



헬리코박터 파이로리의 병원성 단백질, CagA에 대한 분자 독성학적 측면에서의 고찰

김병주 · 정화진 · 황지나 · 강석하 · 오세진 · 서영록

경희대학교 의과대학 약리학 교실, MRC 센터

Overview on Molecular Toxicological Aspects of *Helicobacter pylori* Virulence Factor, Cytotoxin-associated Antigen A (CagA)

Byung J. Kim, Hwa Jin Jung, Jee Na Hwang, Seok Ha Kang, Se-Jin Oh and Young Rok Seo

Department of Pharmacology and Medical Research Center (MRC),
Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Received July 30, 2004; Accepted August 25, 2004

ABSTRACT. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infects more than half of the people in the world as a major microbe to cause most of gastric diseases. Recently, cytotoxin associated-antigen A (CagA) is believed as one of the most important virulence factors of *H. pylori*. Molecular toxicological pathway of CagA is necessary to investigate for understanding the pathological and toxicological aspects of *H. pylori*, since this virulence protein harasses intercellular processes of host cells to get profit for the survival of *H. pylori*. CagA is coded from *cag* pathogenicity island (*cag* PAI) and translocated into host cells by Type 4 secretion system (TFSS). Tyrosine phosphorylation of CagA targets Src homology 2-containing phosphotyrosine phosphatase (SHP-2) to form a CagA-SHP-2 complex. This complex depends on the similarity of sequence between EPIYA motif and Src homology 2 domain (SH2 domain) of CagA. The generation of growth factors is an essential role of CagA in protecting and healing gastric mucosa for the survival of *H. pylori*. On the other hand, the activation of IL-8 by CagA induces neutrophils generating inflammation and free radicals. Indeed, free radicals are well known carcinogen to induce DNA damage. In addition, the transduction of mitogen-activation signal by CagA is one of the interesting features to understand how to cause cancer. The relationship between cancer and inflammation with CagA was mainly discussed in this review.

Keywords: CagA, *Helicobacter pylori*, ROS, IL-8, SHP-2, MAPK.

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 gram negative 균으로 위 점막에 서식하는 병원균이다. 이들이 병리학적으로

Correspondence to: Young Rok Seo, Department of Pharmacology, Medical Research Center (MRC), College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul 130-701, South Korea
E-mail: dream21@khu.ac.kr

Abbreviation: CagA, cytotoxin associated-antigen A; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; AP-1, adaptor protein complex-1; ERK, extracellular signal-regulated kinase; ROS, reactive oxygen species; RNOS, reactive nitrogen oxide species; IL-8, interleukin-8; SH2 domain, Src homology 2 domain; SHP-2, Src homology 2-containing phosphotyrosine phosphatase; NF- κ B, nuclear factor-kappaB; MAPK, mitogen-activated protein kinase; N-WASP, neural wiscott aldrich syndrome family protein.

로 크게 문제시 되는 것은 이들의 감염성이 전 세계적으로는 50% 이상이고, 한국 및 일본 등지에서는 거의 80% 이상이며(Maeda *et al.*, 1998; Ito *et al.*, 2000; Ko and Seo, 2002), 이로 말미암아 이들이 발병시키는 위염(gastritis), 소화성 궤양(peptic ulcer) 그리고 악성 위궤양(gastric carcinoma) 등 대부분의 위와 관련된 질병들이 너무나 우리 주변에서 빈번하게 발생한다는 점에 있다. *H. pylori*에 의한 질병의 원인은 크게 숙주의 면역 반응적인 측면, 그리고 *H. pylori* 자체가 지니는 유전적인 특성 때문인 것으로 추측되는데, 이 중 *H. pylori*의 유전적 특성으로 야기되는 원인은 *H. pylori*가 지니는 유전자 중에서 특히 병원성에 기여한다고 추정되는 유전자를 때문이다. 이중 비교적 근래에 연구되고 있는 *H. pylori* 내

로 도입되었다고 여겨지는 *cag* PAI(*cag* pathogenicity island)는 CagA(cytotoxin associated-antigen A)를 비롯한 병원성 인자들이 암호화하며, 이들 병원성 인자들은 *agrobacterium*의 secretion system과 거의 유사한 Type 4 secretion system(TFSS)를 통해서 세포 내로 주입된다고 최근에 밝혀졌다(Segal *et al.*, 1999; Asahi *et al.*, 2000; Backert *et al.*, 2000).

CagA는 세포 내 신호 전달(signal transduction)을 교란하게 되고, 궁극적으로는 숙주 세포에 두 가지 영향을 끼치게 된다. 그 첫 번째가, growth stimuli로서의 기능이고(De Freitas *et al.*, 2004), 둘째는 interleukin-8(IL-8)의 전사 촉진이다(Censini *et al.*, 1996; Akopyants *et al.*, 1998). 특히 성장 촉진과 관련하여서는 *H. pylori*의 감염이 없을 시에도 CagA는 세포의 성장을 촉진시키는데 관여함이 보고 되었고(De Luca *et al.*, 2003), 특히 세포 분열 신호를 활성화 시킨다는 것이 알려졌다(Meyer-ter-Vehn *et al.*, 2000). CagA가 IL-8의 전사를 활성화 시키는 기능은 결과적으로 점막에 염증을 일으킨다. 이 염증은 소화성 궤양 및 위축성 위염(atrophic gastritis) 등의 질병으로 발전하게 되는데, 이것의 병리학적 주요 원인으로서는 유도된 neutrophil 등에 의해 발생하는 free radicals 때문이며, 이로 인한 세포의 손상 및 유해성에 대해서는 많은 연구가 진전되어 있다. Fig. 1에는 이러한 질병의 발병 메커니즘을 모식도로 간단히 나타내었다. 본 고찰에서는, *H. pylori*의 중요한 병원성 인자인 CagA와 이로 인해 일어나는 세포 내 교란과 관련 질병의 메커니즘을 분자독성학적 측면에서 이해함으로써, *H. pylori*의 유해성 및 기타 유사 병원균의 유해성을 판단하는데 있어 핵심적인 기준이 될 병원성 인자(virulence factor)의 중요성과 관련 질병의 예방 및 치료법을 연구하는데 필수불가결한

메커니즘을 논하는데 그 목적이 있다.

CagA의 병원성

*H. pylori*는 CagA의 유무에 따라서 *H. pylori*를 CagA⁺와 CagA⁻로 나눌 수 있다. CagA⁺는 CagA⁻보다 병원성에 더 많이 관여한다고 여겨지며, 이와 관련하여 많은 연구 결과들이 보고 되었다. 한국 및 일본의 경우 CagA⁺ strain에 의한 감염은 거의 80% 이상이며(Maeda *et al.*, 1998; Ito *et al.*, 2000; Ko and Seo, 2002), 이들 CagA⁺ strain은 미국과 비교하여 볼 때 한국에서의 위선암종(gastric adenocarcinoma)과 십이지장 궤양(duodenal ulcers)의 주요 원인으로 주목된다(Miehlke *et al.*, 1996). 그러나 *cag* PAI⁺가 염증 반응의 발병 인자임에도 불구하고 한국에서는 관련 질병에서 80% 이상의 감염률을 보이는 CagA⁺ 자체로는 염증 반응에 큰 영향을 미치지 못하며(Akopyants *et al.*, 1998), 위 식도 역류에 관한 연구 결과에서 오히려 *cag* PAI⁻ 군보다도 발병률이 떨어졌다(Kiltz *et al.*, 2002). CagA가 이렇게, 상반되는 연구 결과들이 나오는 이유로는 먼저 *cag* PAI 상의 위치에서, 다형성(polymorphism)이 있는 염기 배열 및 숙주 세포(host cell)의 유전적 능력의 차이 때문인 것으로 여겨진다. 또한 CagA에 존재하는 tyrosine 인산화 부위(tyrosine phosphorylation site)의 양 및 인산화 정도로 인해 특정 숙주 세포의 SHP-2와 결합하려는 친화력에 차이가 나타난다. 즉, SHP-2와 complex를 얼마나 많이, 그리고 잘 형성할 수 있는가의 차이는 이후의 Rho activation 및 MAPK pathway 등 신호 전달 체계에 주는 영향력을 다르게 한다. CagA-SHP-2 complex에 의한 IL-8의 분비 촉진은 세포성 면역을 증가시켜 위에서 염증 반응을 증가시키는데 크게 관여하며, 이후의 산화적 스트레스(oxidative stress)에 의한 발암에도 영향을 준다. 뿐만 아니라, CagA가 유도하는 성장 인자 유사 펩타이드(growth factor-like peptide)의 발현은 위 점막의 보호 및 복구에 관여하여 *H. pylori*가 유해한 강한 산성 환경에 노출되는 것을 막는 역할을 수행, *H. pylori*의 세포 내 생존 및 병의 유발에 직간접적으로 큰 영향을 준다고 여겨진다. 아직 동서양에 따라 논란은 있으나, *H. pylori*가 위와 관련된 질병에 관여하는 병원 인자(virulence factor)임은 분명하며, 이러한 병원성은 숙주 세포의 면역 작용 및 환경적 요인에 의해서 조절될 수도 있다.

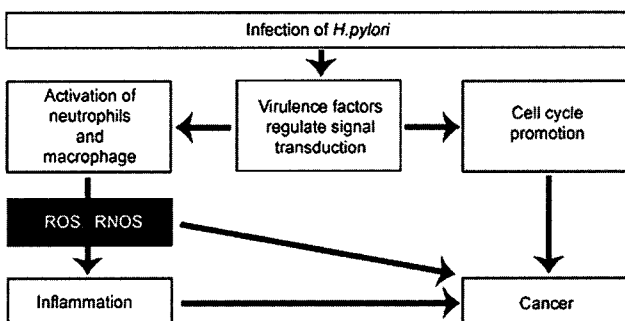


Fig. 1. The toxicologic influence of *H. pylori* infection *in vivo*. The translocation of virulence factors into the host cells induces the promotion of cell cycle and the activation of neutrophils and macrophages. Inflammation by the immune responses generates ROS or RNOS causing the cellular damages and cancer.

CagA의 구조적 특징

CagA는 C-terminal 부분에 34-amino acid sequence를 반복적으로 지니는 tyrosine 인산화 부위를 지니고 있다. 이 때문에 그 크기는 120~145 kDa까지 다양하게 나

타난다(Karita *et al.*, 2003). 이 tyrosine 인산화 부위는 고도로 보존되어 있는 펩타이드 서열인 Glu(E)-Pro(P)-Ile(I)-Tyr(Y)-Ala(A)를 가지고 있기 때문에 EPIYA motif로 불린다(Higashi *et al.*, 2002; Stein *et al.*, 2002; Hatakeyama, 2003). 이 부위 내의 tyrosine이 c-src, lyn 등 Src family tyrosine kinases에 의해서 인산화 되어 형태적 변화가 일어나서 SHP-2의 SH2 domain(Src homology 2 domain)과 결합한다(Higashi *et al.*, 2002; Stein *et al.*, 2002; Yamazaki *et al.*, 2003). SH2 domain는 C-terminal과 N-terminal에 하나씩 존재하며 각각은 C-SH2 domain, N-SH2 domain이라고 불린다. Fig. 2(a)는 이들

의 모양과 EPIYA motif의 type간의 펩타이드 유사성을 보여준다. 구조적 유사성은 두 구조가 결합해서 복합체를 형성하는 것을 도와 CagA-SHP-2 complex를 이뤄 SHP-2의 phosphatase 역할을 활성화 시킨다. 본래 위와 같은 기능은 adaptor protein인 gab protein이 하던 것으로 CagA는 이러한 gab protein의 mimic으로 작용 한다(Hatakeyama, 2003). 이러한 기능을 하기 위해 중요한 것이 바로 Fig. 2의 EPIYA motif이다. EPIYA motif의 종류는 A, B, C, D 등 4 종류가 있다(Fig. 2(b)). EPIYA-A와 EPIYA-B는 모든 CagA에 고도로 보존되어 존재하며 EPIYA-C는 주로 서양인에서 연구된 CagA에서 발견되며(Hatakeyama, 2003), 이것의 반복에 의해서 CagA의 다형성(polymorphism)이 결정되며 인산화의 정도도 결정 된다. 주로 한국 및 일본 등 아시아인에서 발견된 CagA는 EPIYA-D라는 독특한 구조를 가지기도 한다(Hatakeyama, 2003).

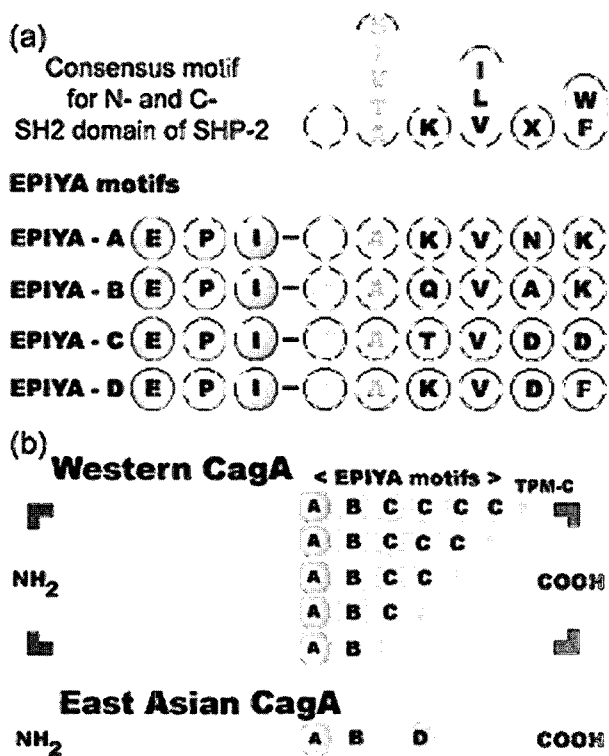


Fig. 2. The characteristics of EPIYA motifs. (a) The consensus sequence of EPIYA motifs and SH2 domain of SHP-2. The consensus sequence in each C-terminal and N-terminal of EPIYA motif and SH2 domain plays an important role to form the complex of CagA, virulent molecule of *H. pylori*, and SHP-2 (CagA-SHP-2 complex), which might modulate the intensity of virulence (pY; Phosphorylated tyrosine, X; any amino acid). (b) The diversity of EPIYA motif showing differently according to eastern and western (Hatakeyama, 2003). EPIYA motif is in C-terminal of CagA taking a half of CagA. EPIYA-A or EPIYA-B motif is highly conserved regardless of eastern and western. The diversity of CagA between western patients mostly depends on repeated grades (0~4). TPM-C is detected at below 20% of total CagA and EPIYA-D is detected mainly in Japan or Korean (Hatakeyama, 2003; De Souza *et al.*, 2002).

Type 4 protein secretion system-CagA는 어떻게 숙주 세포로 침투하는가

병원성 인자들은 숙주 세포에 침투하여, 숙주 세포로부터 자신의 목적을 달성하기 위해서는 우선적으로 숙주 세포의 방어 시스템을 무력화 시켜야 한다. 즉, 병원성 인자들은 이 방어 시스템을 무력화시키기 위한 전략을 개발하게 되었다. 이와 관련하여 *H. pylori*에서 세포 교란의 목적으로써, 고도로 진화한 전략이 바로 이 CagA 분자를 세포 내로 주입시키는 것이다. 이 전략은 *agrobacterium tumefaciens*의 TFSS와 거의 유사하다.

CagA-SHP2 complex의 형성 및 Ras, Rho를 통한 신호 전달

CagA가 세포질로 주입되고 나면 CagA는 분자 고유의 특징 때문에 세포 내막 근처로 이동하게 된다(Fig. 3). 이 과정 중에 SRC protein(tyrosine kinase)에 의해 EPIYA motif가 인산화 되고(Asahi *et al.*, 2000; Tsutsumi *et al.*, 2003), 이것은 SHP-2 phosphatase와 복합체를 이루게 된다. 여기서 만들어진 복합체는 약 120~145 kDa 정도의 크기를 지닌다(Higashi *et al.*, 2002; Yamazaki *et al.*, 2003). 이 CagA-SHP-2 복합체는 phosphatase의 활성을 가지며 이러한 속성으로 인해 RTK 등의 단백질을 탈 인산화 시켜 신호 전달 활성화에 영향을 주고(Puls *et al.*, 2002), 이 탈 인산화 과정은 Ras, Rho 단백질 등의 활성화에 관여하게 된다. SHP-2 phosphatase에 의한 신호 전달 중에서 잘 알려진 것은 mitogenic signaling이다. 원래 c-Met receptor(tyrosine kinase receptor의 일종)에서 성장 인자를 인지하여 세포 분열 신호를 보내게 되

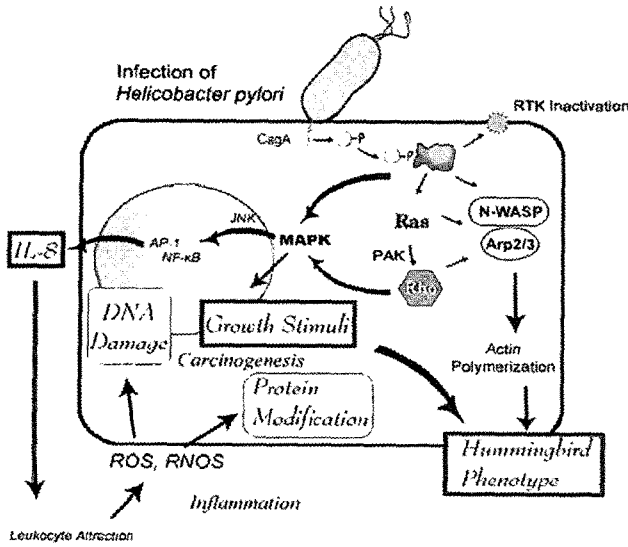


Fig. 3. The toxicologic and pathologic mechanism of CagA. CagA, phosphorylated by src kinase, forms CagA-SHP-2 complex. This complex activates the transcription of IL-8 as growth stimuli and actin polymerization as the hummingbird phenotype. The transcription of IL-8 leads neutrophils to host cells. Reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen oxide species (RNOS) often involves cancer by inducing directly DNA damage and protein modification. Specifically, most of gastric cancer developed in gastritis by the chronic infection of *H. pylori*, undergoes this pathway (Naito and Yoshikawa, 2002; Hatakeyama, 2003; Seo et al., 2004).

는데, 이를 매개하는 분자 중의 하나가 gab family의 adaptor protein이며 CagA는 이 gab의 mimic이기 때문에 gab 대신 SHP-2와 complex를 이루으로써 c-Met receptor를 통해 세포 신호가 없을 때에도 이후의 세포 신호 전달 체계를 통해 계속적인 자극을 주게 된다(Churin et al., 2003; Hatakeyama, 2003). 이러한 세포 신호는 Ras protein의 유무에 따라 mitogen-activation이 다르게 나타난다(Craanen et al., 1995). 최근에는 Rho에 비 의존적인 방법으로 MAPK pathway를 통해 세포 분화 신호를 세포에 보내는 새로운 기작이 밝혀지기도 하였다.

Cytoskeletal Rearrangement

CagA의 주입은 결과적으로 Neural Wiscott Aldrich syndrome family protein(N-WASP)와 ARP2/3이 complex를 이루는 신호 전달 과정에 관여하여 actin cytoskeletal rearrangement를 일으킨다. 즉 CagA가 주입되어 SHP-2 phosphatase를 활성화 시키고 이것이 Rho family의 단백질(CDC42/RAC 등)을 활성화 시켜, cell elongation, cell spreading, filapodia 및 lamelipodia의 구조 형성 등의 cytoskeletal rearrangement를 촉진할 것으로 여겨진다(Churin et al., 2001). 이렇게 하여 새롭

게 형성되는 세포의 표현형은 HGF signal에 의해 C-Met receptor가 활성화 되었을 때와 같은 형태로 나타나며, 이는 CagA가 위의 pathway의 중간에 관여하는 adaptor protein의 mimic로 작용하기 때문에 야기되는 결과이다(Hatakeyama, 2003).

이렇게 cytoskeletal rearrangement를 일으키는 것은 *H. pylori* 뿐만이 아니라, 다른 intracellular bacteria에서도 매우 중요하다. *H. pylori*와 같은 경우는 위의 점막을 뚫고 이동하여야 하기 때문에 고도로 발달한 편모(flagellum)를 지니고 있다. *H. pylori*의 actin rearrangement는 특별한 flagellum의 재생 및 세포에 얼마나 안정적으로 부착하고, pedestal을 형성하는지를 결정한다. Cytoskeletal rearrangement의 주요 인자인 ARP 2/3 complex는 N-WASP 및 몇몇 단백질들이 결합하여 복합체를 이루어 활성화 되는데 이들은 actin filament에 붙어서 G-actin이 F-actin으로 전환하게 한다. 즉, 마치 나무가 가지 치듯이 나타나는 actin cytoskeletal rearrangement가 일어나는데 중심 역할을 한다. 또, 최근에는 Ras 비 의존적인 방식으로 형태 형성적인 반응(morphogenetic response)이 유도될 수 있다는 사실이 밝혀지기도 했다(Higashi et al., 2004).

CagA and Host-Microbe Reaction 1. 염증 반응과 활성산소

병원 미생물들이 인체에 침입하게 되면 서로 유기적인 두 가지 큰 pathway를 따라서 우리의 면역 체계가 작동된다. 그 첫 번째가 innate immune system이고, 두 번째가 acquire immune system이다. 감염 초창기의 외부의 침입에 대항하는 면역 체계가 바로 innate immune system이며, 이 system에서 일어나는 세포성 면역에는 주로, neutrophil, macrophage가 주도하는 식균 작용(phagocytosis)이 있다. *H. pylori*의 감염이 특히 위의 염증 작용과 두드러지게 관련되는 것과 더불어 CagA가 전사를 upregulate 시키는 IL-8과 neutrophil의 관계를 조명해 볼 필요가 있다.

CagA에 의한 염증 반응은 IL-8의 분비 증가를 통해서, neutrophil 등의 면역 세포를 활성화, 염증을 일으키는 기전으로 잘 알려져 있다. CagA가 세포 내로 주입되면 MAPK pathway를 통하여 신호 전달이 일어난다(Fischer et al., 2003). 이 과정에서 전사 인자인 NF-κB(nuclear factor kappaB) 및 AP-1을 활성화 하여, IL-8의 전사를 촉진하는 역할을 하며(Naumann et al., 1999; Audibert et al., 2001; Nozawa et al., 2002; Seo et al., 2004), 이 IL-8은 chemotaxis로 작용하여 neutrophil을 유도하는 역할을 한다(Fig. 4).

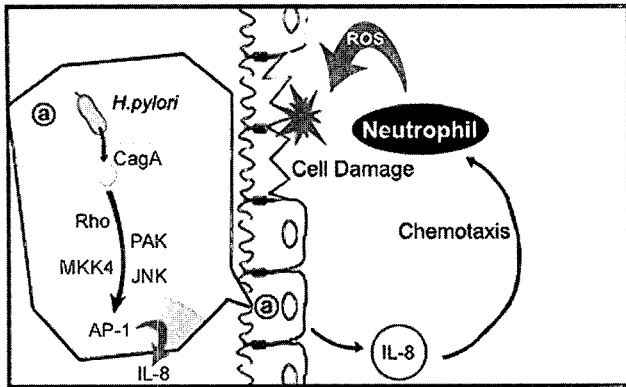


Fig. 4. The signaling pathway of CagA-involved inflammation by *H. pylori* infection. IL-8 is activated by transcription factors AP-1 and NF- κ B in Rho signaling pathways. The activation of neutrophils by IL-8 induces inflammation. Free radicals, generated in inflammation process, cause damages of the cellular proteins, lipids, and DNA (Naito and Yoshikawa, 2002; Naumann *et al.*, 1999).

병원균의 감염 초기에는 neutrophil의 활성화와 이로 인한 방어 작용이 두드러지게 나타난다. Neutrophil이 활성화 하게 되면 세포막 내에 있는 NADPH가 활성화되고 이에 의해 산소 분자가 전자를 받아 free radical을 형성 하게 된다. 이들은 세포 내의 각종 단백질, 지질, 또는 유전자와 반응하여 이들을 손상시켜 염증을 유발하게 한다. 이러한 염증의 발생은 *H. pylori*에 의한 질병에 가장 중요한 요인으로 위암 및 아토피성 질환, 장화생(intestinal metaplasia), 그리고 이형성증(dysplasia)이 발병될 수 있다(Naito and Yoshikawa, 2002). 특히, 염증 반응에 의해 유도된 neutrophil은 다시 IL-8을 분비하여 주변의 neutrophil을 유도하게 되는데 이 작용은 염증 반응에 매우 중요한 역할을 하며, 체내에서 특정 부위에 산화적 스트레스를 증가시키기 때문에 그 정도가 더 심해지는 것으로 생각된다. 이러한 염증 반응은 *H. pylori*에 의해 유도된 neutrophil과 이에 대한 복구 및 방어 메커니즘이 숙주 세포의 유전적 다양성에 따라 그 효과가 다른 것으로 보여 진다.

CagA and Host-Microbe Reaction 2. Mitogen Activation, DNA Damage, and Cancer

*H. pylori*에 의한 암의 생성 기전은 다음의 두 가지 형상으로 요약할 수 있다. 첫 번째는 MAPK 등 세포 분화에 관여하는 세포 신호에 영향을 주어 세포 주기를 촉진시키는 방식이며, 둘째는 앞서 언급한 *H. pylori*가 유도하는 IL-8의 활성화로 축적된 neutrophils에 의해 ROS의 영향을 받는 것이다. CagA의 암을 일으키는데 관여하는 것으로 알려진 세포 주기 촉진 인자를 생성하는 기전은 CagA가 신호 전달에 관여하는 adaptor 단백질인 Gab protein

mimic으로(Hatakeyama, 2003), 계속하여 세포 분열 신호를 핵에 보낼 수 있음을 의미한다. 최근, CagA의 감염 시 일어나는 mitogen-activation과 IL-8과 관련된 MAPK cascade의 상세한 cell signaling pathway에 대한 연구가 많이 진전되어, CagA와 관련된 신호 전달로 JNK, ERK 등을 통한 pathway가 연관되어 있음이 알려졌다(Meyer-ter-Vehn *et al.*, 2000).

CagA의 radical에 의한 영향은 암세포에서 관측되는 높은 수준의 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8OHdG)의 존재가 이를 증명해준다(Farinati *et al.*, 2003). 8OHdG는 reactive oxygen metabolites에 의해 생성된 DNA 손상의 한 형태로 *H. pylori* strain 중에서 특히 CagA⁺ *H. pylori*가 배양된 세포들에서 이 8OHdG-level이 높게 측정 되었다(Farinati *et al.*, 2003). 이는 *H. pylori*의 만성 감염에 의해 생성된 free radical이 DNA 손상을 유발하고, 동시에 MAPK cascade 등의 세포분열신호 활성화를 통해서 cell cycle arrest의 능력을 약화시키고 결과적으로 유전자 손상을 더욱 가속화함으로써 발암의 위험성이 높아질 가능성을 암시한다. 실제로 최근의 연구를 통해서 *H. pylori*와 관련된 system에서 ROS에 의해서 일어나는 DNA damage는 세포 주기를 조절하는 인자인 p53, TGF-RII, IGFIR 등에서 특이적으로 일어남이 알려져 있다(Choi *et al.*, 2002).

최근 ROS 뿐 아니라 RNOS도 큰 관심을 받고 있다. 특히 nitric oxide의 유도체들은 mucosal inflammatory response에서 중요한 modulator로 알려져 있고 IL-8이나 cell signaling system과 관련하여 많은 관심을 받고 있는 분야이다. 그러나 *H. pylori*의 CagA와 관련된 RNOS에 의해 유도되는 염증과 암에서의 상호 작용기전에 대한 분야는 시작단계에 있어 좀 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

고찰 및 전망

*H. pylori*의 발병 인자인 CagA는 *H. pylori*의 DNA 염기 서열인 cag PAI I에서부터 type IV protein secretion system(TFSS)을 통해 CagA를 숙주의 세포질로 주입시킨다. 이렇게 주입된 CagA는 Src에 의해 인산화 되어, SHP-2 complex와 결합할 수 있는 형태가 된다. CagA-SHP-2 complex는 phosphatase로 이후의 세포 신호를 조절하게 된다. 이러한 신호 전달의 결과는 크게 세 가지로 요약해 볼 수 있다. 첫째, CagA는 ARP2/3 complex의 형성을 촉진시켜서 cytoskeletal rearrangement에 의해 숙주 세포를 hummingbird phenotype을 가지게 한다. 이를 통해 형성된 lamipodia 및 filopodia는 *H.*

*pylori*가 flagellum을 형성하는데 중요한 역할을 할 것으로 추측되며, 필요한 물질을 숙주 세포로부터 흡수하는데 중요한 역할을 할 것이다. 둘째, neutrophil 등 세포성 면역 인자들을 유도하는 IL-8 및 TNF 등의 전사를 촉진하여 염증 반응을 일으킨다. 이 염증 반응은 *H. pylori*에 의해 유도되는 모든 질병의 기초가 되는 것으로, 이후에 더 큰 질병으로 발전하게 될 가능성이 높다. 마지막으로 CagA는 세포 분열에 관여하는 signaling pathway를 자극하여, 세포 분열을 촉진시킨다. 따라서 CagA에 의해 숙주 세포는 ROS에 의한 DNA damage 및 전사된 세포분열 촉진 인자들에 의해 암의 발병에 관여한다.

앞으로 주목해야 할 것이 바로 free radical(ROS, RNOS 등)에 의한 신호전달 활성화 기전과 CagA 자체가 유도하게 되는 세포 신호간의 상호작용이다. 이 복잡한 신호전달의 cross-talk을 통해 cell cycle arrest와 같이 유전자의 안정성을 유지하기 위한 genomic guardian system을 교란시키고, free radical에 의한 유전자 손상 중에 p53 등과 같은 항종양 유전자의 돌연변이를 일으키게 됨으로써 결과적으로 손상된 DNA의 축적이 증가되고 발암 위험성이 높아질 것으로 추론된다.

지금까지 살펴본 CagA가 야기하는 분자 독성학적 작용 기전을 연구하는 것은 매우 중요한 일이다. 그러나 *H. pylori*의 병원성 인자인 CagA의 숙주 세포에 대한 영향력을 결정하는 또 다른 요인인 숙주의 유전적 다양성 역시 발병 원인을 이해하는데 필수적인 부분이다. 따라서 앞으로의 연구는 CagA가 숙주 세포와 독성학적, 병리학적으로 어떤 연계성을 가지는지 그리고 숙주 세포 스스로가 ROS에 대응하는 능력의 차이는 어디에서 오는 것인지 숙주 세포의 유전적 요인을 함께 고려하여 접근하는 것이 *H. pylori*의 분자 독성학적 측면을 이해하고 그 유해성을 판단하며, 더 나아가 *H. pylori* 관련 질병의 예방 및 치료에 일조할 수 있는 길이 될 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 환경부 Eco-technopia 21 project(2004-09001-0025-2) 과제와 한국과학재단 Medical Research Center(R13-2004-020-01004-0)에 의하여 수행되었습니다.

참고문헌

- 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. and Berg, D.E. (1998): Analyses of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol. Microbiol.*, **28**, 37-53.
- Asahi, M., Azuma, T., Ito, S., Ito, Y., Suto, H., Nagai, Y., Tsubokawa, M., Tohyama, Y., Maeda, S., Omata, M., Suzuki, T. and Sasakawa, C. (2000): *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J. Exp. Med.*, **191**, 593-602.
- Audibert, C., Burucoa, C., Janvier, B. and Fauchere, J.L. (2001): Implication of the structure of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion. *Infect. Immun.*, **69**, 1625-1629.
- Backert, S., Ziska, E., Brinkmann, V., Zimny-Arndt, U., Faconnier, A., Jungblut, P.R., Naumann, M. and Meyer, T.F. (2000): Translocation of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol.*, **2**, 155-164.
- Censini, S., Lange, C., Xiang, Z., Crabtree, J.E., Ghiara, P., Borodovsky, M., Rappuoli, R. and Covacci, A. (1996): Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 14648-14653.
- Choi, J., Yoon, S.H., Kim, J.E., Rhee, K.H., Youn, H.S. and Chung, M.H. (2002): Gene-specific oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Int. J. Cancer*, **99**, 485-490.
- Churin, Y., Al-Ghoul, L., Kepp, O., Meyer, T.F., Birchmeier, W. and Naumann, M. (2003): *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J. Cell Biol.*, **161**, 249-255.
- Churin, Y., Kardalidou, E., Meyer T.F. and Naumann, M. (2001): Pathogenicity island-dependent activation of Rho GTPases Rac1 and Cdc42 of Rho GTPases Rac1 and Cdc42 in *Helicobacter pylori* infection. *Mol. Microbiol.*, **40**, 815-823.
- Craanen, M.E., Blok, P., Top, B., Boerrigter, L., Dekker, W., Offerhaus, G.J., Tytgat, G.N. and Rodenhuis, S. (1995): Absence of *ras* gene mutations in early gastric carcinomas. *Gut*, **37**, 758-762.
- De Luca, A., Baldi, A., Russo, P., Todisco, A., Altucci, L., Giardullo, N., Pasquale, L., Iaquinto, S., D'Onofrio, V., Parodi, M.C., Paggi, M.G. and Iaquinto, G. (2003): Coexpression of *Helicobacter pylori*'s proteins CagA and HspB induces cell proliferation in AGS gastric epithelial cells, independently from the bacterial infection. *Cancer Res.*, **63**, 6350-6356.
- De Souza, D., Fabri, L.J., Nash, A., Hilton, D.J., Nicola, N.A. and Baca, M. (2002): SH2 domains from suppressor of cytokine signaling-3 and protein tyrosine phosphatase SHP-2 have similar binding specificities. *Biochemistry*, **41**, 9229-9236.
- De Freitas, D., Urbano, M., Goulao, M.H., Donato, M.M., Baldaia, C., Martins, M.I., Souto, P., Gregorio, C., Figueiredo, P., Gouveia, H. and Romaozinho, J.M. (2004): The effect of *Helicobacter pylori* infection on apoptosis and cell proliferation in gastric epithelium. *Hepatogastroenterology*, **51**, 876-82.
- Farinati, F., Cardin, R., Russo, V.M., Busatto, G., Franco, M. and Rugge, M. (2003): *Helicobacter pylori* CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: A potential pathway to cancer? *Helicobacter*, **8**, 227-234.
- Fischer, W., Puls, J., Buhrdorf, R., Gebert, B., Odenbreit, S.

- and Haas, R. (2003): Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol. Microbiol.*, **42**, 1337-1348.
- Hatakeyama, M. (2003): *Helicobacter pylori* CagA—a potential bacterial oncoprotein that functionally mimics the mammalian Gab Family of adaptor proteins. *Microbes and Infection*, **5**, 143-150.
- Higashi, H., Nakaya, A., Tsutsumi, R., Yokoyama, K., Fujii, Y., Ishikawa, S., Higuchi, M., Takahashi, A., Kurashima, Y., Teishikata, Y., Tanaka, S., Azuma, T. and Hatakeyama, M. (2004): *Helicobacter pylori* CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation. *J. Biol. Chem.*, **279**, 17205-17216.
- Higashi, H., Tsutsumi, R., Muto, S., Sugiyama, T., Azuma, T., Asaka, M. and Hatakeyama, M. (2002): SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science*, **295**, 683-686.
- Ito, Y., Azuma, T., Ito, S., Suto, H., Miyaji, H., Yamazaki, Y., Kato, T., Kohli, Y., Keida, Y. and Kuriyama, M. (2000): Sequence analysis and clinical significance of the iceA gene from *Helicobacter pylori* strains in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, **38**, 483-488.
- Karita, M., Matsumoto, S. and Kamei, T. (2003): The size of cagA based on repeat sequence has the responsibility of the location of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus and the degree of gastric mucosal inflammation. *Microbiol. Immunol.*, **47**, 619-630.
- Kiltz, U., Pfaffenbach, B., Schmidt, W.E. and Adamek, R.J. (2002): the lack of influence of CagA positive *Helicobacter pylori* strains on gastro-esophageal reflux disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **14**, 974-984.
- Ko, J.S. and Seo, J.K. (2002): cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* in Korean children. *Helicobacter*, **7**, 232-236.
- Maeda, S., Ogura, K., Yoshida, H., Kanai, F., Ikenoue, T., Kato, N., Shiratori, Y. and Omata, M. (1998): Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan. *Gut*, **42**, 338-343.
- Meyer-ter-Vehn, T., Covacci, A., Kist, M. and Pahl, H.L. (2000): *Helicobacter pylori* activates mitogen-activated protein kinase cascades and induces expression of the proto-oncogenes c-fos and c-jun. *J. Biol. Chem.*, **275**, 16064-16072.
- Miehlke, S., Kibler, K., Kim, J.G., Figura, N., Small, S.M., Graham, D.Y. and Go, M.F. (1996): Allelic variation in the cagA gene of *Helicobacter pylori* obtained from Korea compared to the United States. *Am. J. Gastroenterol.*, **91**, 1322-1325.
- Naito, Y. and Yoshikawa, T. (2002): Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, **33**, 323-336.
- Naumann, M., Wessler, S., Bartsch, C., Wieland, B., Covacci, A., Haas, R. and Meyer, T.F. (1999): Activation of activator protein 1 and stress response kinases in epithelial cells colonized by *Helicobacter pylori* encoding the cag pathogenicity island. *J. Biol. Chem.*, **274**, 31655-31662.
- Nozawa, Y., Nishihara, K., Peek, R.M., Nakano, M., Uji, T., Ajioka, H., Matsuura, N. and Miyake, H. (2002): Identification of a signaling cascade for interleukin-8 production by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells. *Biochem. Pharmacol.*, **64**, 21-30.
- Puls, J., Fischer, W. and Haas, R. (2002): Activation of *Helicobacter pylori* CagA by tyrosine phosphorylation is essential for dephosphorylation of host cell proteins in gastric epithelial cells. *Mol. Microbiol.*, **43**, 961-969.
- Segal, E.D., Cha, J., Lo, J., Falkow, S. and Tompkins, L.S. (1999): Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 14559-14564.
- Seo, J.H., Lim, J.W., Kim, H. and Kim, K.H. (2004): *Helicobacter pylori* in a Korean isolate activates mitogen-activated protein kinases, AP-1, and NF-kappaB and induces chemokine expression in gastric epithelial AGS cells. *Lab Invest.*, **84**, 49-62.
- Stein, M., Bagnoli, F., Halenbeck, R., Rappuoli, R., Fantl, W.J. and Covacci, A. (2002): c-Src/Lyn kinases activate *Helicobacter pylori* CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs. *Mol. Microbiol.*, **43**, 971-980.
- Tsutsumi, R., Higashi, H., Higuchi, M., Okada, M. and Hatakeyama, M. (2003): Attenuation of *Helicobacter pylori* CagA x SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase. *J. Biol. Chem.*, **278**, 3664-3670.
- Yamazaki, S., Yamakawa, A., Ito, Y., Ohtani, M., Higashi, H., Hatakeyama, M. and Azuma, T. (2003): The CagA protein of *Helicobacter pylori* is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa. *J. Infect. Dis.*, **187**, 334-337.