

ピロリ菌発がんとはチロシンホスファターゼ

畠山 昌則

全世界がん死亡者数の第二位を占める胃がんの発症にはヘリコバクター・ピロリの胃粘膜持続感染がきわめて重要な役割を演ずる。胃がん発症に関わるピロリ菌は病原因子CagAを胃上皮細胞内に直接注入する。標的細胞内に侵入したCagAは発がん性チロシンホスファターゼとして知られるSHP2と複合体を形成し、そのホスファターゼ活性を異常に亢進することでRasシグナルに代表される発がんシグナルを脱制御する。ピロリ菌が保有するもう一つの病原因子VacAは、菌から放出された後、胃上皮細胞膜表面に存在する受容体型チロシンホスファターゼRPTP α/β に結合し粘膜損傷を引き起こす。このようにピロリ菌の二つの病原因子は胃上皮細胞に存在する2種類のチロシンホスファターゼを標的とし、がん化につながる細胞の機能障害を誘起すると考えられる。

1. はじめに

胃がんは世界で最も多いがんの一つであり、毎年約70万人が胃がんで命を落としている。この数は全がん死亡数の10%に相当する。とりわけ日本を含む東アジア地域は胃がんの最多発地域として知られ、全胃がんのおおよそ60%が東アジアで発症している。わが国では毎年約10万人が新規に胃がんと診断され、約5万人が胃がんで死亡している（2013年度の部位別がん死亡数で男性2位、女性3位）。2014年9月25日、世界保健機関WHOの外部組織である国際がん研究機関（IARC：International Agency for Research on Cancer）は、胃がんの80%はヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）菌感染が原因であり、除菌により胃がんの発症を3~4割減少させることができるとの報告書を発表した¹⁾。わが国に限れば、ほぼすべての胃がんがピロリ菌感染を基盤に発症すると考えられる。

ピロリ菌は胃という強酸性の過酷な環境下で持続感染が可能なグラム陰性微好気性らせん状桿菌であり、通常幼小

児期に感染が成立した後、薬剤による積極的な除菌をしない限り生涯にわたり持続感染する。ピロリ菌は全世界人口の約半数に感染していると考えられ、常在細菌的な側面を持つが、感染者の一部は萎縮性胃炎、消化性潰瘍さらには胃がんを発症し、その意味で明らかに病原細菌のカテゴリーに含まれる。

2. ピロリ菌CagAタンパク質

胃がんの発症には、ピロリ菌が産生する病原タンパク質であるCagA（Cytotoxin-associated gene A antigen）が中心的な役割を担うと考えられている。CagAをコードする*cagA*遺伝子は、*cag* pathogenicity island（*cag* PAI）と呼ばれる約40キロベースペア（bp）長のピロリ菌ゲノム内DNA領域に存在する^{2,3)}。この*cag* PAIは水平伝播により*cagA*陰性ピロリ菌ゲノム内に持ち込まれたと推察される起源不明のDNA断片である。*cag* PAI領域には*cagA*に加えて、IV型分泌機構と呼ばれる細菌特異的なミクロの注射針様装置の構築に関与すると考えられるタンパク質群をコードする約30個の遺伝子が存在する^{4,5)}。*cag* PAIの有無によりピロリ菌は*cagA*陽性株と*cagA*陰性株に大別される。欧米諸国で単離されるピロリ菌の場合、*cagA*陽性株と陰性株の比率は6：4程度であるが、日本を含む東アジアに蔓延するピロリ菌株はほぼすべてが*cagA*陽性である。*cagA*陽性株は陰性株に比べてはるかに強い胃粘膜病変を惹起する能力を有し、胃がん発症に関与するのは*cagA*陽性株であると考えられている⁶⁻⁹⁾。

東京大学医学系研究科・微生物学分野（東京都文京区本郷7-3-1）

Helicobacter pylori-mediated carcinogenesis and tyrosine phosphatases

Masanori Hatakeyama (Division of Microbiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2015.870554

© 2015 公益社団法人日本生化学会

胃上皮細胞に接触した *cagA* 陽性ピロリ菌は、IV型分泌機構を用いて標的細胞内にCagAタンパク質を送り込む¹⁰⁻¹³。細胞膜脂質二重層を構成するリン脂質の一つであるホスファチジルセリン (PS) は通常細胞膜の内葉 (細胞質に面する側) 特異的に分布するが、ピロリ菌との接触が引き金となり外葉側 (細胞表面側) に反転する。細胞膜表面上に露出したPSはピロリ菌IV型分泌機構の先端に送り出されたCagAタンパク質と特異的に結合する¹⁴。このCagA-PS相互作用に引き続き、CagAを細胞内に移行させるための細胞膜構造変化が誘導されると推察される。細胞内に侵入したCagAは細胞膜内面に付着する。最近、CagAタンパク質の高次構造が解かれ、CagAは三つの独立した構造ドメインから構成されるN末端側領域 (CagA全体の70%) とあらかじめ決定された構造をとらない天然変性構造からなるC末端側領域 (CagA全体の30%) からなることが明らかになった^{15, 16}。N末端側領域を構成するドメインIIには塩基性アミノ酸残基に富んだパッチ状の構造 (塩基性パッチ) が存在し、この部分が細胞膜内葉に濃縮されている酸性のPSと静電的に相互作用することで、CagA-細胞膜相互作用が安定化する。

CagA分子のC末端側領域にはGlu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) モチーフと呼ばれるユニークな配列モチーフが複数存在する。宿主細胞内に侵入したCagAはEPIYAモチーフ内のチロシン残基が宿主細胞のSrcファミリーキナーゼあるいはc-Ablキナーゼによりリン酸化される¹⁷⁻²⁰。各々のEPIYAモチーフを含む周辺アミノ酸配列の違いから、このC末端側領域を構成するペプチドセグメント、EPIYA-A, -B, -C, ならびに-Dセグメントが定義される²¹⁻²³。CagAにはEPIYAセグメントの並び方の違いを反映した構造多型が存在し、この多型をもとに、東アジアで単離されるピロリ菌に特徴的な東アジア型CagAとそれ以外の全世界に広く分布するピロリ菌が保有する欧米型CagAとに大別される (図1)。欧米型CagAはEPIYA-AならびにEPIYA-Bセグメントに引き続きEPIYA-Cセグメントの出現で特徴づけられる。さらに、EPIYA-Cセグメントは重複することでその数が1~5個程度まで変動する。欧米型CagAのうち、EPIYA-Cセグメントを1個だけ保有するものの割合は60~70%、2個保有するものは20~30%、3個以上保有するものは5%以下である²⁴。一方、東アジア型CagAの場合、EPIYA-A, EPIYA-Bセグメントに引き続きEPIYA-Dセグメントが出現する。東アジア型CagAの大部分はEPIYA-Dセグメントを一つだけ保有し、その重複は例外的にみられるのみである。これらのEPIYAセグメントはいずれも細胞内でチロシンリン酸化修飾を受けるが、EPIYA-CセグメントないしEPIYA-Dセグメントが主要なチロシンリン酸化部位となる。

3. SHP2チロシンホスファターゼ

SH2ドメイン含有チロシンホスファターゼ2 (SHP2)

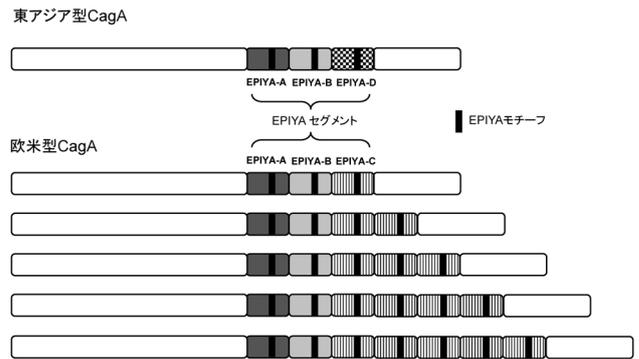


図1 ピロリ菌CagAの構造多型

CagAのC末端側に存在するEPIYA領域は、4種類の異なるペプチドセグメント (EPIYA-A, -B, -C, D) が組み合わされて構成される。各々のEPIYAセグメント内にはチロシンリン酸化部位となるEPIYAモチーフが1個ずつ存在する。欧米型CagAは1~5回重複して存在するEPIYA-Cセグメントで特徴づけられ、東アジア型CagAはEPIYA-Dセグメントの存在で特徴づけられる。チロシンリン酸化されたEPIYA-Cセグメントは低親和性のSHP2結合能部位として、チロシンリン酸化されたEPIYA-Dセグメントは高親和性のSHP2結合部位として機能する。

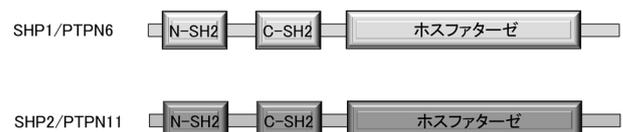


図2 SH2ドメイン含有チロシンホスファターゼファミリー哺乳動物細胞には、SH2ドメインを含有する2種類のタンパクチロシンホスファターゼ、SHP1とSHP2、が存在する。両者はアミノ酸レベルで58%の相同性を示し、N末端側領域に2個のSH2ドメイン、C末端側領域にタンパクチロシンホスファターゼドメインを有する。SHP2は多くの体細胞に広く発現するが、SHP1は主として血球系細胞に発現する。

は、N末端側に2個のSH2ドメイン (N-SH2とC-SH2) を持ち、C末端側にチロシンホスファターゼドメインを有する (図2)²⁵。SHP2は同じドメイン構造を示すSHP1とともに独立したチロシンホスファターゼサブファミリーを構成し²⁶、両者の相同性はアミノ酸レベルで約58%である。SHP2は多くの体細胞において構成的に発現するのに対し、SHP1は主に血球系細胞に発現する (上皮細胞にも低レベルながら発現を認める)。SH2ドメインはチロシンリン酸化タンパク質と結合するタンパク質モジュールであり、SHP1/SHP2が保有するSH2ドメインは互いに類似のチロシンリン酸化ペプチド結合特異性を示す。SHP1/SHP2は単独で存在する場合、N-SH2ドメインがホスファターゼドメインと疎水的に分子内相互作用する結果、ホスファターゼとしての酵素活性は抑制されている。N-SH2ドメイン、C-SH2ドメインの一方あるいは両方がチロシンリン酸化タンパク質と結合することにより分子内相互作用は解除され、SHP2のホスファターゼ活性が誘導される²⁷。

SHP2は、多くのがんにおいて脱制御されるRasシグナル経路をフルに活性化させるために必須の役割を担う²⁸。ホスファターゼは一般にシグナルの遮断に関与するが、シ

グナルを正に制御するという意味でSHP2はユニークな役割を担うホスファターゼといえる。SHP2がRasシグナルを増強する機構として、受容体型チロシンキナーゼのGAP結合部位の脱リン酸化、Sproutyの脱リン酸化、Grb2との複合体形成によるGEFの活性化促進、等々が報告されているが、その全容はいまだ十分に明らかにされていない。

これまでSHP2は主に細胞質ホスファターゼとして理解されてきたが、最近の研究から核内におけるその役割も注目されている。核内SHP2はSTAT1を脱リン酸化しその転写機能を抑制する²⁹⁾。一方、SHP2はテロメラーゼと複合体を形成し、その核外移行を阻止することで細胞老化を抑制する³⁰⁾。我々は最近、核内SHP2の新規脱リン酸化基質としてPAF複合体構成因子の一つParafibromin/Cdc73を同定した³¹⁾。SHP2はParafibrominの複数のチロシン残基(Tyr-290, -293, -315)を脱リン酸化することでParafibromin/ β -catenin複合体形成を促進し、 β -catenin依存的なWnt標的遺伝子を活性化する。この発見は、SHP2が細胞質ではRasシグナル経路を、また核内ではWntシグナル経路を活性化するホスファターゼとして働いていることを示している。さらに我々は、SHP2の細胞内局在が細胞密度により影響を受けることを見いだした。SHP2は低細胞密度環境下では主に核内に分布するが、高細胞密度のもとでは主に細胞質に分布する。このSHP2の分布は細胞内がん抑制シグナルとして知られるHippoシグナルの活性化に依存し、SHP2の細胞質-核移行がHippoシグナルのエフェクター分子であるYAP/TAZとの複合体形成により制御されていることが明らかになった³²⁾。この結果は、SHP2がHippoシグナルとも機能的に相互作用していることを示している。

SHP2をコードするPTPN11遺伝子はヒト第12番染色体q24.1に存在し、16個のエキソンから構成されている。PTPN11遺伝子の生殖系細胞における変異は、低伸長・特徴的顔貌・先天性心疾患・精神発育遅滞を特徴とする常染色体優性遺伝性のNoonan症候群を引き起こす³³⁾。Noonan症候群にみられるPTPN11変異の大多数は点変異であり、その結果、SHP2の分子内相互作用が解除される。すなわち、Noonan症候群にみられる点変異はSHP2の恒常的な活性化を引き起こす機能獲得型変異である。Noonan症候群患者では白血病や神経芽細胞腫といった悪性腫瘍の発症リスクが増大する。さらに、遺伝的背景を持たない散発性の悪性腫瘍においてもPTPN11の機能獲得型点変異が見いだされ、脱制御されたSHP2がヒトがんの発症に深く関与していることが明らかとなっている^{34, 35)}。

4. CagA-SHP2相互作用

チロシンリン酸化されたCagAはSHP2と特異的に結合する能力を獲得する。SHP2との複合体形成にはチロシンリン酸化されたEPIYA-Cモチーフ（欧米型CagAの場合）あるいはEPIYA-Dモチーフ（東アジア型CagAの場合）が

関与する。これらのCagA EPIYAモチーフはSHP2が保有する二つのSH2ドメインのいずれとも結合できるが、どちらにより優先的に結合するかは明らかになっていない。東アジア型CagAのEPIYA-Dモチーフは欧米型CagAのEPIYA-Cモチーフに比べてはるかに強いSHP2結合能を有している^{21, 36)}。この結果は、EPIYA-Dモチーフのリン酸化チロシン周辺配列がSHP2のSH2ドメインが示す結合コンセンサス配列と完全に一致するのに対し、EPIYA-Cモチーフのリン酸化チロシン周辺配列は一部コンセンサスと合致しないという事実からも支持される。また欧米型CagA分子種間で比較した場合、EPIYA-Cモチーフの繰り返し数が増えるに従い、CagAのSHP2結合能は増強する^{21, 36)}。これは、2個以上のEPIYA-Cモチーフを保有するCagAの場合、SHP2の二つのSH2ドメインとの間で二価の結合(bivalent binding)が形成されるためと考えられる。ところで、SHP2の結合部位となるEPIYAモチーフは天然変性を示すCagA C末端領域内に存在する。このC末端領域は、N末端側構造領域のドメインIIIと疎水性の相互作用をする結果、ループが形成される。このループ形成によりCagA-SHP2複合体形成は安定化し、CagAの生物活性が増強する¹⁵⁾。C末端領域のループ形成がCagAの生物活性を制御するオン-オフスイッチとして機能していると考えられる。

CagAとの複合体形成により、SHP2のホスファターゼ活性は脱制御される。CagAによるSHP2活性化の程度は、CagA-SHP2複合体形成能の強さと相関する^{21, 36)}。CagAにより脱制御されたSHP2はRasシグナル経路を異常活性化するとともに、チロシン脱リン酸化を介してFAK (focal adhesion kinase)を不活性化し、細胞接着斑のターンオーバーを障害する³⁷⁾。結果、細胞と細胞外基質(ECM)間の相互作用が低下し、細胞運動能の亢進とハミングバード表現型として知られるCagA発現細胞特異的な細胞伸張が引き起こされる。

5. CagAの発がん活性とSHP2

CagAの発がん活性を直接検証するため、我々はCagAタンパク質を全身性に発現するトランスジェニックマウスを作製した³⁸⁾。1年半に及ぶ長期観察において、このトランスジェニックマウスから低頻度ながら胃がん、小腸がんといった消化器がんや骨髄性白血病、リンパ性白血病といった血液がんが自然発症した。この結果から、CagAは単独で個体にがんを誘導する能力を持つ初の細菌タンパク質(細菌性がんタンパク質)であることが証明された。一方、EPIYAモチーフに変異を持ちチロシンリン酸化に抵抗するCagA分子を異所性発現するトランスジェニックマウスからは腫瘍性病変はまったく発生せず、CagA-SHP2複合体形成ならびにそれに続くSHP2の機能的脱制御が個体レベルでの発がんに重要な役割を担うことが示唆された。さらに、欧米型CagAを発現するトランスジェニックマウスと東アジア型CagAを発現するトランスジェニックマウス

スの比較から、細胞を用いて得られた結果と同様、東アジア型 CagA は欧米型 CagA よりも強い発がん活性を示すことが個体レベルで示された³⁹⁾。臨床疫学的なデータからも、東アジア型 CagA と胃がんとの強い相関が示されている^{40,41)}。また、欧米型 CagA の場合、EPIYA-C セグメントを2個以上保有する CagA を産生するピロリ菌感染が胃がんリスクを有意に増大させることが報告されている⁴²⁻⁴⁷⁾。

6. *PTPN11* の一塩基多型と胃粘膜病変

SHP2 をコードする *PTPN11* 遺伝子には複数の一塩基多型 (SNPs) の存在が知られているが、日本人を対象とした解析で、イントロン3 に存在する SNP (rs2301756) がピロリ菌感染に伴う前がん胃粘膜病変の萎縮性胃炎発症と相関することが示されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。この SNP は第4エクソン開始部位の239 bp 上流に存在する G/A 多型であり、G アリルを少なくとも一つ有するピロリ菌感染者において萎縮性胃炎の発症が有意に高くなる。G アリルの保有率は日本人・中国人がコーケジアンに比べて有意に高く、この SNP が東アジア諸国における胃がん多発の一因となっている可能性が示唆される。一方、ウズベキスタン人を対象とした調査では、A アリルが萎縮とリンクするという逆の結果が報告されており、*PTPN11* の SNP とピロリ菌による胃粘膜萎縮との間には人種差や環境因子も複雑に関与している可能性が示唆される⁵¹⁾。さらに中国人 (漢民族) を対象とした解析では、イントロン6 に存在する SNP (rs12423190) とピロリ菌感染による萎縮性胃炎との関連が報告されている⁵²⁾。この SNP はエクソン7 の1408 bp 上流に存在する T/C 多型であり、T アリルが粘膜萎縮とリンクする。こうした *PTPN11* のイントロン内 SNP が SHP2 の活性にどのように反映されるのかは現時点では不明であるが、*PTPN11* mRNA の伸長速度や安定性が変化することにより、細胞内 SHP2 の翻訳量が変動し、結果として CagA-SHP2 複合体形成に影響を与えるのかもしれない。

7. ピロリ菌毒素 VacA とチロシンホスファターゼ

CagA とともに、ピロリ菌が産生する重要な病原因子に空胞化毒素タンパク質 VacA がある。CagA とは異なり、VacA をコードする遺伝子はすべてのピロリ菌株に存在する⁵³⁾。VacA は140kDa の前駆タンパク質として産生されたのち、88kDa の毒素タンパク質として菌体外に放出される。この分泌型88kDa VacA タンパク質はさらに33kDa と55kDa 断片にプロセッシングされる。55kDa 断片は標的細胞上の受容体との結合に、33kDa 断片は細胞膜の穿孔 (pore) 形成に関与する⁵⁴⁾。CagA と同様、VacA も菌株ごとに多様な分子多型を示すことが知られている。VacA は s, i, d, m という四つの多型領域から構成される (図3)。VacA が示す構造多型のうち、s1/m1 ならびに i1 多型が胃がん発症のリスクを増大させることが報告されている^{55,56)}。

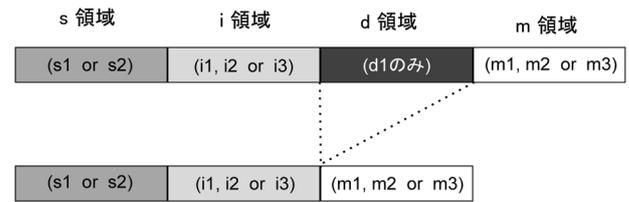


図3 ピロリ菌 VacA 毒素の構造多型

ピロリ菌の空胞化毒素タンパク質 VacA は四つの領域、s, i, d ならびに m から構成される。各々の領域はカッコ内に表された構造多型を示す。d1 領域に多型は存在しないが、一部の VacA では d1 が欠失している。s1/i1/m1 型 VacA を産生するピロリ菌感染が胃がん発症リスクを高めると報告されている。

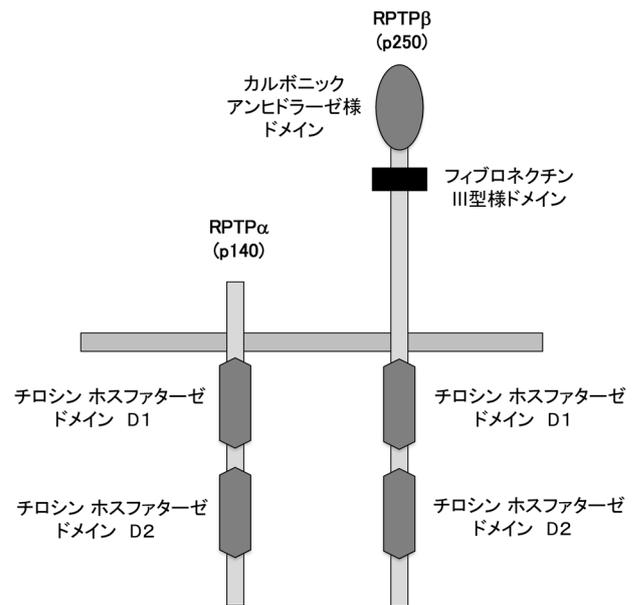


図4 受容体型チロシンホスファターゼ (RTP) α , β の構造
細胞膜貫通タンパク質である RTP α , RTP β はいずれも VacA の受容体分子として機能する。RTP β の細胞外ドメインにはカルボニックアンヒドラーゼ様ドメインならびにフィブロネクチン III 型様ドメインが存在する。両分子の細胞内ドメインにはチロシンホスファターゼドメインが二つ存在する。RTP β を欠損するマウスは VacA 投与による胃粘膜傷害誘導に抵抗する。

胃上皮細胞表面の VacA 受容体として、スフィンゴミエリンならびに2種類の受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ (receptor-like protein tyrosine phosphatase), RTP α (別名 PTPRA) と RTP β (別名 PTPRZ), が同定されている (図4)⁵⁷⁻⁵⁹⁾。RTP β は主に脳神経系に発現するが、胃粘膜においても脳組織の10分の1程度の発現を認める。胃に発現している RTP β は脳に発現している RTP β とは異なり、コンドロイチン硫酸鎖による修飾をほとんど受けていないという特徴を持つ。VacA-RTP β 複合体は脂質ラフトに濃縮され、Cdc42 依存的な経路によりエンドサイトーシスされる⁶⁰⁾。野生型マウスに VacA 毒素を経口投与すると胃炎、胃潰瘍が発症するが、RTP β 欠損マウスに投与した場合、VacA による胃粘膜の障害がまったく認められない⁶¹⁾。この事実は、RTP β が VacA による細胞障害の誘導に必須の役割を果たしていることを示している。

しかしながら、VacAとの結合によりRPTP β のホスファターゼ活性がどのように修飾されるかなど、病態生理学的機構は十分に解明されていない。細胞内に取り込まれたVacAは、ミトコンドリアに輸送され、ミトコンドリア膜に穴をあけることにより、細胞の空胞化ならびにアポトーシスを誘導すると考えられている。この過程にRPTP β を介したチロシン脱リン酸化が関与するの否かは今後解析されるべき課題である。

8. おわりに

これまで多くの研究において細胞のがん化はキナーゼ活性の異常な亢進というコンテキストで語られ、生化学的反応の場でキナーゼと拮抗するホスファターゼは発がんに対して抑制的に働くものとして理解されてきた。その代表的な例として、がん抑制遺伝子産物としての脂質ホスファターゼPTENがあげられよう⁶²⁾。こうした中、SHP2ががんタンパク質として機能するという発見は、ホスファターゼ=がん抑制というシンプルなドグマを打ち破るものである。最近の研究から、種々の病原細菌がCagAと類似のEPIYA様のチロシンリン酸化モチーフを持つエフェクター分子を保有していることが明らかになってきた⁶³⁾。これら細菌EPIYAエフェクターの一部は宿主細胞内に移行後、EPIYAモチーフのチロシンリン酸化依存的にSHP2と結合しうることも示されている⁶⁴⁾。こうした事実は、SHP2の脱制御が宿主-細菌相互作用において細菌側に有利な状況をもたらすことを示しているのかもしれない。こうした状況が感染局所に長期間持続することの予期せぬ副産物として、胃がんのような細菌発がんが誘導されるとも考えられる。ピロリ菌はSHP2に加え、RPTPも標的とする。病原細菌にとって、ホスファターゼはキナーゼよりも狙い撃ちしやすい酵素なのかもしれない。細菌感染症におけるホスファターゼの役割ならびにホスファターゼ脱制御を介した発がんの機構に関する研究は今後も重要な生物学的情報を生み出し続けてくれるものと期待される。

文 献

- Herrero, R., Parsonnet, J., & Greenberg, E.R. (2014) *JAMA*, **312**, 1197-1198.
- Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M., Petracca, R., Burrioni, D., Macchia, G., Massone, A., Papini, E., Xiang, Z., Figura, N., & Rappuoli, R. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 5791-5795.
- Tummuru, M.K., Cover, T.L., & Blaser, M.J. (1993) *Infect. Immun.*, **61**, 1799-1809.
- Censini, S., Lange, C., Xiang, Z., Crabtree, J.E., Ghiara, P., Borodovsky, M., Rappuoli, R., & Covacci, A. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 14648-14653.
- Akopyants, N.S., Clifton, S.W., Kersulyte, D., Crabtree, J.E., Youree, B.E., Reece, C.A., Bukanov, N.O., Drazek, E.S., Roe, B.A., & Berg, D.E. (1998) *Mol. Microbiol.*, **28**, 37-53.
- Kuipers, E.J., Perez-Perez, G.I., Meuwissen, S.G., & Blaser, M.J. (1995) *J. Natl. Cancer Inst.*, **87**, 1777-1780.
- Parsonnet, J., Friedman, G.D., Orentreich, N., & Vogelstein, H. (1997) *Gut*, **40**, 297-301.
- Shimoyama, T., Fukuda, S., Tanaka, M., Mikami, T., Muranaka, A., & Crabtree, J.E. (1998) *J. Clin. Pathol.*, **51**, 225-228.
- Kikuchi, S., Crabtree, J.E., Forman, D., & Kurosawa, M.; Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma Among Young Adults (1999) *Am. J. Gastroenterol.*, **94**, 3455-3459.
- Segal, E.D., Cha, J., Lo, J., Falkow, S., & Tompkins, L.S. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 14559-14564.
- Odenbreit, S., Püls, J., Sedlmaier, B., Gerland, E., Fischer, W., & Haas, R. (2000) *Science*, **287**, 1497-1500.
- Asahi, M., Azuma, T., Ito, S., Ito, Y., Suto, H., Nagai, Y., Tsubokawa, M., Tohyama, Y., Maeda, S., Omata, M., Suzuki, T., & Sasakawa, C. (2000) *J. Exp. Med.*, **191**, 593-602.
- Backert, S., Ziska, E., Brinkmann, V., Zimny-Arndt, U., Fauconnier, A., Jungblut, P.R., Naumann, M., & Meyer, T.F. (2000) *Cell. Microbiol.*, **2**, 155-164.
- Murata-Kamiya, N., Kikuchi, K., Hayashi, T., Higashi, H., & Hatakeyama, M. (2010) *Cell Host Microbe*, **7**, 399-411.
- Hayashi, T., Senda, M., Morohashi, H., Higashi, H., Horio, M., Kashiba, Y., Nagase, L., Sasaya, D., Shimizu, T., Venugopalan, N., Kumeta, H., Noda, N.N., Inagaki, F., Senda, T., & Hatakeyama, M. (2012) *Cell Host Microbe*, **12**, 20-33.
- Kaplan-Türköz, B., Jiménez-Soto, L.F., Dian, C., Ertl, C., Remaut, H., Louche, A., Tosi, T., Haas, R., & Terradot, L. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 14640-14645.
- Selbach, M., Moese, S., Hauck, C.R., Meyer, T.F., & Backert, S. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 6775-6778.
- Stein, M., Bagnoli, F., Halenbeck, R., Rappuoli, R., Fantl, M.J., & Covacci, A. (2002) *Mol. Microbiol.*, **43**, 971-980.
- Poppe, M., Feller, S.M., Römer, G., & Wessler, S. (2007) *Oncogene*, **26**, 3462-3472.
- Tammer, I., Brandt, S., Hartig, R., König, W., & Backert, S. (2007) *Gastroenterology*, **132**, 1309-1319.
- Higashi, H., Tsutsumi, R., Fujita, A., Yamazaki, S., Asaka, M., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 14428-14433.
- Hatakeyama, M. (2004) *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 688-694.
- Higashi, H., Yokoyama, K., Fujii, Y., Ren, S., Yuasa, H., Saadat, I., Murata-Kamiya, N., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 23130-23137.
- Xia, Y., Yamaoka, Y., Zhu, Q., Matha, I., & Gao, X. (2009) *PLoS ONE*, **4**, e7736.
- Matozaki, T., Murata, Y., Saito, Y., Okazawa, H., & Ohnishi, H. (2009) *Cancer Sci.*, **100**, 1786-1793.
- Lorenz, U. (2009) *Immunol. Rev.*, **228**, 342-359.
- Hof, P., Pluskey, S., Dhe-Paganon, S., Eck, M.J., & Shoelson, S.E. (1998) *Cell*, **92**, 441-450.
- Neel, B.G., Gu, H., & Pao, L. (2003) *Trends Biochem. Sci.*, **28**, 284-293.
- Wu, T.R., Hong, Y.K., Wang, X.D., Ling, M.Y., Dragoi, A.M., Chung, A.S., Campbell, A.G., Han, Z.Y., Feng, G.S., & Chin, Y.E. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 47572-47580.
- Jakob, S., Schroeder, P., Lukosz, M., Büchner, N., Spyridopoulos, I., Altschmied, J., & Haendeler, J. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 33155-33161.
- 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., & Hatakeyama, M. (2011) *Mol. Cell*, **43**, 45-56.
- Tsutsumi, R., Masoudi, M., Takahashi, A., Fujii, Y., Hayashi, T., Kikuchi, I., Satou, Y., Taira, M., & Hatakeyama, M. (2013) *Dev.*

- Cell*, **26**, 658–665.
- 33) Tartaglia, M., Mehler, E.L., Goldberg, R., Zampino, G., Brunner, H.G., Kremer, H., van der Burgt, I., Crosby, A.H., Ion, A., Jeffery, S., Kalidas, K., Patton, M.A., Kucherlapati, R.S., & Gelb, B.D. (2001) *Nat. Genet.*, **29**, 465–468.
- 34) Mohi, M.G. & Neel, B.G. (2007) *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **17**, 23–30.
- 35) Chan, G., Kalaitzidis, D., & Neel, B.G. (2008) *Cancer Metastasis Rev.*, **27**, 179–192.
- 36) Naito, M., Yamazaki, T., Tsutsumi, R., Higashi, H., Onoe, K., Yamazaki, S., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2006) *Gastroenterology*, **130**, 1181–1190.
- 37) Tsutsumi, R., Takahashi, A., Azuma, T., Higashi, H., & Hatakeyama, M. (2006) *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 261–276.
- 38) Ohnishi, N., Yuasa, H., Tanaka, S., Sawa, H., Miura, M., Matsui, A., Higashi, H., Musashi, M., Iwabuchi, K., Suzuki, M., Yamada, G., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 1003–1008.
- 39) Miura, M., Ohnishi, N., Tanaka, S., Yanagiya, K., & Hatakeyama, M. (2009) *Int. J. Cancer*, **125**, 2497–2504.
- 40) Azuma, T., Yamazaki, S., Yamakawa, A., Ohtani, M., Muramatsu, A., Suto, H., Ito, Y., Dojo, M., Yamazaki, Y., Kuriyama, M., Keida, Y., Higashi, H., & Hatakeyama, M. (2004) *J. Infect. Dis.*, **189**, 820–827.
- 41) Abe, T., Kodama, M., Murakami, K., Matsunari, O., Mizukami, K., Inoue, K., Uchida, M., Okimoto, T., Fujioka, T., Uchida, T., Moriyama, M., & Yamaoka, Y. (2011) *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **26**, 688–693.
- 42) Basso, D., Zambon, C.F., Letley, D.P., Stranges, A., Marchet, A., Rhead, J.L., Schiavon, S., Guariso, G., Ceroti, M., Nitti, D., Rugge, M., Plebani, M., & Atherton, J.C. (2008) *Gastroenterology*, **135**, 91–99.
- 43) Batista, S.A., Rocha, G.A., Rocha, A.M., Saraiva, I.E., Cabral, M.M., Oliveira, R.C., & Queiroz, D.M. (2011) *BMC Microbiol.*, **11**, 61.
- 44) Beltrán-Anaya, F.O., Poblete, T.M., Román-Román, A., Reyes, S., de Sampedro, J., Peralta-Zaragoza, O., Rodríguez, M.Á., del Moral-Hernández, O., Illades-Aguilar, B., & Fernández-Tilapa, G. (2014) *BMC Gastroenterol.*, **14**, 223.
- 45) Ferreira, R.M., Machado, J.C., Leite, M., Carneiro, F., & Figueiredo, C. (2012) *Histopathology*, **60**, 992–998.
- 46) González, I., Romero, J., Rodríguez, B., Llanos, J., Morales, E., Figueroa, H., Perez-Castro, R., Valdés, E., Cofre, C., & Rojas, A. (2011) *Scand. J. Infect. Dis.*, **43**, 652–655.
- 47) Sicinschi, L.A., Correa, P., Peek, R.M., Camargo, M.C., Piazuelo, M.B., Romero-Gallo, J., Hobbs, S.S., Krishna, U., Delgado, A., Mera, R., Bravo, L.E., & Schneider, B.G. (2010) *Clin. Microbiol. Infect.*, **16**, 369–378.
- 48) Goto, Y., Ando, T., Yamamoto, K., Tamakoshi, A., El-Omar, E., Goto, H., & Hamajima, N. (2006) *Int. J. Cancer*, **118**, 203–208.
- 49) Hishida, A., Matsuo, K., Goto, Y., Naito, M., Wakai, K., Tajima, K., & Hamajima, N. (2009) *BMC Gastroenterol.*, **9**, 51.
- 50) Zhu, F., Loh, M., Hill, J., Lee, S., Koh, K.X., Lai, K.W., Salto-Tellez, M., Iacopetta, B., Yeoh, K.G., & Soong, R.; Singapore Gastric Cancer Consortium. (2009) *BMC Gastroenterol.*, **9**, 76.
- 51) Hamajima, N., Rahimov, B., Malikov, Y., Abdiev, S., Ahn, K.S., Bahramov, S., Kawai, S., Nishio, K., Naito, M., & Goto, Y. (2008) *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **9**, 217–220.
- 52) Jiang, J., Jia, Z.F., Kong, F., Jin, M.S., Wang, Y.P., Tian, S., Suo, J., & Cao, X. (2012) *BMC Gastroenterol.*, **12**, 89.
- 53) Rassow, J. & Meinecke, M. (2012) *Microbes Infect.*, **14**, 1026–1033.
- 54) Boquet, P. & Ricci, V. (2012) *Trends Microbiol.*, **20**, 165–174.
- 55) de Figueiredo Soares, T., de Magalhães Queiroz, D.M., Mendes, E.N., Rocha, G.A., Rocha Oliveira, A.M., Alvares Cabral, M.M., & de Oliveira, C.A. (1998) *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 1841–1847.
- 56) Rhead, J.L., Letley, D.P., Mohammadi, M., Hussein, N., Mohagheghi, M.A., Eshagh Hosseini, M., & Atherton, J.C. (2007) *Gastroenterology*, **133**, 926–936.
- 57) Yahiro, K., Niidome, T., Kimura, M., Hatakeyama, T., Aoyagi, H., Kurazono, H., Imagawa, K., Wada, A., Moss, J., & Hirayama, T. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 36693–36699.
- 58) Yahiro, K., Wada, A., Nakayama, M., Kimura, T., Ogushi, K., Niidome, T., Aoyagi, H., Yoshino, K., Yonezawa, K., Moss, J., & Hirayama, T. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 19183–19189.
- 59) Gupta, V.R., Patel, H.K., Kostolansky, S.S., Ballivian, R.A., Eichberg, J., & Blanke, S.R. (2008) *PLoS Pathog.*, **5**, e1000073.
- 60) Nakayama, M., Hisatsune, J., Yamasaki, E., Nishi, Y., Wada, A., Kurazono, H., Sap, J., Yahiro, K., Moss, J., & Hirayama, T. (2006) *Infect. Immun.*, **74**, 6571–6580.
- 61) Fujikawa, A., Shirasaka, D., Yamamoto, S., Ota, H., Yahiro, K., Fukada, M., Shintani, T., Wada, A., Aoyama, N., Hirayama, T., Fukamachi, H., & Noda, M. (2003) *Nat. Genet.*, **33**, 375–381.
- 62) Song, M.S., Salmena, L., & Pandolfi, P.P. (2012) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 283–296.
- 63) Hayashi, T., Morohashi, H., & Hatakeyama, M. (2013) *Cell. Microbiol.*, **15**, 377–385.
- 64) Selbach, M., Paul, F.E., Brandt, S., Guye, P., Daumke, O., Backert, S., Dehio, C., & Mann, M. (2009) *Cell Host Microbe*, **23**, 397–403.

著者寸描

● 畠山 昌則 (はたけやま まさのり)



東京大学大学院医学系研究科微生物学分野教授。医学博士。

■略歴 1956年北海道北見市生まれ。81年北海道大学医学部卒業。北大医学部附属病院研修医を経て、82年同大学院医学研究科博士課程内科系進学。86年医学博士。同年大阪大学細胞工学センター助手(谷口維紹教授)。91年米国MITホワイトヘッド研究所留学(Robert A. Weinberg教授)。

95年(財)癌研究会癌研究所ウイルス腫瘍部部长。99年北海道大学免疫科学研究所教授。2000年同大遺伝子病制御研究所教授。09年より現職。14年東京大学Max-Planck統合炎症学センター副センター長(兼任)。

■研究テーマと抱負 胃がんを中心とした消化器がん発症の分子機構。

■ウェブサイト <http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp>