃癌発症の分子機構、平成 26 年度日本医師会医学賞受賞講演、2014 年 11 月 1 日 (日本医師会館、東京)
  - 3) Masanori Hatakeyama, Functional collaboration between *H. pylori* CagA oncoprotein and inflammation, European Helicobacter Study Group (EHS) 27<sup>th</sup> International Workshop, September 12, 2014, Rome (Italy)
  - 4) Masanori Hatakeyama, Enhanced carcinogenesis by mutual reinforcement between *Helicobacter pylori* CagA and inflammation, The 7<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Singapore Gastric Cancer Consortium, July 24, 2014, Singapore (Singapore)
  - 5) Masanori Hatakeyama, Role of *Helicobacter pylori* CagA in inflammation and carcinogenesis, The 105<sup>th</sup> American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 8, 2014, San Diego (USA)
  - 6) Masanori Hatakeyama, Role of *Helicobacter pylori* CagA in Gastric Carcinogenesis, The 4<sup>th</sup> Japanese Cancer Association (JCA)-American Association for Cancer Research (AACR) Special Joint Conference, December 16, 2013, Tokyo Bay Maihama Hotel Club & Resorts (Tokyo) (Conference Organizer)
  - 7) Masanori Hatakeyama, *Helicobacter pylori* CagA directs gastric intestinal metaplasia by inducing stemness-related reprogramming factors, European Helicobacter study group International Workshop 2013, September 13, 2013, Madrid (Spain)
  - 8) Masanori Hatakeyama, Three dimensional structure of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein, European Helicobacter Study Group (EHS) 25<sup>th</sup> International Workshop, September 11, 2012, Ljubljana (Slovenia)
  - 9) Masanori Hatakeyama, The Role of *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA in gastric carcinogenesis, Berlin Life Science Colloquium 2011, October 20, 2011, Berlin

(Germany)

- 10) Masanori Hatakeyama, Role of *H. pylori* in gastric carcinogenesis, European Helicobacter Study Group 24<sup>th</sup> International Workshop, September 11, 2011, Dublin (Ireland)
- 11) Masanori Hatakeyama, CagA-positive *H. pylori* in the pathogenesis of gastric cancer, The 18<sup>th</sup> United European gastroenterology Week (UEGW) Symposium, October 26, 2010, Barcelona (Spain)
- 12) Masanori Hatakeyama, *Helicobacter pylori* and molecular pathogenesis, The 101<sup>st</sup> American Association for cancer Research (AACR) Annual Meeting, May 20, 2010, Washington DC (USA)

[図書] (計 14 件)

- 1) 畠山 昌則、ピロリ菌による胃癌発症の分子機構、日本医師会雑誌、143 巻、1945-1949 (2014)
- 2) 畠山 昌則、*Helicobacter pylori* がんタンパク質 CagA と EPIYA エフェクターファミリー、生化学、86 巻、744-754、(2014)
- 3) 畠山 昌則、ピロリ菌因子 CagA の発癌病原性活性化機構、感染・炎症・免疫、44 巻、143-154 (2014)
- 4) 高橋 昌史、堤 良平、畠山 昌則、Hippo 経路のエフェクター分子 YAP および TAZ によるがんタンパク質 SHP2 の機能制御、細胞工学、33 巻、978-985 (2014)
- 5) 千田 俊哉、千田 美紀、林 剛瑠、畠山 昌則、ピロリ菌の発がんタンパク質 CagA の構造と機能、実験医学 32 巻、1651-1655 (2014)
- 6) 畠山 昌則、ヘリコバクター・ピロリ癌タンパク質 CagA-その分子構造と機能-、日本臨床、72 巻、92-99 (2013)
- 7) 藤井 裕美子、畠山 昌則、胃がん発症の基盤となる限定的細胞リプログラミング、実験医学、31 巻、2095-2100 (2013)
- 8) 鈴木 伸三、畠山 昌則、*H. pylori* 癌タンパク質 CagA、消化器内科、54 巻、263-270 (2012)
- 9) 畠山 昌則、ピロリ菌 CagA の発癌活性と細胞極性破壊、生体の科学、63 巻、229-235 (2012)
- 10) 畠山 昌則、*H. pylori* 癌タンパク質 CagA と胃癌、日本臨床 70 巻、1699-1704 (2012)
- 11) 畠山 昌則、ヘリコバクター・ピロリがんタンパク質 CagA 研究の新たな展開、日本消化器病学会雑誌、108 巻、1505-1513 (2011)
- 12) 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、感染・炎症・免疫、41 巻、174-185 (2011)
- 13) 畠山 昌則、ピロリ菌がんタンパク質 CagA が機能模倣する宿主蛋白質の発見、医学のあゆみ、239 巻、855-856 (2011)
- 14) 紙谷 尚子、畠山 昌則、胃癌発症にお

けるピロリ菌癌タンパク質 CagA の役割、細胞工学、29 巻、554-560 (2010)

[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  
「発がんスパイラル」ホームページ  
<http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/spiral/>  
東京大学医学系研究科微生物学分野  
<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

(2) 連携研究者

谷口 維紹 (TANIGUCHI, Tadatsugu)  
東京大学・生産技術研究所・特任教授  
研究者番号：50133616

(3) 連携研究者

瀬谷 司 (SEYA, Tsukasa)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：10301805

(4) 連携研究者

大島 正伸 (OSHIMA, Masanobu)  
金沢大学・がん進展制御研究所・教授  
研究者番号：40324610

(5) 連携研究者

松岡 雅雄 (MATSUOKA, Masao)  
京都大学・ウイルス研究所・教授  
研究者番号：10244138

(6) 連携研究者

下遠野 邦忠 (SHIMOTOHNO, Kunitada)  
国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・特任部長  
研究者番号：10000259

(7) 連携研究者

東 健 (AZUMA Takeshi)  
神戸大学・医学研究科・教授  
研究者番号：60221040

(8) 連携研究者

秋吉 一成 (AKIYOSHI, Kazunari)  
京都大学・工学研究科・教授  
研究者番号：90201285