

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22240085

研究課題名（和文）ピロリ菌がんタンパク質 CagA によ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 directed 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・教授

研究者番号：40189551

研究成果の概要（和文）：CagA タンパク産生能を有するヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の持続感染はヒトの胃癌発症にきわめて重要な役割を演ずる。本研究を通して、ピロリ菌が CagA を標的胃上皮細胞内に注入する分子機構が明らかとなった。また、細胞内に侵入した CagA が機能模倣する宿主タンパク質として Pragmin を同定した。さらに、CagA による細胞内シグナル攪乱が胃上皮細胞のリプログラムを誘導し、腸上皮への異分化を惹起する機構を明らかにした。一方、CagA タンパク質の結晶化に成功し、その三次元構造を世界に先駆けて明らかにした。

研究成果の概要（英文）：*Helicobacter pylori* CagA-positive strains play a key role in the development of gastric carcinoma. This project elucidated 1) the mechanism by which *H. pylori* delivers its oncoprotein CagA into host gastric epithelial cells; 2) identified Pragmin, a human protein the function of which is mimicked by delivered CagA; and 3) uncovered molecular pathway that directs reprogramming of gastric epithelial cells into intestinal-like cells upon chronic infection with cagA-positive *H. pylori*. Finally, the *H. pylori* CagA protein was crystalized and its three-dimensional structure was solved by X-ray analysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	15,000,000	4,500,000	19,500,000
2011年度	13,300,000	3,990,000	17,290,000
2012年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
年度			
年度			
総計	38,600,000	11,580,000	50,180,000

研究分野：発がん

科研費の分科・細目：発がん

キーワード：癌、感染症、細菌、シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

胃がんは全世界で最も多く発生する悪性腫瘍の一つであり、毎年約 100 万人が新たに胃がんと診断され、約 50 万人が胃がんで死亡している。中でも、日本は胃がんの最多発国として知られ、毎年約 5 万人が胃がんで命を落とす状況が続いている。胃がん制

圧は日本国民のみならず全人類にとっても大きな福音であり、胃がん克服に向けた研究は社会的にも重大な意義を有する。

ヘリコバクター・ピロリ菌の発見(1983年)を機にヒト上部消化管疾患の概念は一変し、ピロリ菌は今や胃炎や消化性潰瘍の主たる原因として位置づけられている。さらに、最近の大規模疫学調査の結果から、

胃がん発症とピロリ菌感染との明確な因果関係が示されるに至った。ピロリ菌は *cagA* 遺伝子の有無により *cagA* 陽性株と陰性株に大別され、胃がんの発症には *cagA* 陽性株の慢性持続感染が重要な役割を担う。この胃がんの鍵を握る *cagA* 遺伝子は分子量 130-145 KDa の CagA タンパク質をコードする。ピロリ菌体内で産生された CagA は、菌が保有するミクロの注射針 (IV 型分泌機構) により標的となる胃上皮細胞内に直接注入される。胃上皮細胞内に侵入した CagA は細胞膜内面に移行した後、Src キナーゼによりチロシンリン酸化を受ける。申請者は、チロシンリン酸化された CagA がヒト癌タンパク質として知られる SHP-2 チロシンホスファターゼと特異的に結合することを見出した。CagA と複合体形成により脱制御された SHP-2 はその下流の Erk MAP キナーゼ経路を強く刺激する結果、異常な細胞増殖シグナルを誘起する (Higashi et al. JBC 2004 Higashi et al. JBC 2005) CagA により活性化された SHP-2 はさらに focal adhesion kinase (FAK) を脱リン酸化し細胞-基質間相互作用を低下させることにより、細胞運動能力の著しい亢進を引き起こす。(Tsutsumi et al. Mol Cell Biol 2006)。生体内でピロリ菌感染の場となる胃粘膜は、頂端側-基底側極性を有する単層の上皮細胞層から構成されている。このような極性化上皮細胞層に注入された CagA は、tight junction の破壊ならびに上皮極性喪失を引き起こして粘膜構築を破壊する。CagA が示す上皮極性の破壊活性はピロリ菌による胃炎・潰瘍発症の分子基盤となるばかりでなく、上皮細胞のがん化にも深く関わる可能性を示唆する。そこで申請者はこの極性破壊活性に関与する新たな CagA 結合分子の探索を進め、細胞極性の形成と維持のマスターレギュレーターとして知られる PAR1/MARK を同定した (Saadat et al. Nature 2007) (図 2)。CagA は PAR1 のキナーゼドメインに直接結合し、そのキナーゼ活性を抑制する。PAR1 は消化管腫瘍発症で知られる Peutz-Jeghers 症候群の原因遺伝子産物 LKB1/PAR4 の下流標的分子でもあり、上皮発がんにおける PAR1 のキナーゼ活性抑制の重要が強く示唆される。CagA はさらに PAR1 との相互作用を介して E-cadherin/b-catenin 複合体を不安定化し、adherens junction の破壊ならびに b-catenin シグナルの異常活性化も引き起こす (Ren et al. JBC 2006; Murata-Kamiya et al. Oncogene 2007; Kurashima et al. Int J Cancer 2008)。

2. 研究の目的

全がん死亡の約 10% を占める胃がんは、そ

のほぼ全てがヘリコバクター・ピロリ菌の慢性感染を基盤に発症する。申請者はこれまでの研究で、ピロリ菌が産生する病原タンパク質の 1 つである CagA がヒトの胃がん発症に中心的な役割を担うことを明らかにしてきた。本研究では、世界で初めて見出された細菌由来がんタンパク質 CagA の胃上皮細胞内への侵入機構、侵入した CagA が引き起こす胃上皮細胞内シグナル伝達機構の攪乱と細胞がん化の分子機構、遺伝子改変マウスを用いた CagA による生体内発がんの時空間的プロセス、さらには CagA の分子立体構造-機能連関の研究を推進する。ナノスケールから個体レベルに至るこれら各階層の研究から得られる成果を集積・統合することにより、ピロリ菌 CagA による胃がんメカニズムの全容を明らかにし、そのプロセスを遮断する手法の確立を通して革新的な胃がん治療法・予防法の開発につなげる。

3. 研究の方法

ピロリ菌 CagA の胃上皮細胞内侵入における細胞膜リン脂質の役割ならびに侵入 CagA が PAR1 の不活化を介して引き起こす上皮細胞極性破壊の発がんにおける意義を、生化学的・細胞生物学的手法を用いて明らかにする。また、基質トラップ法と LC/MS/MS 質量分析を組み合わせ、侵入 CagA が脱制御するがんタンパク質としての SHP-2 ホスファターゼの細胞内脱リン酸化基質を単離・同定する。さらに、Cre/loxP システムを用いて消化管特異的な CagA 発現マウスを作製し、CagA による発がんプロセスを個体レベルで解析するとともに、リンパ球特異的 Cre 発現マウスとの交配を通してピロリ菌感染が原因とされる MALT リンパ腫発症における CagA の関与を検討する。一方、組換え CagA タンパク質を高度大量精製し、結晶化ならびに立体構造決定を試みる。

4. 研究成果

(1) ピロリ菌 CagA の胃上皮細胞内侵入機構: ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) は、自らが保有するミクロの注射器様装置 (IV 型分泌機構) を用いて発がんタンパク質 CagA を標的となる胃上皮細胞内に直接注入し、細胞のがん化につながる種々の細胞機能障害を引き起こす。今年度の研究により、ピロリ菌が CagA を標的細胞内に移行させる分子機構が明らかとなった。まず免疫電子顕微鏡を用いた解析から、ピロリ菌内で産生された CagA は IV 型分泌機構の先端に固定した状態でピロリ菌体表面に露出して存在することが解った。一方、ピロリ菌が直接接触した胃上皮細胞の細胞膜

表面側（外葉）に、本来は細胞膜内葉のみ存在するリン脂質ホスファチジルセリン（PS）が反転露出することを見出した。この標的細胞膜表面に露出した PS はピロリ菌表面に存在する CagA と相互作用する。CagA-PS 相互作用の結果、標的細胞膜にポアあるいはチャンネル様の構造が形成され、CagA が細胞質内に移行することが明らかとなった。さらに、PS が結合する CagA 分子内領域の同定を行い、分子中央部に存在する 2 つのアルギニン残基(RxR)が重要な役割を担うことが明らかとなった。このアルギニン残基に変異を導入し PS が結合できなくなった CagA 変異体を産生するピロリ菌は、CagA を細胞内に注入する能力を失っていた。宿主胃上皮細胞内に移行した CagA は細胞膜内葉に局在する。CagA の細胞膜局在は、がん化に関わる CagA の病原生物活性に重要な役割を担っているが、CagA と細胞膜との相互作用にも、内葉に濃縮して存在する PS と CagA 間の相互作用が関わる。この相互作用は極性化させた上皮細胞において顕著に認められ、上皮極性化により細胞膜の PS 含有量が変動する可能性が示唆された。本研究は、CagA-PS 相互作用を人為的に阻止することにより、ピロリ菌感染による胃上皮細胞がん化を阻止できる可能性を示唆しており、まったく新たな胃がんの予防法樹立への道を拓くものとする。

（2）ピロリ菌 CagA が模倣するヒトタンパク質の同定：ヒトプロテオームには、ピロリ菌 CagA のチロシンリン酸化部位である EPIYA モチーフを保有するタンパク質が 5 種類しか存在しない。これら EPIYA 含有タンパク質のひとつ Pragmin がヒト細胞内で Src ファミリーキナーゼによりチロシンリン酸化されることを見いだした。Pragmin は EPIYA チロシンリン酸化依存的に Src キナーゼのインヒビターキナーゼである C ターミナル Src キナーゼ (Csk) と結合し、Csk の細胞膜移行を妨げる結果、Src キナーゼの持続的活性化を促すことが明らかになった。この事実から、Pragmin は Src ファミリーキナーゼの正の制御因子として機能することが示された。ピロリ菌 CagA は EPIYA チロシンリン酸化依存的に Pragmin-Csk 複合体形成を阻害し、Csk を脱制御するとともに Src ファミリーキナーゼを抑制することが明らかとなった。

（3）CagA タンパク質の構造生物学的解析：これまでの多くの試みにもかかわらず、易分解性などのため安定した組み換えタンパク質の発現がきわめて難しいとされてきた 135 キロダルトンの全長ピロリ菌 CagA の大腸菌における組み換えタ

ンパク質大量発現系樹立に成功した。そこで高度精製した組み換え CagA タンパク質を用いて結晶化を試み、複数の結晶化条件を見いだすとともに X 線結晶回折データの取得に成功した。回折データ解析結果から、解像度 3.5 オングストロームで、CagA タンパク質の立体構造が明らかとなった。結果、CagA は複数のドメイン構造をとる N 末側 100 キロダルトン領域と安定した構造を持たない天然変性構造をとる C 末側 35 キロダルトン領域に分けられることが示された。現在、解像度を上げて、より詳細な立体構造決定を進めている。

（4）ピロリ菌 CagA による腸上皮化生誘導の分子機構：ピロリ菌感染胃では、胃粘膜上皮が腸管上皮様粘膜に変換する病理学的変化（=腸上皮化生）が惹起される。この腸上皮化生は胃がんの前がん病変と考えられている。これまでの研究から、胃上皮細胞に侵入したピロリ菌 CagA による Wnt シグナルの異常活性化、とりわけ Wnt 標的分子のひとつ CDX1 転写因子の異所性発現が腸上皮化生に深く関与することを見いだしていた。そこで本年度は、CDX1 異所性発現が胃上皮細胞内に作り出す腸上皮関連転写ネットワークの本態を DNA microarray, ChIP-on-Chip 解析等を通して進めた。その結果、CDX1 を異所性発現する胃上皮細胞内で発現誘導される遺伝子群の中に細胞リプログラミングにかかわる幹性転写因子 SALL4 および KLF5 が存在し、これらリプログラム因子が胃上皮細胞の腸上皮様変化に重要な役割を担うことを明らかにした。現在、CagA を部位特異的に誘導発現する Floxed CagA トランスジェニックマウスの作製・樹立に成功し、このマウスを用いて個体レベルにおける CagA のリプログラミング活性を検討している。

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 18 件）

① Hayashi, T., Morohashi, H. and Hatakeyama, M. Bacterial EPIYA effectors - Where do they come from? What are they? Where are they going? *Cell. Microbiol.*, 15, 377-385 (2013) (査読あり)

② Yamahashi, Y. and Hatakeyama, M. PAR1b takes the stage in the morphogenetic and motogenetic activity of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cell Adh Migr.*, 7, 11-17 (2013) (査読あり)

③ Fujii, Y., Yoshihashi, K., Tsutsumi, S., Mutoh, H., Suzuki, H., Maeda, S., Aburatani, H. and Hatakeyama, M. CDX1 directs gastric intestinal metaplasia via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 20584-20589 (2012) (査読あり)

④ Tsugawa, H., Suzuki, H., Saya, H., Hatakeyama, M., Hirayama, T., Hirata, K., Nagano, O., Matsuzaki, J. and 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) (査読あり)

⑤ Hayashi, T., Senda, M., Morohashi, H., Higashi, H., Horio, M., Nagase, L., Sasaya, D., Shimizu, T., Venugopalan, N., Kumeta, H., Noda, N. N., Inagaki, F., Senda, T. and 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) (査読あり)

⑥ Lee, K.S., Kalantzis, A., Jackson, C.B., O'Connor, L., Mutaya-Kamiya, N., Hatakeyama, M., Judd, L.M., Giraud, A.S. and Menheniott, T.R. *Plos One*, 7, e30786 (2012) (査読あり)

⑦ Kikuchi, K., Murata-Kamiya, N., Kondo, S. and Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* stimulates epithelial cell migration via CagA-mediated perturbation of host cell signaling. *Microbes Infect.*, 14, 470-476 (2012) (査読あり)

⑧ Yamahashi, Y., Saito, Y., Murata-Kamiya, N. and 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) (査読あり)

⑨ Safari, F., Murata-Kamiya, N., Saito, Y. and 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) (査読あり)

⑩ Nagase, L., Murata-Kamiya, N. and Hatakeyama, M. Potentiation of *Helicobacter pylori* CagA protein virulence through homodimerization. *J. Biol. Chem.*, 286, 33622-33631 (2011) (査読あり)

⑪ Furuta, Y., Yahara, K., Hatakeyama, M. and Kobayashi, I. Evolution of *cagA* oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. *Plos One*, 6, e23499 (2011) (査読あり)

⑫ 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, B. G. and Hatakeyama, M. SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. *Mol. Cell*, 43, 45-56 (2011) (査読あり)

⑬ Hatakeyama, M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci.*, 102, 36-43 (2011) (査読あり)

⑭ Saito, Y., Murata-Kamiya, N., Hirayama, T., Ohba, Y. and 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) (査読あり)

⑮ Murata-Kamiya, N., Kikuchi, K., Hayashi, T., Higashi, H. and 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) (査読あり)

⑯ Ding, S-Z., Goldberg, J. B. and Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol.*, 6, 851-862 (2010) (査読あり)

⑰ Tanaka, H., Yoshida, M., Nishiumi, S., Ohnishi, N., Kobayashi, K., Yamamoto, K., Fujita, T., Kutsumi, H., Hatakeyama, M. and Azuma, T. The CagA protein of *Helicobacter pylori* suppresses the functions of DCs in mice. *Arch. Biochem. Biophys.*, 498, 35-42 (2010) (査読あり)

⑱ Ding, S-Z., Fischer, W., Kaparakis-Liaskos, M., Lietchi, G., Merrell, S., Grant, P., Ferrero, R., Crowe, S., Haas, R., Hatakeyama, M. and Goldberg, J. *Helicobacter pylori*-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. *Plos One*, 5, e9875 (2010) (査読あり)

[学会発表-招待講演のみ] (計 58 件)

1) 畠山昌則: “*Helicobacter pylori* CagA, a bacterial protein acting as an oncogenic scaffold/hub in mammalian cells” 3rd Max Planck Institutes-University of Tokyo/Med Joint Conference. 2013 年 3 月 7 日 (Ito International Research Center, University of Tokyo, Tokyo)

2) 畠山昌則: “*Helicobacter pylori* CagA, a bacterial oncoprotein that directs gastric carcinogenesis” 19th International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research - Carcinogenesis and Chemotherapy. 2013 年 2 月 15 日 (William Wills Hall, Kagoshima University, Kagoshima)

3) 畠山昌則: “Mechanisms determining subcellular localization of SHP2 tyrosine

phosphatase” 10th International Conference on Protein Phosphatase, Special Lecture. 2013年2月8日 (International Lecture Hall, Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo)

4) 畠山昌則: “ピロリ菌がんタンパク質 CagA の3次元構造と機能” 平成24年度文部科学省新学術領域研究「がん支援」公開シンポジウム. 2013年1月29日 (学術総合センター、東京)

5) 畠山昌則: “*Helicobacter pylori* CagA, a bacterial protein acting as an oncogenic scaffold/hub in mammalian cells” 3rd International Symposium on Carcinogenic Spiral. 2013年1月24日 (エクセル東急ホテル、金沢)

6) 畠山昌則: “*Helicobacter pylori* CagA act as an oncogenic scaffold/hub protein in mammalian cells” The 2nd Japanese-French Cancer Workshop. 2012年11月30日 (Grand XIV Naruto, Tokushima)

7) 畠山昌則: “ピロリ菌がんタンパク質 CagA の三次元分子構造” 京都大学ウイルス研究所セミナー. 2012年11月15日 (京都大学ウイルス研究所、京都)

8) 畠山昌則: “Role of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis” 第71回日本癌学会総会コアシンポジウム. 2012年9月19日 (さっぽろ文芸館、札幌)

9) 畠山昌則: “ピロリ菌がんタンパク質 CagA の三次元分子構造” 平成24年度北海道大学遺伝子病制御研究所研究集会. 感染癌のエフェクター分子とその標的. 2012年9月18日 (北海道大学医学部フラテ会館、札幌)

10) 畠山昌則: “Three dimensional structure of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein” European *Helicobacter* Study Group 2012 Opening Lecture. 2012年9月11日 (Ljubljana, Slovenia)

11) 畠山昌則: “ピロリ菌がんタンパク質 CagA の発がん活性” 第4回神戸大学次世代シグナル伝達医学グローバルCOE研究検討会・特別講演. 2012年7月9日 (淡路夢舞台国際会議場、兵庫)

12) 畠山昌則: “ピロリ菌と胃がん～細胞が仕掛けるトイ戦争” 第12回東京大学生命科学シンポジウム (BIO UT). 2012年6月30日 (東京大学安田講堂、東京)

13) 畠山昌則: “細菌性がんタンパク質としてのピロリ菌 CagA の作用機構” 第18回日本ヘリコバクター学会学術集会・特別講演. 2012年6月29日 (岡山コンベンションセンター、岡山)

14) 畠山昌則: “ピロリ菌による胃がん発症機構” 金沢大学がん進展制御研究所セミナー. 2012年5月17日 (金沢大学がん進展制御研究所、金沢)

15) 畠山昌則: “*H. pylori*-mediated gastric carcinogenesis; a new paradigm of cancer development” 第98回日本消化器病学会総会 国際交流フォーラム. 2012年4月20日 (京王プラザホテル、東京)

16) 畠山昌則: “How does *H. pylori* cause gastric carcinoma?” American Association for cancer Research (AACR) Annual Meeting 2012, Meet-the-Expert Sessions. 2012年4月1日 (McCormick Convention Center,

Chicago, USA)

17) 畠山昌則: “Cellular targets of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein” RCAIC 2nd International Symposium on Infection-associated Cancers. 2012年3月13日 (Frate Hall, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan)

18) 畠山昌則: “Role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis” 9th China-Japan Joint Conference of Cancer. 2011年12月22日 (Oriental Riverside Hotel, Shanghai, China)

19) 畠山昌則: “Parafibromin/CDC73 is a nuclear SHP2 substrate that connects RAs and Wnt signaling pathway” 1st Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase. 2011年12月2日 (National Institute for Basic Science, Okazaki, Japan)

20) 畠山昌則: “Molecular mechanism of gastric carcinogenesis” 1st France-Japan Cancer Meeting 2011. 2011年11月24日 (Montpellier, France)

21) 畠山昌則: “ピロリ菌がんタンパク質 CagA が機能模倣するヒトタンパク質の同定” 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会共同大会 シンポジウム. 2011年11月11日 (幕張メッセ、千葉)

22) 畠山昌則: “Oncogenic Mechanism of *Helicobacter pylori* CagA” The 21st Hiroshima Cancer Seminar (HCS)/The 5th Three Universities’ Consortium International Symposium “Recent Progress in Carcinogenesis, Progression and Management of Upper GI Cancers. 2011年11月5日 (International Conference Center Hiroshima, Hiroshima)

23) 畠山昌則: “The Role of *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA in gastric carcinogenesis” Berlin Life Science Colloquium 2011. 2011年10月20日 (Paul Erlich Lecture Hall, Max Planck Institute fur Infektionsbiologie, Berlin, Germany)

24) 畠山昌則: “Infection, Inflammation and Cancer” 第70回日本癌学会総会モーニングレクチャー. 2011年10月5日 (名古屋国際会議場、名古屋)

25) 畠山昌則: “Role of *H. pylori* in gastric carcinogenesis” European *Helicobacter* Study Group 2011 International Workshop: Symposium. 2011年9月11日 (Dublin, Ireland)

26) 畠山昌則: “ピロリ菌感染による胃がん発症機構” 第49回大分感染症研究会. 2011年9月1日 (大分東洋ホテル、大分)

27) 畠山昌則: “Searching for the origin of *H. pylori* CagA in mammalian proteome” CHRO 2011, Concurrent session A: *Helicobacter* pathogenesis. 2011年8月29日 (Vancouver, Canada)

28) 畠山昌則: “感染発癌の分子機構” 第50回日本婦人科腫瘍学会学術集会 特別講演. 2011年7月23日 (札幌コンベンションセンター、札幌)

29) 畠山昌則: “胃がん原因菌としてのピロリ菌の最新知見” 第238回ヘルスケア研究会. 2011年7月13日 (日比谷星陵会館、東京)

30) 畠山昌則: “ピロリ菌と胃がん” 第17

回日本癌学会市民公開講座. 2011年6月4日 (新潟市民プラザ、新潟)

31) 畠山昌則: "In search for the origin of bacterial EPOIYA effectors in mammals" 1st Joint Symposium of the Max-Planck Society and University of Tokyo. 2011年5月18日 (Parkhotel Schlangenbad, Germany)

32) 畠山昌則: "ヘリコバクター・ピロリ菌タンパク質 CagA の作用機構" 第97回日本消化器病学会総会 シンポジウム. 2011年5月14日 (京王プラザホテル東京、東京)

33) 畠山昌則: "胃癌発症におけるピロリ菌の役割" 第100回日本病理学会総会シンポジウム. 感染・炎症と胃癌. 2011年4月29日 (パシフィコ横浜、横浜)

34) 畠山昌則: "ピロリ菌感染と胃癌" 東京都港区医師会内科会 学術講演会. 2011年3月23日 (港区医師会館、東京)

35) 畠山昌則: "Carcinogenic mechanism of *Helicobacter pylori*" 9th International Gastric Cancer Congress (IGCC 2011). Symposium. 2011年4月21日 (Coex Center, Seoul, South Korea)

36) 畠山昌則: "胃癌発症の分子メカニズム" 第7回日本消化管学会総会学術集会・招待講演. 2011年2月19日 (国立京都国際会議場、京都)

37) 畠山昌則: "ヘリコバクター・ピロリによる胃癌発症の分子機構" 第30回茨城県消化管病態研究会 (つくばリサーチセミナー) / 第2回茨城ヘリコバクター研究会. 2011年2月16日 (オークラフロンティアホテルつくば、つくば市)

38) 畠山昌則: "*Helicobacter pylori* and gastric cancer" The 26th Nagoya International cancer Treatment Symposium - Current Trends in Translational Medicine. 2011年2月12日 (愛知県がんセンター研究所、名古屋)

39) 畠山昌則: "胃癌発症における上皮極性破壊の役割" 平成22年度がん支援活動公開シンポジウム. 2011年2月9日 (学術総合センター、東京)

40) 畠山昌則: "Role of SHP2 tyrosine phosphatase in gastric carcinogenesis" 1st Symposium on Carcinogenic Spiral and 9th International Conference on Protein Phosphatase. 2011年2月2日 (東京大学医学部鉄門講堂、東京)

41) 畠山昌則: "Role of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in gastric carcinogenesis" 第33回日本分子生物学会年会 / 第83回日本生化学会大会 BMB 2010 シンポジウム - Protein Phosphatases: Basics and Diseases. 2010年12月8日 (ポートピアホテル、神戸)

42) 畠山昌則: "*Helicobacter pylori* CagA oncoprotein and gastric carcinoma" Frontiers in Cancer Research 2010. 2010年11月10日 (National University of Singapore, Singapore)

43) 畠山昌則: "CagA positive *H. pylori* in the pathogenesis of gastric cancer" 18th United European gastroenterology Week (UEGW 2010) Symposium: Insights into gastric cancer pathogenesis. 2010年10月26日 (Barcelona, Spain)

44) 畠山昌則: "ピロリ菌発がんが紐解く人類移動史" お茶の水がん学アカデミア第67

回集会. 2010年10月7日 (順天堂大学医学部、東京)

45) 畠山昌則: "ヘリコバクター・ピロリ菌がんタンパク質 CagA の胃上皮細胞内移行メカニズム" 第69回日本癌学会総会モーニングレクチャー. 2010年9月23日 (大阪国際会場、大阪)

46) 畠山昌則: "ピロリ菌がんタンパク質 CagA による胃癌発症の分子機構" 第61回日本電気泳動学会総会・特別講演. 2010年9月18日 (北海道大学クラーク会館講堂、札幌)

47) 畠山昌則: "ピロリ菌による胃癌がんメカニズム" 創薬薬理フォーラム第18回シンポジウム. 2010年9月16日 (日本薬学会・長井記念館、東京)

48) 畠山昌則: "ピロリ菌感染症としての胃癌" 第1回白金カンファレンス. 2010年9月10日 (白金台、東京)

49) 畠山昌則: "*Helicobacter pylori* CagA as a bacterial oncoprotein" 9th Surugadai Symposium at the Tokyo Medical and Dental University. 2010年9月8日 (東京医科歯科大学、東京)

50) 畠山昌則: "胃癌発生におけるヘリコバクター・ピロリの役割" 第7回日本病理学会カンファレンス. 2010年8月6日 (岡山コンベンションセンター、岡山)

51) 畠山昌則: "ピロリ菌タンパク質 CagA の細胞内移行ならびに病原活性発現機構" 第16回日本消化器病学会関東支部教育講演会 2010年7月11日 (砂防会館、東京)

52) 畠山昌則: "ヘリコバクター・ピロリの発癌メカニズム" 第7回東京上部消化管勉強会. 2010年7月7日 (京王プラザホテル、東京)

53) 畠山昌則: "Mechanisms for delivery and pathogenic action of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein" The 17th Seoul International Cancer Symposium "Gastric cancer". 2010年6月1日 (Seoul, South Korea)

54) 畠山昌則: "*Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis" The 7th SNU /U-Tokyo Med. Joint Conference. 2010年5月28日 (Seoul, South Korea)

55) 畠山昌則: "ピロリ菌と胃癌" 第2回新適塾「難病への挑戦」. 2010年5月25日 (千里ライフサイエンスセンター、大阪)

56) 畠山昌則: "*Helicobacter pylori* and molecular pathogenesis" American Association for cancer Research (AACR) 101st Annual Meeting 2010. 2010年4月20日 (Washington DC, USA)

[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

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) 研究分担者 無

(3) 連携研究者 無