

平成 22年 4月 1日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19406025  
 研究課題名（和文） アジアのヘリコバクターピロリ感染と消化器疾病構造の疫学調査研究

研究課題名（英文） Epidemiological research for the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in Asia

研究代表者  
 東 健（AZUMA TAKESHI）  
 神戸大学・医学研究科・教授  
 研究者番号：60221040

研究成果の概要（和文）：本研究は *H. pylori* 感染の病態における Ethnical enigma をもとに、*H. pylori* 感染の病態を、分子疫学的に解析した。とくに病原性因子 CagA 多型において、我々の同定した東アジア型の CagA を持つ *H. pylori* 菌は、委縮性胃炎、胃発がんの発症と密接な関連が認められた。今後、これら疾患に対する高危険群に対し、発症予防のための *H. pylori* 除菌治療を行うオーダーメイド医療へと展開することにより、アジアにおける胃潰瘍、十二指腸潰瘍、及び胃癌の発症率の低下が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, the pathological conditions in *H. pylori* infection were analyzed with the molecular epidemiological methods, because those had the problem, so called Ethnical enigma. As a result, it was revealed that the infection of East Asian type CagA positive *H. pylori* was closely associated with the degree of atrophic gastritis and the development of gastric cancer. In the future, by the personalized eradication therapy for the patients infected with East Asian type CagA positive *H. pylori*, which is considered to be associated strongly with the development of atrophic gastritis and subsequent gastric cancer, it is expected that the incidence rate of peptic ulcer and gastric cancer might be decreased in Asia

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2008年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：*H. pylori*、消化器疾患、疫学調査、感染症

## 1. 研究開始当初の背景

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は全世界で人口の 50% 以上に感染している最も感染率の高い慢性感染症であり、慢性胃炎、胃・

十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫など多くの消化器疾患に関与している。

「謎1：どうして *H. pylori* という単独の細菌感染により、病態の異なる多彩な消化器疾患が生じるのか？」

一方、アジア諸国は *H. pylori* 感染率はおしなべて高いにもかかわらず、*H. pylori* 感染が関与して生じる疾患の種類や頻度は各国により大きく異なっている。*H. pylori* 感染は胃癌との関連が認められ、*H. pylori* は1994年に世界保健機構より1群の発癌因子に認定されている。しかし、疫学的研究における *H. pylori* 感染による胃癌発症のオッズ比は、約2~23と国や地域により大きく異なる。日本、韓国、中国では胃癌の発症が極めて高いが、フィリピン、タイ、インドネシアでは極めて低い。また、消化性潰瘍の中で、胃潰瘍の頻度は日本、韓国、中国北東部で高く、中国南部、タイ、インドネシアでは十二指腸潰瘍の頻度の方が高い。

「謎2：どうして *H. pylori* 感染関連消化器疾患の発症率がアジア諸国において異なるのか？」

この *H. pylori* 感染の病態の民族差、「謎」、「Ethnical enigma」を明らかにすることが、*H. pylori* 感染の病態解明につながると考えられる。

<*H. pylori* のゲノム多型> *H. pylori* 感染におけるこれら疾患の多様性に、*H. pylori* の菌の多様性が関与していることが考えられる。実際、*H. pylori* には遺伝子変異が極めて多いことが明らかにされ、*H. pylori* 菌株における疾患特異性が解析されてきている。*H. pylori* のゲノムは、株により大きさ自体約160万から173万塩基対（大腸菌の約44%に相当）と異なる。このことは他の細菌ではみられない特徴的な現象である。*H. pylori* 各株は生理・生化学的に共通する安定した性状を示すにも拘わらず、数個の物理的染色体地図の比較により、遺伝子の多型性が認められ、遺伝子の相互位置も大きく異なっている。これは、高い形質転換率を持ち、外因性のDNAが導入されやすいためと考えられている。1997年にはイギリスの胃炎患者から分離された *H. pylori* 標準株 26695 のゲノムの全塩基配列が決定され、全長1667867塩基対で1590の遺伝子が認められた。次いで、1999年にはアメリカの十二指腸潰瘍患者から分離された菌株 J99 のゲノムの全塩基配列が決定され、全長1643831塩基対で1495の遺伝子が認められた。この2つの菌株間では、ゲノム構造は似かよったものであったが、6~7%の遺伝子がそれぞれの株に特異的であった。この違いが、胃炎と十二指腸潰瘍という、それぞれの病態の違いに関与し

ていると考えられている。*H. pylori* はヒトの胃粘膜に特異的に接着し感染している。したがって、ヒトのこれまでの移動と共に、*H. pylori* も地球上を移動してきたと考えられる。*H. pylori* のゲノムを解析すると、*H. pylori* のゲノムの多型性の分布が、人類の起源や移動と一致することが示されてきた。これまで世界各地の菌株370株において、8つの遺伝子を選び（7つの構造遺伝子と病原遺伝子である細胞空胞化毒素遺伝子 *vacA*）塩基配列を解析したところ、世界中の *H. pylori* 菌株は主に5つのグループ（2つのアフリカ株、1つのアジア株、2つのヨーロッパ株）に分けられることが報告されている。我々も、以前、世界7ヶ所の機関との共同研究により、同様な解析を行ったところ、アジア株の特異性を認めた（*Mol Microbiol* 32:459-470, 1999）。また、興味深いことに、*H. pylori* の生存に必須の構造遺伝子よりも、*vacA* などの病原遺伝子に菌株間の違いが大きいことが認められた。このことは、単に *H. pylori* がランダムに遺伝子変異を起こすだけでなく、*H. pylori* の生息環境や遺伝子の機能的な作用により選択的に変異が生じてきていることが示唆される。したがって、逆に変異の大きい遺伝子は病原性に関与していることが考えられる。また、*H. pylori* のゲノムには本来 *H. pylori* のものではない外来性の遺伝子群が存在している。これは病原性大腸菌など多くのグラム陰性菌に共通した現象であり、これらの細菌では、この外来性遺伝子群を持つことで病原性を発揮することが認められており、この遺伝子群を病原遺伝子群（pathogenicity island, PAI）と呼んでいる。*H. pylori* では、病原因子の一つである細胞空胞化毒素関連蛋白（CagA）の遺伝子 *cagA* がこの PAI 内に位置しており、*cagPAI* と呼ばれている。*H. pylori* の *cagPAI* 内には、菌体内から菌体外へ、蛋白をそのままの形で放出する IV 型分泌装置を構成する遺伝子が存在している。我々は、*H. pylori* が胃粘膜上皮細胞に接着すると、IV 型分泌装置が *H. pylori* の細胞膜から上皮細胞膜へ針をさすように突き刺さり、その内腔を通して CagA が *H. pylori* から上皮細胞内へと注入され、上皮内に注入された CagA はチロシンリン酸化を受け、ヒト上皮細胞のシグナル伝達系を攪乱することを世界で初めて明らかにした（*J Exp Med* 191:593-602, 2000）。また、胃粘膜上皮細胞内でチロシンリン酸化された CagA が、細胞の分化や増殖に重要な役割を担う細胞質内脱リン酸化酵素 Src homology phosphatase-2（SHP-2）と特異的に結合し、

細胞の異常増殖に作用することを発見した (Science 295:683-686, 2002)。さらに、CagA のチロシンリン酸化部位となるアミノ酸配列 (E-P-I-Y-A) モチーフを同定するとともに、リン酸化チロシン残基を含む CagA の SHP-2 結合配列を明らかにした。この SHP-2 結合配列部位に一致して、CagA に分子多型が認められ、大きく東アジア型と欧米型の 2 つに分けられ、東アジア型の CagA は欧米型の CagA に比べ SHP-2 とより強く結合し、より強い生物活性を発揮することが認められた (Proc Natl Acad Sci USA 99:14428-14433, 2002)。したがって、東アジア型の CagA を有する *H. pylori* による感染は、病原性が強く細胞障害を強く生じ、胃粘膜萎縮及び胃癌に関与することが考えられた。

<*H. pylori* 感染と寄生虫感染> 一方、*H. pylori* 感染時の宿主の免疫応答に、蠕虫のような寄生虫による複合感染が影響することが報告されている。即ち、宿主の免疫応答が Th1 優位に働く *H. pylori* 感染による胃粘膜の炎症発症機序に対し、蠕虫感染による宿主の Th2 優位の免疫応答が負に働き、*H. pylori* 感染による胃粘膜障害が軽減され、胃癌などが抑制されることが示された。*H. pylori* の感染率が高い開発途上国の一部では、蠕虫感染が風土病としても知られており、蠕虫による複合感染が *H. pylori* 感染による萎縮性胃炎や胃癌の発生を抑える方向に影響しているものと考えられる。

<*H. pylori* 感染による消化器疾患発症の環境因子> 我々はこれまで、胃癌発症の大きく異なる日本とタイの違いを検討するため、タイにおける胃癌リスク解析の症例対照研究を行い、食塩摂取が胃癌リスクを上げ、果物の摂取が胃癌リスクを下げることを認めた。

## 2. 研究の目的

これまでの検討を基に、本研究ではアジア諸国における消化器疾病構造と *H. pylori* 感染との関連について、*H. pylori* の菌のゲノム解析とともに、寄生虫感染や患者背景などの疫学的調査解析を行う。

(1) アジア諸国の *H. pylori* 感染率と関連疾患の発症頻度の疫学的調査。

韓国、中国、フィリピン、ベトナム、タイ、インドネシアにおいて *H. pylori* 感染と消化器疾患との関連について疫学的調査を行う。

(2) アジア諸国における寄生虫感染調査。

*H. pylori* 感染者における糞便中の蠕虫などの寄生虫感染の有無を調査し、アジアにおける *H. pylori* 感染と腸管寄生虫感染との関係を検討する。

(3) アジア諸国における *H. pylori* 感染の病態の特徴の解析。

*H. pylori* 感染胃粘膜の炎症、萎縮の程度と感染宿主の胃粘膜免疫応答の解析。

(4) *H. pylori* のゲノム遺伝学的調査解析。アジア諸国における *H. pylori* 菌株の遺伝子多型の解析を民族遺伝学的背景と合わせ解析する。

(5) *H. pylori* 感染関連消化器疾患発症を規定する因子の疫学的調査解析。

*H. pylori* 感染関連消化器疾患患者に、アンケート調査(年齢、性別、人種、食習慣、消化器疾患の病歴等)を行い、*H. pylori* 感染関連消化器疾患発症を規定する因子の疫学的解析を行う。

## 3. 研究の方法

本研究の共通プロトコールを作成し、まず、海外研究協力者の各研究機関において、倫理委員会に提出し承認を得る。

(1) アジアの *H. pylori* 感染率と関連疾患の発症頻度の疫学的調査：中国、フィリピンにおいて、海外研究協力者の協力のもと、*H. pylori* 感染と消化器疾患との関連について疫学的調査を行う。海外研究協力者の医療機関における、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌症例を対象として、*H. pylori* 感染診断を行う。アジア諸国においてまだまだ *H. pylori* 感染診断や除菌治療は普及していない。そこで、各医療機関における患者資料を基に、上記疾患患者に連絡を取り、糞便を回収し糞便中の *H. pylori* 抗原測定により *H. pylori* 感染を診断する。また、*H. pylori* 感染関連消化器疾患発症を規定する因子の疫学的解析を行うため、アンケート調査(年齢、性別、人種、食習慣、消化器疾患の病歴等)を行う。アンケートの質問票は各国語に翻訳し、統一したものを使用する。それぞれの疾患について症例100例を目標としている。

消化性潰瘍の発症数としての疫学的調査は困難であるが、各医療機関における十二指腸潰瘍/胃潰瘍の比率として、消化性潰瘍の病態の違いを捉える。すなわち、胃潰瘍は萎縮性胃炎を背景にしているが、十二指腸潰瘍では胃粘膜萎縮は無く胃酸分泌が亢進した状態であり、十二指腸潰瘍と胃潰瘍の比率を取ることによって、各地域での *H. pylori* 感染による胃粘膜の病態が把握出来る。胃癌の発症数や死亡率については各国政府機関の統計を用いる。

(2) アジアにおける寄生虫感染調査：前述の疾患患者から採取した糞便により寄生虫

感染を検討し、各地域の疾患別及び *H. pylori* 感染有無別の寄生虫感染率を検討する。また、海外研究協力者の都市近郊において、検診を目的に応募した一般住民約 100 人に対し、糞便を採取するとともに胃内視鏡検査を施行する。寄生虫感染は糞便の顕微鏡観察で診断する。

(3) アジア諸国における *H. pylori* 感染の病態の特徴の解析：上記の胃内視鏡施行時に胃粘膜生検組織を採取し、*H. pylori* 感染胃粘膜の炎症、萎縮の程度と感染宿主の胃粘膜免疫応答を検討する。生検は胃粘膜の 5 点から採取する(胃前庭部大彎より 2 個、胃体中部大彎より 3 個)。胃前庭部と体部それぞれ 1 個はホルマリン固定により病理学的解析により、シドニーシステムに準じ胃粘膜の炎症、萎縮の程度を 0-3 のグレード分類により点数化する。胃体部大彎の 1 個は *H. pylori* の培養に用い、各症例から臨床分離株を樹立する。残りの胃前庭部と体部それぞれ 1 個は、-80°C に保存し、Th1 及び Th2 サイトカイン(Th1 として IFN $\cdot\cdot$ 、Th2 として IL-4)の定量に用いる。組織抽出液中の各サイトカインを ELISA で定量する。また、組織より RNA を抽出し、抽出した RNA を用い、INF-g と IL-4 の mRNA 発現量を、TaqMan 法による定量的 RT-PCR を用いて解析する。各ヒトにおける Th1/Th2 バランスと *H. pylori* 感染及び寄生虫感染との関連を検討する。

① 調査研究実施国・地域及び旅行経路  
調査研究実施国の海外研究協力者  
中国：北京市、北京大学、Fulian Hu 教授、  
西安、西安交通大学、Jun Gong 教授  
上海、上海交通大学、Chang Ying 助教授  
フィリピン：マニラ市、セントルークス病院、  
Filipinas F. Natividad 副院長  
各地域にて約 1 週間滞在し、サンプルを採取する。糞便中の *H. pylori* 抗原測定と顕微鏡観察による寄生虫感染診断は現地で実施し、ホルマリン固定及び凍結サンプル及び *H. pylori* の培養用輸送培地は郵送し、日本で処理する。

平成 20 年度に韓国とベトナム、平成 21 年度にタイとインドネシアにフィールド調査を行い、平成 19 年度同様に、*H. pylori* 感染率と関連疾患の発症頻度の疫学的調査、寄生虫感染調査、及び *H. pylori* 感染の病態の特徴の解析調査を行う。さらに、採取した各国のサンプルに対して下記の点を日本で検討する。

(4) *H. pylori* のゲノム遺伝学的調査解析  
これまでの検討で、*H. pylori* の生存に必須の構造遺伝子よりも、病原遺伝子に菌株間

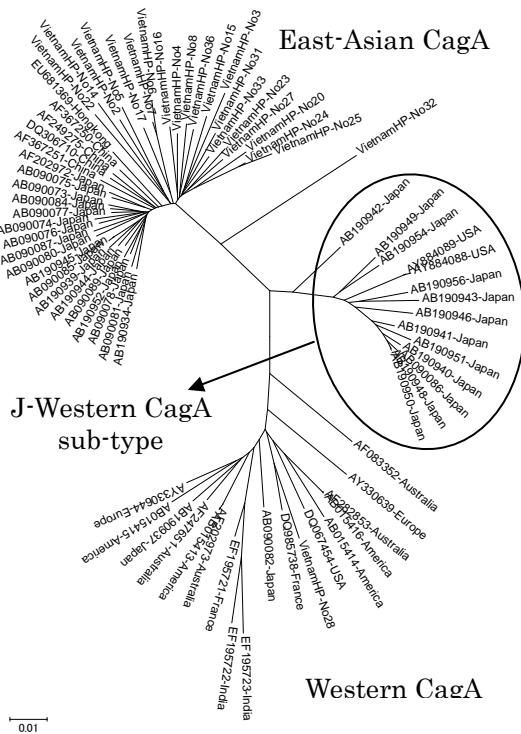
の違いが大きいことが認められている。*H. pylori* の病原因子として、VacA と CagA が最も重要であり、本研究ではこの 2 つの病原因子の遺伝子を解析する。vacA 遺伝子には多型性が認められ、signal sequence に s1(さらに s1a, s1b, s1c の亜型が存在する)と s2 のゲノタイプが、中間領域に m1 と m2 のゲノタイプが存在している。我々のこれまでの解析で、vacA ゲノタイプが s1c/m1 の *H. pylori* 感染が、萎縮性胃炎、さらに胃癌の危険因子であることを報告してきた(Gut 39: 800-806, 1996)。また、cagA 遺伝子には CagA の SHP-2 結合配列部位に一致して多型が認められ、大きく東アジア型と欧米型の 2 つに分けられ、東アジア型の CagA を有する *H. pylori* による感染は、病原性が強く細胞障害を強く生じ、胃粘膜萎縮及び胃発癌に関与することが考えられている。そこで、各国で採取し樹立した *H. pylori* 臨床分離株の vacA と cagA の遺伝子多型の解析を、消化器疾患の病態と民族遺伝学的背景と合わせ解析する。各症例よりの臨床分離株を寒天培地から液体培養に供し、DNA を抽出する。*H. pylori* 菌株の vacA と cagA の遺伝子多型性を多型部位ゲノタイプ特異的 PCR 及び PCR direct sequencing により解析する(J Clin Microbiol 43:3906-3916, 2005)。さらに、これら遺伝子の塩基配列を基に、それぞれの国の菌株の系統樹解析を行い、菌株のゲノム遺伝学的解析を行い、地域、民族遺伝学的背景、及び病態との関連を検討する。

(5) *H. pylori* 感染関連消化器疾患発症を規定する因子の疫学的調査解析：採取したアンケート調査(年齢、性別、人種、食習慣、消化器疾患の病歴等)結果をコンピュータ入力し、*H. pylori* 感染関連消化器疾患発症を規定する因子の統計学的解析を行う。また、寄生虫感染、*H. pylori* 感染の胃粘膜の病態(炎症や萎縮の程度)、*H. pylori* 菌株の vacA と cagA のゲノタイプも入力し、関連する因子を総合的に解析する。

#### 4. 研究成果

CagA の多型の臨床的意義を解析するため、胃癌死亡率の異なるアジア地域(男人口 10 万対、福井:43.7、沖縄:18.2、中国:36.7、ベトナム:12.8、タイ:3.3)の菌株の CagA を検討した。福井株 65(胃炎 36、胃癌 29)、沖縄株 49(胃炎 38、胃癌 11)、中国株 25(胃炎 20、胃癌 5)、ベトナム株 20(胃炎 10、胃癌 10)、タイ株 26(胃炎 15、胃癌 11)を用い、cagA 遺伝子の塩基配列を決定した。また、CagA のタイプと胃粘膜萎縮との関係を組織学的に検討した。胃癌死亡率と東アジア型 CagA の頻

度との間に相関が認められた。福井、中国、ベトナム株の全ては東アジア型の CagA であった。一方、沖縄では胃炎株の 15.8%は CagA 陰性、15.8%が欧米型、68.4%が東アジア型であり、胃癌株は全て東アジア型であった。タイでは胃炎株の 86.7%が欧米型、13.3%が東アジア型で、胃癌株の 36.4%が欧米型、63.6%が東アジア型であった。沖縄およびタイの胃炎例では、東アジア型の CagA を有する株の感染例において、欧米型の CagA 感染例に比べ胃粘膜萎縮度が有意に高度であった。



また、アジア諸国の *H. pylori* 菌の *cagA* 遺伝子の塩基配列を系統樹解析したところ、日本、韓国、中国、ベトナムのほとんどの菌は、東アジア群を形成した。沖縄で見られた欧米型の菌は欧米の菌とは異なり、日本特有のサブタイプを形成した。

したがって、東アジア型の CagA を持つ *H. pylori* の感染は、萎縮性胃炎、胃癌の発症と密接な関連が認められた。今後、これら疾患に対する高危険群に対し、発症予防のための *H. pylori* 除菌治療を行うなどのオーダーメイド医療へと展開することにより、アジアにおける胃潰瘍、十二指腸潰瘍、及び胃癌の発症率の低下が期待される。

また、タイにおいて、健康人ならびに胃癌患者からの糞便を採取し (535 名 535 検体)、寄生虫感染を検討した。検体の *H. pylori* 抗原検出では 50.2%の検体で菌の抗原が確認された。糞便検体の寄生虫検出では検査できた検体中 (400 検体) 9.3%で寄生虫が確認さ

れた。今回の検討では、寄生虫感染による *H. pylori* 感染の病態の違いは認められなかった。

### 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 16 件) (すべて査読あり)

1. Infection of less virulent *Helicobacter pylori* strains in asymptomatic healthy individuals in Thailand as a potential contributing factor to the Asian enigma. Hirai I, et al. (16 人中 5 番目) *Microbes Infect.* Dec 28. [Epub ahead of print]
2. Diverse characteristics of the CagA gene of *Helicobacter pylori* strains collected from patients from southern vietnam with gastric cancer and peptic ulcer. Truong BX, et al. (11 人中 11 番目) *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):4021-8. Epub 2009 Oct 21.
3. A method for assessment of *Helicobacter pylori* genotype using stool specimens. Hirai I et al. (6 人中 5 番目) *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009 Jun;56(1):63-6.
4. Detection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) DNA in digestive systems from cadavers by real-time PCR. Nagasawa S, et al. (9 人中 2 番目) *Leg Med (Tokyo).* 2009 Apr;11 Suppl 1:S458-9. Epub 2009 May 1.
5. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on body mass index and dyspeptic symptoms. Suto H et al. (9 人中 9 番目) *Digestion.* 2009;79(4):235-42. Epub 2009 Apr 28.
6. Enhanced expression of CCL20 in human *Helicobacter pylori*-associated gastritis. Yoshida A, et al. (13 人中 10 番目) *Clin Immunol.* 2009 Mar;130(3):290-7. Epub 2008 Nov 8.
7. *Helicobacter pylori* VacA-induced inhibition of GSK3 through the PI3K/Akt signaling pathway. Nakayama M, et al. (11 人中 7 番目) *J Biol Chem.* 2009 Jan 16;284(3):1612-9. Epub 2008 Nov 7.
8. Molecular characterization of *Helicobacter pylori* VacA induction of IL-8 in U937 cells reveals a prominent role for p38MAPK in activating

- transcription factor-2, cAMP response element binding protein, and NF-kappaB activation. Hisatsune J et al. (13人中7番目) J Immunol. 2008 Apr 1;180(7):5017-27.
9. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. Ohnishi N, et al. (13人中12番目) Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jan 22;105(3):1003-8. Epub 2008 Jan 11.
  10. Deregulation of beta-catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA requires the CagA-multimerization sequence. Kurashima Y, et al. (7人中5番目) Int J Cancer. 2008 Feb 15;122(4):823-31.
  11. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. Kobayashi I et al. (12人中5番目) J Clin Microbiol. 2007 Dec;45(12):4006-10. Epub 2007 Oct 17.
  12. Role of metallothionein in *Helicobacter pylori*-positive gastric mucosa with or without early gastric cancer and the effect on its expression after eradication therapy. Mitani T, et al. (16人中15番目) J Gastroenterol Hepatol. 2008 Aug;23(8 Pt 2):e334-9. Epub 2007 Aug 27.
  13. *Helicobacter pylori* CagA targets PARI/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. Saadat I, et al. (12人中9番目) Nature. 2007 May 17;447(7142):330-3.
  14. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. Matsumoto Y, et al. (10人中7番目) Nat Med. 2007 Apr;13(4):470-6. Epub 2007 Apr 1.
  15. East Asian-type *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein has a more significant effect on growth of rat gastric mucosal cells than the Western type. Fu HY, et al. (9人中8番目) J Gastroenterol Hepatol. 2007 Mar;22(3):355-62.
  16. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells.

Murata-Kamiya N, et al. (16人中5番目)(11人中10番目) Oncogene. 2007 Jul 12;26(32):4617-26. Epub 2007 Jan 22.

〔学会発表〕(計5件)

- ①田中擴址ら、CagA分子多型と胃発癌、第3回消化管学会総会学術集会(2007年1月、東京)
- ②田中擴址ら、The relationship between cagA diversity and gastric cancer、第13回国際粘膜免疫学会(2007年7月、東京)
- ③田中擴址ら、CagA分子多型と胃発癌、第15回JDDW(2007年10月、神戸)
- ④田中擴址ら、CagA分子多型と胃発癌、第16回JDDW(2008年10月、東京)
- ⑤田中擴址ら、The role of cagA in *H. pylori* infection、第14回国際粘膜免疫学会(2009年7月、ボストン)

〔その他〕

海外研究協力者とは平成20-21年度において年1回来日し、研究打ち合わせを続けているとともに、若手研究者を受け入れ技術指導も行っている。ホームページを作成し、インターネット上で研究成果を社会・国民に発信した。また、一般の人を対象に市民公開講座を設け、研究成果を公開するとともに、*H. pylori*感染に対して啓蒙活動を行った。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

宇賀 昭二 (UGA SHOJI)  
神戸大学・保健学研究科・教授  
研究者番号：90071399

吉田 優 (YOSHIDA MASARU)  
神戸大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：00419475