CagA タンパク質によるヘリコバクター・ピロリ胃粘膜定着促進機構の解明

三 室 仁 美¹

¹ 東京大学医科学研究所感染・免疫部門細菌感染分野
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

Helicobacter pylori (*H. pylori*) の病原性タンパク質 CagA は、胃炎、胃 MALT リンパ腫などの病態発症に深く関連することが報告されている。近年の研究で、CagA は、菌の持つ IV 型分泌装置によって細胞内に注入されると、種々の宿主タンパク質と結合して様々な生物活性を示すことが明らかになっている。本研究では、CagA が、SRE/SRF 転写活性亢進に引き続き、感染上皮細胞のアポトーシス抑制性タンパク質 Myeloid cell leukemia sequence-1 (MCL1) の発現を誘導することで、感染胃上皮細胞のアポトーシスによる剥離を抑制することを明らかにした。CagA による胃上皮細胞ターンオーバーの抑制によって、菌体付着の足場となる胃上皮細胞の脱落が抑制され、最終的に胃上皮細胞への菌体定着が促進されることが、本菌の慢性感染の一因として重要であることが示唆された。

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は、全世界人口の約半数が感染しており、萎縮性胃炎、胃潰瘍、胃 MALT リンパ腫などの原因となる。*H. pylori* は、乳児期に経口的に体内に入り感染が成立すると、生涯を通じて持続感染する (20)。体内に侵入した *H. pylori* の大部分は、胃粘液中に浮遊もしくは胃上皮細胞に付着した状態で存在している。除菌により *H. pylori* 関連病態の多くは改善することから、胃への長期感染そのものが、発症のリスクファクターとなることが示されている。疫学的研究から *H. pylori* が保有する CagA タンパク質は様々な *H. pylori* 関連胃病変の誘導に関わることが強く示唆されている (3, 8, 12)。本稿では、最近の我々の研究および共同研究で得られた知見から、*H. pylori* 病原性と CagA タンパク質の作用を中心に概説したい。

1. 感染成立における胃とパイエル板の作用

一般的に、感染によって惹起される炎症反応は、宿主が感染体を除去するための防御反応である。しかし *H. pylori* は、炎症反応によって損傷を受けた宿主組織からの浸出物によって生育エネルギーを得ていると想定されており、自らの感染で引き起こす胃炎を巧みに制御することで、持続

感染を成立させていると考えられている。従来、*H. pylori* による胃炎発症は、*H. pylori* と胃上皮細胞との局所的な相互作用のみによって誘発されるものと考えられてきた。しかし、*H. pylori* マウス感染株と遺伝子欠損マウスを用いた研究から、*H. pylori* 感染による胃炎は Th1 反応によって増悪すること (21)、また、胃炎発症にはリンパ球が必要であること (7) が報告されており、胃炎発症における上皮細胞以外の細胞群の重要性が明らかにされつつある。

最近、Nagai, Koyasu らとの共同研究により、T 細胞および B 細胞を共に欠損する Rag2 欠損マウスでは、*H. pylori* を感染させても胃炎を示さないが、そこに *H. pylori* が感染した野生型マウスから調製した CD4 陽性 T 細胞を移入すると胃炎が起こることから、*H. pylori* による胃炎には、*H. pylori* 抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞が重要であることが明らかとなった。さらに、小腸に存在する消化管関連リンパ組織パイエル板を欠損したマウスでは、*H. pylori* が胃粘膜に多数定着しても胃炎が誘発されないことが明らかとなった (19)。パイエル板は、消化管内腔の抗原を取込み、免疫応答を惹起する消化管関連リンパ組織である。パイエル板の免疫組織染色の結果、*H. pylori* を取込んだ樹状細胞が観察されたことから、感染が成立して胃炎が発症するためには、パイエル板内部の樹状細胞を介して、抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞が惹起されることが重要であると考えられる (19)。一方、胃粘膜に *H. pylori* が定着していない場合には、パイエル板で *H. pylori* 抗原による感作が成立しても、胃炎発症には至らない (19)。これらのことから、胃においては、持

Hitomi MIMURO
Strategy of *Helicobacter pylori* to enhance colonization of the stomach
Division of Bacterial Infection, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

図1. *H. pylori* 感染成立における胃とパイエル板の役割
経口的に感染した *H. pylori* は、胃に持続定着を確立して、感作細胞のホーミングに必要なケモカイン等の産生を持続的に誘導するとともに、小腸内へ菌体を供給する。パイエル板では、*H. pylori* による免疫担当細胞の感作が成立する。

続感染を確立して持続的に小腸内へ菌体を供給するとともに、感作細胞のホーミングに必要なケモカイン等の産生を持続的に誘導する作用が、一方パイエル板においては、免疫担当細胞群の *H. pylori* 感作を成立させるという、二カ所の臓器での双方の作用が、炎症惹起には必須であることが明らかになってきた (図1)。言い換えれば、胃粘膜に菌体が長期間定着することこそが慢性胃炎の主原因であり、*H. pylori* の胃粘膜定着を阻止することが *H. pylori* 関連疾患治療には重要である根拠となる。

2. *H. pylori* 病原因子 CagA

H. pylori 保菌者は全世界人口の約半数に達するものの、

胃粘膜付着感染が成立した感染者全てが疾患を発症するわけではない。*H. pylori* 感染による疾患発症は、菌体病原因子と宿主因子の双方の遺伝学的要因に依存して決定づけられると考えられている。*H. pylori* は胃上皮細胞に付着すると、菌体を持つ注射針のような IV 型分泌装置 (TFSS) によって菌体の CagA タンパク質と菌体細胞壁構成成分ペプチドグリカン断片を細胞内に注入する (2, 28)。CagA タンパク質と TFSS 構成タンパク質がコードされている *cag* pathogenicity island (*cag* PAI) と呼ばれる染色体遺伝子塊は、*H. pylori* の疾患重篤度との相関が報告されている重要な病原性決定因子である。

CagA は *H. pylori* 特有のタンパク質であり、株によって分子量が 120–160 kDa と異なる。上皮細胞内に注入された多くの CagA は、宿主細胞の SRC ファミリーキナーゼによって、C 末端近傍の特徴的な EPIYA 繰り返しモチーフ内のチロシン残基がリン酸化修飾される。細胞内の CagA は、これらの特徴的な配列を含む PY 領域周辺に、SHP2、GRB2、CSK、CRK、PAR1、c-Met など種々宿主タンパク質をリクルートすることで、様々な生物活性を発揮する (9, 17, 23, 26, 27)。

3. CagA の生物活性

CagA が誘導する宿主細胞応答は、3つのカテゴリーに大別される (15) (図2)。

第一の活性は、細胞骨格再構成と細胞伸長を伴う細胞運動能の増大 (スキュタリング/ハミングバード) である。*in vitro* での胃上皮由来 AGS 細胞株においてのみ顕著にみられるこの現象は、MEK/ERK シグナル活性化に依存しており、CagA のチロシンリン酸化依存的経路および非依存的経路の両方において誘導される (6, 17)。*cagA* 遺伝子導

図2. CagA が上皮細胞に誘導する生物活性

入細胞に比べて、*H. pylori* 感染細胞の方が劇的な細胞伸長を伴うスカッターリングを示すことから、例えば、TFSS 構成成分 CagL と宿主細胞表面のインテグリンとの結合による FAK 活性化 (13) や、TFSS 依存的に細胞内に注入されるペプチドグリカンによる Nod タンパク質下流シグナルの活性化 (28) など、他の菌体因子に起因する作用と協同的な作動が、ダイナミックなアクチン細胞骨格の脱制御には必要であることが考えられる。

第二の活性は、タイトジャンクション (TJ) の破壊と、細胞極性の喪失である。正常な胃上皮組織は、非極性化した多くの培養上皮細胞とは異なり、頂端部一側底面側の極性を有し、隣接する細胞間に形成される TJ によって、管腔側と組織内を分けるバリアー機能を有している。細胞質に注入された CagA は、PY 領域のチロシンリン酸化状態に

関わらず、TJ を制御するタンパク質 (ZO-1, JAM, PAR1 など) と直接もしくは間接に結合することで、TJ を破壊して、頂端一側底面の細胞極性を破壊する (1, 24)。

第三の活性は、転写因子の活性化である。宿主細胞内の CagA は、PY 領域のチロシンリン酸化状態に関わらず、NF- κ B, nuclear factor of activated T cells (NFAT), T cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) などの転写因子や serum responsive element (SRE) に依存した転写活性を誘導する (4, 11, 16, 18, 26, 29)。これらの転写因子の活性化による遺伝子発現変動の結果、細胞増殖、炎症、アポトーシス抑制などが誘起される (5, 10, 16, 22, 26)。

CagA が上述の多様な生物活性を示す上では、チロシンリン酸化型と非チロシンリン酸化型の CagA のそれぞれが、別個の細胞制御機構を担っていると考えられる。CagA タ

図3. *H. pylori* 感染によって、スナネズミ胃上皮に誘導されるアポトーシスが減弱する。

A. 正常なスナネズミの組織染色像。矢印はアポトーシスによって剥離している上皮細胞を示す。

B. エトポシド経口投与によって胃小窩上皮のアポトーシスによる剥離が増大する。

C・D. 野生型 *H. pylori* が感染したスナネズミでは、エトポシドによって胃小窩上皮細胞に誘導されるアポトーシスが抑制される。

(Mimuro, H. et al., *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. Cell Host Microbe, 2(4), 252, 2007(16), Elsevier 社より許諾を得て転載)

ンパク質の立体構造的知見と、細胞内の個々の分子レベルでの CagA リン酸化修飾動態の解明が期待される。

4. 胃上皮ターンオーバーとアポトーシス

胃や小腸などの消化管粘膜表面の上皮細胞は、数日の寿命でアポトーシスにより脱落している。アポトーシスとは、炎症を誘発しない細胞死であり、動物の器官形成や、加齢や障害を受けた細胞、感染細胞を組織から除去するために重要である。消化管粘膜上皮は、増殖帯幹細胞の分化増殖により、絶えず新しい細胞に入れ替わることで、恒常性を維持している。この素早いターンオーバーは、粘膜上皮細胞に細菌やウイルスが感染しても、感染細胞が除去されることで我々の体を感染から守る、基本的な生体防御システムのひとつである。

アポトーシスには、ミトコンドリア経路と、Fas レセプター等のデスレセプター経路の二つがある。ミトコンドリア経路では、ミトコンドリア外膜の透過性亢進に伴い、Cytochrome c (Cyt-c) の放出、apoptosome (Cyt-c/Apaf-1) 形成、そして pro-caspase-9 の成熟型へのプロセッシングが引き起こされ、Caspase-3 が活性化する。デスレセプター経路では、リガンド／レセプター結合を経由して活性化した Caspase-8 によって Caspase-3 が活性化する。Caspase-3

以降の仕組みはデスレセプターおよびミトコンドリア経路で同様であり、最終的に細胞死が誘導される。ミトコンドリア経路の重要なメディエーターは、ミトコンドリア外膜に存在する B cell lymphoma-2 (BCL2) ファミリータンパク質であり、アポトーシス抑制性、促進性 Bax-like, および誘導性 BH3-only タンパク質に分類される (25)。

定着の足場である胃粘膜上皮細胞は絶えずアポトーシスにより剥離するにも関わらず、*H. pylori* は長期間持続定着ができることから、我々は、*H. pylori* がアポトーシスを抑制する可能性を検討した (16)。

5. CagA によるアポトーシス抑制と長期感染戦略

H. pylori 感染モデル動物であるスナネズミの正常な胃では、胃体部および幽門前庭部の胃小窩上皮細胞が、ところどころアポトーシスにより剥離している。本研究では、アポトーシス抑制能を見やすくするために、ミトコンドリア経路アポトーシス誘導剤であるエトポシドをスナネズミに経口投与することで、一時的にアポトーシスによる胃粘膜上皮の剥離を亢進させるシステムを開発した (16)。感染 8 週後の感染動物にエトポシドを投与すると、野生株感染動物では、非感染動物や変異株 (CagA または TFSS 欠損株) 感染動物に比べて有意にアポトーシスが低下した (図 3)。

図 4. 野生型 *H. pylori* 感染スナネズミでは、胃小窩の MCL1 発現と定着菌数が増大する。

A. 野生型 *H. pylori* の感染に伴い、胃小窩上皮の MCL1 発現が増大している。

B. 感染 8 週後のスナネズミの胃では、CagA を注入することができる野生型 *H. pylori* の定着菌数が増大した。

(Mimuro, H. et al., *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. Cell Host Microbe, 2(4), 258, 2007(16), Elsevier 社より許諾を得て転載)

従って, CagA は *in vivo* でアポトーシス抑制効果を示すことが示唆された。

In vitro における *H. pylori* 感染胃上皮細胞は, デスレセプター経路アポトーシス誘導剤 (抗 Fas 抗体) よりも, ミトコンドリア経路アポトーシス誘導剤 (スタウロスポリン, エトポシド, BH3 ペプチド) によるアポトーシスに対して, より強い抑制効果を示した。siRNA, ドミナントネガティブ体の過剰発現系, および, ルシフェラーゼレポーターアッセイ法を用いた検討の結果, CagA は, 直接の結合パートナーである GRB2 もしくは CRK を介した MEK/ERK 経路活性化により, アポトーシス抑制能を獲得することが示唆された。いくつかの BCL2 ファミリータンパク質について, *H. pylori* 感染による発現変動を調べた結果, アポトーシス抑制性タンパク質である MCL1 の発現量が, CagA および MEK/ERK/SRE 経路活性化に依存して上昇することが明らかとなった。

実際に *in vivo* においても, *H. pylori* 感染 8 週後のスナネズミでは, *H. pylori* が多数付着する胃小窩上皮細胞において, 活性型 ERK (pERK) および MCL1 タンパク質の発現が上昇していた (図 4)。従って, *H. pylori* 感染によって

図 5. CagA によるアポトーシス抑制作用
CagA タンパク質は, ERK 活性化によって MCL1 発現を増大させて, ミトコンドリア経路アポトーシスを抑制する。そのため, 感染上皮細胞の剥離が抑制され, 菌感染の足場が保持され, *H. pylori* の持続感染が確立する。

TFSS を介して, 菌体が付着している足場である胃上皮細胞内に CagA が注入されると, ERK 活性化を介した MCL1 発現が亢進して, アポトーシスによる胃上皮細胞の剥離が抑制されることが示唆された (図 5)。

CagA による胃上皮細胞のアポトーシス抑制の結果, *H. pylori* 感染において胃に対して二つの重要な影響が考えられる。第一は, 菌自らの感染の足場となる胃上皮細胞の剥離を抑制して, 持続感染を成立させることである。実際, 感染 8 週後のスナネズミの胃には, CagA もしくは TFSS 欠損株に比べ, 野生型 *H. pylori* が有意に多数定着していた (16)。第二は, 胃上皮細胞のターンオーバーを停滞させ恒常性を破綻させることで, 遺伝子のコピーエラーが生じた細胞を維持させて, がん化が導かれやすくなることが考えられる (後述)。

6. CagA とがん化

H. pylori 関連胃がんは慢性活動性胃炎と関連しており, CagA の存在が胃がんとの正の相関を持つことが知られている (3)。がん化は多段階プロセスによる発生が提唱されており, 多くの因子が発がんに関与することが知られているが, 遺伝子の損傷が生じた細胞が除去されずに維持されることが不可欠であると考えられている。すなわち細胞死と分裂増殖によるターンオーバーが正常に保たれ, 恒常性が維持されている場合には, DNA に傷害が生じた細胞は除去されるが, ひとたび恒常性が破綻すると, 細胞の遺伝子変異が蓄積されて, 腫瘍細胞が生じると考えられる。また, *H. pylori* 感染による NF- κ B 活性化によって, APOBEC ファミリー遺伝子のひとつである AID (activation-induced cytidine deaminase) の発現が上昇することで, 宿主ゲノム DNA のがん抑制遺伝子 *p53* に変異が導入されることが, Matsumoto らにより報告されている (14)。

図 6. *H. pylori* 感染による CagA を中心とした病原性発現スキーム

これらの知見と、我々が今回明らかにした CagA の作用を鑑みると、*H. pylori* 感染による病原性発症スキームは以下のように考えられる (図 6)。① CagA による転写活性亢進によって、アポトーシス抑制と細胞増殖亢進により感染胃上皮細胞の恒常性が破綻する。②転写活性亢進によるサイトカイン上昇とパイエル板との連携によって、遊走性細胞が胃に集積して、炎症が惹起される。③炎症により過剰な細胞増殖と修復サイクルが亢進して、DNA 複製エラーが増大する。④ CagA によるアポトーシス抑制により感染の足場が保持されて、持続感染に適した環境を維持するため、さらにこれらのサイクルが亢進する。

おわりに

今回我々が明らかにした CagA によるアポトーシス抑制作用は、病原性因子 CagA 自身が、*H. pylori* 病原性の根幹である持続感染にポジティブに作用する一端を示している。長期間胃に定着する結果、菌体が持続的に胃から小腸内に流れ落ち、パイエル板を介して絶えず *H. pylori* 抗原が取込まれ、感作 T 細胞が胃に集積するという一連のプロセスが持続することが、慢性胃炎をはじめとする *H. pylori* 関連病態の根本的な病因であろう。また、この持続感染の結果、CagA による細胞極性崩壊と転写因子亢進活性が作動して、さらに他の菌体因子と相乗的に作用することが背景となつて、胃粘膜の潜在的悪性度の増大に寄与すると考えられる。今後は胃粘膜上皮細胞のターンオーバーを制御するという視点からの、新しい除菌治療法のアプローチも注目に値するであろう。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、多大なる御指導と御助言を賜りました笹川千尋先生 (東京大学医科学研究所) に心より感謝申し上げます。また、多くの御指導と御協力をいただきました、小安重夫先生 (慶應大学)、鈴木敏彦先生 (琉球大学)、永井重徳先生 (慶應大学) に深謝いたします。また、多大な御助言と御協力をいただきました共同研究の先生方、および笹川研究室の皆様にも深く感謝いたします。また、この度の黒屋奨学賞の応募にあたり、推薦を賜りました西園晃先生 (大分大学) に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Amieva, M.R., Vogelmann, R., Covacci, A., Tompkins, L.S., Nelson, W.J., Falkow, S. (2003): Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* **300**, 1430–1434.
- 2) 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): *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J. Exp. Med.* **191**, 593–602.
- 3) Blaser, M.J., Perez-Perez, G.I., Kleanthous, H., Cover, T.L., Peek, J.R.M., Chyou, P.H., Stemmermann, G.N., Nomura, A.

- (1995): Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* **55**, 2111–2115.
- 4) Brandt, S., Kwok, T., Hartig, R., König, W., Backert, S. (2005): NF- κ B activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 9300–9305.
- 5) Chang, Y.J., Wu, M.S., Lin, J.T., Pestell, R.G., Blaser, M.J., Chen, C.C. (2006): Mechanisms for *Helicobacter pylori* CagA-induced cyclin D1 expression that affect cell cycle. *Cell. Microbiol.* **8**, 1740–1752.
- 6) Churin, Y., Al-Ghoul, L., Kepp, O., Meyer, T.F., Birchmeier, W., Naumann, M. (2003): *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J. Cell Biol.* **161**, 249–255.
- 7) Eaton, K.A., Ringler, S.R., Danon, S.J. (1999): Murine splenocytes induce severe gastritis and delayed-type hypersensitivity and suppress bacterial colonization in *Helicobacter pylori*-infected SCID mice. *Infect. Immun.* **67**, 4594–4602.
- 8) Eck, M., Schmausser, B., Haas, R., Greiner, A., Czub, S., Muller-Hermelink, H.K. (1997): MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* **112**, 1482–1486.
- 9) Hatakeyama, M. (2008): SagA of CagA in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr. Opin. Microbiol.* **11**, 30–37.
- 10) Hirata, Y., Maeda, S., Mitsuno, Y., Akanuma, M., Yamaji, Y., Ogura, K., Yoshida, H., Shiratori, Y., Omata, M. (2001): *Helicobacter pylori* activates the cyclin D1 gene through mitogen-activated protein kinase pathway in gastric cancer cells. *Infect. Immun.* **69**, 3965–3971.
- 11) Hirata, Y., Maeda, S., Mitsuno, Y., Tateishi, K., Yanai, A., Akanuma, M., Yoshida, H., Kawabe, T., Shiratori, Y., Omata, M. (2002): *Helicobacter pylori* CagA protein activates serum response element-driven transcription independently of tyrosine phosphorylation. *Gastroenterology* **123**, 1962–1971.
- 12) Kuipers, E.J., Perez-Perez, G.I., Meuwissen, S.G., Blaser, M.J. (1995): *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 1777–1780.
- 13) Kwok, T., Zabler, D., Urman, S., Rohde, M., Hartig, R., Wessler, S., Misselwitz, R., Berger, J., Sewald, N., König, W., Backert, S. (2007): *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature* **449**, 862–866.
- 14) Matsumoto, Y., Marusawa, H., Kinoshita, K., Endo, Y., Kou, T., Morisawa, T., Azuma, T., Okazaki, I.M., Honjo, T., Chiba, T. (2007): *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat. Med.* **13**, 470–476.
- 15) Mimuro, H., Berg, D.E., Sasakawa, C. (2008): Control of epithelial cell structure and developmental fate: lessons from *Helicobacter pylori*. *Bioessays* **30**, 515–520.
- 16) Mimuro, H., Suzuki, T., Nagai, S., Rieder, G., Suzuki, M., Nagai, T., Fujita, Y., Nagamatsu, K., Ishijima, N., Koyasu, S., Haas, R., Sasakawa, C. (2007): *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. *Cell Host Microbe* **2**, 250–263.
- 17) Mimuro, H., Suzuki, T., Tanaka, J., Asahi, M., Haas, R., Sasakawa, C. (2002): Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities. *Mol. Cell* **10**, 745–755.
- 18) Murata-Kamiya, N., Kurashima, Y., Teishikata, Y., Yamahashi, Y., Saito, Y., Higashi, H., Aburatani, H., Akiyama, T., Peek, R.M., Jr.,

- Azuma, T., Hatakeyama, M. (2007): *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the β -catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* **26**, 4617–4626.
- 19) Nagai, S., Mimuro, H., Yamada, T., Baba, Y., Moro, K., Nochi, T., Kiyono, H., Suzuki, T., Sasakawa, C., Koyasu, S. (2007): Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 8971–8976.
 - 20) Nakazawa, T. (2001): Studies on the mechanism of persistent infection of *Helicobacter pylori*. *Nippon Saikingaku Zasshi* **56**, 557–572.
 - 21) Panthel, K., Faller, G., Haas, R. (2003): Colonization of C57BL/6J and BALB/c wild-type and knockout mice with *Helicobacter pylori*: effect of vaccination and implications for innate and acquired immunity. *Infect. Immun.* **71**, 794–800.
 - 22) Pillinger, M.H., Marjanovic, N., Kim, S.Y., Lee, Y.C., Scher, J.U., Roper, J., Abeles, A.M., Izmirlly, P.I., Axelrod, M., Pillinger, M.Y., Tolani, S., Dinsell, V., Abramson, S.B., Blaser, M.J. (2007): *Helicobacter pylori* stimulates gastric epithelial cell MMP-1 secretion via CagA-dependent and -independent ERK activation. *J. Biol. Chem.* **282**, 18722–18731.
 - 23) Ren, S., Higashi, H., Lu, H., Azuma, T., Hatakeyama, M. (2006): Structural basis and functional consequence of *Helicobacter pylori* CagA multimerization in cells. *J. Biol. Chem.* **281**, 32344–32352.
 - 24) Saadat, I., Higashi, H., Obuse, C., Umeda, M., Murata-Kamiya, N., Saito, Y., Lu, H., Ohnishi, N., Azuma, T., Suzuki, A., Ohno, S., Hatakeyama, M. (2007): *Helicobacter pylori* CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature* **447**, 330–333.
 - 25) Strasser, A. (2005): The role of BH3-only proteins in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **5**, 189–200.
 - 26) Suzuki, M., Mimuro, H., Kiga, K., Fukumatsu, M., Ishijima, N., Morikawa, H., Nagai, S., Koyasu, S., Gilman, R.H., Kersulyte, D., Berg, D.E., Sasakawa, C. (2009): *Helicobacter pylori* CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation. *Cell Host Microbe* **5**, 23–34.
 - 27) Suzuki, M., Mimuro, H., Suzuki, T., Park, M., Yamamoto, T., Sasakawa, C. (2005): Interaction of CagA with Crk plays an important role in *Helicobacter pylori*-induced loss of gastric epithelial cell adhesion. *J. Exp. Med.* **202**, 1235–1247.
 - 28) Viala, J., Chaput, C., Boneca, I.G., Cardona, A., Girardin, S.E., Moran, A.P., Athman, R., Memet, S., Huerre, M.R., Coyle, A.J., DiStefano, P.S., Sansonetti, P.J., Labigne, A., Bertin, J., Philpott, D.J., Ferrero, R.L. (2004): Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat. Immunol.* **5**, 1166–1174.
 - 29) Yokoyama, K., Higashi, H., Ishikawa, S., Fujii, Y., Kondo, S., Kato, H., Azuma, T., Wada, A., Hirayama, T., Aburatani, H., Hatakeyama, M. (2005): Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 9661–9666.