

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06373

研究課題名（和文）ピロリ菌CagAによる「Hit-and-Run」発がん機構の解明とその制御

研究課題名（英文）Mechanism of Hit-and-Run oncogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein

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） 143,100,000円

研究成果の概要（和文）：ピロリ菌タンパク質CagAは胃上皮細胞内に侵入後、SHP2と結合し異常な細胞増殖シグナルを生成するとともにPAR1bを不活化して上皮極性を崩壊することで発がん環境を生み出す。CagAによるPAR1bの抑制はさらにゲノム変異を阻止するBRCA1の機能不全を惹起しDNA二本鎖切断（DSB）を誘導するとともに、Hippoシグナル活性化を介してDSB誘導細胞の死を防ぐ。結果、CagA発現細胞のDSBは易変異性の非相同組換えで修復され、TP53を含む多彩な遺伝子変異がゲノム内に蓄積し、CagAを必要としない胃がん細胞が生成される。本研究成果は「ヒット&ラン」型の胃発がん分子機構を解明したものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃がんの90%はピロリ菌感染が原因であり、発がん過程にはピロリ菌が胃上皮細胞に注入するタンパク質CagAが重要な役割を担う。一方、完成した胃がんの維持にピロリ菌CagAは不要である。これはピロリ菌の発がんプロセスが、「CagA依存的ステージ」から「CagA非依存的ステージ」に移行することを示している。本研究成果は、このステージの変換がCagA依存的なBRCA1の機能不全（BRCAness）とゲノム不安定性により担われることを明らかにした。本研究成果は胃がんが遺伝性乳がん・卵巣がんと共通した発がん機構で発症することを意味すると同時に、新たな予防法・治療法開発への道を拓くものである。

研究成果の概要（英文）：Upon delivery into gastric epithelial cells, H. pylori oncoprotein CagA interacts with host proteins such as SHP2 and PAR1b, thereby inducing abnormal mitogenic signals while disrupting epithelial apical-basal polarity to make tumor microenvironment. CagA-mediated inhibition of PAR1b additionally provokes BRCA1 insufficiency that gives rise to DNA double-strand breaks (DSBs) and activates Hippo signaling that prevents apoptosis of DSB cells (= CagA-dependent cancer-inducing stages). As a result, CagA-induced DSBs are repaired by error-prone non-homologous mechanisms, making excess accumulation of genetic mutations including TP53, which underlies generation of cancer cells that do not require H. pylori CagA for the maintenance of their carcinogenic properties (= CagA-independent cancer-inducing stages). The findings elucidate molecular mechanism underpinning the "Hit-and-Run carcinogenesis".

研究分野：腫瘍生物学、感染腫瘍学

キーワード：胃がん発症機構 ヘリコバクター・ピロリ菌 CagAタンパク質 SHP2 PAR1b Hit-and-Run発がん 遺伝子不安定性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

胃がんは全世界部位別がん罹患患者数の第5位、死亡社数の第3位を占め、その数は全がん死亡の約10%に及ぶ。胃がんの大多数はヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)の慢性感染を基盤に発症し、その発症プロセスにはピロリ菌が産生するがんタンパク質 CagA の胃上皮細胞内移行と細胞内シグナルの攪乱が重要な鍵を握る。一方、ひとたび完成した胃がん細胞の悪性形質維持にはピロリ菌ならびに CagA はもはや必要なく、胃発がんは典型的な「Hit-and-Run」型の経過をたどる。したがって、ピロリ菌 CagA による発がん機構の解明は胃がんのみならず、明確なドライバー変異を持たないがんの理解と治療戦略開発にも大きく貢献することが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究は、ピロリ菌感染による胃がんの発症プロセスを「ピロリ菌がんタンパク質 CagA が直接ドライブするステージ」とそれに引き続く「CagA 非依存的に進行するステージ」に分け、CagA 依存的な細胞がん化促進機構ならびにがん前駆細胞が CagA 非依存性を獲得する分子機構解明を通して、胃がん発症を担う「Hit-and-Run」型発がんの全容を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

ピロリ菌感染胃発がんプロセスの早期を担う「CagA 依存的発がんステージ」に関しては CagA-SHP2 ホスファターゼ複合体形成を中心に、SHP2 結合に関わる CagA 分子多型が胃がん発症リスクを定量的に規定する分子基盤、SHP2 のチロシン脱リン酸化基質 Parafibromin の生理的機能と発がんへの関与、SHP2 複合体形成に必須となる CagA のチロシンリン酸化レベルを決定する機構、さらに胃がんの10%程度に認められる胃上皮細胞への *cagA* 陽性ピロリ菌と Epstein-Barr virus (EB ウイルス) の重感染が CagA の発がん活性に及ぼす影響を明らかにする。本研究遂行に重要な役割を担うチロシンリン酸化型組換え CagA は世界的にも作製・精製を追従できる研究室はなく、胃発がん研究を定性的な解析から定量的な解析に変換する強力な推進力となる。CagA 非依存的発がんステージの解析では、胃がんに特徴的なゲノム変異が CagA 機能を代償する可能性を探るとともに、CagA 発現を人為的に on/off できる遺伝子改変マウスを作製し、病変特異的ゲノム・エピゲノム解析を通して、CagA 非存在的な細胞悪性化形質維持が可能となる機構を明らかにする。

CagA が主導する細胞がん化促進機構に関しては、これまで申請者が明らかにしてきた CagA が攪乱する細胞内シグナルの生化学的本態解明を一段と進める。特に、CagA の主要細胞内標的である発がん性ホスファターゼ SHP2 に焦点を当て、CagA が保有する EPIYA チロシンリン酸化モチーフの構造多型と SHP2 結合能ならびに発がんリスクとの関係を定量化するとともに、SHP2 の脱リン酸化基質である Parafibromin の細胞内シグナル制御因子としての役割およびその異常と発がんとの関係を明らかにする。さらに、SHP2 とがん抑制性 Hippo シグナル経路間のクロストークに関する生化学的解析を通して、ピロリ菌 CagA と Hippo 経路の接点を探る。また、CagA のチロシンリン酸化阻止を胃がんの予防・治療戦略とすべく、CagA ホスファターゼの単離・同定を目指す。

発がん発症における CagA 依存性からの脱却プロセスの解析に関しては、胃がんにおいて高頻度に認められる遺伝子変異が CagA の発がん関連生物活性を機能的に代償できる可能性を検証する。同時に、*ROSA26* 遺伝子座内に誘導発現型のピロリ菌 *cagA* 遺伝子発現ユニットをノックインすることで CagA 発現を個体内で随意に誘導できるトランスジェニックマウス作製を進める。樹立したマウスを用い、様々なタイミングで CagA の個体内発現を誘導した後、胃粘膜病変部位から抽出したゲノムのエクソーム解析/ゲノムメチル化解析等を通して、がん(前駆)細胞が CagA 非依存性を獲得するために必要なゲノム変異・エピゲノム変化を同定する。

### 4. 研究成果

本研究は、分子から個体に至る多様な階層での研究を集積して「Hit-and-Run」型の発がん分子機構を包括的に把握することで、ピロリ菌による胃がん発症機構の時空間的理解を更なる高みへと飛躍させるものである。「Hit-and-Run」型胃発がん機構の分子論的理解は、個別のピロリ菌感染者に対する除菌が有効な胃がん予防につながるか否かの判別を可能にし、precision medicine の観点からもその臨床的意義は大きい。

#### (1) ピロリ菌 CagA の構造多型と発がん活性の関連

ピロリ菌 CagA ががんタンパク質分子種間に存在する配列多型にともなう発がんリスクの強弱を定量的に評価する *in vitro* タンパク質相互作用系を樹立すると同時に、タンパク質共結晶化ならびに X 線結晶構造解析を通して、全世界に広く分布するピロリ菌が保有する CagA ががんタンパク質(欧米型 CagA = 標準型 CagA)ならびに胃がん最多発地域として知られる東

アジアに蔓延するピロリ菌に特異的な CagA (東アジア型 CagA) とそれらの細胞内標的分子である発がん性ホスファターゼ SHP2 間の複合体形成に関わるインターフェースの構造決定に成功した。その結果、欧米型 CagA は EPIYA-C モチーフ内のリン酸化チロシン残基が構造的なコアとなって SHP2 の N-SH2 ドメインに結合するのに対し、東アジア型 CagA の EPIYA-D モチーフではリン酸化チロシンに加えて、その 5 アミノ酸下流に存在するフェニルアラニンが第二の結合部位として機能することを明らかにした。この結合モードの違いから、東アジア型 CagA は欧米型 CagA に比べて約 100 倍強力な SHP2 結合能を示した。東アジア型 CagA が示す強力な SHP2 結合ならびにそれにとまなう SHP2 活性の著しい脱制御が日本、中国、韓国における胃がん多発の背景にあることが分子構造解析から明らかとなった。この研究成果は、ピロリ菌 CagA の分子多型に依存した発がん活性を規定する機構の構造生物学的基盤を明らかにするとともに、CagA-SHP2 相互作用を標的とする *in silico* 創薬開発への道を拓いた。

#### (2) CagA のリン酸化依存的発がん活性を制御する新たな分子群の同定

CagA は EPIYA モチーフのチロシンリン酸化を介して SHP2 の SH2 ドメインと特異的に結合する。この EPIYA モチーフをリン酸化する宿主キナーゼとして SRC ファミリーキナーゼならびに c-ABL キナーゼが明らかにされているが、リン酸化された EPIYA モチーフを脱リン酸化するホスファターゼの本態は不明であった。このキナーゼ解明は、CagA のチロシンリン酸化依存的発がん活性を喪失させるという意味で重要である。SHP2 の唯一のホモログとして SHP1 が存在する。SHP1 は主に血球系細胞に発現しているが、胃上皮細胞にも低レベルながら発現していることを見出した。そこで CagA 発現胃上皮細胞における SHP1 の生物学的役割を検討したところ、チロシンリン酸化 CagA を脱リン酸化するホスファターゼであることが明らかとなった。胃上皮細胞における SHP1 の量的・質的増強が CagA のチロシンリン酸化依存的発がん促進効果を減弱させ、「CagA に依存して進行する早期ステージ」に拮抗する可能性が示唆された。さらに、SHP1 をコードする *PTPN6* 遺伝子が EB ウイルス (EBV) 感染により強いエピゲノムサイレンシングを受けることを見出し、EBV による SHP1 の発現抑制がピロリ菌 CagA のチロシン依存的発がん促進活性を増強することを明らかにした。これは細胞がん化における細菌とウイルスの協調を明らかにした初のケースである。

一方、チロシンリン酸化依存的に CagA と結合する新たな宿主タンパク質として SHIP2 (SH2-containing inositol phosphatase 2) を同定した。CagA-SHIP2 相互作用は宿主細胞膜のリン脂質構成を変化させることでピロリ菌 胃上皮細胞の接着を増強し、ピロリ菌 IV 型分泌機構を介した胃細胞内への CagA 注入を増強することが明らかとなった。

#### (3) SHP2 の下流シグナルが「CagA に依存した早期発がんステージ」を進展させる機構

複合体形成を介してピロリ菌 CagA が脱制御する発がん性チロシンホスファターゼ SHP2 の新規脱リン酸化基質として同定した Parafibromin が、Wnt シグナル、Hedgehog シグナル、Notch シグナルに代表される細胞内モルフォゲン・シグナルを集積・統合し、細胞が置かれた周囲の状況に最適化した転写に変換する核内足場 (Scaffold) 分子として機能することを明らかにした。さらに、Parafibromin と相互作用する新たな転写制御因子として、がん抑制シグナル経路 Hippo シグナル経路の標的分子として知られる YAP ならびに TAZ を同定した。これまでの多くの研究から YAP と TAZ は転写コアクティベーターとして互いに重複した機能を有することが明らかにされている一方、互いにユニークな機能を発揮することも知られている。本研究から、TAZ はチロシン脱リン酸化特異的に Parafibromin と結合するのに対し、YAP はチロシンリン酸化型 Parafibromin と結合することが明らかとなり、YAP および TAZ 各々に特異的な活性化機構の存在が示された。これらモルフォゲン・シグナルは細胞の増殖・分化調節を介して臓器・器官の形成・維持に深く関与すると考えられており、CagA による SHP2-Parafibromin シグナル軸の脱制御は胃がん細胞の発症母地形成に重要な役割を担うものと推察される。

#### (4) ピロリ菌 CagA を誘導発現するトランスジェニックマウスの作製と解析

CagA を全身性あるいは胃消化管粘膜特異的に誘導発現させるため、 $\beta$ -actin (CAG) プロモーターと *cagA* 遺伝子間に loxP-STOP-loxP (LSL) カセットを挿入した発現ユニットを ROSA26 遺伝子座に導入したマウス (ROSA-CAG-LSL-*cagA*) を作成し、この ROSA-CAG-LSL-*cagA* マウスと CAG-CreER マウスあるいは胃粘膜特異的な CreER 発現マウスとの交配を通して、コンパウンドマウス樹立に成功した。生後 3-4 週のコンパウンドマウスに tamoxifen を投与したところ、下記に示す急性 DNA 損傷が腸管を中心に誘導され、CagA 誘導後数日で全例が致死となることが明らかになった。そこで、ROSA-CAG-LSL-*cagA* マウスと胃粘膜特異的な CreER 発現マウスとのコンパウンドマウス樹立を試みた。この胃粘膜特異的 CagA 誘導発現マウスは tamoxifen 投与による CagA の誘導レベルが低いため、CagA 発現による急性の異常は認めら

れない。現在、消化管粘膜を中心に病変の発症を継時的に観察している。12ヶ月齢の時点で、一部のマウス胃粘膜において腫瘍性病変の発症を認めた。現在、これら CagA 誘導発現マウスに種々のタイミングでピロリ菌 CagA を発現させ、消化管粘膜を中心に病変の発症を継時的に観察している。

#### (5) ピロリ菌 CagA によるゲノム不安定性の誘導

ピロリ菌感染を起点とする胃がんの「Hit-and-Run」発がん成立には、がん発症のプロセスの初期過程を推進するピロリ菌由来ドライバーと考えられる CagA の機能的役割が、経時的に宿主細胞側のゲノムないしエピゲノム変異に取って換わられていくプロセスが必要と考えられる。そこで、ピロリ菌 CagA の発現と宿主細胞ゲノム安定性の関連を検討したところ、CagA 注入細胞においてゲノム DNA の二本鎖切断 (DSB) が誘導されることが明らかとなった。さらに、この DSB は CagA による PAR1b のキナーゼ活性不活化により惹起されることが明らかになった。そこで PAR1b リン酸化基質候補分子の網羅的探索を行ったところ、DNA 複製フォークの安定性維持に重要な役割を担う遺伝性乳がん・卵巣がん抑制遺伝子産物として知られる BRCA1 が同定された。PAR1b によるリン酸化は BRCA1 の核内移行に必須であり、CagA による PAR1b 依存的 BRCA1 リン酸化の阻止は核内 BRCA1 の枯渇を引き起こす。その結果、CagA 発現細胞では複製フォークの不安定化ならびに DNA 二本鎖切断 (DSB) が誘導される (この状態は BRCAness と称される)。同時に、核内 BRCA1 の欠損は相同組換えによる error free の DSB 修復を妨げる。結果、CagA 発現により誘導された DSB は変異を生じやすい非相同組換えを介した機構により修復されることも判明した。この成果は本研究の最大の目的である「Hit-and-Run」型発がんの分子機構解明に大きく迫る重要かつ本質的な発見である。一方、CagA により DSB が誘導された細胞では p53 依存的な細胞増殖の停止・早期細胞老化が誘導される。この細胞自律的ながん抑制機構は p53 の不活化によって消失し、BRCAness 依存的なゲノム不安定性を示す CagA 発現細胞は CagA-SHP2 相互作用を介する異常細胞増殖シグナルによりクローン拡大し、細胞ゲノム内の遺伝子異常蓄積がさらに進行する。この状況が「CagA 依存的な細胞がん化ステージ」の本態と考えられる。ところで、DSB は重篤な DNA 損傷のため、損傷が適宜に修復されない細胞はアポトーシスにより排除される。CagA 発現細胞では、CagA-PAR1b 相互作用による Hippo シグナルの活性化により細胞のアポトーシスが阻止される。Hippo シグナルの活性化は YAP の核内移行を阻止し、YAP-p73 依存的な DSB 含有細胞のアポトーシスが阻止され、CagA 発現細胞では error prone の非相同組換えにより DSB 修復が進行する。このプロセスが繰り返される過程で、CagA の発がん促進活性は宿主発がん関連遺伝子の変異にとって変わられていき、最終的にピロリ菌 CagA の依存から脱却した胃がん細胞が生み出されると考えられる。

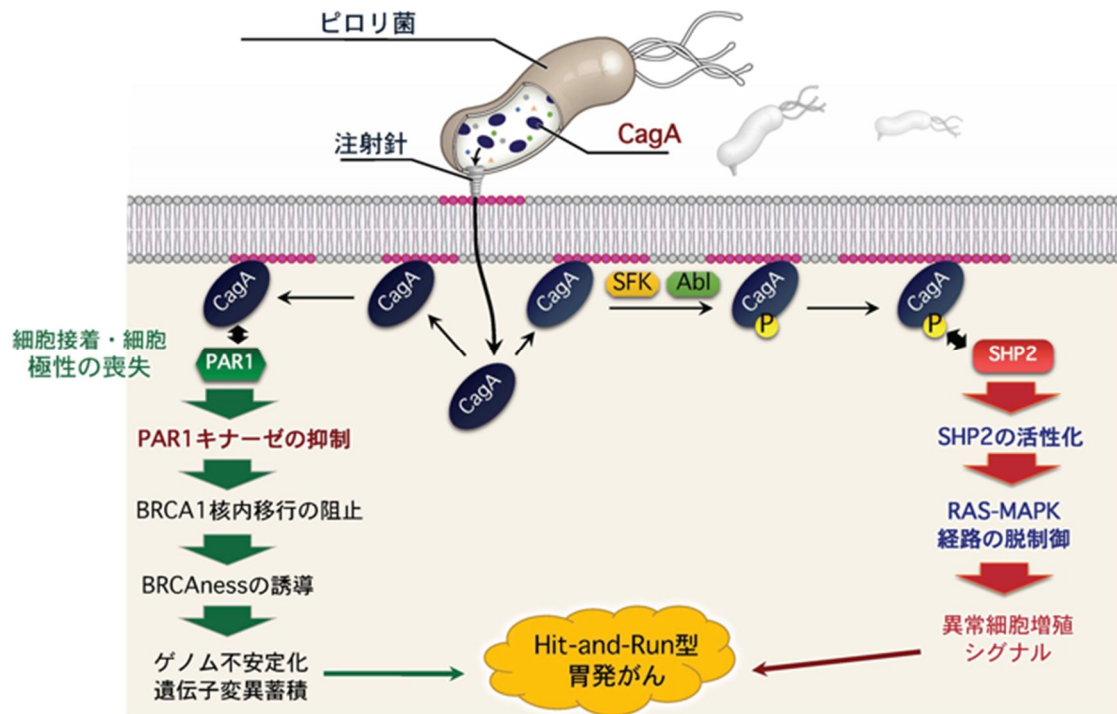
#### (6) まとめ

以上の研究成果から、*cagA* 陽性ピロリ菌感染を起点とする胃がんの「Hit-and-Run」発症機構は以下のようにまとめることができる (図1参照)。

胃粘膜への菌の感染は幼児期に成立し、抗生剤での積極的除菌を行わない限り終生持続する。胃粘膜に感染したピロリ菌は IV 型分泌機構を用いてピロリ菌タンパク質 CagA を接触した胃上皮細胞内に注入する。細胞内に侵入 CagA はチロシンリン酸化依存的に SHP2 を脱制御し、異常な増殖シグナルを引き起こす。CagA は同時に PAR1b のキナーゼ活性不活化を介して上皮極性・上皮間相互作用を破壊するとともに、BRCA1 の核内移行を抑制することにより複製フォークの不安定化や DNA の二本鎖切断 (DSB) ならびに非相同組換え依存的な DSB 修復が行われる。すなわち、CagA 注入により胃上皮細胞内には一過性の BRCAness が誘導されることになる。しかしながらがん抑制分子 p53 が正常に機能する限り、CagA-SHP2 相互作用による異常増殖シグナル (発がんストレス) ならびに BRCAness を介した DNA 損傷 (含 DSB) は p53-p21 経路の活性化を介して G1 細胞周期を引き起こす。一方、CagA-PAR1b 相互作用は PAR1b による Hippo シグナルコアキナーゼ MST1 の抑制を解除することで Hippo シグナルを活性化し、YAP の核内移行が抑制されることで DNA 損傷依存的な核内 YAP-p73 複合体形成が阻止される。結果、細胞は早期老化を起し SASP による炎症増強等を通してピロリ菌感染胃粘膜の慢性炎症を支える。*cagA* 陽性ピロリ菌は胃がんばかりでなく萎縮性胃炎、胃潰瘍といった非増殖性の粘膜疾患発症の原因となることが知られているが、この病理学的なアンピバレンス (両面性) は p53 の活性に依存している。多くの場合、p53 不活化は加齢に伴う TP53 遺伝子変異により引き起こされるが、ピロリ菌感染胃粘膜における TP53 変異は慢性炎症の存在による AID の誘導や CagA 依存性の一過性 BRCAness が引き起こすゲノム不安定性により促進されると考えられる。胃粘膜に TP53 変異を有する胃上皮細胞が有意に出現するのは幼小児期におけるピロリ菌の感染成立から数十年の年月がかかると考えられ、この TP53 変異細胞への CagA 注入が「Hit-and-Run」発がんにおける「CagA 依存的な発がんステージ」を進行させると考えられる。一方、p53 が不活化された細胞に CagA が打ち込まれた場合、CagA 注入細胞は BRCAness 依存的なゲノム不安定性を示しつつ増殖・拡大する。この TP53 変異細胞の増殖・拡大が繰り返されることで遺伝子異常が蓄積した細胞集団が形成され、その中から自律的増殖能を獲得した胃がん前駆細胞が生み出される。以降、より悪性度の増した細胞が選択される「CagA 非依存的発がんステージ」が進行すると考え

られる。最終的に完成した胃癌細胞は、がん形質維持にピロリ菌感染や CagA 注入はもはや不要であり、ピロリ菌除菌により胃癌が退縮することもない。また、(一般に)胃癌細胞の *BRCA1* 遺伝子に変異は入っていないため、完成した胃癌が BRCAness を示すこともない。にもかかわらず、ピロリ菌発がん過程に BRCAness が関与していたという証拠は、一部の胃癌ゲノムに BRCAness 特異的なゲノム変異シグネチャーが刻み込まれていることから支持される。

図1 . ピロリ菌がんタンパク質による「Hit-and-Run」胃癌の細胞自律的分子基盤



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ooki Takuya, Hatakeyama Masanori	4. 巻 2
2. 論文標題 Protocol for visualizing conditional interaction between transmembrane and cytoplasmic proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100430 ~ 100430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100430	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ooki Takuya, Hatakeyama Masanori	4. 巻 42
2. 論文標題 Hyaluronan Degradation Promotes Cancer via Hippo YAP Signaling: An Intervention Point for Cancer Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 2000005 ~ 2000005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202000005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ben Chi, Wu Xiaojing, Takahashi-Kanemitsu Atsushi, Knight Christopher Takaya, Hayashi Takeru, Hatakeyama Masanori	4. 巻 295
2. 論文標題 Alternative splicing reverses the cell-intrinsic and cell-extrinsic pro-oncogenic potentials of YAP1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13965 ~ 13980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujii Yumiko, Murata-Kamiya Naoko, Hatakeyama Masanori	4. 巻 111
2. 論文標題 Helicobacter pylori CagA oncoprotein interacts with SHIP2 to increase its delivery into gastric epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1596 ~ 1606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi-Kanemitsu Atsushi、Knight Christopher T.、Hatakeyama Masanori	4. 巻 17
2. 論文標題 Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-019-0339-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ooki Takuya、Murata-Kamiya Naoko、Takahashi-Kanemitsu Atsushi、Wu Weida、Hatakeyama Masanori	4. 巻 49
2. 論文標題 High-Molecular-Weight Hyaluronan Is a Hippo Pathway Ligand Directing Cell Density-Dependent Growth Inhibition via PAR1b	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 590 ~ 604.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2019.04.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yachida Shinichi、Hatakeyama Masanori、Yamada Takuji et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 968 ~ 976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-019-0458-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama Masanori	4. 巻 1149
2. 論文標題 Malignant Helicobacter pylori-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 135 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/5584_2019_363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Knorr Jakob, Ricci Vittorio, Hatakeyama Masanori, Backert Steffen	4. 巻 27
2. 論文標題 Classification of Helicobacter pylori Virulence Factors: Is CagA a Toxin or Not?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Microbiology	6. 最初と最後の頁 731 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tim.2019.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsugawa Hitoshi, Kato Chihiro, Mori Hideki, Matsuzaki Juntaro, Kameyama Kaori, Saya Hideyuki, Hatakeyama Masanori, Suematsu Makoto, Suzuki Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer Stem-Cell Marker CD44v9-Positive Cells Arise From Helicobacter pylori? Infected CAPZA1-Overexpressing Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 319 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2019.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3.Tang, C., Takahashi-Kanemitsu, A., Kikuchi, I., Ben, C, and Hatakeyama, M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Transcriptional co-activator functions of YAP and TAZ are inversely regulated by tyrosine phosphorylation status of Parafibromin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashi, K., Imai, C., Yahara, K., Azuma, T., Hayashi, T., Miyabe-Nishiwaki, T., Tahmina, K., Sato, H., Matsuoka, M., Niimi, S., Munehiro Okamoto, M. and Hatakeyama, M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Evaluating the origin and virulence of a Helicobacter pylori cagA-positive strain isolated from a non-human primate.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34425-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Hayashi, H., Senda, M., Suzuki, N., Nishikawa, H., Ben, C., Tang, C., Nagase, L., Inoue, K., Senda, T. and Hatakeyama, M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Differential mechanisms for SHP2 binding and activation are exploited by geographically distinct <i>Helicobacter pylori</i> CagA Oncoproteins.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 2876-2890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.08.080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa, H. and Hatakeyama, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Sequence Polymorphisms and structural disorder in determining pathobiological performance of the <i>Helicobacter pylori</i> CagA oncoprotein.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins9040136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 A sour relationship between BabA and Lewis b.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 318-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2017.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama, M.	4. 巻 93
2. 論文標題 Structure and function of <i>Helicobacter pylori</i> CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc. Jpn. Acad., Ser. B	6. 最初と最後の頁 196-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.93.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 108
2. 論文標題 The enhanced expression of PKM2 is involved in the gastric cancer development via regulating cancer specific metabolism.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 931-940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 7
2. 論文標題 CEACAM6 is upregulated by Helicobacter pylori CagA and is a biomarker for early gastric cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 55290-55301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.10528	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lang, B., Gorrell, R., Tafreshi, M., Hatakeyama, M., Kwok, T. and Price, J.	4. 巻 21
2. 論文標題 The Helicobacter pylori cytotoxin CagA is essential for suppressing host heat shock protein expression.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Stress Chaperones.	6. 最初と最後の頁 523-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12192-016-0680-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 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.	4. 巻 9
2. 論文標題 Helicobacter pylori VacA, acting through receptor tyrosine phosphatase is crucial for CagA phosphorylation in human duodenal carcinoma cell line AZ-521.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Dis. Model Mech.	6. 最初と最後の頁 1473-1481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.025361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 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.	4. 巻 7
2. 論文標題 Dephosphorylated parafibromin is a transcriptional coactivator of the Wnt/Hedgehog/Notch pathways.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 12887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms12887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishikawa, H., Hayashi, T., Arisaka, F., Senda, T., Hatakeyama, M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of structural polymorphism for the Helicobacter pylori CagA oncoprotein on binding to polarity-regulating kinase PAR1b.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 30031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep30031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Senda, Y., Murata-Kamiya, N. and Hatakeyama, M.	4. 巻 107
2. 論文標題 Csk-mediated EPIYA phosphorylation of Pragmin creates a feed-forward Csk activation loop that promotes cell motility.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 972-980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.12962	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kameoka, S., Kameyama, T., Hayashi, T., Sato, S., Ohnishi, N., Hayashi, T., Murata-Kamiya, N., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Takaoka, A.	4. 巻 37
2. 論文標題 Helicobacter pylori induces IL-1 protein through the inflammasome activation in differentiated macrophagic cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomed. Res.	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.37.21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Senda, M., Hayashi, T., Hatakeyama, M., Takeuchi, K., Sasaki, A. and Senda, T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Use of multiple cryoprotectants to improve diffraction quality from protein crystals.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cryst. Growth Des.	6. 最初と最後の頁 1565-1571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.5b01692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 1
2. 論文標題 Host SHP1 phosphatase antagonizes Helicobacter pylori CagA and can be downregulated by Epstein-Barr virus.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 16026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nmicrobiol.2016.26	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Noda, S., Takahashi, A., Hayashi, T., Tanuma, S. and Hatakeyama, M.	4. 巻 469
2. 論文標題 Determination of the catalytic activity of LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutants toward parafibromin, a bona fide SHP2 substrate involved in Wnt signaling.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 1133-1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2015.12.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimoda, A., Ueda, K., Nishiumi, S., Murata-Kamiya, N., Mukai, S., Sawada, S., Azuma, T., Hatakeyama, M. and Akiyoshi, K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the Helicobacter pylori virulence factor CagA.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 18346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep18346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件（うち招待講演 49件 / うち国際学会 20件）

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Mechanism underlying “Hit-and-Run” gastric carcinogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA) Core ASymposium. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ピロリ菌による Hit-and-Run胃発がん機構
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会 招待講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Helicobacter pylori CagA oncoprotein interacts with SHP2 to promote its delivery into gastric epithelial cells.
3. 学会等名 The 14th International Conference on Protein Phosphatase. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 The impact of Helicobacter pylori infection on gastric carcinogenesis.
3. 学会等名 The 11th American Association of Cancer Research (AACR)-Japan Cancer Association (JCA) Conference. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Collabpration between Helicobacter Pylori CagA and Epstein-Barr virus in gastric carcinogenesis
3. 学会等名 19th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Role of the Helicobacter pylori CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis
3. 学会等名 第89回日本胃癌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Mechanism underlying “Hit-and-Run” gastric carcinogenesis by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA) Core Symposium. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Alternative YAP splicing determines the magnitude of macrophage infiltration into tumor microenvironment
3. 学会等名 The 2nd Nature Immunology - Cellular & Molecular Immunology Symposium. Wyndham Grand Qingdao, Qingdao, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Gastric carcinogenesis driven by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 the 38th Sapporo International Cancer Symposium. Royton Sapporo, Sapporo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紙谷尚子、畠山昌則
2. 発表標題 ヒロリ菌CagAはゲノム不安定性誘導を背景とする Hit-and-Run機構で胃がん発症を促す
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会シンポジウム, 国立京都国際会館. 京都 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi-Kanemitsu A, Lu M, Taira M, Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Perturbation of non-canonical Wnt/Planer Cell Polarity signaling by the Helicobacter pylori CagA oncoprotein
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会, 国立京都国際会館. 京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ooki T, Murata-Kamiya N, Takahashi-Kanemitsu A, Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Activation of the tumor suppressor Hippo pathway by high-molecular-weight hyaluronan and its breakdown in breast cancer
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会, 国立京都国際会館. 京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紙谷尚子、畠山昌則
2. 発表標題 胃がん発症におけるピロリ菌がんタンパク質CagAの役割
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術総会・会長企画シンポジウム・福岡国際会議場、福岡（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Hit-and-Run” mmechanism in H. pylori-induced gastric carcinogenesis
3. 学会等名 Keynote Lecture, EMBO Workshop “The impact of bacterial infections on human cancer”. Harnack-Haus, Berlin, Germany（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ヒアルロン酸の分子サイズに依存した Hippoシグナル制御機構とトリプル・ネガティブ乳がんにおけるその破綻
3. 学会等名 第10回癌・炎症と抗酸化研究会（CIA研究会）招待講演・全労済ソレイユ、大分（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Alternative YAP1 splicing regulates nuclear SHP2 functions that modulate innate immune response to cancer
3. 学会等名 The 4th Taiwan - Japan Bilateral Phosphatase Conference. Shih-Liang Conference Center, National Taiwan University, Taipei, Taiwan（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 The polarity-regulating kinase PAR1b is critically involved in the activation of the Hippo signal by high-molecular-weight hyaluronan
3. 学会等名 the 2019 Cold Spring Harbor Asia Conference on Kinase and Phosphatase Signaling. The Suzhou Dushu Lake Conference center, Suzhou, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 A single amino-acid variation in Helicobacter pylori CagA impacts the global landscape of gastric cancer.
3. 学会等名 The 37th Sapporo International Cancer Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashi, K. and Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 A novel Helicobacter pylori CagA variant isolated from a macaque.
3. 学会等名 The 31st European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) International Workshop. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 The Hippo signaling pathway in inflammatory tumor microenvironment.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Structural variations in the Helicobacter pylori CagA oncoprotein impacts the global landscape of gastric cancer.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Parafibromin inversely regulates the Hippo signal effectors YAP and TAZ depending on its tyrosine phosphorylation status.
3. 学会等名 The 13th International Conference of Protein Phosphatase. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Clinical implication for the structural polymorphism of the Helicobacter pylori CagA protein.
3. 学会等名 The 3rd National Taiwan University (NTU)-The University of Tokyo (UTokyo) Joint Faculty Meeting of Medical College. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 The impact of Helicobacter pylori infection on gastric carcinogenesis.
3. 学会等名 The 11th American Association of Cancer Research (AACR)-Japan Cancer Association (JCA) Conference. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ピロリ菌がんタンパク質CagAの構造・機能とその制御
3. 学会等名 平成29年度第2回生物構造学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ben, C., Takahashi, A., Knight, C.T., Wu, X., Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Differential oncogenic activities of alternatively spliced human YAP isoforms.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tang, C., Takahashi-Kanemitsu, A., Kikuchi, I., Ben, C., Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Inverse control of transcription co-activator function of YAP and TAZ by tyrosine phosphorylation status of parafibromin.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Knight, C.K., Takahashi, A., Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Establishment of mice conditionally expressing the Helicobacter pylori CagA oncoprotein.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakiyama, N., Kamiya, N., Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Helicobacter pylori CagA-induced secretory phenotype creates a tumorigenic microenvironment.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA). (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 Synergy between EBV & H. pylori
3. 学会等名 EHMSG 2017 XXXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in inflammation and Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 がんの発症をつながす細菌叢の偏倚
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 Geographically distinct Helicobacter pylori CagE oncoprotein exploit differential mechanisms for SHP2 binding and activation
3. 学会等名 The 3rd Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 胃癌の病態解明から新しい治療へ
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会中国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 Helicobacter Pylori in Gastric cancer
3. 学会等名 Seoul International Gastric Forum 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ヘリコバクター・ピロリによる異所性炎症誘導機構の解明
3. 学会等名 北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ピロリ菌がんタンパク質CagAによる胃発がん機構
3. 学会等名 第27回三河感染・免疫研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Oncogenic collaboration between Helicobacter Pylori and Epstein-Barrvirus in gastric carcinogenesis
3. 学会等名 Singapore Gastric Cancer Consortium 9th Annual Scientific Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori.
2. 発表標題 Collabpration between Helicobacter Pylori CagA and EBV in GASTric carcinogenesis
3. 学会等名 XXIXth International Workshop on the European Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 SHP1 links Helicobacter Pylori and Epstein-Barr Virus in gastric carcinogenesis
3. 学会等名 The 15th Awaji International Forum of Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 島山昌則
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Inactivation of the Helicobacter Pylori CagA oncoprotein-A potential Strategy for prevention of gastric cancer-
3. 学会等名 The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association,Symposium (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ピロリ菌による胃発がん機構とその予防的介入
3. 学会等名 翻訳語修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成 第7回公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hatakeyama Masanori
2. 発表標題 Parafibromin,a substrate of SHP2,is a transcriptional platform that integrates morphogen signling pathways
3. 学会等名 12th International Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 畠山昌則
2. 発表標題 ピロリ菌感染を基盤とする胃癌発症機構
3. 学会等名 日本消化器学会関東支部第342回例会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Hatakeyma, M.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health	

1. 著者名 Senda, S. and Hatakeyama, M.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 15ページ (33-47)
3. 書名 Helicobacter pylori	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/">http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/</a>
---

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------