

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目： 基盤研究(A)
 研究期間： 2006-2008 年
 課題番号： 18209027
 研究課題名 (和文)
 炎症から消化器癌の発癌にいたる機序の解明
 研究課題名 (英文)
 Mechanism for inflammation-associated gastrointestinal carcinogenesis.
 研究代表者
 千葉 勉 (CHIBA TSUTOMU)
 京都大学・医学研究科・教授
 研究者番号： 30188487

研究成果の概要：炎症から消化器発癌に至る機序について研究を行い、HP からの胃癌発症では、ホストの Th1/Th2 バランスが重要であり、IFN γ 、IL6、22 などが regI α の発現を増強して発癌に関与していること、胃炎、胃癌の発症には小腸パイエル板が必須であること、さらに HP が胃粘膜で AID の発現を誘導して遺伝子変異を誘導することが明らかとなった。さらに Colitic cancer については、潰瘍性大腸炎における種々のサイトカインが AID の発現を増強して遺伝子変異を導入し、発癌に寄与していると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	18,800,000	5,640,000	24,440,000
2007 年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2008 年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
年度			
年度			
総計	37,200,000	11,160,000	48,360,000

研究分野： 消化器内科学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード： AID、炎症、発癌、遺伝子変異、H.pylori、REG 蛋白

1. 研究開始当初の背景

- (1) 近年 H. pylori (HP) 感染に代表されるように、感染等による炎症の持続が発癌に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。特に消化管は外界と接しており、また HP も含めて多くの常在菌が存在しているために、外来性の刺激物質や細菌によって炎症が惹起されやすく、したがって炎症による発癌の危険性が極めて高い臓器と言える。事実、上述の HP 感染によって胃炎が生じ、胃炎粘膜を背景に胃癌が発症することが明らかとなっている。また食道では、逆流性食道炎による炎症から

Barrett 食道が生じ、それが腺癌の発症母地になることが指摘されている。さらに潰瘍性大腸炎が長期持続することによって Colitic cancer が発症することもよく知られている。

- (2) このような炎症からの発癌の機序については、炎症性サイトカインや炎症細胞、酸化ストレスなどが遺伝子に様々な影響を及ぼすことが示されつつあるものの、その機序は十分明らかとはなっていない。

2. 研究の目的

本研究では特に HP 感染による胃癌、MALT

リンパ腫の発症、および潰瘍性大腸炎からの Colitic cancer の発症に照準をあてて、炎症からこれら消化管の癌(腫瘍)がどのような機序で発症するのかを明らかにすることを目的とする。具体的には以下の3つの項目について検討をおこなう。

- (1) ①従来マウスを用いた HP 発癌の良いモデルはなかったが、申請者らはガストリン-TG, Reg-TG マウスを開発することによって、マウスの HP 発癌実験に成功している。本研究ではこれらのマウスを用いて、T,B,DC 細胞や、IFN γ , IL6, IL12 などのサイトカインあるいはその下流分子(IRF-1,2, STAT3, NF κ B)が、HP 感染による胃炎からの発癌にどのような役割を担っているのかを、種々の TG および KO マウスを用いて解析する。②さらにヒトにおいても胃炎、胃癌粘膜の浸潤単核球を sorting して免疫学的解析をおこない、またサイトカインなどの網羅的 SNP 解析をおこなって、胃癌発症に至るホストの免疫学的要因を明らかにする。
- (2) HP 感染胃炎からの胃 MALT リンパ腫および悪性リンパ腫発症に関する研究: HP 感染によって MALT リンパ腫が生じる機序、および MALT リンパ腫から悪性リンパ腫へと進展する機序はともに不明であるが、ホストの特異的な免疫反応が重要な役割をはたすと考えられる。本研究ではヒト、マウスにおいて、MALT リンパ腫の発症、悪性化に関与する炎症・免疫反応を、炎症細胞、サイトカイン反応を詳細に検討することによって明らかにする。
- (3) 潰瘍性大腸炎からの Colitic cancer 発症に関する研究: 潰瘍性大腸炎から Colitic cancer への発癌パターンは、通常の adenoma-carcinoma sequence のパターンとは異なっており、早期に p53 遺伝子の変異が生じ、また Apc や β カテニン遺伝子に異常がないのに β カテニンの核への集積が見られることが分かっている。一方、申請者らは炎症粘膜細胞で mutator である cytidine deaminase の APOBEC2 が高発現していること、またサイトカインを介する STAT3 の活性化が β カテニンの核内集積を促進することを見出している。本研究では、潰瘍性大腸炎の炎症が、これら p53 や β カテニンの変化、さらにはエピジェネティックな変化を生じさせる機序を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) HP 感染胃炎からの胃発癌に関する研究
- ① HP 胃炎からの発癌に関連する SNP の

網羅的解析: HP 感染胃癌患者 100 名と年齢、性をマッチさせた HP 感染非癌患者コントロールに対して、炎症性サイトカインを中心とした、多数の SNP につき網羅的解析をおこない、発癌と関連するサイトカイン SNP を同定した。

- ② HP 胃炎からの発癌における reg ファミリーの役割についての検討: マウス、モンゴリアンジャービルに HP を感染させて、reg 蛋白の発現および、種々の炎症性サイトカイン発現レベルを観察する。そして in vitro の系で、いかなる因子が胃粘膜の reg 蛋白の発現を増強させているかを検討した。
 - ③ HP 胃炎発症における免疫系の関与の検討: 発癌には炎症が極めて重要であるが、胃炎発症における小腸パイエル板の役割を、抗 IL7 受容体抗体投与によるパイエル板欠損マウスを用いて検討した。
 - ④ HP 胃炎から発癌に至る過程における遺伝子変異導入機序についての解析: 胃炎から胃癌発症の過程で遺伝子変異が導入される機序について、遺伝子編集酵素 AID を中心に検討した。
- (2) HP 感染胃炎からの胃 MALT リンパ腫および悪性リンパ腫発症に関する研究
 - ① MALT リンパ腫の発症に関与する T 細胞の解析: MALT リンパ腫の発症には、HP 特異的 T 細胞の存在が必須である。そこで HP 特異的 T 細胞の動員にパイエル板が関与しているか否かを、上記と同様にパイエル板欠損マウスを用いて検討した。
 - ② MALT リンパ腫の悪性化に関与する因子の検討: MALT リンパ腫から悪性化した症例の悪性化前後の検体から RNA を抽出して DNA アレイをおこない、両方で発現のことなる遺伝子を同定する。さらに MALT リンパ腫と悪性化したリンパ腫のクローナリティについて、CDR3 lesion を検討して明らかにする。
- (3) 潰瘍性大腸炎からの Colitic cancer 発症に関する研究
 - ① APOBEC ファミリーの解析: 潰瘍性大腸炎からの炎症発癌に、遺伝子編集酵素である AID が関与しているか否かについて、まず Colitic cancer の組織での AID 発現を検討し、遺伝子変異の存在と比較検討する。さらに大腸癌細胞を用いた in vitro 実験によって、サイトカインによる AID 発現実験、また AID 導入によって実際に遺伝子変異が生じるか否かについて検討する。
 - ② 炎症性サイトカインによる β カテニン核内集積についての検討: ヒト潰瘍性大腸炎、Colitic cancer 粘膜における β カ

テニンの変異を subcloning によって調べる。さらにβカテニンの染色をおこない腫瘍内および細胞内での集積パターンを検討し、炎症の程度と比較する。またNFκB, リン酸化STAT3の染色をおこない、その局在パターンとβカテニン局在パターンとを比較する。

4. 研究成果

(1) HP 感染胃炎からの胃発癌に関する研究

- ① HP 胃炎からの発癌に関連する SNP の網羅的解析：HP 感染胃癌患者、HP 感染非癌患者コントロールそれぞれ 100 名で 20 サイトカイン遺伝子の 256SNP について検討をおこなった。その結果欧米で明らかと成っている IL1β 遺伝子の SNP は胃癌との相関はなかった。一方、IL4 および IL10 遺伝子の二つに SNP で明らかな有意差が認められた。以上から HP 感染からの胃癌発症には、ホストの Th1/Th2 反応が重要であることが判明した。
 - ② マウス、モンゴリアンジャーベルの HP 感染で、胃粘膜の特に stem cell zone に reg 蛋白の発現が強く観察された。同時に IL6, IL11, IL22, IL17, IFNγ の強い発現が認められた。一方 in vitro の系で、IL6, IL22, IFNγ が regIα 蛋白の誘導を強く促進した。またこの際 IL6, IL22 は STAT3 を介して reg 蛋白の発現を誘導した。また IL6, IL22 は reg 蛋白遺伝子の STAT3 responsive site を介して、IFNγ は IFN responsive site を介して reg 遺伝子の発現を亢進させた。
 - ③ パイエル板欠損マウスでは、HP 感染によっても胃炎は発症しなかった。この際パイエル板における HP 特異的 T 細胞の産生は明らかに低下していた。さらに胃に homing するのに必要な CCR9 の発現が著明に低下していた。このようにパイエル板は、HP 特異的 T 細胞の産生、およびその胃への homing に必要なケモカイン受容体の発現に必須の役割を果たしており、その後の発癌にも重要であることが判明した。
 - ④ HP 感染胃粘膜では、遺伝子編集酵素の AID が強く発現していた。またその発現は除菌によって激減した。一方ヒト胃癌細胞株に HP を感染させたところ、AID を強く誘導し、同時に p53 など様々な遺伝子に変異が導入された。これに AID siRNA を投与したところ HP による遺伝子変異は明らかに抑制された。一方、HP による AID 発現は NFκB 依存性であった。
- (2) HP 感染胃炎からの胃 MALT リンパ腫および悪性リンパ腫発症に関する研究

- ① 胸腺摘出 MALT リンパ腫モデルにパイエル板欠損を導入したところ、MALT リンパ腫の発症は阻止された。一方本パイエル板欠損マウスに、正常の HP 感染マウス脾細胞を導入したところ、MALT リンパ腫の発症がみられた。以上から胃 MALT リンパ腫の発症には、パイエル板からの HP 特異的 T 細胞の存在が必須と考えられた。
- ② MALT リンパ腫から悪性化した症例の悪性化前後の検体から RNA を抽出して DNA アレイをおこなったところ、悪性リンパ腫で特異的に発現している遺伝子として Bcl6 遺伝子が同定された。また MALT リンパ腫と悪性リンパ腫の clonality を検索したところ、両者の clonality は全症例で異なることが明らかとなった。このことから、MALT リンパ腫が悪性化した場合、その悪性化細胞は、MALT リンパ腫の腫瘍なクローンからの悪性化ではないことが明らかとなった。
- (3) 潰瘍性大腸炎からの Colitic cancer 発症に関する研究
 - ① ヒト Colitic cancer の癌部、非癌部では、通常の大腸癌とはことなり、癌部、非癌部ともに、AID の強い発現が認められた。また p53 の変異が、癌部、非癌部で高率に認められた。またヒト大腸癌細胞の AID 発現は、TNFα、TGFβ、IL4、IL13 によって強く促進され、TNFα による AID 発現は、NFκB、IL4、IL13 による発現は STAT6 活性化によって刺激されていることが判明した。
 - ② ヒト潰瘍性大腸炎、Colitic cancer および非癌部粘膜ではβカテニンの変異は認められなかった。しかしながら癌部、非癌部ともにβカテニンが核内に集積しており、その集積の程度は、炎症の程度、特に NFκB の活性化、STAT3 のリン酸化と比例していた。このように潰瘍性大腸炎では、AID が発現し、早期に p53 に変異が導入されること、さらにβカテニンが炎症によって安定化し、核内に存在しう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 33 件)

【すべて査読有り。】

1. Takai A, Toyoshima T, Uemura M, Kitawaki Y, Marusawa H, Hiai H, Yamada S, Okazaki I, Honjo T, Chiba T, Kinoshita K: A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered

- by AID causing deleterious p53 mutations. *Oncogene* 28:469-478:2009.
2. Watanabe N, Kiriya K, Chiba T: Small intestine Peyer's patches are major induction sites of the *Helicobacter*-induced host immune responses. *Gastroenterology* 134:642-643:2008.
 3. Komori J, Marusawa H, Machimoto T, Endo Y, Kinoshita K, Kou T, Haga H, Ikai I, Uemoto S, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 47:888-896:2008.
 4. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Chiba T, Fujimori T: REG I α Protein Mediates an Anti-apoptotic Effect of STAT3 Signaling in Gastric Cancer Cells. *Carcinogenesis* 29:76-83:2008.
 5. Iwai A, Hijikata M, Hishiki T, Isono O, Chiba T, Shimotohno K: Coiled-coil domain containing 85B suppresses the β -catenin activity in a p53-dependent manner. *Oncogene* 27:1520-1526:2008
 6. Kido M, Watanabe N, Okazaki T, Akamatsu T, Saga K, Nishio A, Tanaka J, Honjo T, Chiba T: Fatal autoimmune hepatitis induced by concurrent loss of naturally arising regulatory T cells and PD-1-mediated signaling. *Gastroenterology* 135:1333-1343:2008.
 7. Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers. *Gastroenterology* 135:889-898:2008.
 8. Morisawa T, Marusawa H, Ueda Y, Iwai A, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T: Organ-specific profiles of genetic changes in cancers caused by activation-induced cytidine deaminase expression. *Int J Cancer* 123: 2735-40:2008.
 9. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N: Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1175-1181:2008.
 10. Vorobjova T, Watanabe T, Chiba T: *Helicobacter pylori* immunology and vaccine. *Helicobacter* 13(Suppl 1):18-22:2008.
 11. Nanakin A, Fukui H, Fujii S, Sekikawa A, Kanda N, Hisatsune H, Seno H, Konda Y, Fujimori T, Chiba T. Expression of the REG IV gene in ulcerative colitis. *Lab Invest* 87:304-314:2007.
 12. Sawabu T, Seno H, Kawashima T, Fukuda A, Uenoyama Y, Kawada M, Kanda N, Sekikawa A, Fukui H, Yanagita M, Yoshibayashi H, Satoh S, Sakai Y, Nakano T, Chiba T: Growth arrest-specific gene 6 and Axl signaling enhances gastric cancer cell survival via Akt pathway. *Mol Carcinogenesis* 46:155-164:2007.
 13. Kou T, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Okazaki IM, Ueda Y, Kodama Y, Haga H, Ikai I, Chiba T: Expression of activation-induced cytidine deaminase in human hepatocytes during hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 120:469-476:2007.
 14. Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, Okazaki K, Kido M, Saga K, Tanaka J, Akamatsu T, Ohashi S, Asada M, Fukui T, Chiba T, Essential role of Peyer's patches in the development of *Helicobacter*-induced gastritis. *Int Immunol* 19:435-446:2007.
 15. Komekado H, Yamamoto H, Chiba T, Kikuchi A: Glycosylation and palmitoylation of Wnt-3a are coupled to produce an active form of Wnt-3a. *Genes Cells* 12:521-534:2007.
 16. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T: *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med* 13:470-476:2007.
 17. Miyamoto S, Nakamura M, Yano K, Ishii G, Hasebe T, Endoh Y, Sangai T, Maeda H, Shi-Chuang Z, Chiba T, Ochiai A: Matrix metalloproteinase-7 triggers the matricrine action of insulin-like growth factor binding protein 2 in the extracellular matrix. *Cancer Sci* 98:685-691:2007.
 18. Chiba T, Aoi T: Strategies for improving outcomes for gastric cancer. (Editorials) *J*

- Gastroenterol Hepatol
22:965-967:2007.
19. Sakuma H, Nakamura T, Uemura N, Chiba T, Sugiyama T, Asaka M, Akamatsu T, Ueda R, Eimoto T, Goto H, Nakamura S, Inagaki H: Immunoglobulin VH gene analysis in primary gastric MALT lymphoma. *Modern Pathol* 20:460-466:2007.
 20. Endo Y, Marusawa H, Kinoshita K, Morisawa T, Sakurai T, Okazaki IM, Watashi K, Shimotono K, Honjo T, Chiba T: Expression of human activation-induced cytidine deaminase in human hepatocytes via NF- κ B signaling. *Oncogene* 26:5587-5595:2007.
 21. Seno H, Satoh K, Tsuji S, Shiratsuchi T, Harada Y, Hamajima N, Sugano K, Kawano S, Chiba T: Novel IL4 and IL1RN variations associated with non-cardia gastric cancer in Japan: Comprehensive analysis of 207 polymorphisms of 11 cytokines. *J Gastroenterol Hepatol* 22:729-737:2007.
 22. Aoki K, Aoki M, Sugai M, Harada N, Miyoshi H, Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematsu M, Seno H, Chiba T, Oshima M, Hsieh C-L, Taketo MM: Chromosomal instability by β -catenin/TCF trascription in APC or β -catenin mutant cells. *Oncogene* 26:3511-3520:2007.
 23. Fukui T, Nishio A, Okazaki K, Kasahara K, Saga K, Tanaka J, Uza N, Ueno S, Kido M, Ohashi S, Asada M, Nakase H, Watanabe N, Chiba T: Cross-Primed CD8(+) Cytotoxic T cells Induce Severe Helicobacter-associated Gastritis in the Absence of CD4(+) T cells. *Helicobacter* 12:486-497:2007.
 24. Fukui T, Nishio A, Okazaki K, Uza N, Ueno S, Kido M, Inoue S, Kitamura H, Kiriya K, Ohashi S, Asada M, Tamaki H, Matsuura M, Kawasaki K, Suzuki K, Uchida K, Fukui H, Nakase H, Watanabe N, Chiba T: Gastric mucosal hyperplasia via up-regulation of gastrin induced by persistent activation of gastric innate immunity in MHC class II-deficient mice. *Gut* 55:607-615:2006.
 25. Kanda N, Seno H, Kawada M, Sawabu T, Uenoyama T, Nakajima T, Konda Y, Fukui H, Takeuchi T, Chiba T: Involvement of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal hypertrophy in gastrin transgenic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290:G519-527:2006.
 26. Aoi T, Marusawa H, Sato T, Chiba T, Maruyama M: Risk of subsequent development of gastric cancer in patients with previous gastric epithelial neoplasia. *Gut* 55:588-589:2006.
 27. Uenoyama Y, Seno H, Fukuda A, Sekikawa A, Nanakin A, Sawabu T, Kawada M, Kanda N, Suzuki K, Yada N, Fukui H, Chiba T: Hypoxia induced by benign intestinal epithelial cells is associated with cyclooxygenase-2 expression in stromal cells through AP-1-dependent pathway. *Oncogene* 25:3277-3285:2006.
 28. Tanaka Y, Marusawa H, Seno H, Matsumoto Y, Ueda Y, Kodama Y, Endo Y, Yamauchi J, Matsumoto T, Takaori-Kondo A, Ikai I, Chiba T: Anti-viral protein APOBEC3G is induced by interferon-alpha stimulation in human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 341:314-319:2006.
 29. Matsumoto T, Marusawa H, Endo Y, Ueda Y, Matsumoto Y, Chiba T: Expression of APOBEC2 is transcriptionally regulated by NF- κ B in human hepatocytes. *FEBS Lett* 580:731-735:2006.
 30. Chiba T, Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K: Host factors are important in determining clinical outcomes of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol* 41:1-9:2006.
 31. Kawada M, Seno H, Uenoyama Y, Sawabu T, Kanda N, Fukui H, Shimahara Y, Chiba T: Signal transducers of transcription 3 activation is involved in nuclear accumulation of β -catenin in colorectal cancer. *Cancer Res* 66:2913-2917:2006.
 32. Iwano M, Watanabe N, Matsushima Y, Seno H, Oki K, Sakurai T, Inagaki H, Okazaki K, Chiba T: Rapid development of diffuse large B-cell lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* for gastric MALT lymphoma. *Am J Gastroenterol* 101(12):2878-2883:2006.

33. Takahashi M, Yoshimoto T, Shimoda M, Kono T, Koizumi M, Yazumi S, Shimada Y, Doi R, Chiba T, Kubo H: Loss of function of the candidate tumor suppressor proxl by RNA mutation in human cancer cells. Neoplasia. 8: 1003-10, 2006.

[学会発表] (計 11 件)

1. 千葉 勉、松本裕子、丸澤宏之: H. Pylori infection induces gene mutations in gastric epithelial cells via induction of AID. 第82回 日本細菌学会総会・シンポジウム, 名古屋, 2009. 3. 13.
2. 高井淳、丸澤宏之、日合弘、千葉 勉、木下和生: 遺伝子編集酵素AIDを用いた新しい肝発癌マウスモデルの作成. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008. 10. 28
3. T Chiba: Mechanism of H. pylori-induced Gene Mutation in Gastric Carcinogenesis. AACR Symposium Chemical and Biological Aspects of Inflammation and Cancer, Oahu Hawaii(USA), 2008. 10. 15.
4. Y Matsumoto, H Marusawa, Y Endo, T Chiba: Helicobacter pylori infection induces gene mutations in gastric epithelial cells via induction of activation-induced cytidine deaminase(AID). 8th International Workshop on Pathogenesis and Host Response in Helicobacter Infections. Helsinki (Denmark), 2008. 7. 4.
5. 千葉 勉: Helicobacter pylori感染によるAID発現を介した遺伝子変異生成からの胃発癌機構. 第12回腸内細菌学会・シンポジウム, 東京, 2008. 6. 12
6. 丸澤宏之、松本裕子、千葉 勉: Helicobacter pylori 感染によるAID発現を介したヒトゲノム異常生成の分子機構. 第94回日本消化器病学会総会, 福岡, 2008. 5. 10.
7. H Marusawa, Y Endo, T Chiba: The AID-transgenic mouse: a model for inflammation-associated carcinogenesis in digestive organs. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 横浜, 2007. 10. 3.
8. T Kou, H Marusawa, Y Endo, H Nakase, S Fujii, K Kinoshita, T Fujimori, T Honjo, T Chiba: Etopic expression of activation-induced cytidine deaminase in ulcerative colitis-associated colorectal cancers. Digestive Disease Week and

the 108th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute, Washington DC(USA), 2007. 5. 22

9. J Komori, H Marusawa, T Machimoto, Y Endo, K Kinoshita, T Kou, H Haga, I Ikai, S Uemoto, T Honjo, T Chiba: High expression of activation induced cytidine deaminase in human bile duct epithelium during cholangiocarcinogenesis. Digestive Disease Week and the 108th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute, Washington DC(USA), 2007. 5. 20
10. T Kou, H Marusawa, K Kinoshita, I-M Okazaki, Y Ueda, Y Kodama, Y Endo, H Haga, I Ikai, T Chiba: Aberrant Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase(AID) and Hepatocarcinogenesis. Digestive Disease Week and the 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute, Los Angeles(USA), 2006. 5. 22.
11. Y Tanaka, H Marusawa, Y Matsumoto, Y Ueda, Y Endo, A Takaori-Kondo, I Ikai, T Chiba: Anti-Hepatitis B Viral Protein Apobec3g Is Induced By IFN- α Stimulation in Human Hepatocytes. Digestive Disease Week and the 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute, Los Angeles(USA), 2006. 5. 22.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権] および [その他]
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉 勉 (CHIBA TSUTOMU)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 30188487

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

渡部 則彦 (WATANABE NORIHIKO)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 50419446