

Helicobacter pylori がんタンパク質 CagA と 細菌 EPIYA エフェクターファミリー

畠山 昌則

Helicobacter pylori のエフェクター分子である CagA タンパク質は、胃癌発症に重要な役割を担う。CagA は *H. pylori* が保有する注射針様装置により胃上皮細胞内に直接注入された後、その C 末端側領域に存在する EPIYA モチーフがチロシンリン酸化される。チロシンリン酸化された CagA は SH2 ドメインを有する複数の宿主タンパク質と相互作用する能力を獲得し、がん化に向かう細胞機能障害を引き起こす。*H. pylori* CagA の研究を契機に、EPIYA 様モチーフを保有する細菌エフェクターの存在が明らかになってきた。これら細菌エフェクターも EPIYA 様モチーフのチロシンリン酸化依存的に病原因子としての機能を発揮すると考えられる。本稿では、*H. pylori* CagA の機能と構造に関する最新の知見を紹介するとともに、CagA をプロトタイプとする細菌エフェクターファミリー分子群を概説する。

1. はじめに

細菌は周辺環境を自らの生存にとってより有利なものに改変するため、さまざまなタンパク質性、非タンパク質性の因子（毒素）を菌体外に放出する。分厚い細胞壁に覆われている細菌が、毒素分子を分泌するためには特殊な装置が必要となる。この装置は分泌機構（secretion system）と呼ばれ、その構造の違いから I 型～VII 型に分類されている。これら分泌機構のうち、III 型は鞭毛を、また IV 型は性線毛を起源に有し、いずれも細胞壁を貫通する中空の注射針様構造を通して、エネルギー依存的にタンパク質や DNA などの生体高分子を標的細胞内に注入する^{1,2)}。III 型ないし IV 型機構により標的細胞内に直接送り込まれるタンパク質は細菌エフェクターと呼ばれ、菌体外空間に分泌される毒素と同様、細菌の感染ならびに病原性発揮に重要な役割を担う（図 1）。

近年の研究から、標的細胞内に移行後、チロシンリン酸化を受ける一群の細菌エフェクターの存在が明らかになってきた^{3,4)}。チロシンリン酸化は高等真核細胞生物の細胞内シグナル伝達において中心的な役割を担う生化学的修飾で

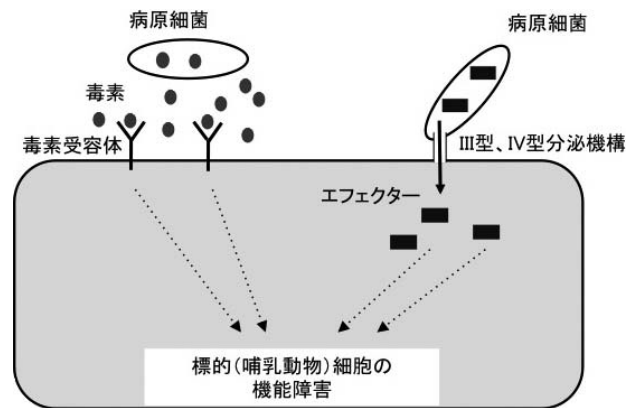


図 1 細菌毒素と細菌エフェクター

感染に際し、病原細菌はさまざまな毒素（タンパク質性、非タンパク質性）を産生し、それらを菌体外に分泌する。これら毒素の多くは、標的細胞膜上にある受容体（タンパク質、リン脂質、糖脂質など）と結合し、細胞機能を障害する。一方、細菌エフェクターは III 型あるいは IV 型分泌機構により標的細胞内に直接注入され、細胞内シグナル伝達の攪乱を介して感染の成立や疾病発症を促す。

あり、またその異常はがん代表されるさまざまなヒトの疾患に関わることから、チロシンリン酸化された細菌エフェクターが標的細胞に与える生物学的インパクトに大きな関心が持たれている。チロシンキナーゼは進化上、多細胞生物の登場とともに出現した酵素であり、細菌や酵母には存在しない（最近、細菌チロシンキナーゼとして BY-キナーゼが報告されたが⁵⁾、これは高等真核生物型のチロシンキナーゼとはまったくの別物である）。特徴的なことに、標的細胞内でチロシンリン酸化を受ける細菌エフェクター

東京大学医学系研究科微生物学分野（〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1）

The *Helicobacter pylori* oncoprotein CagA and bacterial EPIYA effector family

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

にはグルタミン酸 (E)-プロリン (P)-イソロイシン (I)-チロシン (Y)-アラニン (A) モチーフ (EPIYA モチーフ) あるいは EPIYA モチーフにきわめて類似したアミノ酸配列モチーフ (EPIYA 様モチーフ) が共通して存在し、このモチーフ内のチロシン残基がリン酸化される。本稿では EPIYA モチーフあるいは EPIYA 様モチーフを保有する細菌エフェクター分子を細菌 EPIYA エフェクターと呼称する (図 2)。

細菌エフェクターが標的細胞内でチロシンリン酸化されるという予期せぬ出来事は、腸管病原大腸菌 (enteropathogenic *Escherichia coli*: EPEC) Tir タンパク質において初めて報告された⁶⁾。さらに、*Helicobacter pylori* CagA タンパク質の研究から、チロシンリン酸化モチーフとしての EPIYA モチーフの重要性が明らかにされた⁷⁻¹¹⁾。その後、クラミジア菌 (*Chlamydia trachomatis*) Tarp タンパク質¹²⁾、バルトネラ菌 (*Bartonella henselae*) BepD, BepE ならびに BepF タンパク質¹³⁾、アナプラズマ属菌 (*Anaplasma phagocytophilum*) AnkA タンパク質^{14,15)}、ヘモフィルス菌 (*Haemophilus ducreyi*) LspA1 および LspA2 タンパク質¹⁶⁾、と現在までに 9 種類の EPIYA エフェクターが明らかにされている。近年のメタゲノム解析から推定される細菌タンパク質の中には EPIYA モチーフを有するものが数多く存在し¹⁷⁾、今後も新たなファミリーメンバーが見いだされるであろうことは容易に推察できる。重要なことに、これまでに知られている細菌 EPIYA エフェクターは EPIYA 様モチーフを共有する一方、このモチーフ以外の配列には有意な相同性は見当たらない。これは、EPIYA エフェクターファミリーが共通の先祖遺伝子から垂直あるいは水平方向の遺伝子進化により派生したものではないことを強く示唆している。本稿では、細菌 EPIYA エフェクターとしての研究が現在最も進んでいる *H. pylori* CagA の機能ならびに構造に関する最新の知見を紹介するとともに、CagA 以外の

EPIYA エフェクターを概説し、細菌感染症とりわけ病原性発現機構の理解に新たな視点を与える本ファミリー分子研究の今後を展望したい。

2. *Helicobacter pylori* CagA

1) CagA と胃がん

H. pylori はヒトの胃粘膜に感染するグラム陰性微好気性らせん状桿菌であり、全世界人口の約半数に感染していると考えられている。胃がんは全世界部位別がん発生の第 4 位、部位別がん死亡の第 2 位を占める主要なヒト悪性腫瘍であり、毎年約 70 万人余 (この数は全がん死亡の約 10% に及ぶ) が胃がんで命を落としている¹⁸⁾。*H. pylori* 感染と胃がんをつなぐ鍵を握る分子と考えられているのが、*H. pylori* の保有するエフェクタータンパク質 CagA (Cytotoxin-associated gene A) である。単離される *H. pylori* 菌株間で CagA の大きさは 130~145 kDa とばらつくが、このサイズのばらつきは CagA C 末端側領域の構造多型に起因する^{19,20)}。CagA をコードする *cagA* 遺伝子は、未知の生物種から水平伝播により *H. pylori* ゲノム内に持ち込まれたと考えられる約 40 kb の遺伝子断片 (*cag* pathogenicity island: *cag* PAI) 内に存在する。CagA/*cagA* は既知のタンパク質/遺伝子との間に有意の相同性を示さず、触媒活性に関連した配列も見当たらない。一方、*cag* PAI DNA 領域内には、*cagA* に加え約 30 の遺伝子が存在し、その多くは土壌細菌アグロバクテリウムが植物細胞にプラスミド DNA を注入する際に用いる注射針様装置 (VirB/VirD4 タイプ IV 型分泌機構) の構成分子と相同のタンパク質群をコードする^{21,22)}。CagA は、これら *cag* PAI 遺伝子群産物が作り出す IV 型分泌装置を介して胃上皮細胞内に侵入する⁷⁻¹¹⁾。水平伝播による *cag* PAI の獲得というシナリオを反映し、*H. pylori* には *cag* PAI を保有する *cagA* 陽性株と保有しない *cagA* 陰性株が存在し、陽性株と陰性株の世界的な分布の比率はおおよそ 6 : 4 と推定されている。*cagA* 陽性株は陰性株に比べはるかに強い胃粘膜障害性を示し、消化性潰瘍や胃がんといった重篤なヒト疾患の発症に直接関わると思われる²³⁻²⁵⁾。CagA を全身性に発現するトランスジェニックマウスでは、低頻度ながら胃がん、小腸がんさらには骨髄性白血病に代表される血液腫瘍が自然発症する^{26,27)}。CagA は、現在までに哺乳動物に対して直接の発がん性を有することが示されている唯一の細菌タンパク質である。

2) CagA EPIYA モチーフ

構造多型を示す CagA C 末端側領域には複数個の EPIYA モチーフが存在する²⁸⁻³⁰⁾。典型的な CagA 分子は EPIYA モチーフを 3 個保有する。各 EPIYA モチーフの周辺アミノ酸配列の違いから、各々が単一の EPIYA モチーフを含む EPIYA-A セグメント、EPIYA-B セグメント、EPIYA-C セグメントならびに EPIYA-D セグメントが同定されている

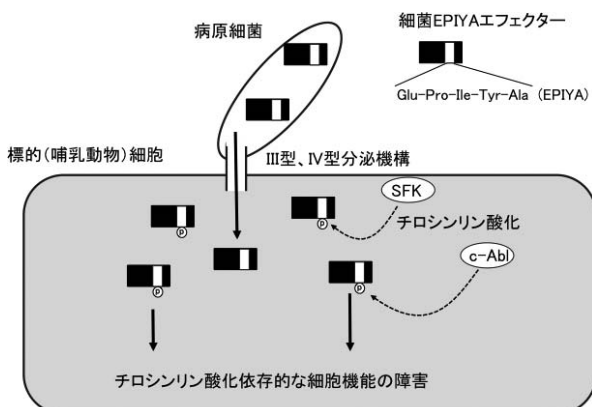


図 2 細菌 EPIYA エフェクター

細菌エフェクターの中には、標的細胞侵入後、分子内に存在する EPIYA モチーフあるいは EPIYA 様モチーフ内のチロシン残基が宿主キナーゼによりリン酸化されるものが存在する。これら細菌 EPIYA エフェクター分子群は、高等真核生物細胞に特徴的なチロシンリン酸化依存的細胞内シグナル伝達に干渉・攪乱することにより細胞の機能異常を引き起こすと考えられる。

(図3)^{28,30,31)}。EPIYA-Dセグメントは東アジアに蔓延する *H. pylori* 株が保有する CagA に特異的であり、EPIYA-D を保有する CagA は東アジア型 CagA と呼ばれ、この型の CagA を保有する *H. pylori* は東アジア型 *H. pylori* と呼ばれる。これに対し、東アジアを除く全世界に広く分布する *H. pylori* は、CagA を持たないかあるいは EPIYA-D セグメントの代わりに EPIYA-C セグメントを有する CagA を持つ。この型の CagA は欧米型 CagA と呼ばれ、欧米型 CagA を保有する *H. pylori* は欧米型 *H. pylori* と呼ばれる。CagA 分子種間にみられるサイズの変動は、C 末端側領域における EPIYA セグメントの並び方に起因する。東アジア型 CagA の EPIYA セグメントは EPIYA-A/EPIYA-B/EPIYA-D の順に並び、欧米型 CagA も EPIYA セグメントは EPIYA-A/EPIYA-B/EPIYA-C の順に並ぶ (図3)。さらに欧米型 CagA の一部では、しばしば EPIYA-C セグメントが直列した形で複数回重複する。この重複は多くの場合、2ないし3回だが、中には4回以上繰り返すケースもある。さらに、EPIYA セグメントをコードする DNA 領域内には多数の相同配列が存在するため、少数ながら、複雑な組換えによる多様な組み合わせの EPIYA セグメントから構成される CagA 分子も存在する^{28,29)}。EPIYA-C セグメントと EPIYA-D セグメントを完全な形で同時に保有する

CagA 分子の存在は知られていないが、長い間外部との人的交流が隔絶されていた南アメリカアマゾン源流域住民から単離された *H. pylori* の CagA には EPIYA-C セグメントと EPIYA-D セグメントのキメラ型 EPIYA セグメント (EPIYA モチーフの左側が EPIYA-D セグメント由来、右側が EPIYA-C セグメント由来の配列からなる) を持つものが存在し、その分子進化の過程に興味を持たれる^{32,33)}。

胃上皮細胞内に侵入した CagA は、細胞膜内面 (内葉) に付着した後、EPIYA モチーフ内のチロシン (Y) 残基がリン酸化される。この CagA チロシンリン酸化には SFK (Src-family kinase) および c-Abl キナーゼが関与する³⁴⁾。哺乳動物細胞内では、種々のタンパク質がチロシンリン酸化依存的に SH2 ドメイン含有タンパク質と特異的に結合する。CagA もまた、チロシンリン酸化された EPIYA-C あるいは EPIYA-D セグメントを介して SH2 ドメイン含有チロシンホスファターゼである SHP2 と結合する (図3)³⁵⁾。SHP2 は細胞増殖を強く促す Ras-Erk シグナル経路のシグナル強度を増強する役割を担っており、機能獲得型 SHP2 点変異はさまざまなヒトがんにおいて見いだされている³⁶⁾。CagA により脱制御された SHP2 は Ras-Erk シグナルを異常活性化するとともに focal adhesion kinase (FAK) を脱リン酸化し不活化する結果、細胞接着斑の減少に伴う細

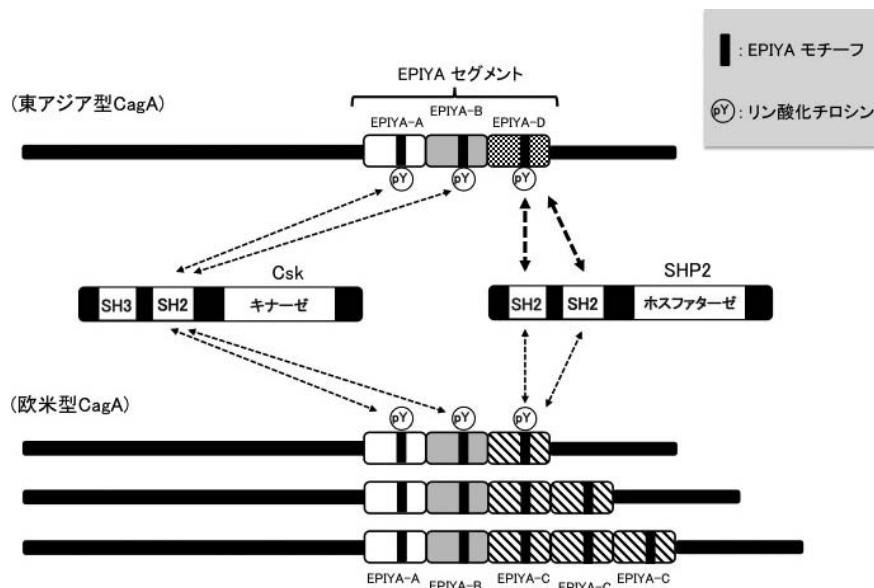


図3 *H. pylori* CagA の EPIYA セグメントと標的分子

CagA は C 末端側領域の構造多型から、東アジア型と欧米型に大別される。東アジア型 CagA、欧米型 CagA とともに共通の EPIYA-A セグメント、EPIYA-B セグメントを保有する。東アジア型 CagA はその下流に EPIYA-D セグメントを有するのに対し、欧米型 CagA は EPIYA-C セグメントを有する。欧米型 CagA の多くは単独の EPIYA-C セグメントを持つが、一部の欧米型 CagA では EPIYA セグメントが複数個直列した形で存在する。EPIYA-A~D 各セグメントのほぼ中央部に位置する EPIYA モチーフは、標的細胞内に侵入後、SFk や c-Abl によりチロシンリン酸化される。チロシンリン酸化された EPIYA-C セグメントあるいは EPIYA-D セグメントは SHP2 ホスファターゼの SH2 ドメインと結合し、そのホスファターゼ活性を脱制御する。東アジア型 CagA の EPIYA-D セグメントが示す SHP2 結合能は、欧米型 CagA の EPIYA-C セグメントに比較して有意に強い。一方、欧米型 CagA では、SHP2 結合能は EPIYA-C セグメント数の増加とともに増大する。チロシンリン酸化された EPIYA-A ないし EPIYA-B セグメントは Csk の SH2 ドメインと特異的に結合する。CagA と結合した Csk は細胞膜近傍に移行し、SFk をリン酸化依存的に抑制する。

胞運動性の亢進 (cell scattering) と細胞質の著しい伸張で特徴づけられる細胞形態変化 (hummingbird 表現型) を誘導する^{7, 35, 37, 38)}。一方, CagA と結合せず細胞質に残った SHP2 は, CagA により活性化された Ras シグナルを受けて細胞質から核内に移行する。この核への SHP2 移行は Hippo シグナルのエフェクター分子である TAZ/YAP と SHP2 との複合体形成により担われる³⁹⁾。核移行した SHP2 は β -catenin/TCF 転写因子のコアクチベーターの一つ Parafibromin/CDC73 をチロシン脱リン酸化し, Wnt 標的遺伝子の異常活性化を誘導する⁴⁰⁾。CagA による Ras, Wnt 両シグナル経路の脱制御は細胞がん化に重要な役割を担うものと考えられる⁴¹⁾。

東アジア型 CagA の EPIYA-D セグメントは欧米型 CagA の EPIYA-C セグメントに比べ, より強く SHP と結合し, この CagA 活性の違い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ている^{28~30)}。また, 欧米型 CagA においては, EPIYA-C セグメントの繰り返し数が多いものほど SHP2 結合能が増大し, 病原 (発がん) 活性がより強まると考えられる^{28~30)}。事実, EPIYA-C セグメントの数 (2 個以上) は胃がんリスクを増強する要因の一つと考えられている⁴²⁾。

チロシンリン酸化された CagA は SHP2 に加え, C 末端 Src キナーゼ (Csk) とも結合する⁴³⁾。この結合にはチロシンリン酸化された EPIYA-A ないし EPIYA-B セグメントならびに Csk の SH2 ドメインが関与する (図 3)。Csk は SFK の C 末端領域に存在するチロシン残基 (ヒト Csk の場合, チロシン 530) を特異的にリン酸化することにより, SFK のキナーゼ活性を抑制する。CagA-Csk 複合体により細胞

膜にリクルートされた Csk が SFK を抑制する結果, CagA 発現細胞では SFK 活性が低下する。SFK は CagA のリン酸化を媒介する主要なキナーゼであるが, SFK のキナーゼ活性が低下した CagA 発現細胞では c-Abl が SFK に代わり CagA のチロシンリン酸化を維持する³⁴⁾。

3) CagA の三次元分子構造

構造生物学的解析から, CagA は分子全体の約 70% を占める N 末端側領域と約 30% を占める C 末端側領域に分けられる。SHP2 との結合に関わる EPIYA モチーフはこのうちの C 末端側領域内に存在する。円二色性 (CD) スペクトル解析ならびに NMR スペクトル解析の結果, CagA の C 末端側領域は固有の高次構造をとらない天然変性領域 (intrinsically disordered protein/region) として存在していると結論づけられた (図 4)⁴⁴⁾。一方, CagA 全体の約 70% にあたる N 末端側ドメインを構成する CagA (1~876) の結晶化ならびに X 線構造解析から, 3.1 Å の分解能を示す回折像が得られた。得られた回折像の解析により, CagA の N 末端側領域は三つの独立したドメイン (Domain I~III) からなる $\sim 100 \times 80 \times 55 \text{ \AA}^3$ の板状構造を有することが明らかとなった (図 4)⁴⁴⁾。N 末端部を含む Domain I は 10 本の α ヘリックスから構成される。Domain I は Domain II とはわずかな接触面しか持たず, Domain III とはまったく相互作用しない。このため, Domain I は CagA 分子内での独立性が高く, 可動性に富む性質を有すると考えられる。Domain II と Domain III は, 60 残基からなる長いヘリックス $\alpha 19$ によって架橋された N 字形構造をとる。Domain II は 11 本の β ストランドからなる逆平行 β シー

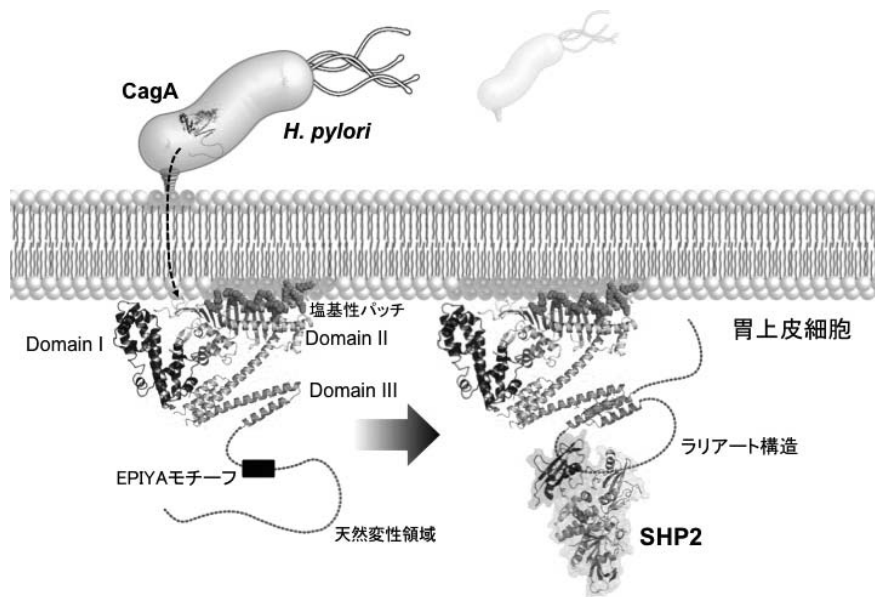


図 4 *H. pylori* CagA の立体構造と機能制御

構造を有する CagA の N 末端側領域 (CagA 全体の 70%) は三つのドメイン (Domain I~III) からなる。Domain II は CagA の細胞膜局在に重要な塩基性パッチを有する。天然変性を示す CagA の C 末端側領域 (CagA 全体の 30%) は Domain III と分子内相互作用し, 投げ縄 (ラリアート) 構造を作り出す。このラリアート形成は CagA-SHP2 相互作用を安定化し, SHP2 の脱制御を促進する。

トを含み、 $\beta 5$ と $\beta 8$ 間にサブドメインが挿入される。このサブドメインはCagA N末端領域の立体構造の中心に位置し、逆平行 β シートと強固に相互作用する。また $\alpha 17$ と $\alpha 18$ の2本のヘリックスも逆平行 β シートと相互作用する。これらの構造はCagA N末端領域の構造維持の基礎となっていると考えられる。一方、Domain IIとDomain IIIをつなぐ長いヘリックス $\alpha 19$ は柔軟性が高い。Domain IIIは、 $\alpha 19$ から $\alpha 23$ までの5本の α ヘリックスから形成される。

4) CagAの細胞内局在機構

胃上皮細胞内に侵入したCagAは細胞膜内葉に特異的に存在する酸性リン脂質ホスファチジルセリンと相互作用することで、細胞膜に付着する⁴⁵⁾。このCagAの細胞膜局在に重要なアルギニン624ならびにアルギニン626はヘリックス $\alpha 18$ に存在する。このヘリックス $\alpha 18$ を含むDomain IIには多数のリシン残基が存在し、塩基性残基に富む局所面(塩基性パッチ)を構成する(図4)。CagAの細胞膜局在には塩基性パッチの正電荷が必要であり、CagAは負に帯電した細胞膜リン脂質(ホスファチジルセリン)に対し静電的に相互作用すると推察される。このCagA-ホスファチジルセリン相互作用は残基特異性が低く、面ファスナー状の相互作用と考えられる⁴⁶⁾。宿主細胞タンパク質との相互作用に直接関わるCagAのC末端側領域は塩基性パッチとは立体構造上真逆に位置しており、塩基性パッチを介したCagAの細胞膜結合によりC末端側CagA領域は細胞質側に配向する。こうした空間的位置どりにより、天然変性構造をとるC末端側領域が多種多様な宿主細胞標的分子と効率よく相互作用する空間が作り出されると予想される。

5) CagAの分子内相互作用

CagAのN末端側領域はC末端側領域と分子内相互作用する。*in vitro*結合試験により、C末端側領域に結合するN末端側領域部位としてNBS(N-terminal binding sequence)、またN末端側領域部位に結合するC末端側領域部位としてCBS(C-terminal binding sequence)が同定された⁴⁴⁾。このNBSとCBSは互いに高いアミノ酸相同性を有し、両者をコードする塩基配列も70%という高い同一性を示すことから、NBSとCBSはCagA分子進化の重複により生じ、CagAの分子内相互作用はNBSおよびCBS間の構造相同性を基にした相互作用と考えられた。立体構造に基づいて作製した変異体の細胞内発現実験から、CagAの分子内相互作用の実体は、相同配列NBSおよびCBS間の疎水性相互作用によると推定された。さらに、NBS-CBS相互作用の結果、天然変性状態にあったC末端領域内のCBS配列内に二次構造が誘導され、NBSが保有する α ヘリックスと対合する結果として疎水性の4ヘリックス束が形成される。CBSはNBSと直接結合してN末端ドメインに固定されるため、必然的にEPIYAモチーフを含むC末端側天然

変性領域は投げ縄(ラリアート)様のループ構造を形成する(図4)。このループ形成の結果、CBSを中心とする100残基前後の配列が反応性に α ヘリックスを生み出す。結果、C末端領域が構造的に安定化し、SHP2に代表される標的分子に対するCagAの結合活性が増大する。胃癌に深く関わる足場タンパク質活性が、CagAの分子内相互作用をon-offスイッチとするナノ構造変換により制御されるモデルが提唱されている(図4)⁴⁴⁾。

3. *Anaplasma phagocytophilum* AnkA

*A. phagocytophilum*は白血球に細胞内寄生するリケッチア属グラム陰性菌の一つで、マダニにより媒介される人獣共通感染症「ヒト顆粒球アナプラズマ症」の原因菌である。本症は臨床的に、高熱と白血球減少、血小板減少を主症状とし、重篤化することもある。AnkA(ankyrin-repeat protein A)は*A. phagocytophilum*が産生する約190kDaのタンパク質で、VirB/VirD4型のIV型分泌機構を介して標的白血球の細胞質内に送り込まれる^{14,15)}。AnkAのN末端側領域は最大11回に及ぶアンキリンモチーフの繰り返しから構成される。一方、そのC末端側領域には、EPIYA様のESIYEモチーフを含有する27アミノ酸から構成されるセグメント、EDLYAモチーフを有する17アミノ酸からなるセグメント、ESIYAモチーフを含有する11アミノ酸からなるセグメントならびにEPIYAモチーフを有するセグメントが存在する(図5)。これらEPIYAセグメントのうち、ESIYEならびにEDLYAセグメントの数は単離される菌株ごとに変動するが、ESIYAセグメントならびに最下流のEPIYAセグメントの数は、各々2個と1個に固定されている。*H. pylori* CagAと同様、AnkAのEPIYA様モチーフはSFKならびにc-Ablキナーゼによりチロシンリン酸化され、このチロシンリン酸化依存的にAnkAはSHP2と類縁のSH2ドメイン含有チロシンキナーゼSHP1と特異的に結合する¹⁴⁾。SHP1は主に血液系細胞に発現し、抗原刺激やサイトカイン受容体を介する細胞内シグナル系を負に制御することが知られている。AnkA-SHP1相互作用を介して脱制御されたSHP1がサイトカインシグナルを不活化することで白血球の抗菌活性を抑制し、自らの細胞内寄生を有利に導いている可能性が考えられる。チロシンリン酸化との関連は不明であるが、AnkAは宿主細胞の核内に移行した後、クロマチンリモデル因子の機能を障害することでエピゲノム修飾異常を引き起こす可能性も示されている^{46,47)}。

4. *Bartonella henselae* Bep

*B. henselae*はヒトと猫に共通して感染するグラム陰性の通性細胞内寄生菌であり、ネコひっかき病(Cat-scratch syndrome)、細菌性血管腫症(bacillary angiomatosis)、細菌性肝臓紫斑病(bacillary peliosis hepatis)といった疾患の原

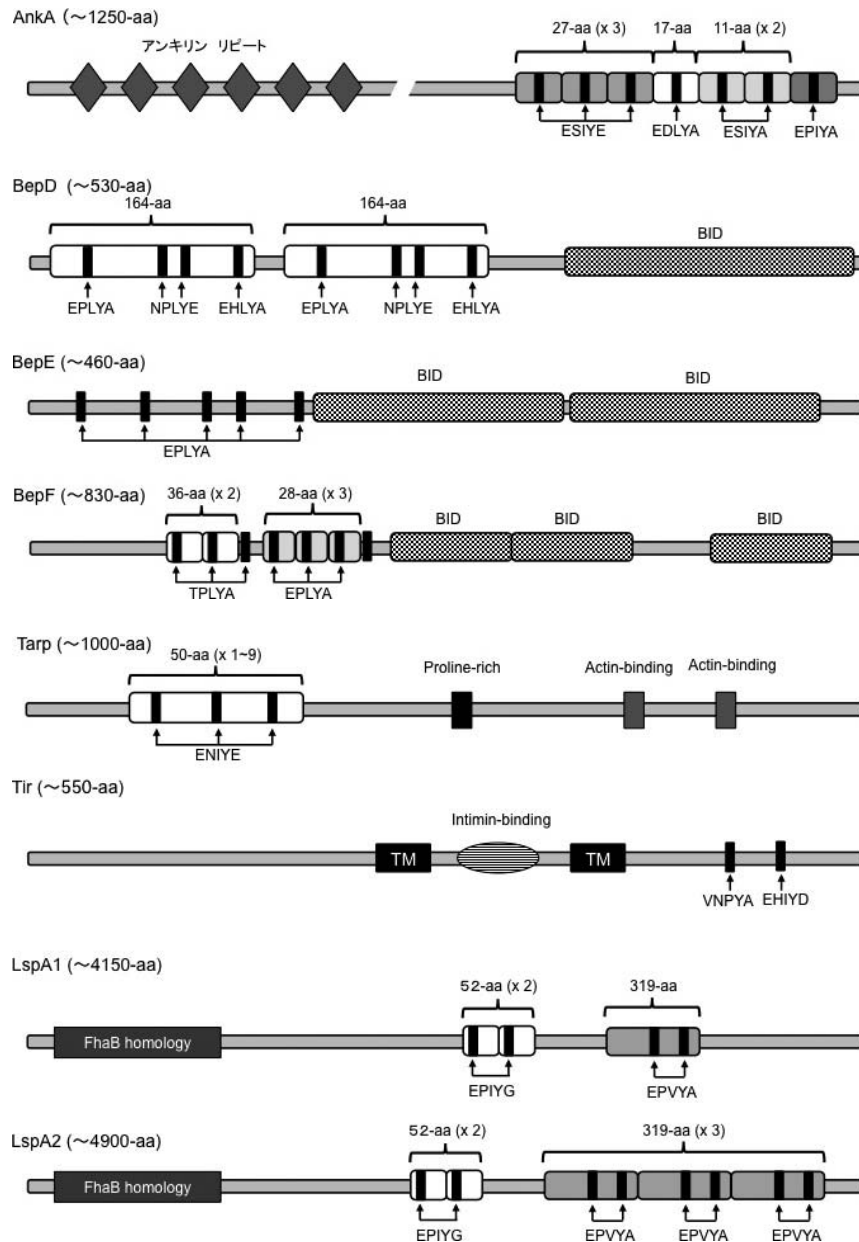


図5 細菌 EPIYA エフェクターファミリー分子の構造
aa : アミノ酸. BID: Bep intracellular delivery ドメイン.

因となる。特に、細菌性血管腫症は、血管内皮細胞の異常増殖で特徴づけられる血管腫であり、AIDS 患者など極度の免疫不全状態を背景に発症する。*B. henselae* は VirB/VirD4 型の IV 型分泌機構を用いて、7 種類に及ぶ細菌エフェクター分子 [Bartonella effector protein (Bep), BepA から BepG と名づけられている] を血管内皮細胞内に送り込む¹³⁾。これら7つの Bep タンパク質のうち、BepD, BepE ならびに BepF は EPIYA 様モチーフを含む複数の繰り返しセグメントを保有している (図5)。BepD の場合、EPLYA モチーフを1個、NPLYE モチーフを2個、EHLA モチーフを1個含む164アミノ酸からなるセグメントが2回繰り返す。BepE のN末端側領域には EPIYA 様の EPLYA モチーフが5回出現する。BepF では、TPLYA 配列を持つ36アミノ酸からなるセグメントが2

回、EPLYA 配列を持つ28アミノ酸からなるセグメントが3回繰り返して出現する。これら Bep タンパク質のC末端側領域には IV 型分泌機構によるエフェクター分子認識に必要と考えられる BID (Bep intracellular delivery) ドメインが存在する。BepD と BepE は血管内皮細胞内でチロシンリン酸化される。これらの分子は試験管内で SFK によりリン酸化されることが知られているが、細胞内で直接リン酸化に関わるキナーゼは明らかにされていない。BepE はチロシンリン酸化依存的に Csk ならびに SHP2 と結合する能力を獲得する⁴⁸⁾。

5. *Chlamydia trachomatis* Tarp

C. trachomatis はグラム陰性の偏性細胞内寄生菌であ

り、わが国で最も多い性病である性器クラミジア症や発展途上国での失明の大きな原因となるクラミジア結膜炎（トラコーマ）を引き起こす。 *C. trachomatis* が産生するエフェクタータンパク質 Tarp（translocation-recruiting phosphoprotein）は III 型分泌機構により感染宿主上皮細胞内に注入される。上皮細胞内に侵入した Tarp は SFK や c-Abl, Syk といった多様な宿主キナーゼによりチロシンリン酸化を受ける⁴⁹⁾。Tarp のチロシンリン酸化部位は、N 末端領域に複数回（1~9 回程度）繰り返して出現する 50 アミノ酸セグメント内に存在する EPIYA 様の ENIYE モチーフである（図 5）^{12, 50, 51)}。このセグメント内のいくつかの ENIYE モチーフは 2 回重複して ENIYENIYE という配列となり、近接した 2 つのチロシンリン酸化部位を作り出す。Tarp のチロシンリン酸化は細菌のエンドサイトーシスを促す宿主細胞のアクチン細胞骨格再構成に関与すると考えられている。さらに、チロシンリン酸化 Tarp は SH2 含有タンパク質 SHC1 と結合し、Erk（extracellular signal-regulated kinase）シグナル系の脱制御を誘導するとともに寄生した宿主上皮細胞のアポトーシスを阻止する⁵²⁾。Tarp が保有する ENIYE モチーフの繰り返し回数は、*C. trachomatis* 感染の臓器特異性や疾病重篤度と関連することが指摘されている⁵¹⁾。ENIYE モチーフを含有する 50 アミノ酸セグメントが 3 回繰り返す Tarp（Tarp^D）を保有する *C. trachomatis* は主に粘膜上皮に侵入するのにに対し、50 アミノ酸セグメントを 6 回繰り返す Tarp（Tarp^{L2}）を保有する株はリンパ節に侵入し、性病性リンパ肉芽腫さらにはより全身性の病変を引き起こす。Tarp^{L2} は Tarp^D に比べ、SHP1 とより強固に結合するとともに、SH2 ドメイン含有のアダプター分子である Nck と結合する能力を獲得している。

6. enteropathogenic *Escherichia coli* Tir

下痢、腹痛等の急性腸炎症状を引き起こす腸管病原性大腸菌（EPEC）は、III 型分泌機構を用いて腸上皮細胞内にエフェクタータンパク質 Tir（translocated intimin receptor）を注入する⁶⁾。Tir は細胞膜過膜貫通ドメインを二つ保有し、標的細胞内に侵入後、この膜通過ドメインを用いて細胞膜に挿入される。結果、N 末端領域、C 末端領域はともに細胞質側に配置され、一方、二つの細胞膜にはさまれた中央の部分が細胞外に露出する。この細胞外ドメインは大腸菌の外膜タンパク質 Intimin の結合部位となる。Intimin-Tir 相互作用は、アクチン骨格の再構成を惹起し、標的細胞の菌接着部位に台座形成（pedestal formation）が誘導される。EPEC は上皮細胞内に侵入することはないが、Intimin-Tir 相互作用を介した強固な菌-宿主細胞接着が腸管発症に大きく関わると考えられる。Tir の C 末端側領域には EPIYA 類似の VNPYA モチーフならびに EHIYD モチーフが存在する（図 5）。Tir による台座形成には、上皮細胞内に侵入した Tir 分子内に存在する EHIYD モチーフのチロシンリン酸化が必須である。チロシンリン酸化された

Tir は SH2 ドメイン含有アダプター分子 Nck と結合することにより、台座形成に必要なアクチン骨格の再構成を誘導する^{53, 54)}。

7. *Haemophilus ducreyi* LspA

グラム陰性桿菌である *H. ducreyi* は、東南アジア、アフリカ、南米などに多発する性感染症「軟性下疳（chancroid）」の原因となる。*H. ducreyi* は 4000 残基余のアミノ酸からなる巨大な細菌エフェクタータンパク質 LspA1（large supernatant protein A1）ならびにそのホモログ LspA2（86% 同一性を持つ）を産生、分泌する⁵⁵⁾。上述のほかの細菌と異なり、*H. ducreyi* には III 型ないし IV 型分泌機構は見つかっておらず、この分子がいかんして菌体外に放出され、宿主細胞内に侵入するのか、という問題は解決されていない。LspA1 ならびに LspA2 はマクロファージや顆粒球に侵入後、SFk 活性を抑制することで Fcγ 受容体依存性の細菌貪食を阻止する⁵⁶⁾。LspA1、LspA2 ともにマクロファージ細胞内で SFK によりチロシンリン酸化を受ける¹⁶⁾。これら LspA タンパク質の中央部分には、EPIYA 様の EPIYG モチーフを含有する 52 アミノ酸からなるセグメントが 2 回繰り返して存在する（図 5）。さらに、C 末端側には、EPIYA 様の EPVYA モチーフを 2 個有する 319 アミノ酸残基からなる繰り返しセグメントが存在する（LspA1 では 1 個、LspA2 では 3 個）。最近の研究から、これらセグメントのうち、52 アミノ酸セグメント内の EPIYG モチーフがチロシンリン酸化特異的に Csk と結合し、Csk の活性化を介して SFK を抑制するというメカニズムが明らかにされた⁵⁷⁾。

8. Pragmin—哺乳動物細胞 EPIYA エフェクター？

EPIYA モチーフが SFK や c-Abl により効率よくチロシンリン酸化されるペプチドモチーフであるという事実は、「ヒト（哺乳動物）細胞内にチロシンリン酸化される EPIYA モチーフ含有タンパク質が存在し、細菌 EPIYA エフェクターはこうしたタンパク質の機能を模倣するあるいは障害することで病原活性を発揮する」という興味深い可能性を示唆する。データベース上、ヒトプロテオーム（ヒトの全タンパク質カタログ）内には 6 種の EPIYA 含有タンパク質が同定される。これら分子のうち、細胞内シグナル制御に関わる可能性の最も高い分子が Pragmin であった⁵⁸⁾。Pragmin は神経細胞において RhoA を活性化する分子として単離されたが⁵⁹⁾、その発現は神経系に限らずユビキタスである。Pragmin の N 末端側には単一の EPIYA モチーフが存在し、C 末端側領域には偽キナーゼドメインが存在する。多くの細菌 EPIYA エフェクターと同様、Pragmin の EPIYA モチーフは SFK によりチロシンリン酸化される。チロシンリン酸化された Pragmin は SFK の抑制キナーゼである Csk と特異的に結合する⁵⁸⁾。Csk は細胞質に存在

し、種々の刺激依存的に細胞膜に移行することにより膜直下に局在する SFK をリン酸化/不活性化する。これに対し、細胞質タンパク質である Pragmin と複合体形成した Csk は膜移行が阻害され、結果、SFK 活性は高い状態のまま維持される。よって、Pragmin は EPIYA リン酸化依存的に細胞内 SFK の活性化レベルを包括的に調節する分子として機能することが明らかになった (図 6A)。

9. 細菌エフェクターの標的としての Pragmin-Csk 複合体

Pragmin が EPIYA モチーフ依存的に結合する Csk は、*H. pylori* CagA、*B. henselae* BepD/BepE、さらには *H. ducreyi* LspA1 といった細菌エフェクター分子とも EPIYA/EPIYA 様モチーフ依存的に結合する^{43, 48, 57}。よって、これら細菌エフェクターは Pragmin-Csk 複合体形成を競合的に阻害する可能性が示唆される。事実、CagA 存在下で Pragmin-Csk 複合体の形成は抑制され、CagA により強制的に細胞膜近傍にリクルートされた Csk は SFK を不活性化する⁴³。結果、CagA が打ち込まれた胃上皮細胞では、細胞内 SFK 活性が CagA 注入後の時間とともに低下する (図 6B)。Csk 結合能を持つほかの細菌性 EPIYA エフェクターも CagA と同様の生物活性を発揮すると考えられ、マクロファージ内に発現した LspA1 は Csk の活性化と引き続いての SFK 抑制を引き起こす⁵⁷。SFK を構成するキナーゼメンバーは宿主の自然免疫・獲得免疫賦活化に重要な役割を担うことから、細菌 EPIYA エフェクターによる Csk 活性化は宿主免疫応答能を抑制することで、細菌感染を有利に導く可能性が考えられる。実際に、LspA1 や CagA を発現するマクロファージでは貪食能の低下が観察される。SFK は 9 種類のホモログから構成され、多様な組み合わせで臓器・組織特異的に発現する。細菌が SFK 活性をコントロールする上で、個々のファミリー分子を標的とする

よりも Csk を介してファミリー分子全体を包括的に制御する方が、より容易で確実なやり方といえるのかもしれない。

10. EPIYA モチーフの細胞生物学的特性

複数の細菌エフェクターがチロシンリン酸化 EPIYA モチーフを保有するのに対し、ヒト (哺乳動物) 細胞では Pragmin がこれまでに知られている唯一の EPIYA エフェクターである。EPIYA モチーフを利用するヒト (哺乳動物) 細胞タンパク質が極端に少ないという事実はどう考えたらよいのであろうか? Selbach らは複数の細菌 EPIYA モチーフに由来する 15 アミノ酸残基のチロシンリン酸化ペプチドを用い、SILAC (stable isotope labeling with amino acids in cell culture) 法による網羅的なリン酸化 EPIYA ペプチド結合哺乳動物タンパク質の解析を行った⁴⁸。その結果、一つの細菌由来 EPIYA ペプチドがさまざまな SH2 ドメイン含有タンパク質と結合する能力を有することが示された。哺乳動物細胞におけるチロシンリン酸化タンパク質と SH2 ドメインとの結合特異性は概して高く、単一のチロシンリン酸化タンパク質が 5 個以上の SH2 ドメイン含有分子と結合するようなことはない。細胞内シグナル伝達の特異性を考えた場合、SH2 ドメイン選択性の低いチロシンリン酸化タンパク質の存在は細胞にとってむしろ有害なのであろう。細菌エフェクターの EPIYA モチーフはこのアキレス腱を巧妙に利用し、マスターキー (親鍵) のようにさまざまな SH2 ドメインと結合することでユニークな病原性を発揮するのかもしれない^{48, 60}。事実、哺乳動物プロテオームにおいて EPIYA 様の配列を持つタンパク質の割合は有意に低く、進化的に負の選択を受け排除されてきたとも考えられる。この淘汰圧に耐えて残存している数少ない哺乳動物 EPIYA エフェクターが Pragmin なのであろう。

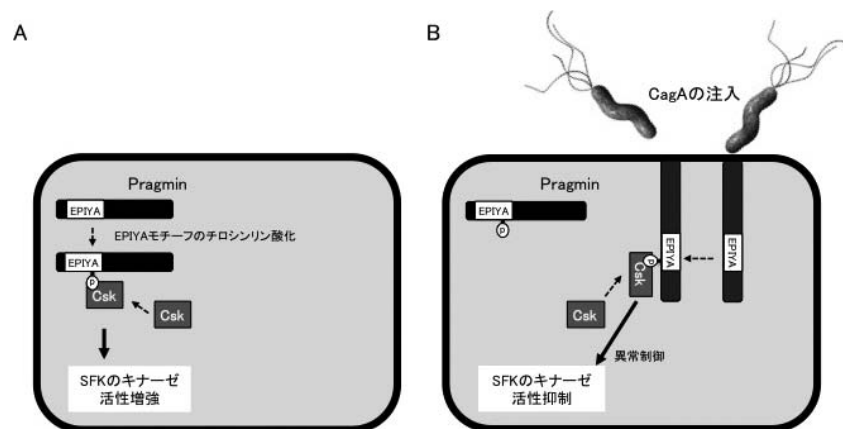


図 6 Pragmin の機能と細菌エフェクターによるその阻害 (A) 正常細胞において、Pragmin は EPIYA モチーフのチロシンリン酸化依存的に Csk の細胞内局在を制御し、SFK の活性を調節している。(B) 胃上皮細胞に侵入した CagA は、EPIYA モチーフのチロシンリン酸化を介して Pragmin-Csk 複合体形成を競合的に阻害し、Pragmin に存した SFK の活性調節機構を障害する。

11. EPIYA モチーフの構造生物学的特性

あらかじめ定まった高次構造をとらない天然変性領域は、相互作用するパートナー分子の構造に合わせて自らの構造を柔軟に改変することで、多様な分子との結合を可能にする⁶¹⁻⁶³。EPIYA モチーフを含む CagA の C 末端側領域はこの天然変性構造をとる⁴⁴。EPIYA 様モチーフを有す EPEC Tir の C 末端側領域も天然変性と考えられる⁶⁴。予測アルゴリズムを用いた解析から、AnkA, BepD, BepF, Tarp などの EPIYA 様モチーフ含有領域もまた天然変性を示すことが推定される⁴。細菌 EPIYA エフェクターにおいて、EPIYA 様モチーフを含有するセグメントの多くは分子内で重複するため、結果として、単独のエフェクター分子が多数のチロシンリン酸化部位を持つことになる。こうした分子内重複は、天然変性構造と密接に関係すると考えられる(図7)。定まった形を持つ領域が分子内で重複した場合、タンパク質の全体構造が影響を受け、結果として機能に障害が及ぶ可能性が増大する。一方、明確な構造をとらない EPIYA セグメントが直列状に重複した場合、天然変性領域は拡大しつつ維持される。結果、EPIYA モチーフの数的増加により標的タンパク質との相互作用は増強する。さらに、重複によって作り出された EPIYA セグメントにアミノ酸変異(点変異)が導入されることで新たな結合標的獲得のチャンスが増大することになる⁴。すでに *H. pylori* CagA や *C. trachomatis* Tarp で明らかにされているように、EPIYA エフェクターの分子多型は単離される細菌株間の病原性の強弱を規定する重要な要素とな

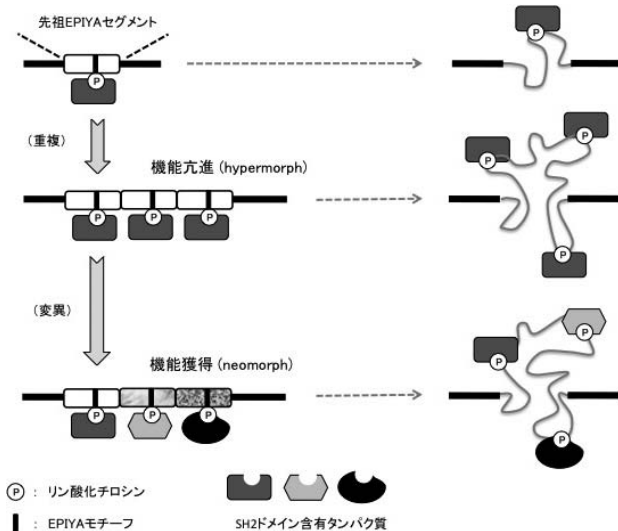


図7 EPIYA セグメント進化のモデル

天然変性構造をとる先祖 EPIYA セグメントは、構造的な制約が少ないため直列状の重複が可能である。EPIYA セグメント数の増大は、チロシンリン酸化依存的な SH2 ドメイン含有タンパク質との相互作用をより容易にする(機能亢進=hypermorph)。重複により新たに生成された EPIYA セグメント内へのアミノ酸変異導入は、新たな SH2 ドメイン含有タンパク質との相互作用を可能にする(機能獲得=neomorph)。

る^{28,51}。なお、EPIYA セグメントの重複・欠失は、同セグメントをコードするゲノム塩基配列の相同組換えによって作り出されると考えられる。

12. おわりに

H. pylori CagA の研究は、この細菌エフェクター分子が胃がんの発症に密接に関与するという事実を背景に急速に進化した。その過程で、CagA が宿主胃上皮細胞内に直接侵入すること、CagA が宿主キナーゼによりチロシンリン酸化されること、チロシンリン酸化部位がユニークなアミノ酸モチーフ(EPIYAモチーフ)で特徴づけられること、EPIYAモチーフを介してCagAが発がん性の足場タンパク質として機能すること、などが明らかにされてきた。CagA研究のspin-offとして、さらに二つの大きな発見がなされた。その一つは、CagAと同様のEPIYAモチーフを有する細菌エフェクター分子の存在であり、もう一つは哺乳動物細胞におけるEPIYAモチーフ含有タンパク質の存在である。

CagAが哺乳動物細胞におけるGabタンパク質のような足場分子(scaffold)として機能するというアイデアは、ショウジョウバエのGabタンパク質であるDOS(daughter of sevenless)の機能を*H. pylori* CagAが代償できる、という実験結果から強く支持される⁶⁵。CagA以外のEPIYAエフェクターもまた、宿主細胞内で異常な足場タンパク質/アダプタータンパク質として機能し、病原性発揮に寄与するというアイデアは現時点できわめて妥当であろう。これらエフェクターはチロシンリン酸化依存的にさまざまなSH2ドメイン含有タンパク質と結合すると考えられるが、共通性の高い標的分子としてCskならびにSHP1/2があげられる。Csk活性化によるSFKの抑制は、自然免疫ならびに獲得免疫の発動を妨げる結果、感染を細菌側に有利に導く。SHP1/2の脱制御もまた免疫細胞の機能を抑制すると考えられる。さらにSHP2を介しRas-ErkシグナルやWntシグナルの脱制御が長く続いた場合、*H. pylori* CagAや*B. henselae* Bepにみられる標的細胞の異常増殖・悪性化という状況が生まれるのであろう。Gab, IRS, Dok, CASといった哺乳動物細胞の足場タンパク質の結晶構造はいまだに解かれていない。しかしながら、いずれの分子もCagAと同様、N末端側領域が構造をとる一方、C末端側領域は天然変性状態にあると推察されている⁶⁶。こうした分子構造は多様な分子の結合プラットフォームとなる足場タンパク質にとって都合よい構造学的特徴なのかもしれない。CagA以外の細菌EPIYAエフェクターやPragminの構造生物学的解析の進展に興味を持たれる。

哺乳動物細胞内でチロシンリン酸化モチーフとして機能するEPIYAモチーフは細菌の病原性発揮に重要な役割を担うアミノ酸配列と考えられる。一方、現在までに明らかにされている細菌性EPIYAエフェクター分子間にはEPIYAモチーフ以外に有意の相同性は存在せず、これら

の分子が共通の先祖分子（遺伝子）から進化してきたとは考えづらい。細菌 EPIYA エフェクターが多様な細菌において各々独立して作り出されてきた機構は非常に興味深い謎である。Pragmin のような機能的なチロシンリン酸化 EPIYA モチーフを保有する高等真核生物タンパク質の存在は、この問題を解くヒントを与えてくれる。高等真核細胞生物に数少ない EPIYA エフェクターの生理機能は、細菌にとって感染の成立、維持に大きな壁となっているのかもしれない。この仮定が正しいならば、宿主 EPIYA エフェクターの機能を直接的に競合阻害できる EPIYA モチーフを（変異の結果、偶然に）獲得したエフェクター分子の出現は細菌にとって大きなアドバンテージとなろう。細菌 EPIYA エフェクターファミリーの存在は、感染において有利な細菌-宿主相互作用を作り出すための細菌側の収斂進化（convergent evolution）の産物なのかもしれない。

謝辞

本総説で紹介した筆者の研究は、北海道大学遺伝子病制御研究所分子腫瘍分野ならびに東京大学大学院医学系研究科微生物学分野において多くの共同研究者とともに行われたものです。とりわけ、*H. pylori* CagA の結晶構造解析は千田俊哉博士、千田美紀博士（現高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所構造生物学研究センター）との共同研究であり、この場を借りて両氏に深い感謝の意を表します。

文 献

- Diepold, A. & Wagner, S. (2014) *FEMS Microbiol. Rev.*, **38**, 802-822.
- Alvarez-Martinez, C.E. & Christie, P.J. (2009) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **73**, 775-808.
- Backert, S. & Selbach, M. (2005) *Trends Microbiol.*, **13**, 476-484.
- Hayashi, T., Morohashi, H., & Hatakeyama, M. (2013) *Cell. Microbiol.*, **15**, 377-385.
- Jadeau, F., Bechet, E., Cozzone, A.J., Deléage, G., Grangeasse, C., & Combet, C. (2008) *Bioinformatics*, **24**, 2427-2430.
- Kenny, B., DeVinney, R., Stein, M., Reinscheid, D.J., Frey, E. A., & Finlay, B.B. (1997) *Cell*, **91**, 511-520.
- Segal, E.D., Cha, J., Lo, J., Falkow, S., & Tompkins, L.S. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 14559-14564.
- Asahi, M., Azuma, T., Ito, S., Ito, Y., Suto, H., Nagai, Y., Tsubokawa, M., Tohyama, Y., Maeda, S., & Omata, M. (2000) *J. Exp. Med.*, **191**, 593-602.
- Stein, M., Rappuoli, R., & Covacci, A. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 1263-1268.
- Odenbreit, S., Püls, J., Sedlmaier, B., Gerland, E., Fischer, W., & Haas, R. (2000) *Science*, **287**, 1497-1500.
- Backert, S., Ziska, E., Brinkmann, V., Zimny-Arndt, U., Faconnier, A., Jungblut, P.R., Naumann, M., & Meyer, T.F. (2000) *Cell. Microbiol.*, **2**, 155-164.
- Clifton, D.R., Fields, K.A., Grieshaber, S.S. Dooley, C.A., Fischer, E.R., Mead, D.J., Carabeo, R.A., & Hackstadt, T. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10166-10171.
- Schulein, R., Guye, P., Rhomberg, T.A., Schmid, M.C., Schröder, G., Vergunst, A.C., Carena, I., & Dehio, C. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 856-861.
- Ijdo, J.W., Carlson, A.C., & Kennedy, E.L. (2007) *Cell. Microbiol.*, **9**, 1284-1296.
- Lin, M., den Dulk-Ras, A., Hooykaas, P.J.J., & Rikihisa, Y. (2007) *Cell. Microbiol.*, **9**, 2644-2657.
- Deng, K., Mock, J.R., Greenberg, S., van Oers, N.S.C., & Hansen, E.J. (2008) *Infect. Immun.*, **76**, 4692-4702.
- Xu, S., Zhang, C., Miao, Y., Gao, J., & Xu, D. (2010) *BMC Genomics*, **11**, S1.
- Parkin, D.M. (2004) *Oncogene*, **23**, 6329-6340.
- Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M., Petracca, R., Burrone, 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., & Vogelman, H. (1997) *Gut*, **40**, 297-301.
- Rieder, G., Merchant, J.L., & Haas, R. (2005) *Gastroenterology*, **128**, 1229-1242.
- 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.
- Miura, M., Ohnishi, N., Tanaka, S., Yanagiya, K., & Hatakeyama, M. (2009) *Int. J. Cancer*, **125**, 497-504.
- Hatakeyama, M. (2004) *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 688-694.
- Naito, M., Yamazaki, T., Tsutsumi, R., Higashi, H., Onoe, K., Yamazaki, S., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2006) *Gastroenterology*, **130**, 1181-1190.
- Higashi, H., Tsutsumi, R., Fujita, A., Yamazaki, S., Asaka, M., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 14428-14433.
- 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.
- Hashi, K., Murata-Kamiya, N., Varon, C., Mégraud, F., Dominguez-Bello, M.G., & Hatakeyama, M. (2014) *Cancer Sci.*, **105**, 245-251.
- Furuta, Y., Yahara, K., Hatakeyama, M., & Kobayashi, I. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e23499.
- Mueller, D., Tegtmeyer, N., Brandt, S., Yamaoka Y, De Poire, E., Sgouras, D., Wessler, S., Torres, J., Smolka, A., & Backert S. (2012) *J. Clin. Invest.*, **122**, 1553-1566.
- Higashi, H., Tsutsumi, R., Muto, S., Sugiyama, T., Azuma, T., Asaka, M., & Hatakeyama, M. (2002) *Science*, **295**, 683-686.
- Matozaki, T., Murata, Y., Saito, Y., Okazawa, H., & Ohnishi, H. (2009) *Cancer Sci.*, **100**, 1786-1793.
- Saito, Y., Murata-Kamiya, N., Hirayama, T., Ohba, Y., & Hatakeyama, M. (2010) *J. Exp. Med.*, **207**, 2157-2174.
- Tsutsumi, R., Takahashi, A., Azuma, T., Higashi, H., & Hatakeyama, M. (2006) *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 261-276.
- Tsutsumi, R., Masoudi, M., Takahashi, A., Fujii, Y., Hayashi, T., Kikuchi, I., Sato, Y., Taira, M., & Hatakeyama, M. (2013) *Dev. Cell*, **26**, 658-665.
- 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.

- 41) Hatakeyama, M. (2014) *Cell Host Microbe*, 15, 306–316.
- 42) Ferreira, R.M., Machado, J.C., Leite, M., Carneiro, F., & Figueiredo, C. (2012) *Histopathology*, 60, 992–998.
- 43) Tsutsumi, R., Higashi, H., Higuchi, M., Okada, M., & Hatakeyama, M. (2003) *J. Biol. Chem.*, 278, 3664–3670.
- 44) 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., & Hatakeyama, M. (2012) *Cell Host Microbe*, 12, 20–33.
- 45) Murata-Kamiya, N., Kikuchi, K., Hayashi, T., Higashi, H., & Hatakeyama, M. (2010) *Cell Host Microbe*, 7, 399–411.
- 46) Garcia-Garcia, J.C., Rennoll-Bankert, K.E., Pelly, S., Milstone, A.M., & Dumler, J.S. (2009) *Infect. Immun.*, 77, 385–391.
- 47) Garcia-Garcia, J.C., Barat, N.C., Trembley, S.J., & Dumler, J. S. (2009) *PLoS Pathog.*, 5, e1000488.
- 48) Selbach, M., Paul, F.E., Brandt, S., Guye, P., Daumke, O., Backert, S., Dehio, C., & Mann, M. (2009) *Cell Host Microbe*, 5, 397–403.
- 49) Mehlitz, A., Banhart, S., Hess, S., Selbach, M., & Meyer, T.F. (2008) *FEMS Microbiol. Lett.*, 289, 233–240.
- 50) Clifton, D.R., Dooley, C.A., Grieshaber, S.S., Carabeo, R.A., Fields, K.A., & Hackstadt, T. (2005) *Infect. Immun.*, 73, 3860–3868.
- 51) Lutter, E.I., Bonner, C., Holland, M.J., Suchland, R.J., Stamm, W.E., Jewett, T.J., McClarty, G., & Hackstadt, T. (2010) *Infect. Immun.*, 78, 3678–3688.
- 52) Mehlitz, A., Bänhart, S., Maurer A.P., Kaushansky, A., Gordus, A.G., Zielecki, J., Macbeath, G., & Meyer, T.F. (2010) *J. Cell Biol.*, 190, 143–157.
- 53) Gruenheid, S., DeVinney, R., Bladt, F., Goosney, D., Gelkop, S., Gish, G.D., Pawson, T., & Finlay, B.B. (2001) *Nat. Cell Biol.*, 3, 856–859.
- 54) Campellone, K.G., Giese, A., Tipper, D.J., & Leong, J.M. (2002) *Mol. Microbiol.*, 43, 1227–1241.
- 55) Vakevainen, M., Greenberg, S., & Hansen, E.J. (2003) *Infect. Immun.*, 71, 5994–6003.
- 56) Mock, J.R., Vakevainen, M., Deng, K., Latimer, J.L., Young, J. A., van Oers, N.S., Greenberg, S. & Hansen, E.J. (2005) *Infect. Immun.*, 73, 7808–7816.
- 57) Dodd, D.A., Worth, R.G., Rosen, M.K., Grinstein, S., van Oers, N.S., & Hansen, E.J. (2014) *MBio*, 5, e01178–14.
- 58) Safari, F., Murata-Kamiya, N., Saito, Y., & Hatakeyama, M. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 14938–14943.
- 59) Tanaka, H., Katoh, H., & Negishi, M. (2006) *J. Biol. Chem.*, 281, 10355–10364.
- 60) Backert, S., Tegtmeier, N., & Selbach, M. (2010) *Helicobacter*, 15, 163–176.
- 61) Dunker, A.K., Silman, I., Uversky, V.N., & Sussman, J.L. (2008) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 18, 756–764.
- 62) Dyson, H.J. & Wright, P.E. (2005) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 6, 197–208.
- 63) Tompa, P. (2011) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 21, 419–425.
- 64) Race, P.R., Solovyova, A.S.N., & Banfield, M.J. (2007) *Biophys. J.*, 93, 586–596.
- 65) Botham, C.M., Wandler, A.M., & Guillemin, K.A. (2008) *PLoS Pathog.*, 4, e1000064.
- 66) Simister, P.C. & Feller, S.M. (2012) *Mol. Biosyst.*, 8, 33–46.

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同大学院医学研究科博士課程内科系進学。86年医学博士。86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年同大学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 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/>