

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：22114002

研究課題名（和文）感染発がんエンハンサーとしての宿主応答とその制御

研究課題名（英文）Host response as an enhancer of infection-associated cancer and its regulation

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） 203,000,000円

研究成果の概要（和文）：cagA陽性ヘリコバクター・ピロリ菌の持続感染は、胃がん発症にきわめて重要な役割を担う。cagA遺伝子がコードするCagAタンパク質はピロリ菌が保有するミクロの注射針により胃上皮細胞内に直接注入された後、異常な足場タンパク質として発がん活性を発揮する。本研究では、CagAタンパク質の三次元分子構造を明らかにした。さらに、CagAが標的細胞膜を通過する機構ならびに侵入したCagAが障害する細胞内シグナル伝達系の本態を解明した。加えて、CagAと炎症応答が互いに機能を増強しあい、発がんプロセスを促す負のスパイラルが生成されることを見出した。

研究成果の概要（英文）：Chronic infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* is causally associated with gastric cancer. The cagA gene-encoded CagA protein is delivered into gastric epithelial cells via a bacterial microsyringe, where it acts as an oncogenic scaffold. In this work, we succeeded in solving three dimensional structure of the CagA protein. We also gained insights into the mechanism underlying CagA translocation across the host plasma membrane. Furthermore, we identified intracellular signaling pathways perturbed by the delivered CagA protein. Using CagA-transgenic mouse model, we found that *H. pylori* CagA and inflammation mutually reinforce their activities and thereby create a negative spiral that instigates neoplastic transformation of epithelial cells.

研究分野：感染腫瘍学、分子腫瘍学

キーワード：がん 感染症 胃がん ヘリコバクター・ピロリ 炎症

1. 研究開始当初の背景

「発がんスパイラル」では、がんの発症と進展における炎症の役割を明らかにするとともに、得られた成果を新たながんの予防・治療戦略に結びつけることを目的として平成22年度に発足した。古典的な炎症という概念は、感染や物理的・化学的な生体侵襲に対抗する急性の生体防御反応として理解され、近年では自然免疫という文脈のもとでその本態解明が進められてきた。炎症応答は生体のホメオスタシス維持に重要な役割を担う一方、アレルギーや自己免疫疾患、ある種の変性疾患など、その過度な持続は必ずしも生体を利するばかりではない。炎症の持つこうした負の側面はがんにも当てはまり、本領域では、「炎症をとまう発がん」で特徴づけられる感染がんを一つの主題として炎症ががんの発症・進展を促す機構を分子レベルで明らかにすることはきわめて重要な意義を有する。

2. 研究の目的

ヒトの胃粘膜に感染するヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）が胃粘膜上皮細胞をがん化させる分子機構を分子細胞生物学的ならびに構造生物学的に明らかにするとともに、慢性炎症がピロリ菌感染発がんに及ぼす影響を遺伝子改変マウスを用いて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト胃上皮細胞株 AGS, MKN28, GES1 を使用した。細胞への DNA 導入はリポフェクタミン法を用いた。タンパク質-タンパク質相互作用は、免疫沈降法-ウエスタンブロッティング法、表面プラスモン共鳴法を用いて解析した。大腸菌内で発現させた組換え CagA タンパク質は GST カラムならびにグルタチオンカラムにて精製した。

(2) CagA トランスジェニックマウス (C57BL/6) は、 β アクチンプロモーターの下流に人工合成したヒト化 *cagA* 遺伝子を接続した発現ユニットを受精卵にインジェクトし作成した。マウスにデキストラン硫酸塩をサイクリックに持続経口（飲用水）投与し、大腸炎を誘導した。

4. 研究成果

(1) ピロリ菌はがんタンパク質として機能することが初めて明らかにされた細菌タンパク質である CagA を胃上皮細胞内に注入することにより、細胞のがん化を促す。この CagA の宿主細胞内への注入にはピロリ菌が保有するミクロの注射針の先端に固定された CagA と標的細胞膜の表面に反転露出したリン脂質の一種ホスファチジルセリンとの相互作用が重要な役割を担うことを明らかにした。この CagA-PS 相互作用を防ぐことで、ピロリ菌発がんの第一段階である CagA の侵入を防げる可能性が示唆された

(Murata-Kamiya et al. Cell Host Microbe 2010)。

(2) 細胞内に侵入した CagA は SHP2 との複合体結合を介して Ras-Erk シグナルを脱制御するが、正常細胞における Ras の脱制御は発がん抑制機能のひとつである早期細胞老化 (premature cell senescence) を惹起する。極性化された上皮細胞に侵入した CagA は PAR1 ならびに GEF-H1 との相互作用を介して RhoA を活性化し、細胞の早期老化を阻止し細胞の異常増殖を促すことを明らかにした (Saito et al. J Exp Med 2010)。

(3) CagA の細胞内標的となる SHP2 が脱リン酸化する新規細胞内基質として PAF 複合体の構成分子である Parafibromin を同定した。SHP2 は細胞質ならびに核内に分布し、核内 SHP2 は Parafibromin の Tyr-290, -292, -315 を脱リン酸化する。SHP2 により脱リン酸化された Parafibromin は Wnt シグナルの標的転写因子である β -catenin と結合する能力を獲得し、Wnt 標的遺伝子群の転写活性を促進する。この発見により、CagA は Ras 系のみならず Wnt 系のシグナルも脱制御し、細胞がん化を促進することを明らかにした。タンパク質のチロシンリン酸化/脱リン酸化が核内シグナル伝達に影響を与えることが示された数少ないケースである (Takahashi et al. Mol Cell 2011)。

(4) *cagA/CagA* は塩基配列レベル、アミノ酸レベルともに類似分子をもたない Orphan 分子であるが、宿主細胞に侵入後、EPIYA モチーフというユニークなアミノ酸モチーフがチロシンリン酸化され、このチロシンリン酸化が SHP2 ならびに Csk との特異的結合に必須の役割を担う。そこでチロシンリン酸化される EPIYA モチーフを含有するヒトタンパク質を検索し、Pragmin/Sgk223 を見出した。Pragmin はチロシンリン酸化的に Csk と結合し、この Csk 結合は CagA により競合阻止されることを明らかにした。ピロリ菌 CagA は Pragmin/Sgk223 に代表される宿主 EPIYA タンパク質の機能を模倣・脱制御する可能性が推察され、細菌エフェクター分子の起源を考える上で重要な発見と考えられた (Safari et al. 2011)。

(5) ピロリ菌 CagA の発がん活性を理解する上で、その高次構造解明はきわめて重要な意義を有する。そこで、組換え CagA タンパク質の大量精製系を樹立し、その全構造を決定した。結果、CagA は3つの独立したドメイン構造からなる N 末側 70%と天然変性構造をとる C 末側 30%から構成される。SHP2 や極性制御キナーゼ PAR1 が結合する EPIYA チロシンリン酸化モチーフを含む天然変性領域は N 末領域と相互作用することでループ構造を形成し、このループ形成により CagA の SHP2 ならびに PAR1 結合活性が

増大する (Hayashi et al. Cell Host Microbe 2012)。本研究の成果により、CagA の発がん活性を拮抗・中和する低分子化合物開発への構造生物学的な情報取得に成功したと結論づけられる。

(6) *cagA* 陽性ピロリ菌の慢性感染は、胃粘膜上皮を腸上皮様に変換する腸上皮化生 (intestinal metaplasia) を誘導する。この腸上皮化生は胃がんの前がん粘膜病変とも考えられている。ピロリ菌 CagA は SHP2 の脱制御を介して Wnt シグナルを活性化するが、胃上皮細胞における Wnt の恒常的な異常活性化は腸管特異的な転写因子である Cdx1 を異所性誘導する (Murata-Kamiya et al. 2008)。異所性発現した Cdx1 はその下流標的として SALL1, KLF5 などの幹性リプログラム因子を誘導し、胃上皮細胞を腸幹細胞様の細胞にリプログラムすることで腸上皮化生を誘起する機構を明らかにした (Fujii et al. PNAS 2012)。

(6) 胃上皮細胞内に侵入した CagA の標的となる SHP2 は細胞質ならびに核内に分布するが、この分布は細胞密度に依存し、低密度培養下では主に核に、高密度培養下では主に細胞質に分布することを見出した。この SHP2 の細胞内分布は Hippo シグナルのエフェクター分子として知られる転写コアクティベーター TAZ ならびに YAP と完全に一致し、SHP2 は TAZ/YAP と複合体を形成して存在することが明らかとなった。本研究成果は、がん抑制シグナル経路としての重要性が近年大きな注目を集める Hippo シグナル経路と SHP2 との関連を強く示唆するとともに、ピロリ菌が CagA を介して Hippo シグナルを障害・攪乱する可能性を示している (Tsutsumi et al. 2013)。

(7) ピロリ菌 CagA の発がん活性に及ぼす慢性炎症の役割を明らかにするため、CagA を全身性に発現するトランスジェニック (Tg) マウスにデキストラン硫酸塩 (DSS) を経口持続投与し、慢性大腸炎を誘発させた。予想に反し、CagA Tg マウスではコントロールマウスに比較して大腸炎の著しい増悪が認められた。この炎症の増悪は、CagA 発現マウスの腸管上皮における NF- κ B インヒビター分子 I κ B プールの減弱が原因であった。CagA は PAR1 のキナーゼ活性阻害を介して微小管の安定性を攪乱する結果、I κ B の分解が促進する。よって CagA が侵入した細胞では NF- κ B シグナルの閾値が低下し、DSS のような炎症誘発分子投与により炎症応答の質的・量的増強が引き起こされることが明らかとなった。さらに、CagA による炎症増悪の結果、大腸炎症部における dysplasia の数が著しく増加した。この増加の多くは flat dysplasia のユニークな形態を有し、CagA の発がん活性が炎症により増強し、flat dysplasia が誘導されたと考えられる。この研究成果から、ピロリ菌がんタンパク質

CagA と慢性炎症は相互に機能を増強しあうことで発がんプロセスを進展させる負のスパイラルを構成することが示された。

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 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. 査読有 Oncogene 33: 4123-4131 (2014) 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, Murata-Kamiya N, Hatakeyama M, Judd LM, Giraud AS, Menhennott TR. 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 JB. *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] (主要招待講演のみ)
(計 14 件)

1) Masanori Hatakeyama, Role of

- Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis, The 6th International Symposium of *Helicobacter pylori*, December 5, 2014, San Jose (Costa Rica)
- 2) 島山 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) 27th International Workshop, September 12, 2014, Rome (Italy)
 - 4) Masanori Hatakeyama, Enhanced carcinogenesis by mutual reinforcement between *Helicobacter pylori* CagA and inflammation, The 7th 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 105th 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 4th 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) 25th 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 24th International Workshop, September 11, 2011, Dublin (Ireland)
 - 11) Masanori Hatakeyama, *H. pylori* and gastric carcinogenesis, The 9th International Gastric Cancer Congress, April 21, 2011, Seoul (Korea)
 - 12) Masanori Hatakeyama, CagA-positive *H. pylori* in the pathogenesis of gastric cancer, The 18th United European gastroenterology Week (UEGW) Symposium, October 26, 2010, Barcelona (Spain)
 - 13) Masanori Hatakeyama, Mechanisms for delivery and pathogenic action of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein, The 17th Seoul International Cancer Symposium, June 1, 2010, Seoul (Korea)
 - 14) Masanori Hatakeyama, *Helicobacter pylori* and molecular pathogenesis, The 101st American Association for cancer Research (AACR) Annual Meeting, May 20, 2010, Washington DC (USA)
- [図書] (計 29 件)
- 1) 島山 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) 島山 昌則、*Helicobacter pylori* がんとタンパク質 CagA と EPIYA エフェクターファミリー、生化学、86 巻、744-754、(2014)
 - 3) 島山 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、島山 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、島山 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) 島山 昌則、ピロリ菌由来がん発症因子 CagA の立体構造解明、Isotope News、707 巻、2-7 (2013)
 - 7) 島山 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)
 - 8) 島山 昌則、ヘリコバクター・ピロリ菌およびその胃炎や胃潰瘍における役割の発見、Surgery Frontier、20 巻、15-18 (2013)
 - 9) 島山 昌則、*H. pylori* による腸上皮化生の誘導機構と発癌、消化器の臨床、16 巻、351-356 (2013)
 - 10) 藤井 裕美子、島山 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)
 - 11) 鈴木 伸三、島山 昌則、*H. pylori* 癌タンパク質 CagA、消化器内科、54 巻、263-270 (2012)
 - 12) 島山 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)
 - 13) 島山 昌則、ピロリ菌による胃癌発症のメカニズム、bios、17 巻、7-8 (2012)
 - 14) 島山 昌則、*H. pylori* 癌タンパク質

- CagA と胃癌、日本臨床 70 巻、1699-1704 (2012)
- 15) 島山 昌則、石井 敏行、*Helicobacter pylori* 感染症、そのメカニズムと病態生理、成人病と生活習慣病、42 巻、1137-1144 (2012)
 - 16) 島山 昌則、*Helicobacter pylori* CagA - 胃癌発症におけるその役割、成人病と生活習慣病、42 巻、1151-1156 (2012)
 - 17) 島山 昌則、ピロリ菌はいかにして胃の細胞をがん化するのでしょうか、Gastro-Health Now、16 巻、1-3 (2011)
 - 18) 島山 昌則、*Helicobacter pylori* の最近の話題、基礎、Medical Practice、28 巻、259-263 (2011)
 - 19) 島山 昌則、細菌発がんの生物学的ロジック、BIO Clinica、26 巻、875 (2011)
 - 20) 島山 昌則、動物とヒトのピロリ菌感染、日本医事新報、4531 巻、96-97 (2011)
 - 21) 島山 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)
 - 22) 島山 昌則、胃癌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)
 - 23) 島山 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)
 - 24) 島山 昌則、細菌感染が癌を引き起こす一胃癌とピロリ菌の関係から見えてきた発癌の新たなパラダイム、細胞工学、29 巻、530-534、(2010)
 - 25) 紙谷 尚子、島山 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)
 - 26) 島山 昌則、多機能性タンパク質としてのヘリコバクター・ピロリ CagA - 胃癌発症におけるその役割、日本ヘリコバクター学会誌、11 巻、74-83 (2010)
 - 27) 島山 昌則、*Helicobacter pylori* CagA 細胞内侵入機構の新展開、J Helicobacter Res、14 巻、232-237 (2010)
 - 28) 島山 昌則、上皮細胞極性に連動したヘリコバクター・ピロリ CagA の発がん活性、血液・腫瘍科、61 巻、627-632 (2010)
 - 29) 島山 昌則、*H. pylori* CagA 癌蛋白質の胃上皮細胞侵入メカニズム、Pharma Media、28 巻、13-17 (2010)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
 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

島山 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

紙谷 尚子 (KAMIYA, Naoko)
 東京大学・大学院医学系研究科・講師
 研究者番号：40279352

(3) 研究分担者

武藤 弘行 (MUTOH, Hiroyuki)
 自治医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：50322392

(4) 研究分担者

堤 良平 (TSUTSUMI, Ryohei)
 東京大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：50435872

(5) 研究分担者

齊藤 康弘 (SAITO, Yasuhiro)
 東京大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：30613004

(6) 研究分担者

高橋 昌史 (TAKAHASHI, Atsushi)
 東京大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：00624496