

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2009～2012

課題番号：21229009

研究課題名（和文）

炎症を背景とした消化器発癌過程におけるゲノム不安定性の生成機構の解明

研究課題名（英文）

Mechanism for genomic instability during inflammation-associated 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（和文）：多くの癌は炎症を背景に発症する。一方発癌には多数の遺伝子異常の蓄積が必要である。本研究では、通常 B 細胞のみに発現し、免疫グロブリンのクラススイッチや遺伝子変異を誘導して、その多様性獲得に必須の分子 AID (activation-induced cytidine deaminase) が、炎症によって組織に誘導され、その結果遺伝子変異を誘発することによって、炎症発癌に深く関与することを明らかとした。

研究成果の概要（英文）：Many cancers arise with the background of inflammation, and cancer development is associated with accumulation of various gene aberrations. Activation-induced cytidine deaminase (AID) is exclusively expressed in B lymphocytes and plays important roles in induction of class-switch recombination (CSR) and somatic hypermutation (SHM) of the immunoglobulin (Ig) genes, resulting in diversification of Ig genes in physiological condition. We found in this study that AID is ectopically expressed in epithelial cells during inflammation, and is involved in inflammation-associated cancer development by inducing various gene aberrations including gene mutations and deletions and duplications in epithelial cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	44,000,000	13,200,000	57,200,000
2010 年度	25,400,000	7,620,000	33,020,000
2011 年度	25,400,000	7,620,000	33,020,000
年度			
総計	94,800,000	28,440,000	123,240,000

研究分野：医歯薬学

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：上部消化管学、消化器発癌

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) H. pylori 感染による慢性胃炎からの発癌、HCV, HBV 感染による慢性肝炎からの発癌に代表されるように、特に消化器癌の発癌では、炎症が極めて重要な要因となっているが、炎症が発癌を促進させる機序については、十分分かっていない。
- (2) 癌には極めて多数の遺伝子異常（遺伝子変異、遺伝子欠失、重複など）が蓄積しており、そのうちのいくつかの遺伝子異常（driver mutation）は、癌の発症、

進展に重要な役割をはたしている。

- (3) 近年、炎症による発癌過程において、様々な遺伝子異常が蓄積していくことが判明してきた。
- (4) Activation induced cytidine deaminase (AID) は、通常 B リンパ球のみに発現しており、免疫グロブリン (Ig) 遺伝子のクラススイッチ (CS) 及び遺伝子変異 (SHM) を誘導することによって、Ig の多様性獲得に必須の役割を果たしている。私達の

以前の研究から、この AID が炎症によって、胃、大腸粘膜や肝細胞などの上皮細胞に異所性に発現し、炎症の場で様々な遺伝子変異を導入することを明らかにした。

- (5) こうした事実は、炎症によって異所性に発現する AID が、遺伝子変異の蓄積を介して、炎症発がんに関与する可能性を示唆している。

## 2. 研究の目的

- (1) 炎症を背景とした消化器癌の発症過程において、遺伝子変異や欠失、増幅、転座などのゲノム不安定性が生じる機序を明らかにする。
- (2) 炎症を背景として生じる、上記の遺伝子異常の発癌における意義について、AID に焦点をあてて明らかにする。

## 3. 研究の方法

- (1) 炎症からの消化器発癌における AID 関与の普遍性を明らかにする：

逆流性食道炎、バレット上皮粘膜、さらにバレット癌組織において AID が発現している事実を認めた。さらにヒト食道癌細胞株において、胆汁酸の投与が AID の発現を増強させることを明らかにし、からのバレット腺癌発症過程における AID の関与を検討し、消化器臓器の炎症発癌における AID 関与の普遍性を明らかにする。

- (2) 炎症からの消化器発癌における AID の関与を AID-ノックアウト (KO) マウスで証明する：

AID が炎症発癌に関与していることを確定的なものとするには、「AID-KO マウスでは炎症発癌が生じない」ことを証明する必要がある。そこで種々の炎症発癌モデルマウスに AID-KO を交配して、発癌がどのように影響されるかを検討する。

- (3) AID の標的遺伝子が各組織で異なる理由を明らかにする：

私達は AID の標的遺伝子が組織によって異なることを明らかにした。この理由を解明するため、AID-TG マウス、AID 導入細胞を用いて、各組織の AID 標的遺伝子を明らかにする。同時に癌関連遺伝子の転写及び翻訳レベルと AID による変異導入効率との関連を検討する。また免疫グロブリン遺伝子には AID 変異のコンセンサス配列があるため、癌関連遺伝子についてもコンセンサス配列と変異の関係を調べる。さらに AID 導入細胞、AID-TG マウスで見られた変異をヒト臨床検体の変異と比較して、AID が実際の変異にどの程度関与しているのかを明らかにする。

- (4) AID による遺伝子変異導入に対する修復

系の関与を解析する：

最近の遺伝子変異の網羅的解析から、癌では C/G to T/A 変異が最も多い事実が判明した。この観点からも AID が基本的に C/G to T/A 変異を誘導することは注目に値する。ただ私達の検討では AID は他の変異も導入する。この解離の原因としてミスマッチ修復酵素や error prone DNA ポリメラーゼなど修復系の関与が考えられる。そこで AID 導入細胞から遺伝子修復酵素 Msh2 や AID による変異を除去する酵素 UNG をノックダウンして、AID による変異導入がこれらの分子によっていかに修復されているのかをみて、AID による変異導入に対する修復系の関与を明らかにする。

- (5) AID の染色体不安定性への関与を検討する：

AID は B 細胞で遺伝子変異に加えてクラススイッチ (遺伝子組み換え) も誘導する。したがって AID は発癌過程で遺伝子変異のみならず二本鎖 DNA 切断にも関与している可能性がある。事実申請者らは AID が遺伝子コピー数の異常を生じさせることを認めた。そこで AID-TG マウスさらに AID 導入細胞の染色体の変化を CGH アレイによる網羅的解析によって明らかにする。

- (6) AID による遺伝子変異生成におけるメチル化の役割を解明する：

癌細胞では CpG アイランドのメチル化が見られる。一方 AID は CpG のシトシン (C) を標的とするが、非メチル化シトシンとメチル化シトシンでは AID による変異導入効率が異なる可能性がある。このように遺伝子変異とメチル化は密接に関連しているが、AID による変異生成にメチル化がどう関与しているかは不明である。そこでメチル化レベルと遺伝子変異の関連を臨床検体と AID-TG マウス組織で調べる。またメチル化酵素 KO 細胞を用いて変異生成におけるメチル化の役割を検討する。

- (7) 発癌母地としての組織幹細胞における AID の役割を明らかにする：

近年、各組織の幹細胞が癌細胞の起源となっている可能性が指摘されている。そこで幹細胞での AID の役割をみる目的で、各組織幹細胞に AID を発現させた TG マウスを作成し、発癌率を通常の AID-TG マウスや、分化細胞に AID を発現させたマウスと比較し、幹細胞での AID 発現の意義を検討する。

## 4. 研究成果

- (1) 炎症からの消化器発癌における AID 関与の普遍性を明らかにする：

**逆流性食道炎からのバレット発癌における AID の関与を明らかにした。**

GERD 粘膜、バレット粘膜、さらにバレッ

ト癌組織に、AID が異所性に発現している事実を認めた。さらにバレット癌患者の非癌部バレット食道のAID発現部位に、癌部に比肩しうる遺伝子変異の集積を認めた。一方通常の食道扁平上皮癌、その背景粘膜ではAID発現は認めなかった。またヒト食道上皮細胞を用いた *in vitro* 実験において、GERDの病態形成に重要であるデオキシコル酸によってNF $\kappa$ Bが活性化されAIDが発現誘導されること、さらにAID発現によって *CDKN2B/CDKN2A*, *p53* 遺伝子変異が誘導されることを認めた。以上よりGERD、バレット食道、バレット癌という食道炎症発癌過程においてもAIDが関与していることが判明した。これによって、消化器臓器における、ほぼすべての炎症発癌にAIDが普遍的に関与することが明らかとなった。

- (2) 炎症からの消化器発癌におけるAIDの関与をAID-ノックアウト (KO) マウスで証明する：

**AIDのノックアウトによってIL10-KOマウスでの大腸癌発症が著明に抑制された。**

IL10-KOマウスは、Colitic cancerの代表的なモデルであるが、私達は今回IL10-KOとAID-KOマウスを交配し、IL10-KOマウスの炎症発癌 (Colitic cancer) におけるAIDの役割を検討した。その結果、IL10-KOマウスでは炎症の最も強い盲腸粘膜で強いAID発現を認めた。さらにTNF $\alpha$ が大腸細胞株のAID発現を亢進させたことから、IL10-KOマウスに抗TNF $\alpha$ 抗体を投与したところ、炎症の改善とともに大腸粘膜のAID発現は著明に抑制された。またIL-10KOマウスでは6/22例で、AIDが強発現している盲腸に大腸癌が発症したのに対して、AID-KO + IL-10KOマウスでは1/23例しか発症しなかった。さらにIL10-KOマウスの大腸粘膜では*p53* 遺伝子などに高頻度に変異を認めたが、AID-KOマウスでは著明に抑制されていた。以上、AID-KOマウスを用いることによって炎症からの消化器発癌におけるAIDの関与が証明された。

- (3) AIDの標的遺伝子が各組織で異なる理由を明らかにする：

**AID-TGマウスの各消化器組織、ヒト消化器癌臨床検体、ヒト消化器細胞株へのAID導入実験で遺伝子変異の臓器特異性を明らかにしつつある。**

上記の検体を用いて主要な癌関連遺伝子をsubcloningし、その変異の頻度を検討してきた。その結果、*p53*,  *$\beta$ catenin*, *Pten*, *c-myc*, *k-ras*, *CDKN2B-CDKN2A*など、各消化器臓器においてAIDがターゲットとする遺伝子が異なる事実が判明した。その機序を明らかにするために、各種遺伝子発現量を検討したところ、発現量が多い遺伝

子ほど変異が生じやすい傾向を認めた。また臨床検体について次世代シーケンサーを用いた検討を開始したが、その結果*H. pylori*感染非癌部胃粘膜で発癌前の早期から*p53* 遺伝子に高頻度に変異が生じていることが判明した。以上、AIDのターゲット遺伝子が消化器各臓器で異なること、さらにその変異導入効率は基本的に遺伝子の転写に依存していることが明らかとなった。この研究は、異なる臓器の癌で、なぜ異なった癌関連遺伝子に変異が導入されるのか、その理由の一端を明らかにしたもので意義は大きい。

- (4) AIDによる遺伝子変異導入に対する修復系の関与を解析する：

**AIDによる遺伝子変異の多様性に修復遺伝子MSH2が関与している可能性が示唆された。**

AIDは基本的にC/G to T/A変異を導入する。申請者らのこれまでの検討でも、AIDによる変異はC/G to T/Aが最も多かった。しかしながらAIDによってその他の変異が生じることも判明した。この理由を明らかにするために、ヒト胃癌細胞株AGSにAIDを導入し、MSH2をsiRNAでノックダウンして、*p53* 変異のパターンを比較した。その結果MSH2のノックダウン細胞ではC/G to T/A変異以外の変異は激減した。以上より、遺伝子修復系はAIDによって生じる変異を正常に修復するとともに、一部はC/G to T/A以外の変異に変換している可能性が示唆された。現在AID-TG + MSH2-KOマウスを作成して、*in vivo*での検討を行いつつある。この結果は、修復遺伝子が修復のみならず、遺伝子変異の導入に積極的に関与している可能性を示すものとして重要である。

- (5) AIDの染色体不安定性への関与を検討する：

**炎症によるAID発現によって、欠失などの遺伝子異常が導入されることが明らかとなった。**

まず*in vitro*実験で、AIDを過剰発現することによって遺伝子不安定性が誘発されるか否かを、ヒト胃上皮細胞株を用いてCGH解析により検討した。その結果AID発現によって、様々な領域の欠失が誘導された。興味深いことにAIDによって再現性をもって欠失が生じる領域には*CDKN2B-CDKN2A* locusが含まれていた。このことはFISH法でも確認された。またAID-TGマウス、さらに*H. pylori*長期感染マウスでは胃粘膜の*Cdkn2b-Cdkn2a*領域のDNAコピー数が減少していたが、AID-KOマウスではコピー数の減少を認めなかったことから、*H. pylori*感染によるDNAコピー

数の減少はAID依存性であることがわかった。さらに臨床検体を用いた検討では、*H. pylori* 感染胃癌組織の約 1/3 で *CDKN2B-CDKN2A* 遺伝子コピー数が減少していた。またこれらの症例では、mRNA 発現量も低下していた。さらに興味深いことに *CDKN2B-CDKN2A* 領域には遺伝子変異も存在していた (論文 20)。以上より、*H. pylori* 感染により誘導されたAIDは、遺伝子変異とともに、欠失などの遺伝子不安定性をも誘発して発癌に関与すると考えられた。この結果は、遺伝子変異と、欠失などの遺伝子不安定性が共通の機序で生じる可能性を示した点で極めて重要である。

- (6) AIDによる遺伝子変異生成におけるメチル化の役割を解明する：

**現在 AID-TG マウスの組織、臨床検体を用いて bisulfate PCR-sequence 法にて解析中。**

発癌には、遺伝子変異など遺伝子不安定性の導入とメチル化などエピジェネティックな修飾の両方が重要である。一方AIDはメチル化、非メチル化シトシン両方に変異を導入できるが、どちらをより標的とするかは明らかではない。このメチル化状態とAIDによる変異導入の関係を明らかにするために、AID-TG マウス、臨床検体を用いて、bisulfate PCR-sequence にて遺伝子のメチル化を検討すると同時に、AIDによる変異導入率を検討してきた。しかしながら後述のように、多くの遺伝子領域に多様なメチル化変化が生じているために全体像の包括的理解が困難であった。このためメチル化の全体像をより詳細に検討するために次世代シーケンサーを用いて解析を開始した。

- (7) 発癌母地としての組織幹細胞におけるAIDの役割を明らかにする：

**肝未熟細胞にAIDを発現させることによって高頻度に肝発癌を認めたことから、発癌における組織幹細胞領域でのAID発現の重要性が示唆された。**

近年癌細胞は組織の幹細胞から発生する可能性が示唆されている。この点を明らかにするために、未熟肝細胞に発現している幹細胞マーカー分子の一つである TNAP に特異的にAIDを発現させた TNAP-AID マウスを作成したところ、通常の AID-TG マウスよりも特異的に、かつ高頻度に肝癌が発生した。また本マウスの肝癌では p53 遺伝子の変異が高頻度に生じていた。さらにその変異の多くは non synonymous 変異であり、かつヒトの遺伝子変異の hot spot と類似した部位に多くの変異が導入されていた。一方アルブミン遺伝子特異的にAIDを発現させても肝発癌は生じなかった。

以上の成績は、発癌における組織幹細胞の重要性とともに、AID が幹細胞領域に発現することが、発癌に重要である可能性を示している。

## 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 26 件)

- (1) Kanda K, Komekado H, Sawabu T, Ishizu S, Nakanishi U, Nakatsuji M, Akitake-Kawano R, Ohono M, Hiraoka Y, Kawada M, Kawada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kunichika M, Kimura T, Seno H, Nishi E, Chiba T: Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signaling via enhanced ectodomain shedding of TNF  $\alpha$ . *EMBO Mol Med* 4:396-411:2012. 査読有 doi: 10.1002/emmm.201200216
- (2) 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. 査読有 doi: 10.1002/ijc.26114
- (3) Ueo T, Imayoshi T, Kobayashi T, Ohtsuka T, Seno H, Nakae H, Chiba T, Kageyama R: The role of Hes genes in intestinal development, homeostasis and tumor formation. *Development* 139:1071-1082:2012. 査読有 doi: 10.1242/dev.069070
- (4) Takai A, Marusawa H, Minaki Y, Watanabe T, Nakase H, Kinoshita K, Tsujimoto G, Chiba T. Targeting activation-induced cytidine deaminase prevents colon cancer development despite persistent colonic inflammation. *Oncogene* 31:1733-1742:2012. 査読有 doi:10.1038/onc.2011.352
- (5) Kawada M, Seno H, Kanda K, Nakanishi Y, Akitake R, Komekado H, Kawada K, Sakai Y, Mizoguchi E, Chiba T: Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene* 31:3111-3123:2012. 査読有 doi: 10.1038/onc.2011.498
- (6) Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, Arai H, Strober W, Chiba T: Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity* 37:326-338:2012. 査読有 doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.024.
- (7) Chiba T, Marusawa H, Ushijima T: Inflammation-associated cancer development in digestive organs: Mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation-. (Review Article) *Gastroenterology* 143:550-563:

2012. 査読有  
doi:/10.1053/j.gastro.2012.07.009
- (8) Marusawa H, Endo Y, Takai A, Chiba T: Molecular mechanism of colitis-associated colorectal carcinogenesis. *Inflamm Regeneration* 32:67-71:2012. 査読有 <http://dx.doi.org/10.2492/inflammregen.32.067>
- (9) Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Tanaka J, Watanabe T, Tanaka Y, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N. Dysregulated generation of follicular helper T cells in the spleen triggers fatal autoimmune hepatitis in mice. *Gastroenterology* 140:1322-1333:2011. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.002>
- (10) Shio S, Kodama Y, Ida H, Shiokawa M, Kitamura K, Hatano E, Uemoto S, Chiba T. Loss of RUNX3 expression by histone deacetylation is associated with biliary tract carcinogenesis. *Cancer Sci* 102:776-783:2011. 査読有 doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01848.x
- (11) Takai A, Marusawa H, Chiba T: Acquisition of genetic aberrations by activation-induced cytidine deaminase (AID) during inflammation-associated carcinogenesis. *Cancers* 3:2750-2766:2011. 査読有 doi:10.3390/cancers3022750
- (12) Watanabe T, Asano N, Kitani A, Fuss IJ, Chiba T, Strober W: Activation of type I IFN signaling by NOD1 mediates mucosal host defense against *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes* 2:61-65:2011. 査読有 [dx.doi.org/10.4161/gmic.2.1.15162](http://dx.doi.org/10.4161/gmic.2.1.15162)
- (13) Kido M, Watanabe N, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Azuma T, Chiba T. Dual roles of CagA protein in *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in mice. *Biophys Biochem Res Commun* 412:266-272:2011. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.07.081>
- (14) 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. 査読有 doi:10.1093/carcin/bgr194
- (15) Marusawa H, Takai A, Chiba T: Role of activation-induced cytidine deaminase in inflammation-associated cancer development. *Adv Immunol* 111:109-141:2011. 査読無 <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385991-4.00003-9>
- (16) Nakanishi Y, Nakatsuji M, Seno H, Ishizu S, Akitake-Kawano R, Kanda K, Ueo T, Komekado H, Kawada M, Minami M, Chiba T: COX2 inhibition alters the phenotype of tumor-associated macrophages from M2 to M1 in ApcMin/+ mouse polyps. *Carcinogenesis* 32:1333-1339:2011. 査読有 doi: 10.1093/carcin/bgr128.
- (17) Fukui H, Sekikawa A, Tanaka H, Fujimori Y, Katake Y, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Chiba T, Fujimori T: DMBT1 is a novel gene induced by IL-22 in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 17:1177-1188:2011. 査読有 doi: 10.1002/ibd.21473
- (18) Endo Y, Marusawa H, Chiba T: Involvement of activation-induced cytidine deaminase in the development of colitis-associated colorectal cancers. *J Gastroenterol* 46 (Suppl 1):6-10:2011. 査読有 doi: 10.1007/s00535-010-0326-1
- (19) Matsunaka T, Miyamoto S, Shitara K, Ochiai A, Chiba T: Ligand-specific antibodies to insulin-like growth factors suppress intestinal polyp formation in *apc +/-* mice. *Mol cancer Ther* 9:419-428:2010. 査読有 doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0524
- (20) Marusawa H, Chiba T: *Helicobacter pylori*-induced activation-induced cytidine deaminase expression and carcinogenesis. *Curr Opin Immunol* 22:442-447:2010. 査読無 doi: 10.1016/j.coi.2010.06.001.
- (21) Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, Gorelick PL, Tsuji Y, Matsumoto Y, Chiba T, Fuss IJ, Kitani A, Strober W: NOD1 contributes to mouse host defense against *Helicobacter pylori* via induction of type I IFN and activation of the ISGF3 signaling. *J Clin Invest* 120:1645-1662:2010. 査読有 doi: 10.1172/JCI39481.
- (22) Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N: *H. pylori* infection -The route from inflammation to cancer. In Sansonetti P, ed, *Infection Biology Handbook Series. Bacterial Virulence. Basic principles, models and global approaches.* Willey-Blackwell 2010:31-41. 査読無
- (23) 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. 査読有 doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.010.
- (24) 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. 査読有 doi:10.1038/onc.2008.415.
- (25) Ikeuchi K, Marusawa H, Fujiwara M, Matsumoto Y, Endo Y, Watanabe T, Iwai A,

Sakai Y, Takahashi R, Chiba T: Attenuation of proteolysis-mediated cyclin E regulation by alternatively spliced Parkin in human colorectal cancers. Int J Cancer 125:2029-2035: 2009. 査読有 doi:10.1002/ijc.24565

- (26) Yamagishi H, Fukui H, Sekikawa A, Kono T, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Hiraishi H, Chiba T, Fujimori T: Expression profile of REG family proteins, REG I $\alpha$  and REGIV in advanced gastric cancer: Comparison with mucinous phenotype and prognostic markers. Modern Pathol 22: 906-913:2009. 査読有 doi:10.1038/modpathol.2009.41

[学会発表] (計 11 件)

- (1) 千葉 勉, 丸澤宏之, 渡部則彦: H. pylori 感染による胃癌発癌機構. 第106回日本内科学会講演会・シンポジウム, 2009. 4. 10, 東京
- (2) Tsutomu Chiba: Mechanism for gastric cancer development by H. pylori infection. 6th International Conference of Gastroenterology, 2009. 7. 3, Shanghai.
- (3) Tsutomu Chiba: Role of AID in H. pylori-induced gastric cancer development. 2009 29th International Symposium on cancer Helicobacter pylori and Gastric Cancer, 2009. 7. 13, 札幌.
- (4) Tsutomu Chiba: A novel mechanism for inflammation - associated carcinogenesis - A role for activation-induced cytidine deaminase (AID) in mutation induction-. Scuola di dottorato in Scienze della Vita e della Salute Dottorato in Bioscienze, indirizzo Genomica, 2009. 7. 21, Italy.
- (5) Tsutomu Chiba: Activation-induced cytidine deaminase (AID) plays an important role in induction of gene mutations and genomic instability during inflammation-associated carcinogenesis. The 25th Radiation biology center international symposium Genomic instability: Mechanism and diseases: session, 2009. 12. 1, 京都.
- (6) Tsutomu Chiba: Gastric Cancer Development by Helicobacter pylori Infection - Important Roles of Activation-induced Cytidine Deaminase (AID) in induction of Gene Mutations and Genomics Instability during Inflammation-associated Carcinogenesis. Singapore Gastric Cancer Consortium 3rd Annual Scientific Meeting, 2010. 7. 15, Singapore.
- (7) Atsushi Takai, Hiroyuki Marusawa,

Tsutomu Chiba: The role of somatic mutations accumulated in hepatic stem/ progenitor cells in the development of hepatocellular carcinoma. The 1st JSGE International Topic Conference, 2010. 9. 25, 鎌倉.

- (8) Tomohiro Watanabe, Tsutomu Chiba: Activation of toll-like receptors and NOD-like receptors provides a mechanism for enhanced IgG4 receptors in autoimmune. 15th International Congress of Mucosa Immunology, 2011. 7. 8, Paris, France.
- (9) Tsutomu Chiba: Mechanism for induction of genetic aberration by Helicobacter pylori. XXIVth International workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer • symposium, 2011. 9. 13, Dublin, Ireland
- (10) 丸澤宏之: 慢性炎症により誘導されるゲノム異常からの肝癌発生機構. 第70回日本癌学会学術総会・International sessions, 2011. 10. 4, 名古屋.
- (11) Tsutomu Chiba: Roles of AID in H. pylori-induced gastric carcinogenesis Frontiers in Cancer Science 2011, 2011. 11. 3, Singapore.

## 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

木下 芳一 (KINOSHITA YOSHIKAZU)  
島根大学・医学部・教授  
研究者番号: 30243306

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

渡邊 智裕 (WATANABE TOMOHIRO)  
京都大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 40444468

上田 佳秀 (UEDA YOSHIHIDE)  
京都大学・医学研究科・講師  
研究者番号: 90378662

### (3) 連携研究者

該当なし