

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390184

研究課題名(和文) C型肝炎におけるMICAの機能解明と治療応用

研究課題名(英文) Functional analysis of MICA in hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma and its therapeutic application

研究代表者

加藤 直也 (KATO, NAOYA)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：90313220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,800,000円

研究成果の概要(和文)：われわれはゲノムワイド関連解析によりC型肝炎とMICA遺伝子一塩基多型(SNP)の関連を見出した。そこで、MICA機能を解明し、その発現調節を介したC型肝炎発癌抑制法を確立することを目的とした。まず、MICA発現の個人差を生むSNPにつき検討し、プロモーター領域上の2つの責任SNPを同定した。次に、MICAプロモーター領域をレポーター上流に有するプラスミドを持つ肝癌細胞を用いて米国食品医薬品局承認薬をスクリーニングし、MICA発現を増強する薬剤SAHAを見出した。SAHAによりMICA発現を誘導した肝癌細胞ではNK細胞による傷害性が上昇した。SAHAは新たなC型肝炎治療薬の候補となりうる。

研究成果の概要(英文)：We identified the association between hepatitis C virus (HCV)-induced hepatocellular carcinoma (HCC) and MICA single nucleotide polymorphism (SNP) by a genome wide association study (GWAS). Thus, we have aimed to analyze the function of MICA in HCV-induced HCC and to establish the way to prevent hepatocarcinogenesis through regulating MICA expression. First, the MICA SNP to regulate individual differences in MICA expression was examined, and two responsible SNPs were identified in the promoter region of MICA. Next, the drug to upregulate MICA was screened using HCC cells stably transfected by the reporter having MICA promoter region in its upstream and U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved drug library. SAHA most strongly upregulated MICA. Moreover, SAHA augmented NK cell cytotoxicity against HCC cells through upregulating MICA. Thus, SAHA could be the attractive option to treat HCV-induced HCC.

研究分野：消化器病学・肝臓病学

キーワード：肝癌 C型肝炎ウイルス MICA ゲノムワイド関連解析 SNP 薬剤スクリーニング SAHA

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) C型肝炎ウイルス感染の現状

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) は、世界で約1億7000万人が慢性的に感染しており、慢性肝炎・肝硬変・肝癌の主要な病原因子である。とりわけ本邦では毎年3万人以上が命を失う肝細胞癌患者の約80%がC型肝炎ウイルスによるものであり、C型肝炎ウイルスによる発癌の抑止は肝臓病学の最重要課題である。

### (2) C型肝炎治療の現状と問題点

現在、C型肝炎の治療として主にインターフェロン (interferon: IFN) が用いられており、インターフェロン治療により、特にウイルス駆除に成功した症例において肝発癌が抑えられることが報告されたが、インターフェロンの治療効果は現状でとても満足できるものではなく、本邦の肝癌患者数を大きく減らすまでには至っていない。すなわち、ウイルス駆除に代わる肝発癌抑止策が切望されている。

### (3) C型肝炎における肝発癌メカニズムとそれに基づく肝発癌抑止法の開発について

C型肝炎ウイルスによる肝発癌機構はいまだ明らかでない。最近になり、C型肝炎患者における癌部・非癌部の全シーケンスが報告されたが (Nat Genet 2011)、パッセンジャー変異が多く、原因となっているであろうドライバー変異を同定することはこの方法では困難であることが浮き彫りとなった。

その一方で、ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study: GWAS) を行うことにより、疾病と関連する遺伝子多型が数多く同定されつつある。ゲノムワイド関連解析により、従来の癌部・非癌部の単純な比較による発癌メカニズムの解明からのパラダイムシフトが期待されている。

実際に、われわれはC型肝炎のゲノムワイド関連解析を行い、C型肝炎に関連する遺伝子多型として、MICA 遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を初めて同定し報告した (Nat Genet 2011)。MICA SNP の遺伝子型により、可溶性 MICA の血中濃度は異なり、肝癌のリスクアレルを有する症例では血中可溶性 MICA 濃度が低下していることを示すことができた。すなわち、MICA の SNP は単に高肝発癌リスク群囲い込みの良い指標となるのみならず、MICA 自体がC型肝炎における発癌に密接に関連していることが明らかとなった。MICA はウイルス感染や細胞の癌化により細胞表面に発現され、ナチュラルキラー (NK) 細胞の標的となることが知られている。したがって、C型肝炎ウイルス感染肝細胞での MICA 発現が低いことは肝発癌のリスクであることが示されたわけである。C型肝炎における肝発癌において、MICA が極めて重要な鍵分子であることが示されたことを踏まえ、本研究では、C型肝炎における肝発癌メカニズムを解明するため、C型肝炎の肝発癌にお

ける MICA の機能解析を行うことを目的とする。また、肝発癌における MICA の役割が明らかになれば、MICA の発現調節による肝発癌の抑止法の開発にもつながると期待される。

## 2. 研究の目的

肝癌は本邦における癌による死因の第4位を占め、その主因はC型肝炎ウイルスである。われわれはゲノムワイド関連解析によりC型肝炎における肝発癌と MICA 遺伝子多型が関連していることを明らかにした。そこで、C型肝炎の肝発癌における MICA の機能を解明し、その MICA の発現調節を介した肝発癌抑止法を確立することを目的としている。

本研究では、MICA が肝発癌に密接に関連していることを踏まえて、

(1) 肝癌細胞株における MICA SNP の解析および可溶性 MICA 発現についての検討

(2) C型肝炎ウイルス感染肝細胞における MICA の発現メカニズム、特に発現の個人差を生む責任 SNP の解明

(3) MICA 発現を増強する薬剤のスクリーニング

(4) 肝細胞における MICA 発現がナチュラルキラー細胞に及ぼす影響の解析

を行うことにより、C型肝炎の肝発癌における MICA の機能解析を行うことを第一の目的とし、また、MICA の肝発癌における役割から、MICA 発現調節による肝発癌の制御法を開発することを第二の目的としている。

## 3. 研究の方法

(1) 肝癌細胞株における MICA SNP の解析および可溶性 MICA 発現についての検討  
肝癌細胞株での MICA SNP 多型を検討する。Huh7 細胞、HepG2 細胞の代表的な肝癌細胞株の他にも、Huh6 細胞、HLE 細胞、HLF 細胞、Hep3B 細胞、Alex 細胞などの MICA SNP のタイピングを行い、それぞれのジェノタイプ別の標準肝癌細胞を決定し、以後の実験のスタンダードとする。

続いて、可溶性 MICA 濃度の安定的測定法を確立する。ELISA を用いた MICA 濃度測定系が市販されているが、再現性に乏しく、安定して可溶性 MICA 濃度測定が可能となるようにする。また、本系を用いて、肝癌細胞株培養上清中の可溶性 MICA 濃度を測定し、以後の実験のスタンダードとする。

(2) C型肝炎ウイルス感染肝細胞における MICA の発現メカニズム、特に発現の個人差を生む責任 SNP の解明

まずは、MICA プロモーターのクローニングとリポーター遺伝子発現コンストラクトの構築を行う。MICA SNP を含む MICA の上流約6 kb を high fidelity PCR を用いて増幅し、ルシフェラーゼ遺伝子を有するレポーターベクターの上流にクローニングする。また、このプロモーター領域を削っていくことにより、中心となる発現調節領域を同定すると

共に、発現調節因子の探索にも役立つ。われわれは肝細胞で発現されている microRNA 122 (miR-122) が、肝癌の腫瘍マーカーとして知られる フェトプロテイン (fetoprotein: AFP) の発現調節を介して、肝癌細胞の性状を決定していることを報告した (Nat Commun 2011)。MICA 発現を調節する microRNA を探索することは、肝癌に関わる microRNA の同定にもつながり得る。

### (3) MICA 発現を増強する薬剤のスクリーニング

まず、MICA リポータープラスミドが恒常的に組み込まれた肝癌細胞株を樹立する。

MICA リポータープラスミドをトランスフェクションし、プラスミドが恒常的に組み込まれた肝癌細胞株を薬剤により選択し、樹立する。

MICA リポータープラスミドが恒常的に組み込まれた肝癌細胞株を用いて、MICA 発現を調整する薬剤をスクリーニングする。手始めに、肝癌抑制、または、肝癌再発抑制効果の認められている薬剤につき、MICA 発現に及ぼす影響を解析していく。具体的には、インターフェロン、リバビリンなどの抗 C 型肝炎ウイルス薬、また、非環式レチノイド、ビタミン K、分枝鎖アミノ酸などの肝癌抑制、肝癌再発抑制効果が既に報告されている薬剤、また、ウルソ、グリチルリチンなど、肝障害を改善する薬剤、などの MICA 発現に及ぼす影響を解析する。また、そのメカニズム解析も併せて行う。

続いて、MICA リポータープラスミドが恒常的に組み込まれた肝癌細胞株を用いて、MICA 発現を調整する薬剤、特に低分子化合物をハイスループットスクリーニングする。FDA で認可されている薬剤パネル、あるいは、製薬会社と共同研究を行い、製薬会社の有する薬剤パネルを用いて、96 穴、あるいは、384 穴の培養ディッシュでのハイスループットスクリーニングを行う。また、新規薬剤の MICA 発現調節メカニズムの解明も併せて行う。薬剤に関しては、東京大学の生物機能制御化合物ライブラリー機構の大規模公的化合物ライブラリー (10 数万種) の利用、産業技術総合研究所 (産総研) のプロジェクトでの大規模天然物ライブラリー (10 万サンプル以上) の利用も可能である。

### (4) 肝細胞における MICA 発現がナチュラルキラー細胞に及ぼす影響の解析

肝細胞において MICA を強制発現させることにより、ナチュラルキラー細胞との関係がどのように変化するかについて解析する。特にナチュラルキラー細胞による肝細胞の細胞死への影響を解明する。

## 4. 研究成果

(1) 肝癌細胞株における MICA SNP の解析および可溶性 MICA 発現についての検討  
各種肝癌細胞株における MICA SNP の解

析を行った。MICA 高産生型代表肝癌細胞株として HLE 細胞を選択、また、MICA 低産生型代表肝癌細胞株として Huh7 細胞を選択した。

ELISA にて培養細胞株ごとの上清 MICA 濃度を定量したところ、多くの細胞株では MICA の mRNA 発現量と正の相関を示したが、中には乖離している細胞株も存在していた。

(2) C 型肝炎ウイルス感染肝細胞における MICA の発現メカニズム、特に発現の個人差を生む責任 SNP の解明

MICA のプロモーター領域をクローニングした luc vector を用いた検討では、Huh7 細胞由来の配列に比し、HLE 細胞由来の配列では約 3~4 倍、ルシフェラーゼ活性が高値であった。さらに検討を進め、両者間のルシフェラーゼ活性の相違を生じさせる SNP を探索したところ、プロモーター領域上の 2 つの SNP が候補 SNP として見出された。1 つの SNP は最初に同定された SNP (Nat Genet 2011) と連鎖不平衡にあり、原因 SNP である可能性が高い。もう 1 つの SNP は比較的稀な SNP であり、頻度は低くても肝癌と関連の強い SNP である可能性がある。これら 2 つの SNP に対し、それぞれ塩基置換を行った変異型のプロモーター・レポータープラスミドを作成してルシフェラーゼアッセイを行ったところ、2 つの SNP はともにルシフェラーゼ活性を 3~4 倍変化させることが明らかとなった。

臨床検体を用いた解析では、前述の 2 つの SNP はともに血中 MICA 濃度との関連性を認め、MICA の転写活性が低いアレルを有する症例では、血中 MICA 濃度が低いことが明らかとなった。

MICA の 3'-UTR 領域をクローニングした 3'-UTR luc vector を用いた検討では、HLE、Huh7 細胞由来の配列ともにルシフェラーゼ活性の低下を認めたが、両者間に差は認められなかった。すなわち、MICA 発現は microRNA の制御を受けるが、3'-UTR に存在する SNP によりその制御に違いはないことが明らかになった。

### (3) MICA 発現を増強する薬剤のスクリーニング

これまでに肝癌細胞株やヒト白血病 T 細胞株において MICA 発現誘導が知られている酪酸ナトリウム (NaB) 処理をしたところ、用いた Huh7、PLC/PRF/5 両細胞において顕著な MICA mRNA レベル上昇が観察された。一方で MICA プロモーター領域をルシフェラーゼ上流に連結したレポータを作製後 Huh7、PLC/PRF/5 両細胞株において安定形質発現細胞クローンを単離した。それらに対して NaB 処理を行ったところ、同様に MICA mRNA レベルと共にルシフェラーゼ活性の顕著な上昇が観察された。上記の処理濃度において細胞毒性は観察されなかった。次に本系を用いて FDA-approved Drug Library に

よる小規模プライマリスクリーニングを行い MICA の発現を制御し得る薬剤の候補を見出した。そのうち、最も強力な活性を示した薬剤 SAHA につき詳細な検討を加えたところ、本薬剤は細胞毒性をもたらさない濃度にてレポーター細胞の濃度依存的なルシフェラーゼ活性上昇が認められると共に、Huh7、PLC/PRF/5、HepG2 各肝癌細胞株において MICA mRNA、細胞膜上 MICA タンパク質、sMICA 濃度の上昇が観察された。その効果は MICA 発現誘導効果が既に報告されている酪酸ナトリウムをはるかに凌駕する顕著なものであった。一方で他の候補薬剤に関しても細胞毒性はもたらさず同様の MICA 発現誘導効果を確認した。一方で SAHA は正常ヒト肝細胞である PXB 細胞において MICA 発現誘導をもたらさなかった。(4) 肝細胞における MICA 発現がナチュラルキラー細胞に及ぼす影響の解析  
 これまでに構築した MICA プロモーター活性測定細胞系において FDA 承認薬ライブラリーより同定した候補のうち、最も強力な活性を示した薬剤 SAHA により細胞毒性を生じない濃度にて MICA 発現を誘導した PLC/PRF/5 細胞と、NK 細胞株を共培養した結果、NK 細胞傷害性は未処理の PLC/PRF/5 細胞に対する場合よりも有意に上昇した。加えて本 NK 細胞傷害性亢進は MICA 抗体により中和された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

- Li W, Goto K, Matsubara Y, Ito S, Muroyama R, Li Q, Kato N. The characteristic changes in hepatitis B virus X region for hepatocellular carcinoma: A comprehensive analysis based on global data. **PLoS One** 2015; 10: e0125555 (査読有)  
doi: 10.1371/journal.pone.0125555.
- Goto K, Kato N. MICA SNPs and the NKG2D system in virus-induced HCC. **J Gastroenterol** 2015; 50: 261-272 (査読有)  
doi: 10.1007/s00535-014-1000-9.
- Shibata C, Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Goto K, Muroyama R, Kato N, Yoshikawa T, Takata A, Koike K. The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels. **Virology** 2014; 462-463: 42-48 (査読有)  
doi: 10.1016/j.virol.2014.05.024.
- Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Shibata C, Yoshikawa T, Takata A, Muroyama R, Kowatari N, Sato M, Kato N, Kuroda S, Koike K. Specific delivery of microRNA93 into HBV-replicating hepatocytes downregulates protein expression of liver cancer susceptible gene MICA. **Oncotarget** 2014; 5: 5581-5590 (査読有)
- Sato M, Kondo M, Tateishi R, Fujiwara N, Kato N, Yoshida H, Taguri M, Koike K. Impact of IL28B genetic variation on HCV-induced liver fibrosis, inflammation, and steatosis: a meta-analysis. **PLoS One** 2014; 9: e91822 (査読有)  
doi: 10.1371/journal.pone.0091822.
- Sato M, Kato N, Tateishi R, Muroyama R, Kowatari N, Li W, Goto K, Otsuka M, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. IL28B minor allele is associated with a younger age of onset of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. **J Gastroenterol** 2014; 49: 748-754 (査読有)  
doi: 10.1007/s00535-013-0826-x.
- Sato M, Kato N, Tateishi R, Muroyama R, Kowatari N, Li W, Goto K, Otsuka M, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Impact of PNPLA3 polymorphisms on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Hepatol Res** 2014; 44: E137-144 (査読有)  
doi: 10.1111/hepr.12258.
- Goto K, Lin W, Zhang L, Jilg N, Shao RX, Schaefer EA, Zhao H, Fusco DN, Peng LF, Kato N, Chung RT. The AMPK-related kinase SNARK regulates hepatitis C virus replication and pathogenesis through enhancement of TGF- $\beta$  signaling. **J Hepatol** 2013; 59: 942-948 (査読有)  
doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.025.
- Urabe Y, Ochi H, Kato N, Kumar V, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Lo PH, Tanikawa C, Omata M, Koike K, Miki D, Abe H, Kamatani N, Toyota J, Kumada H, Kubo M, Chayama K, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of HCV induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at MHC region. **J Hepatol** 2013; 58: 875-882 (査読有)  
doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.024.
- Lo PHY, Urabe Y, Kumar V, Tanikawa C, Koike K, Kato N, Miki D, Chayama K, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K.

Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk. **PLoS One** 2013; 8: e61279 (査読有)

doi: 10.1371/journal.pone.0061279.

11. Li Q, Yu C-H, Yu J-H, Liu L, Xie S-S, Li W-W, Yang X, Fan W-B, Gai Z-T, Chen S-J, Kato N. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. **PLoS One** 2012; 7: e29928 (査読有)  
doi: 10.1371/journal.pone.0029928.
12. Li Q, Li W-W, Yang X, Fan W-B, Yu J-H, Xie S-S, Liu L, Ma L-X, Chen S-J, Kato N. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. **Int J Cancer** 2012; 131: 1197-1202 (査読有)  
doi: 10.1002/ijc.27337.
13. Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, Koike K. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. **Liver Int** 2012; 32: 1434-1442 (査読有)  
doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02838.x.
14. Kumar V, Lo PHY, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. **PLoS One** 2012; 7: e44743 (査読有)

[学会発表](計 22 件)

1. Sato M, Kondo M, Tateishi R, Kato N, Yoshida H, Koike K. Impact of IL28B genetic variation on HCV-induced liver fibrosis, inflammation, and steatosis: a meta-analysis. 49th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. London, United Kingdom. 9-13 April, 2014
2. 後藤 覚、室山良介、加藤直也. GWAS により同定された肝癌感受性遺伝子 MICA の発現制御を介した肝発癌抑止戦略. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京. 2014 年 5 月 29-30 日
3. 室山良介、後藤 覚、松田浩一、田中

靖人、茶山一彰、溝上雅史、小俣政男、小池和彦、加藤直也. 腫瘍自然免疫を司る MICA の B 型および C 型肝炎における役割. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京. 2014 年 5 月 29-30 日

4. 佐藤雅哉、近藤真由子、建石良介、加藤直也、吉田晴彦、小池和彦. IL28B SNP が C 型肝炎患者における肝線維化・炎症・脂肪化に与える影響-メタアナリシスによる検討. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京. 2014 年 5 月 29-30 日
5. 佐藤雅哉、加藤直也、小池和彦. C 型肝炎に対するラジオ波焼灼術後の再発、予後に対する MICA, DEPDC5, IL28B, PNPLA3 遺伝子多型の意義の検討. 第 50 回日本肝臓学会総会. 東京. 2014 年 5 月 29-30 日
6. Muroyama R, Goto K, Li W, Matsubara Y, Nakagawa R, Ito S, Kato N. HBV induces an HBV-induced HCC associated gene MICA through transcriptional activation in SNPS dependent manner. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Los Angeles, USA. 3-6 September, 2014
7. Goto K, Muroyama R, Li W, Nakagawa R, Matsubara Y, Kato N. Potentiated anti-tumor activity of NK cells by an approved drug identified to induce the expression of a GWAS-discovered HCV-HCC susceptibility gene MICA. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Banff, Canada. 7-11 September, 2014
8. 加藤直也、後藤 覚、室山良介、中川 良、李 雯雯、伊藤彩弥香、松原康朗. GWAS により見出された肝癌関連遺伝子 MICA の発現増強による新たな肝発癌抑止法の開発. 広島. 2014 年 7 月 5 日
9. 加藤直也、後藤 覚、室山良介. B 型肝炎感受性遺伝子 MICA の発現制御による肝発癌抑止戦略. 神戸. 2014 年 10 月 23-24 日
10. Goto K, Muroyama R, Li W, Nakagawa R, Matsubara Y, Kato N. NK cell anti-tumor activity was boosted by SAHA identified to induce the expression of a GWAS-discovered HCV-HCC susceptibility gene MICA. The Liver Meeting 2014. Boston, USA. 7-11 November, 2014
11. 後藤 覚、加藤直也. GWAS 肝癌感受性遺伝子 MICA を介した腫瘍免疫監視. 第 3 回肝炎ウイルス研修会. 東京. 2015 年 2 月 26-27 日
12. Kato N, Kumar V, Muroyama R, Tateishi R, Tanaka Y, Mizokami M,

- Omata M, Koike K, Matsuda K. MICA plays an opposite role in hepatocarcinogenesis between hepatitis B and hepatitis C. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, Netherlands. 24-28 April, 2013
13. 加藤直也、室山良介、小池和彦 . 肝発癌において自然免疫関連分子MICAはB型肝炎とC型肝炎では反対の役目を担っている . 第 49 回日本肝臓学会総会 . 東京 . 2013 年 6 月 6-7 日
  14. 後藤 覚、室山良介、李 雯雯、中川 良、古渡礼恵、加藤直也 . GWAS により同定された肝癌感受性遺伝子 MICA の発現を誘導する薬剤の探索 . 第 72 回日本癌学会学術総会 . 横浜 . 2013 年 10 月 3-5 日
  15. Goto K, Muroyama R, Li W, Kowatari N, Nakagawa R, Kato N. Effective inducers of a GWAS-discovered anti-HCC gene MICA. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Melbourne, Australia. 6-10 October, 2013
  16. 室山良介、松田浩一、加藤直也 . ゲノムワイド関連解析による C 型肝炎硬変/肝癌の感受性遺伝子の同定 . 第 17 回日本肝臓学会大会 . 東京 . 2013 年 10 月 9-10 日
  17. Muroyama R, Kumar V, Goto K, Kowatari N, Li W, Nakagawa R, Tateishi R, Tanaka Y, Mizokami M, Omata M, Koike K, Matsuda K, Kato N. MICA might have opposite effect on hepatocarcinogenesis between B-HCC and C-HCC. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Shanghai, China. 20-23 October, 2013
  18. Goto K, Muroyama R, Li W, Kowatari N, Nakagawa R, Kato N. An HCV-HCC susceptibility gene MICA found in GWAS was effectively induced by HDAC inhibitors. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Washington, DC, U.S.A. 1-5 November, 2013
  19. 後藤 覚、室山良介、李 雯雯、中川 良、古渡礼恵、加藤直也 . C 型肝炎感受性遺伝子 MICA を誘導する薬剤の探索 . 第 48 回日本肝臓学会総会 . 金沢 . 2012 年 6 月 8 日
  20. Goto K, Muroyama R, Kowatari N, Nakagawa R, Li W, Kato N. Exploration for inducers of MICA, a GWAS-identified

genetic susceptibility factor for HCV-induced HCC. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Venice, Italy. October 6, 2012

21. 後藤 覚、室山良介、李 雯雯、中川 良、古渡礼恵、加藤直也 . C 型肝炎感受性を決定する遺伝子 MICA を誘導する薬剤による肝発癌抑止法の開発. 第 16 回肝臓学会大会 (第 20 回日本消化器関連学会週間) . 神戸 . 2012 年 10 月 10 日
22. Goto K, Muroyama R, Kowatari N, Nakagawa R, Li W, Kato N. HDAC inhibitors are potent suppressors of HCV-induced hepatocarcinogenesis by upregulating MICA, a GWAS-identified HCC susceptibility gene. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, USA. November 13, 2012

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ：  
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dagm/japanese/home.html>

6 . 研究組織  
(1)研究代表者  
加藤 直也 (KATO, Naoya)  
東京大学医科学研究所・  
先端ゲノム医学分野・准教授  
研究者番号：90313220

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 室山良介、後藤覚