

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22114006

研究課題名(和文)感染・炎症によるゲノム不安定性と発がん機構

研究課題名(英文) Genomic instability and mechanisms of carcinogenesis due to infection and inflammation

研究代表者

東 健 (AZUMA, Takeshi)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60221040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 93,700,000円

研究成果の概要(和文)：ピロリ感染陽性の胃がん症例のがん部と非がん部胃炎粘膜について、全エクソン解析を行った結果、がん部だけでなく、慢性胃炎粘膜にもTP53遺伝子やARID1A遺伝子に変異が蓄積していることが明らかとなった。次に、全エクソン解析で得られた胃がんにおける遺伝子変異について、塩基変化パターンの解析を行った結果、胃がん部だけでなく非がん部胃炎粘膜における遺伝子変異パターンもAIDに特徴的であった。一方、スイス菌感染後の胃リンパ濾胞形成は、胃粘膜B細胞から産生されるIFN- $\gamma$ によって誘導され、さらに、胃粘膜に産生されたCXCL13が基点となって胃MALTリンパ腫発症を促進していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is well recognized that cancer develops via a stepwise accumulation of genetic aberrations. We revealed that pathogenic bacterial or viral factors and the subsequent inflammatory reactions lead to the aberrant expression of a DNA mutator-enzyme, activation-induced cytidine deaminase (AID), in various epithelial cells, causing the accumulation of genetic damages. Indeed, aberrant AID expression is widely observed in gastrointestinal tissues underlying chronic inflammation, such as chronic viral hepatitis and H. pylori-related gastritis.

It has been known that gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas can be induced by H. suis infection. We revealed that the inflammatory cytokine; interferon  $\gamma$  and B lymphocyte chemoattractant; CXCL13 were dramatically upregulated in the stomach of H. suis infected mice, suggesting that they are crucial for the development of gastric MALT lymphomas after H. suis infection.

研究分野：消化器内科学、細菌学

キーワード：ヘリコバクターピロリ 胃がん AID ヘリコバクタースイス 胃MALTリンパ腫 CXCL13 インターフェロンガンマ

### 1. 研究開始当初の背景

「がん微小環境」は、がん化する細胞に必須の生存・増殖シグナルを与えるばかりでなく、がん(前駆)細胞がさらに高い悪性を獲得するための遺伝子変異を加速度的に蓄積させる「発がんスパイラル」の場をも提供する。がん微小環境の形成には、宿主免疫系が発がんの引き金となる内的・外的因子に反応して惹起する炎症の持続が深く関与していると考えられている。

多くのヒトのがんの発生過程において、背景組織における慢性炎症の存在が重要な役割を果たしていることが知られている。近年、慢性炎症組織では、いろいろなレベルでの遺伝子異常が生じていることが明らかになってきている。ピロリ菌感染慢性胃炎組織でも、多くの遺伝子に点突然変異が発がん前の段階から蓄積していることが示されている。このように、炎症反応にさらされることにより細胞のゲノム不安定性が生じ、遺伝子レベルでの異常が高率に生じてくることがわかってきたが、その分子機序については大部分が不明のままである。我々は、ヒト自身の DNA 配列に変異を導入する活性を有することが示されている遺伝子編集酵素 activation induced cytidine deaminase(AID) が、炎症を伴った上皮組織における遺伝子変異の生成に深く関与している可能性を明らかにしてきた。また、臓器特異的な感染症や慢性炎症反応に伴って、消化管上皮細胞や肝細胞に AID が発現誘導され、p53 をはじめとするさまざまな発がん関連遺伝子に点突然変異が生じることを認めてきた。一方、ゲノムレベルの異常と平行して、炎症からの発がん過程においてさまざまな DNA メチル化異常が生じていることもわかってきている。興味深いことに、炎症からの発がん過程においてゲノム異常を引き起こしていると思定される分子である AID が、臓器発生の過程における脱メチル化にも中心的な役割をしていることが相次いで報告されるようになった。すなわち、上皮系組織においても炎症によって発現誘導された AID が、ゲノムレベルでの異常を引き起こすとともに、脱メチル化を介したエピジェネティックな異常を誘導している可能性が推定される。そこで、慢性炎症を伴った消化管上皮細胞におけるゲノム変化の全貌を明らかにするとともに、炎症刺激がもたらすエピジェネティックな変化をゲノム異常の蓄積と関連させ理解することが、がん細胞の発生機序を統合的に解明する上で極めて重要と考えられる。

### 2. 研究の目的

「がん微小環境」は、がん化する細胞に必須の生存・増殖シグナルを与えるばかりでなく、がん(前駆)細胞がさらに高い悪性を獲得するための遺伝子変異を加速度的に蓄積させる「発がんスパイラル」の場をも提供する。がん微小環境の形成には、宿主免疫系が発がんの引き金となる内的・外的因子に反応して惹

起する炎症の持続が深く関与していると考えられている。本研究では、単純化がより容易な感染がんの中で、主にヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃がん、同じ属であるヘリコバクター・スuis菌感染による胃 MALT リンパ腫、C 型肝炎ウイルス感染による肝がんを対象として、発がん微生物に対する宿主免疫応答としての炎症が感染局所に作り出すがん微小環境を、分子レベルで解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

炎症からの発がん過程において、ゲノム異常と平行して様々な DNA メチル化異常が生じることが明らかとなっている。そこで、AID を軸とした炎症により生じるゲノム異常とエピゲノム異常の連関や相互作用の全体像を評価する目的で、慢性胃炎や肝硬変などヒト胃がん・肝がんの発生母地となる炎症組織に潜在するゲノム・エピゲノム異常の解析を行った。モデルマウスからのアプローチとしては、AID Tg マウスとヒト TP53 ノックインマウスを交配されることにより、AID を持続発現させたヒト TP53 ノックインマウスの胃粘膜におけるヒト TP53 遺伝子のゲノム異常の検討を行った。また、肝発がん過程において、肝幹細胞/前駆細胞への持続的な AID 発現により多段階的にもたらされる遺伝子異常の全体像を解明する目的で、AID-Tg マウスの胎仔肝組織から抽出した肝幹/前駆細胞分画を AID が野生型であるマウスに移植し、レシピエントマウスの表現型の解析を行った。

一方、スuis菌は、ブタ、ヒトを含む多くの動物種の胃に感染し、B 細胞、CD4 陽性 T 細胞、樹状細胞 (DC)、さらに、濾胞性樹状細胞 (FDC) で構成される胃 MALT リンパ腫発生に関与することが知られている。スuis菌を経口的に C57BL/6J マウスに感染させると、3 か月後には胃粘膜に 100% リンパ濾胞を形成することが認められており、本感染モデルにおいて胃粘膜内免疫反応を解析した。

また、スuis菌感染によるリンパ濾胞形成における CXCL13 と IFN- $\gamma$  の関与を検討するために、抗 CXCL13 抗体をスuis菌感染マウスに腹腔内投与し、リンパ濾胞の形成を検討するとともに、スuis菌を IFN- $\gamma$  欠損マウスに感染させリンパ濾胞の形成を検討した。

### 4. 研究成果

ピロリ菌感染陽性の胃がん症例のがん部ならびに非がん部胃炎粘膜について、次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析を行ったところ、がん部だけでなく、慢性胃炎粘膜にもさまざまな遺伝子変異が蓄積していることが明らかとなった。ピロリ感染に伴う胃炎粘膜の deep sequencing 解析からは、胃炎粘膜に TP53 遺伝子変異や ARID1A 遺伝子変異が潜在することが分かった。興味深いことに、それらの TP53 遺伝子変異のほとんどは、これまで胃がんで報告のある塩基部位と一致することも確認された。次に、全エクソン解析にて得られた胃がんにおける遺伝子変異

について、塩基変化パターンの解析を行ったところ、GpCpX 配列における C:G>T:A 変異が有意に多いことが明らかとなり、胃がん部だけでなく非がん部胃炎粘膜における遺伝子変異パターンも AID に特徴的なパターンであることが明らかとなった。

そこで、胃粘膜でのヒト TP53 遺伝子変異生成における AID の役割をさらに明らかにするために、ヒト TP53 配列とマウス Trp53 配列を置換したヒト TP53 ノックインマウスと、AID を恒常的に発現する AID Tg マウスを交配させ、胃粘膜に存在するヒト TP53 遺伝子変異について deep sequencing 解析を行ったところ、AID トランスジェニックマウスの胃粘膜にヒト TP53 遺伝子変異が存在することが明らかとなった。さらに、それらの変異部位のほとんどはヒト胃がんでよく見られる部位と一致するものであることも確認された。以上より、ピロリ感染による慢性胃炎粘膜においては、発がん前からがん抑制遺伝子 TP53 を含む様々な遺伝子に変異が蓄積していること、ピロリ感染による胃発がん過程においては、遺伝子編集酵素 AID が遺伝子変異の生成に深く関与することが示唆された。

次に、AID トランスジェニックマウス胎生 13.5 日の胎仔肝から肝幹/前駆細胞を分離・精製し、得られた細胞をレシピエントマウスに経脾的に移植し、肝臓に生着させた。移植後、肝組織の病理組織学的な検討、移植細胞の生着率の評価、ならびに全身の表現型解析を行ったところ、AID を持続発現した肝前駆細胞を移植したレシピエントマウスには高頻度に肝腫瘍が発生していることがわかった。同時に、AID トランスジェニックマウスの肝幹/前駆細胞の移植を受けたレシピエントマウスに発生した肝がんを構成している腫瘍細胞は移植した肝前駆細胞に由来していることが確認された。そこで、発生した肝がん細胞と、その起源となった肝前駆細胞に対して次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析を行い、それらと比較検討したところ、検出された遺伝子変異の多くはヒト肝がんでも報告されているものと一致していることが確認された。以上の結果は、感染や炎症の結果、組織幹/前駆細胞に多段階にゲノム異常が生成・蓄積することが腫瘍細胞の発生につながっていることを示唆している。

一方、スイス菌感染後の胃粘膜では、CXCL13 や IFN- $\gamma$  の発現が亢進していることが認められた。CXCL13 は、B 細胞を選択的に誘引する走化性因子であり、リンパ節形成に重要な役割を担っていることが知られている。我々は、抗 CXCL13 抗体をスイス菌感染マウスに腹腔内投与することで、胃リンパ濾胞形成が抑制されることより、CXCL13 と胃リンパ濾胞形成との因果関係を明らかにした。次に、IFN- $\gamma$  欠損マウスにスイス菌を感染させたところ、胃リンパ濾胞形成は認められなかった。また、胃粘膜 T 細胞と胃リンパ濾胞形成

メカニズムの関連性を明らかにするために、T 細胞受容体欠損マウスにスイス菌を感染させたところ、野生型マウスと同様に、胃リンパ濾胞形成が認められた。さらに FACS で精製した野生型マウス由来の B 細胞、DC、ならびに、FDC をスイス菌感染 IFN- $\gamma$  欠損マウスに移入すると、B 細胞を移入したマウス胃粘膜において、IFN- $\gamma$  の産生が回復するとともに、胃粘膜において、多数のリンパ濾胞形成が認められた。以上より、スイス菌感染後の胃リンパ濾胞形成は、胃粘膜 B 細胞から産生される IFN- $\gamma$  によって誘導され、さらに、胃粘膜に産生された CXCL13 が基点となって胃 MALT リンパ腫発症をより高度に促進していることが示唆された。

#### 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 25 件)

1. Matsumoto T, Shimizu T, Nishijima N, Ikeda A, Eso Y, Matsumoto Y, Chiba T, Marusawa H: Hepatic inflammation facilitates transcription-associated mutagenesis via AID activity and enhances liver tumorigenesis. Carcinogenesis. 2015 (in press)
2. Yang L, Yamamoto K, Nishiumi S, Nakamura M, Matsui H, Takahashi S, Dohi T, Okada T, Kakimoto K, Hoshi N, Yoshida M, Azuma T. Interferon- $\gamma$ -producing B cells induce the formation of gastric lymphoid follicles after Helicobacter suis infection. Mucosal Immunol 8:279-295, 2015.
3. Yamamoto K, Nishiumi S, Yang L, Kimatcheva E, Pandina T, Takahashi S, Matsui H, Nakamura M, Zauderer M, Yoshida M, Azuma T. Anti-CXCL13 antibody can inhibit the formation of gastric lymphoid follicles induced by Helicobacter infection. Mucosal Immunol Mucosal Immunol 7:1244-1254, 2014.
4. Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, Minamiguchi S, Miyamoto S, Kou T, Sakai Y, Crabtree JE, Chiba T: Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 147: 407-417, 2014.
5. Shimizu Y, Nishitsuji H, Marusawa H, Ujino S, Takaku H, Shimotohno K. The RNA-editing enzyme APOBEC1 requires heterogenous nuclear ribonucleoprotein Q isoform 6 for efficient interaction with interleukin-8 mRNA. J Biol Chem

- 289:2626-2638, 2014.
6. Nagata N, Akiyama J, Marusawa H, Shimbo T, Liu Y, Igari T, Nakashima R, Watanabe H, Uemura N, Chiba T. Enhanced expression of activation-induced cytidine deaminase in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori* and its decrease following eradication. *J Gastroenterol* 49:427-35, 2014.
  7. Ikeda A, Shimizu T, Matsumoto Y, Fujii Y, Eso Y, Inuzuka T, Mizuguchi A, Shimizu K, Hatano E, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H: Leptin Receptor Somatic Mutations are frequent in HCV-infected Cirrhotic Liver and associated with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 146: 222-232, 2014.
  8. Marusawa H, Jenkins BJ. Inflammation and gastrointestinal cancer: an overview. *Cancer Lett* 345:153-156, 2014.
  9. Lee M, Marusawa H, Chiba T. Characteristics of hepatocellular carcinoma with stem/progenitor cell phenotypes. *Gastroenterology* 146:579-581, 2014
  10. Kim SK, Nasu A, Komori J, Shimizu T, Matsumoto Y, Minaki Y, Kohno K, Shimizu K, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H: A model of liver carcinogenesis originating from hepatic progenitor cells with accumulation of genetic alterations. *Int J Cancer* 134: 1067-76, 2014
  11. Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Chiba T, Kudo M. Novel mouse models of hepatocarcinogenesis with stepwise accumulation of genetic alterations. *Dig Dis* 31:454-458, 2013.
  12. Yahara K, Furuta Y, Oshima K, Yoshida M, Azuma T, Hattori M, Uchiyama I, Kobayashi I. Chromosome painting in silico in a bacterial species reveals fine population structure. *Mol Biol Evol* 30:1454-1464, 2013.
  13. Yahara K, Kawai M, Furuta Y, Takahashi N, Handa N, Tsuru T, Oshima K, Yoshida M, Azuma T, Hattori M, Uchiyama I, Kobayashi I. Genome-wide survey of mutual homologous recombination in a highly sexual bacterial species. *Genome Biol Evol* 4:628-640, 2012.
  14. Okuyama S, Marusawa H, Matsumoto T, Ueda Y, Matsumoto Y, Endo Y, Takai A, Chiba T: Excessive activity of apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 2 (APOBEC2) contributes to liver and lung tumorigenesis. *Int J Cancer* 130: 1294-1301, 2012.
  15. Takai A, Marusawa H, Minaki Y, Watanabe T, Nakase H, Tsujimoto G, Chiba T: Targeting activation-induced cytidine deaminase prevents colon cancer. *Oncogene* 31: 1733-1742, 2012.
  16. Shimizu T, Marusawa H, Chiba T. Recurrent somatic mutations in human gastric cancers identified by whole exome sequencing. *Gastroenterology* 143:1385-1387, 2012.
  17. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 143:550-563, 2012.
  18. Shimizu T, Marusawa H, Endo Y, Chiba T. Inflammation-mediated genomic instability: roles of activation-induced cytidine deaminase in carcinogenesis. *Cancer Sci* 103:1201-1206, 2012.
  19. Marusawa H, Takai A, Chiba T. Role of activation-induced cytidine deaminase in inflammation-associated cancer development. *Adv Immunol* 111:109-141, 2011.
  20. Morita S, Matsumoto Y, Okuyama S, Ono K, Kitamura Y, Tomori A, Oyama T, Amano Y, Kinoshita Y, Chiba T, Marusawa H: Bile acid-induced expression of activation-induced cytidine deaminase during the development of Barrett's oesophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 32: 1706-1712, 2011.
  21. Takai A, Marusawa H, Chiba T. Acquisition of genetic aberrations by activation-induced cytidine deaminase (AID) during inflammation-associated carcinogenesis. *Cancers (Basel)* 3:2750-2766, 2011.
  22. Kawai M, Furuta Y, Yahara K, Tsuru T, Oshima K, Handa N, Takahashi N, Yoshida M, Azuma T, Hattori M, Uchiyama I, Kobayashi I. Evolution in an oncogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. *BMC Microbiol* 11:104, 2011.
  23. Yamamoto K, Tanaka H, Nishitani Y, Nishiumi S, Miki I, Takenaka M, Nobutani K, Mimura T, Ben Suleiman Y, Mizuno S, Kawai M, Uchiyama I, Yoshida M, Azuma T. *Helicobacter suis* KB1 derived from pig gastric lymphoid follicles induces the formation of gastric lymphoid follicles in mice through the activation of B cells and CD4 positive cells. *Microbes Infect* 13:697-708, 2011.

24. Furuta Y, Kawai M, Yahara K, Takahashi N, Handa N, Tsuru T, Oshima K, Yoshida M, Azuma T, Hattori M, Uchiyama I, Kobayashi I. Birth and death of genes linked to chromosomal inversion. Proc Natl Acad Sci USA 108:1501-1506, 2011.
25. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Niwa Y, Sakai Y, Chiba T: Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase causes genetic aberrations at the CDKN2b-CDKN2a in gastric cancer. Gastroenterology 139: 1984-1994, 2010.
- [学会発表](計 30 件)
1. 山本 幸司、楊 林、東 健、Anti-CXCL13 antibody can protect against gastric lymphoid follicles induced by Helicobacter infection 第 4 回新学術領域発がんスパイラル国際シンポジウム.京王プラザホテル札幌.北海道(2014.2.10-11)
  2. 楊 林、山本 幸司、東 健、Interferon-producing B cells induce the formation of gastric lymphoid follicles after Helicobacter suis infection 第 4 回新学術領域発がんスパイラル国際シンポジウム.京王プラザホテル札幌.北海道(2014.2.10-11)
  3. 岩本 彰、棚橋 俊仁、岡田 理菜、吉田 幸生、菊池 馨、慶田 喜秀、吉田 優、東 健、全ゲノムシーケンシングによるクラリスロマイシン耐性ヘリコバクターピロリ菌の潜在的なゲノム変化.第 8 回日本ゲノム微生物学会年会.東京農業大学世田谷キャンパス.(2014.3.7-9)
  4. 松本知訓、西島規浩、千葉勉、丸澤宏之、慢性炎症は転写上昇を介してゲノム変異導入を亢進し肝発癌を促進する.第 73 回日本癌学会学術総会.パシフィコ横浜.神奈川.(2014.9.25-27)
  5. 清水孝洋、丸澤宏之、千葉 勉. H. pylori 感染により慢性胃炎粘膜に生じる遺伝子異常と胃癌.第 100 回消化器病学会総会.東京国際フォーラム.東京.(2014.4.23-26)
  6. Akira Iwamoto, Toshihito Tanahashi, Rina Okada, Yukio Yoshida, Kaoru Kikuchi, Yoshihide Keida, Masaru Yoshida, Takeshi Azuma, Genomic Structure of Clarithromycin Resistant Helicobacter pylori Using Next Generation Sequencing DDW2013(2013)
  7. 楊 林、山本 幸司、東 健、Anti-CXCL13 antibody can protect against gastric lymphoid follicles induced by Helicobacter infection 第 19 回日本ヘリコバクター学会学術集会.長崎大学医学部良順会館・医学部記念講堂・ポルペ会館.長崎.(2013.6.28-29)
  8. 金秀基、丸澤宏之、千葉勉、肝幹/前駆細胞を起源とする肝発癌モデルを用いたゲノム異常の網羅的解析. JDDW2013. (第 55 回日本消化器病学会大会. 第 17 回日本肝臓学会大会. 合同) 品川プリンスホテル.東京.(2013.10.9-12)
  9. 丸澤宏之、慢性炎症によるゲノム異常生成と肝発癌.第 72 回日本癌学会学術総会.パシフィコ横浜.神奈川.(2013.10.3-5)
  10. 千葉勉、丸澤宏之、炎症と遺伝子不安定性.第 72 回日本癌学会学術総会.パシフィコ横浜.神奈川.(2013.10.3-5)
  11. 清水孝洋、丸澤宏之、千葉勉. H.pylori 感染による胃炎に潜在する TP53 遺伝子異常.第 72 回日本癌学会学術総会.パシフィコ横浜.神奈川.(2013.10.3-5)
  12. 岡田 理菜、棚橋 俊仁、岩本 彰、吉田 幸生、菊池 馨、慶田 喜秀、吉田 優、東 健、クラリスロマイシン耐性ヘリコバクターピロリ菌の全ゲノム解析 NGS 現場の会第 3 回研究会.神戸国際会議場.兵庫(2013.9.5)
  13. 岩本 彰、鎮西 亮、吉田 幸生、菊池 馨、廣田 喜秀、棚橋 俊仁、吉田 優、東 健、クラリスロマイシン耐性に影響を与えるヘリコバクターピロリ菌遺伝子の解析 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会.ポートピアホテル.兵庫.(2012.10-13)
  14. 池田敦之、丸澤宏之、千葉勉.次世代シーケンサーの肝疾患診療への応用~肝発癌のゲノム診断~. JDDW2012. (第 54 回日本消化器病学会. 第 16 回日本肝臓学会大会. 合同)ポートピアホテル.兵庫.(2012.10-13)
  15. 遠藤容子、丸澤宏之、千葉勉.肝幹・前駆細胞の活性化を介した新しい肝発癌モデルの樹立とその解析. JDDW2012. (第 54 回日本消化器病学会. 第 16 回日本肝臓学会大会. 合同)ポートピアホテル.兵庫.(2012.10-13)
  16. 清水孝洋、丸澤宏之、千葉勉.腸上皮化生を伴う高度萎縮性胃炎に潜在するゲノム異常の次世代シーケンサー解析. JDDW2012. (第 54 回日本消化器病学会. 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 50 回消化器がん検診学会. 合同) 神戸国際展示場 2 号館.兵庫.(2012.10-13)
  17. 永田尚義、秋山純一、丸澤宏之. Activatio n-induced cytidine deaminase (AID)および p53 発現と腸上皮化生. JDDW2012. (第 54 回日本消化器病学会. 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会. 第 50 回消化器がん検診学会. 合同) 神戸国際展示場 2 号館.兵庫.(2012.10-13)
  18. 金秀基、丸澤宏之、那須章洋、千葉勉.肝幹細胞/前駆細胞への遺伝子異常の蓄積が肝癌の発生に果たす役割 第 71 回日本癌学会学術総会.札幌市教育文化会

- 館・北海道．(2012.9.19-21)
19. 棚橋 俊仁、岡田 理菜、岩本 彰、吉田 幸生、菊池 馨、慶田 喜秀、吉田 優、東 健、次世代シーケンサーによるクラリスロマイシン耐性 *Helicobacter pylori* 菌遺伝子の解析．NGS 現場の会第 2 回研究会．ホテル阪急エキスポパーク．大阪(2012.5.24-25)
  20. Takuya Mimura, Masaru Yoshida, Akira Nisizaki, Hideto Inokuchi, Takeshi Azuma, *Helicobacter suis* 感染によって誘導されるマウス胃リンパ濾胞形成におけるヘルパーT細胞の役割 第 53 回日本消化器病学会大会．福岡国際会議場．福岡．(2011.10.20-23)
  21. 清水孝洋、丸澤宏之、千葉勉．*H. pylori* 感染からの胃癌発生過程により惹起される遺伝子コピー数異常の生成機構．JDDW2011．(第 53 回消化器病学会．第 82 回日本消化器内視鏡学会総会．第 15 回日本肝臓学会大会．合同) 福岡国際会議場．福岡．(2011.10.20-23)
  22. 那須章洋、丸澤宏之、千葉勉．肝幹細胞/前駆細胞への遺伝子異常の蓄積が肝臓の発生に果たす役割．JDDW2011．(第 53 回消化器病学会．第 15 回日本肝臓学会大会．合同) 福岡国際会議場．福岡．(2011.10.20-23)
  23. 奥山俊介、丸澤宏之、千葉勉．炎症刺激により発現誘導される遺伝子編集酵素ファミリーによる多段階肝発癌モデルマウスの解析．JDDW2011．(第 53 回消化器病学会．第 15 回日本肝臓学会大会．合同) 福岡国際会議場．福岡．(2011.10.20-23)
  24. 慢性炎症により誘導されるゲノム異常からの肝臓発生機構．丸澤宏之．第 70 回日本癌学会学術総会．名古屋国際会議場．愛知．(2011.10.3-5)
  25. 肝臓の発生母地としての肝硬変に潜在する遺伝子異常の次世代ゲノム解析．第 70 回日本癌学会学術総会．池田敦之、丸澤宏之、千葉勉．名古屋国際会議場．愛知．(2011.10.3-5)
  26. *H. pylori* 感染により惹起される胃粘膜における遺伝子異常の網羅的解析及びその生成機構．第 70 回日本癌学会学術総会．清水孝洋、丸澤宏之、千葉勉．名古屋国際会議場．愛知．(2011.10.3-5)
  27. 那須章洋、丸澤宏之、千葉勉．肝幹細胞への遺伝子異常の蓄積による肝臓発生の分子機構．第 52 回消化器病学会大会．パシフィコ横浜 神奈川．(2010.10.13-16)
  28. 丸澤宏之、千葉勉．AID による発癌関連遺伝子への変異生成と炎症発癌．第 69 回日本癌学会学術総会．大阪国際会議場．大阪．(2010.9.22-24)
  29. 奥山俊介、丸澤宏之、千葉勉．APOBEC2 contributes to hepatocarcinogenesis via genotoxic activities on tumor-related gene transcripts．第 69

- 回日本癌学会学術総会．大阪国際会議場．大阪．(2010.9.22-24)
30. 高井淳、丸澤宏之、千葉勉．Deficiency of activation-induced cytidine deaminase prevents colitis-associated colon cancer development．第 69 回日本癌学会学術総会．大阪国際会議場．大阪．(2010.9.22-24)

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6．研究組織

##### (1)研究代表者

東 健 (AZUMA, Takeshi)  
神戸大学・医学研究科・教授  
研究者番号：60221040

##### (2)研究分担者

丸澤 宏之 (MARUSAWA, Hiroyuki)  
京都大学・医学研究科・講師  
研究者番号：80324630

##### (3)連携研究者

( )

研究者番号：