

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	遺伝子改編酵素群AID/APOBECがつくるB型肝炎慢性化と発癌の機序
研究機関・部局・職名	金沢大学・医学系・教授
氏名	村松 正道

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	69,000,000	69,000,000	0	69,000,000	69,000,000	0	0
間接経費	20,700,000	20,700,000	0	20,700,000	20,700,000	0	0
合計	89,700,000	89,700,000	0	89,700,000	89,700,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,348,880	21,912,822	13,884,821	12,351,066	49,497,589
旅費	0	420,660	134,360	661,690	1,216,710
謝金・人件費等	0	3,937,384	5,692,913	5,159,713	14,790,010
その他	182,700	777,356	1,271,323	1,264,312	3,495,691
直接経費計	1,531,580	27,048,222	20,983,417	19,436,781	69,000,000
間接経費計	0	1,463,524	5,558,160	13,678,316	20,700,000
合計	1,531,580	28,511,746	26,541,577	33,115,097	89,700,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
インキュベーターシェーカー	和研薬 E24 M1352-0001	1	651,525	651,525	2011/4/11	金沢大学
リアルタイムPCRシステム	アジレント・テクノロジー Mx3000P 1台、解析用パソコン(HP6550b) 1台、MxProリアルタイムPCR解析ソフト1個含む	1	2,646,000	2,646,000	2011/5/30	金沢大学
BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit	Applied Biosystem 4337456 1000反応	1	934,605	934,605	2011/7/26	金沢大学
吸光蛍光発光マイクロプレートリーダー	DSファーマバイオメディカル社 パワースキャン HT(BT-SIAFRT)、超微量サンプル測定プレート(BT-TAKE3)、ノートPC(CA-006)	1	2,992,500	2,992,500	2011/8/4	金沢大学
Tail イメージベースサイトメーター	ライフテクノロジーズジャパン T10796	1	1,398,600	1,398,600	2011/8/29	金沢大学
マイスターサイクラープロバンドルセット	エッペンドルフ 95559 6321000.353	1	859,950	859,950	2011/10/3	金沢大学

様式20

Bioruptor UCD-300型 高性能消音箱付	東湘電機(株) 製 UCD300	1	1,233,225	1,233,225	2012/6/5	金沢大学
BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit	Applied Biosystem 4337456 1000反応	1	942,480	942,480	2012/10/4	金沢大学
オートクレープ	(株)トミー精工 LSX-500	1	546,000	546,000	2012/11/8	金沢大学
BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit	Applied Biosystems 4337456 1000反応	1	936,600	936,600	2014/1/15	金沢大学

5. 研究成果の概要

APOBECファミリーは、DNAの配列を変える事で抗ウイルス効果を示す酵素群である。一方、免疫系が、肝癌や子宮頸癌を誘発するウイルスであるB型肝炎ウイルスやパピローマウイルスをどう排除するか、あるいはこれらウイルスがどのように発癌を起こすかは未解明である。本研究ではB型肝炎ウイルスやパピローマウイルスに関わる病態にAPOBECが関与するかを調べた。今回の研究では、APOBECがB型肝炎ウイルスの有効な抗ウイルス活性をもつこと、パピローマウイルスについては少なくともAPOBECが作用できることを明らかにした。本研究はこれらウイルスのつくる病態を理解する上で重要な基礎的事実を明らかにした。

課題番号	LS051
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	遺伝子改変酵素群 AID/APOBEC がつくるB型肝炎慢性化と発癌の機序
	Mechanism of virus induced carcinogenesis by APOBECs
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	金沢大学・医学系・教授
	Kanazawa University, Faculty of Medicine, Professor
氏名 (下段英語表記)	村松 正道
	Masamichi Muramatsu

研究成果の概要

(和文):

APOBEC ファミリーは、DNA の配列を変える事で抗ウイルス効果を示す酵素群である。一方、B型肝炎ウイルスやパピローマウイルスは、肝癌や子宮頸癌を起こすウイルスであるが、どのように癌が生じるか、また免疫系が、これらウイルスをどう対処しているかは、未解明である。本研究では B型肝炎ウイルスやパピローマウイルスに関わる病態に APOBEC が関与するかを調べた。本研究では、APOBEC が B型肝炎ウイルス増殖を抑制すること、パピローマウイルスについては少なくとも APOBEC が作用していることを明らかにした。本研究はこれらウイルスのつくる病態を理解する上で重要な基礎的事実を明らかにした。

(英文):

APOBEC family is a group of enzymes that alter DNA sequences. Recently, APOBEC3 was reported to restrict the replication of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) by accumulating mutations in viral DNA. Other viruses, such as human hepatitis B virus (HBV) and papillomavirus (HPV), are famous for inducing liver and cervical cancers, respectively. However, it is unclear how the immune system eliminates these viruses and how these viruses initiate tumorigenesis. This study aims to elucidate the potential involvement of APOBEC proteins in the pathophysiology of HBV and HPV. This study demonstrated that APOBEC proteins restrict the replication of HBV by

accumulating vigorous mutations in viral DNA. In particular, reduction in the amount of nuclear HBV DNA by APOBEC proteins is a novel finding. In addition, this study reveals that APOBEC proteins have the potential to target HPV16 viral DNA. Our results may contribute to a better understanding of the pathophysiology of HBV and HPV infections.

1. 執行金額 89,700,000 円
 (うち、直接経費 69,000,000 円、 間接経費 20,700,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

本研究計画を開始する以前に、研究代表者は、Activation-induced cytidine deaminase (AID)と名付けた遺伝子を発見しその機能解析をおこなってきた。その結果以下の事が分かった。AID は、DNA/RNA 上の C を U に変換する遺伝情報改編活性があり、この活性により抗体遺伝子に、DNA 切断を作り、体細胞高頻度変異とクラススイッチ組換えを誘導する。AID のゲノム遺伝子切断活性は、発ガンにも関与する。その後、別グループの研究より AID は 11 種のデアミナーゼから構成する APOBEC ファミリーの一員であり、同じファミリーメンバーの APOBEC3 は、HIV ウイルスのゲノムに高頻度変異を導入する事が明らかとなった。一方、我々も APOBEC ファミリーが B 型肝炎ウイルス (HBV) に高頻度変異導入するという予備的知見を得たので、以下のような作業仮説を立てて、本研究を開始する事になった。

作業仮説: 肝細胞に HBV が感染すると感染細胞に APOBECs が発現誘導され、ウイルスゲノム DNA に高頻度変異される。APOBEC 発現が充分上昇した肝細胞では高頻度変異はウイルスの複製抑制に充分有効でウイルスは排除される。しかし APOBEC 発現が弱い場合は、ウイルスは変異を持ったまま複製を維持し、薬剤耐性株や強発癌誘導型株が作られる余地ができる。これらの変異体はおそらく免疫系や治療行為をかいくぐり慢性肝炎の悪循環形成を助けるのであろう。一方、高頻度変異を持つ DNA は塩基除去修復系により切断され、HBV 遺伝子断片の一部は肝細胞のゲノムに組込まれゲノム不安定性を誘導すると想定している。また C to U 変換活性の bystander 効果で p53 などのゲノム遺伝子に変異が起こりゲノム不安定化に繋がる。これらが重複して起こった肝細胞はトランスフォームし発癌に至る。

本研究では目標をより明確にするため、APOBEC について5つの疑問を設定し、それに答えをだす事で上記の作業仮説を検証する。

- (1), ウイルス排除に役立っているのか？
- (2), 治療抵抗性の変異体や発癌誘発性変異体を作り出しているのか？
- (3), ウイルスゲノム組込みを媒介するのか？
- (4), 肝細胞のゲノム遺伝子例えば p53 遺伝子の変異率をあげるのか？

(5)発癌率をあげるのか？

ヒアリング時に HBV と同様に重要なガンウイルスであるパピローマウイルス(HPV)も研究に取り込むべきであるという指摘をうけ HPV 発ガンも研究対象とした。

4. 研究計画・方法

HBV と HPV に対する APOBECs の抗ウイルス活性と off-target 活性を、3相の解析系(条件を任意に設定できる培養細胞系、個体レベルの解析系:マウスモデル、患者病態を反映する臨床検体解析)で評価する。培養細胞系とマウスモデルでは、HPV16 や HBV が複製している細胞やマウス個体をウイルス学的あるいは分子生物学的に作りだす。この際、候補 APOBECs の活性(発現)の有り無しの条件を作り出し、ウイルス複製と off-target 活性を定量する。APOBECs 発現がウイルス量と逆相関すれば抗ウイルス活性があると判断する。また APOBECs 発現がゲノム挿入や宿主ゲノム変異や DNA 損傷応答反応を促進すれば off-target 効果があると判断する。3相で得られた結果を総合判断し HPV/HBV の感染急性期や慢性期における APOBECs の抗ウイルス活性と off-target 活性を決め、作業仮説の妥当性を導く。

- (1)主にウイルス複製が起こっている培養細胞系を用いて、APOBEC の発現があるときと無い時の条件を分子生物学的に作り、ウイルス産物、高頻度変異を定量する。
- (2) APOBEC の発現がある細胞から得られたウイルス DNA の配列を解析し薬剤耐性変異の有無を検出する。さらに他の変異がどの程度随伴するかみる。他の変異がさほど見られない場合は、そのウイルス DNA を次の細胞に導入し、実際抗 HBV 剤存在下で複製できるかを検討する。
- (3)ウイルス DNA に起こる DNA 切断を DNA 切断マーカである gH2AX で検討する。また組み込まれたウイルス DNA をサザンブロットで検出する。また挿入 DNA 特異的 PCR をセットアップできれば、評価系として用いたい。
- (4)特定の遺伝子座のシーケンスを行う。
- (5)進行度の違う各種ガンサンプルと正常サンプルを比較し APOBEC の発現との相関をみる。マウスの系で肝細胞異形成を組織で検討する。

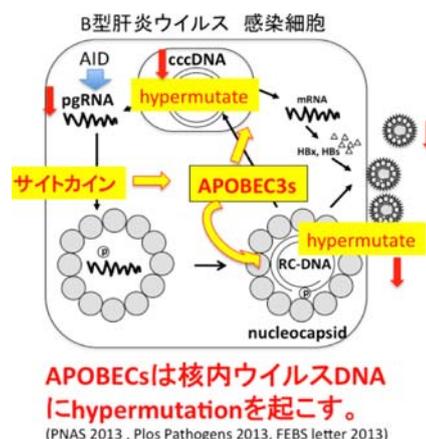
5. 研究成果・波及効果

- (1)APOBEC タンパクは HBV や HPV に対して抗ウイルス活性があるのか？

HBV においては血中ウイルス DNA 量が、慢性 HBV 感染症が肝硬変や肝臓癌に進展するためのリスクファクターである事が統計的に分かっている。従って APOBEC が HBV に抗ウイルス活性を示しウイルス量を低下させるかどうかを見極める事は、HBV 感染病態を理解する上でも重要である。そこでヒト肝臓由来培養細胞で HBV が複製されるようにした実験系を用いて、抗ウイルス活性が知られているインターフェロンをその細胞に投与し

APOBEC の発現を誘導させた。その結果インターフェロンによりウイルスゲノムには高頻度変異が蓄積されウイルス複製が低下している事が判明した。RNA 干渉法にて種々の APOBEC タンパクが発現できないように条件を設定して解析したところ、APOBEC がインターフェロン投与時に高頻度変異を蓄積する責任酵素であることを突き止めた。次に APOBEC を細胞に人工的に発現させてやると HBV のウイルス量が低下する事がわかった。これらの事より APOBEC は、ウイルス感染病態で分泌されるインターフェロンが感染性細胞に作用すると発現誘導される自然免疫効果分子であり、実際、HBV ウイルスの DNA に作用してウイルスの複製を阻害する事を明らかにした。現在実用化されている抗 HBV ウイルス剤は唯一、逆転写阻害剤しかなく、これは HBV 治療に欠かせない治療薬である。この治療薬は主に HBV ウイルスの細胞質型 DNA の合成を阻害するが、一方、核型ウイルス DNA には無力で、この逆転写阻害剤は、内服を中止するとウイルスは核型ウイルス DNA から再びウイルス産生を開始するという弱点がある。これまで核型ウイルス DNA に作用する薬剤や免疫効果分子はほとんど研究されてこなかった。そこで APOBEC の作用点を詳細に解析したところ、APOBEC はウイルスの逆転写直後に形成される細胞質型ウイルス DNA のみならず核型ウイルス DNA にも高頻度変異を導入している事がわかった。さらには APOBEC が核型ウイルス DNA に作った高頻度変異の一部は、我々自身も持つ遺伝子修復酵素によりキャンセルされており、ウイルスが我々が生来もつ修復システムを逆利用している事が判明した。これらの新たに分かった知見は、HBV 感染症の病態の理解を進めた研究であり、また APOBEC がこれまで手つかずだった HBV 核型ウイルス DNA に対する抗ウイルス活性を示すという新知見をみだし、新たな治療法を考案する上で貴重な事実を明らかにするものである。また APOBEC ファミリーの中でも RNA への活性が注目されている AID について、HBV の RNA への作用を検討したところ、AID の RNA に対する変異活性(=RNA 編集活性)をみだしこれを論文報告した(これらの知見は記者発表した)。

(2) APOBEC がウイルスゲノムに変異を導入する事が明らかになったので、そのような変異に薬剤耐性変異が含まれるか検討した。APOBEC が導入したウイルス変異を解析した結果、薬剤耐性変異は多数検出したものの、そのようなウイルスクローンは同時に別のウイルス遺伝子領域にも多数の変異を持つ事が分かった。今回の比較的短期的 APOBEC の効果を検討する実験においては、APOBEC が薬剤耐性をつくる可能性は否定的となった。今後、より長期観察期間での実験結果が注目される。



(3) APOBEC はウイルス DNA の肝細胞ゲノムへの挿入を媒介するか？ ウイルス発ガンにおいてウイルス DNA が感染細胞のゲノムに挿入される事は、細胞のガン化を大きく進めると考えられており、特にパピローマウイルス(HPV)による子宮頸癌では、その機構の解析が望まれている。HPV ウイルス DNA を核内に保持する細胞を用いて APOBEC がこのウイルス DNA 挿入反応を進めるか検討した。ウイルスゲノム挿入が起こるには、ウイルス DNA の切断と感染細胞ゲノム DNA の切断とそれに続く切断 DNA の結合がおこなねばならない。今回の研究では APOBEC は高頻度変異をウイルス DNA に作る事がわかりさらには、それが DNA 切断を媒介する機構である除去修復依存性である事を解明した。この事は APOBEC が HPV ウイルス DNA に DNA 切断を入れる活性がある事を示す。しかし DNA 挿入自体をサザンブロットで測定したが、APOBEC がウイルス DNA 挿入を媒介するという証拠は得られなかった。今回挿入反応を検証する方法は、感度が低く、今後よりよい検出方法が開発できれば、この仮説は証明できる余地はある。しかし本研究は HPV ウイルス DNA 挿入現象に解明に果敢に挑戦し、世界で始めて挿入反応の部分反応である DNA 切断を APOBEC が作る可能性を提示した意義深い研究である。挿入反応の理解が進めば HPV 発ガン予防剤の開発につながる可能性が有るだけに、今回得た知見は HPV 発ガンにおける新たな可能性を提示した。

(4) APOBEC 活性とゲノム遺伝子変異導入について。 HPV16 誘発性子宮頸癌培養細胞モデルで、APOBEC の活性のある時と無い時で、発ガンとの相関が指摘されている P53 と c-Myc 遺伝子の変異蓄積を検討した。AID/APOBEC の発現やウイルス DNA の高頻度突然変異の有無など相関せず、c-Myc と P53 の高頻度変異は検出しなかった。ウイルス DNA の高頻度変異とは裏腹に感染細胞のゲノム DNA は比較的 APOBEC の活性から守られている事を示唆する結果となった。

(5) AID/APOBEC の発癌率との相関。上咽頭癌サンプルを臨床区分にわけ、AID 抗体で免疫染色し、AID の発現と臨床区分との相関を検討した。その結果 AID の発現が、癌の悪性度と相関し、AID が診断マーカーになりうる事がわかった。また HPV16 陽性の子宮頸癌前癌病変(CIN1)サンプルの DNA を調べて結果、HPV16 に APOBEC の活性の履歴である高頻度変異を検出した。

APOBEC がモデル実験のみならず、実際の感染病態でも HPV ウイルス DNA に作用していることを明らかにした。(3)のウイルス DNA 挿入の欄でも記載したが、APOBEC の作る高頻度変異は DNA 切断を誘発する可能性があるため、CIN1 での検体でウイルス DNA の高頻度変異の蓄積は、少なくともウイルス DNA 挿入反応の一部を APOBEC が媒介している事を示唆した。これらの研究は HPV 誘発発ガンに APOBEC が関与する事を示唆しており意義深いと考える。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 10 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 9 件</p> <p>Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cancer stem/progenitor-like cells in nasopharyngeal epithelial cell lines. Kondo Satoru, Wakisaka N, Muramatsu M, Zen Y, Endo K, Murono S, Sugimoto H, Yamaoka S, Pagano JS, Yoshizaki T Journal of Virology. 2011 Nov;85(21):11255-64. Epub 2011 Aug 17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849440</p> <p>RNA editing of hepatitis B virus transcripts by activation-induced cytidine deaminase Liang Guoxin, Kitamura K, Wang Z, Liu G, Chowdhury S, Fu W, Koura M, Wakae K, Honjo T, Muramatsu M Proceeding of the National Academy of Sciences U S A. 2013 Feb 5;110(6):2246-51.</p> <p>Role of Activation-induced Cytidine Deaminase in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma Yosuke Nakanishi, Satoru Kondo, Naohiro Wakisaka, Akira Tsuji, Kazuhira Endo, Shigeyuki Murono, Makoto Ito, Kouichi Kitamura, Masamichi Muramatsu, Tomokazu Yoshizaki PLOS ONE, 2013, Apr 25;8(4):e62066</p> <p>Uracil DNA Glycosylase Counteracts APOBEC3G-Induced Hypermutation of Hepatitis B Viral Genomes: Excision Repair of Covalently Closed Circular DNA Kouichi Kitamura, Zhe Wang, Sajeda Chowdhury, Miyuki Simazu, Miki Koura, Masamichi Muramatsu PLOS Pathogens 2013, May 9(5):e1003361</p> <p>IgG and IgE collaboratively accelerate expulsion of <i>Strongyloides venezuelensis</i> in a primary infection Makoto Matsumoto, Yuki Sasaki, Koubun Yasuda, Toshiyuki Takai, Masamichi Muramatsu, Tomohiro Yoshimoto, Kenji Nakanishi Infection and Immunity 2013,2013 Jul;81(7):2518-27</p> <p>Concerted action of Activation-induced cytidine deaminase and uracil-DNA glycosylase reduce covalently closed circular DNA of duck hepatitis B virus Sajeda Chowdhury, Kouichi Kitamura, Miyuki Simadu, Miki Koura, Masamichi Muramatsu FEBS letter 2013, Sep 17;587(18):3148-52</p> <p>Interleukin-1 and tumor necrosis factor-α trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID Koichi Watashi, Guoxin Liang, Masashi Iwamoto, Hiroyuki Marusawa, Nanako Uchida, Takuji Daito, Hirofumi Ohashi, Kouichi Kitamura, Masamichi Muramatsu, Tomoko Kiyohara, Ryosuke Suzuki, Jisu Li, Shuping Tong, Yasuhito Tanaka, Kazumoto Murata, Hideki Aizaki, Takaji Wakita The Journal of Biological Chemistry 2013, Nov 1;288(44):31715-27.</p> <p>Low affinity IgM antibodies lacking somatic hypermutations are produced in the secondary response of C57BL/6 mice to(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl hapten Akikazu Murakami, Hayato Moriyama, Mina Osako-Kabasawa, Kanako Endo, Miyuki Nishimura, Keiko Udaka, Masamichi Muramatsu, Tasuku Honjo, Takachika Azuma, and Takeyuki Shimizu International Immunology 2013 Nov 27; 26(4):195-208</p> <p>APOBEC3 deaminases induce hypermutation in human papillomavirus type 16 DNA upon Interferon-β stimulation</p>
------------------------	---

	<p>Zhe Wang, Koucho Wakae, Kouichi Kitamura, Satoru Aoyama, Guangyan Liu, Miki Koura, Ahasan Md Monjurul, Iwao Kukimoto, and Masamichi Muramatsu Journal of Virology 2014 Jan;88(2):1308-17</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <p>Zhe Wang, Kouichi Kitamura, Miki Koura, Satoru Kondo, Tomokazu Yoshizaki, and Masamichi Muramatsu APOBEC3 deaminates the E2 gene of human papillomavirus-16 The Waksman Foundation of Japan Inc. Report of researches in 2010</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 45 件</p>	<p>専門家向け 計 39 件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム/金沢国際がん生物学シンポジウム、喜多村晃一、「Uracil Excision Repair Pathway in APOBEC3G-edited Hepatitis B virus Genome」、金沢市、2011.5.25-26、日本分子生物学会/金沢大学 ・IUMS2011, XV International Congress of Virology/第 59 回日本ウイルス学会学術集会合同開催、喜多村晃一、「Contribution of Uracil DNA Glycosylase to anti-Hepatitis B virus effect of APOBEC3G」、札幌市、2011.9.11-16、International Union of Microbiological Societies/日本ウイルス学会 ・第 40 回日本免疫学会学術集会、喜多村晃一、「Base Excision Repair Pathway in Hypermutated Hepatitis B virus Genome 高頻度突然変異を受けた B 型肝炎ウイルスゲノムにおける塩基除去修復機構」、千葉市、2011.11.27-29、日本免疫学会 ・日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム/金沢国際がん生物学シンポジウム、Guoxin Liang、「AID suppresses hepatitis B virus replication and induces hypermutation in virus genome」、金沢市、2011.5.25-26、日本分子生物学会/金沢大学 ・日本生化学会北陸支部大会、Guoxin Liang、「AID suppresses hepatitis B virus replication and induces hypermutation in virus genome」、金沢市、2011.5.28-29、日本生化学会北陸支部/金沢大学 ・IUMS2011, XV International Congress of Virology/第 59 回日本ウイルス学会学術集会合同開催、Guoxin Liang、「AID suppresses hepatitis B virus replication and induces hypermutation in virus genome」、札幌市、2011.9.11-16、International Union of Microbiological Societies/日本ウイルス学会 ・第 40 回日本免疫学会学術集会、Guoxin Liang、「AID suppresses hepatitis B virus replication and induces hypermutation in virus genome」、千葉市、2011.11.27-29、日本免疫学会 ・日本分子生物学会第 11 回春季シンポジウム/金沢国際がん生物学シンポジウム、Zhe Wang、「APOBEC3 deaminates E2 gene of human papillomavirus 16」、金沢市、2011.5.25-26、日本分子生物学会/金沢大学 ・金沢大学脳医科学専攻シンポジウム、Zhe Wang、「Deamination of human papillomavirus 16 E2 gene by APOBEC3 proteins」、金沢市、2011.1.30、金沢大学 ・金沢大学脳医科学専攻シンポジウム、Guangyan Liu、「AID suppresses HBV replication and induces hypermutation in virus genome」、金沢市、2011.1.30、金沢大学

<p>・The 4th Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science, Masamichi Muramatsu oral : invited 「AID/APOBEC DNA deaminases hypermutate viral genomes of papillomavirus-16 (HPV16) and hepatitis B virus (HBV)」, Kanazawa, 2012.11.7, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University</p> <p>・International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, 喜多村晃一, 「Uracil-DNA Glycosylase (UNG) Counteracts the Hepadnavirus Hypermutation and Restriction Induced by APOBEC3G」, Oxford, England, 2012.9.22-25, Hepatitis B Foundation</p> <p>・The 4th Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science, 喜多村晃一, 「Uracil-DNA Glycosylase (UNG) Counteracts the Hepadnavirus Hypermutation and Restriction Induced by APOBEC3G」, 金沢市, 2012.11.7, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University</p> <p>・第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 喜多村晃一, 「塩基除去修復機構は APOBEC3G が引き起こす B 型肝炎ウイルス変異を修復しウイルス複製に寄与する」, 大阪市, 2012.11.13-15, 日本ウイルス学会</p> <p>・第 35 回日本分子生物学会年会, 喜多村晃一, 「塩基除去修復機構は APOBEC3G が引き起こす B 型肝炎ウイルスゲノム高頻度変異を修復する」, 福岡市, 2012.12.11-14, 日本分子生物学会</p> <p>・The 4th Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science, Satoru Aoyama, a 「APOBEC proteins introduce hypermutation in Human papillomavirus 16(HPV-16) viral DNA triggered by IFN stimulation」, 金沢市, 2012.11.7, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University</p> <p>・日本生化学会北陸支部第 30 回記念大会, Zhe Wang, 「Hypermuatation of human papillomavirus 16 viral DNA by APOBEC3 proteins」, 金沢市, 2012.5.26, 日本生化学会北陸支部</p> <p>・第 60 回日本ウイルス学会学術集会, Zhe Wang, 「Hypermuatation of human papillomavirus 16 viral DNA by APOBEC3 proteins」, 大阪, 2012.11.13-15, 日本ウイルス学会</p> <p>・The 4th Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science, Zhe Wang, 「Hypermuatation of human papillomavirus 16 viral DNA by APOBEC3 proteins」, 金沢市, 2012.11.7, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University</p> <p>・第 3 回発がんスパイラル国際シンポジウム & 金沢国際がん生物学シンポジウム, Zhe Wang, 「Hypermuatation of human papillomavirus 16 viral DNA by APOBEC3 proteins」, 金沢市, 2013.1.24-25, 金沢大学がん進展制御研究所</p> <p>・The 4th Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science, Sajeda Chowdhury, 「Activation- induced cytidine deaminase and base excision pathway induced hepadnavirus cccDNA degradation」, 金沢市, 2012.11.7, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University</p> <p>・第 41 回日本免疫学会学術集会, Guoxin Liang,</p>

	<p>「RNA editing of hepatitis B virus transcripts by activation-induced cytidine deaminase」, 神戸市, 2012.12.6, 日本免疫学会</p> <p>・The 4th Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science, Guoxin Liang, 「RNA editing of hepatitis B virus transcripts by activation-induced cytidine deaminase」, 金沢市, 2012.11.7, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University</p> <p>・DNA Tumour Virus Meeting, Masamichi Muramatsu, 「APOBEC3 deaminases induce hypermutation in human papillomavirus type 16DNA」, Birmingham UK, 2013.7.22-27, University of Birmingham</p> <p>・15th Internatinal Congress of Immunology in Milan, M.Muramatsu, 「APOBEC3 deaminases induce hypermutation in human papillomavirus viral genomic DNA upon interferon-β stimulation」 2013.8.22-27, Milan Italy, International Union of Immunology Societies</p> <p>・北海道大学遺伝子病制御研究所 平成 25 年度共同利用・共同研究集会、村松正道、 「APOBEC vs B 型肝炎ウイルス」、札幌市、2013.10.26、北海道大学遺伝子病制御研究室</p> <p>・第 61 回日本ウイルス学会学術集会、村松正道、 「HPV16 ウイルス DNA に観察される高頻度突然変異」、神戸市、2013.11.10-12、日本ウイルス学会</p> <p>・第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会秋期学術大会、村松正道、 「B 細胞の抗体産生機構とその意外な副業」、金沢市、2013.11.30、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会</p> <p>・ゲノムシステム研究会、村松正道、 「腫瘍ウイルス感染における APOBECs の役割」、京都市、2014.2.21、ゲノムシステム研究会(京都大学大学院生命科学研究科 石川冬木 他)</p> <p>・第 12 回あわじしま感染症・免疫フォーラム、 Kouichi Kitamura, 「Concerted action of AID/APOBEC proteins and uracil-DNA glycosylase against covalently closed circular DNA of hepatitis B virus」、淡路島、2013.9.10-13、東京大学医科学研究所他</p> <p>・2013 International Meeting on Molecular Biology Hepatitis B Viruses, Kouichi Kitamura, Chowdhury Sajeda, Miyuki Shimadu, Miki Koura, <u>Masamichi Muramatsu</u> 「Concerted action of activation-induced cytidine deaminase and uracil-DNA glycosylase reduces covalently closed circular DNA of duck hepatitis B virus」, Shanghai China, 2013.10.20-23, Hepatitis B Foundation</p> <p>・第 61 回日本ウイルス学会学術集会、喜多村晃一、 「B 型肝炎ウイルス cccDNA に対する脱アミノ化酵素 AID の作用」、神戸市、2013.11.10-12、日本ウイルス学会</p> <p>・第 36 回日本分子生物学会、喜多村晃一、 「B 型肝炎ウイルス cccDNA を標的とする AID/APOBEC 及び UNG タンパク質の抗ウイルス機構」、神戸市、2013.12.3-6、日本分子生物学会</p> <p>・日本生化学会 北陸支部第 31 回大会、若江亨祥、 「APOBEC3 は HPV ゲノムに hypermutation を導入する」、金沢市、2013.5.26、日本生化学会北陸支部</p>
--	---

	<p>・NGS 現場の会第三回研究会、若江亨祥、 「APBEC は HPV ゲノムに hypermutation を導入する」、神戸市、2013.9.4-5、NGS 現場の会</p> <p>・第 36 回日本分子生物学会、若江亨祥、 「APOBEC3 はヒトパピローマウイルス(HPV)-16 ゲノムに突然変異を導入する」、神戸市、 2013.12.3-6、日本分子生物学会</p> <p>・日本生化学会 北陸支部第 31 回大会、Sajeda Chowdhury, 「Activation-induced cytidine deaminase can restrict the covalently closed circular DNA of Duck hepatitis B virus, depending on □racil-DNA glycosylase activity」、金沢市、2013.5.26、日本生化学 会 北陸支部</p> <p>・金沢国際がん生物学シンポジウム & アカデミア創薬シンポジウム、Sajeda Chowdhury, 「Concerted action of activation-induced cytidine deaminase and uracil-DNA glycosylase reduces covalently closed circular DNA of duck hepatitis B virus」、金沢市、2014.1.23-24、金沢大学 がん 進展制御研究所</p> <p>・金沢国際がん生物学シンポジウム & アカデミア創薬シンポジウム、Guangyan, Liu, 「Activation-induced cytidine deaminase (AID) degrades hepatitis B viral RNA through recruitment of the RNA exosome complex」、金沢市、2014.1.23-24、金沢大学 がん進展制御研究所</p> <p>一般向け 計 6 件</p> <p>・日本財団助成 15 周年記念共同研究等助成事業報告会、Zhe Wang、「薬剤耐性ウイルス出現に おける自然免疫効果分子 APOBEC の役割」、東京、2011.7.1、日中医学協会</p> <p>・金沢大学まちなかサイエンスセミナー、村松正道、「免疫系:場合によってはガンを作るかも?」、 金沢市、2011.12.23、金沢大学</p> <p>・金沢大学医学展 2012.11.3-4 にてポスター発表 村松 正道 最先端・次世代研究開発プログラム「遺伝子改編酵素群 AID/APOBEC がつくる B 型肝炎慢性化と 発癌の機序」</p> <p>・北國新聞 市民講座 2013.9.19、金沢市、北國新聞会館 17 階会議室 「免疫と発がんリスクの意外な関係」 村松正道</p> <p>・金沢大学医学展 ポスター展示による研究発表 2013.11.2、金沢大学宝町キャンパス 村松正 道</p> <p>・金沢大学まちなかサイエンスセミナー 2014.3.2、金沢市、本多の森会議室 第 1 会議室 「免疫の利点と弱点」 村松正道</p>
<p>図 書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>

様式21

Webページ (URL)	金沢大学医薬保健総合研究科 分子遺伝学 http://molgenet.w3.kanazawa-u.ac.jp/home.html 金沢大学 HP 研究紹介ページ http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/research05.html
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>・金沢大学まちなかサイエンスセミナー 2011.12.23 「免疫系:場合によってはガンを作るかも?」、村松 正道 内容:金沢大学の最先端・次世代プログラムの紹介(他5件)、対象:一般市民、参加者数:約 50 名</p> <p>・北國新聞市民講座 2013.9.19、金沢市、北國新聞会館 17 階会議室 「免疫と発がんリスクの意外な関係」、村松正道 対象者:一般市民 参加人数:約 30 名 北國がん基金助成金贈呈式に引き続いて行われた新聞社主催市民講座にて、免疫やがんの基礎知識、本研究の狙いや面白さ、これまで解明したことなどを分かりやすく説明した。</p> <p>・金沢大学まちなかサイエンスセミナー 2014.3.2、金沢市、本多の森会議室 第1 会議室 「免疫の利点と弱点」村松正道、対象者:一般市民 参加人数:約 100 名 大学主催の一般市民向け公開講座にて、本研究の背景や狙いや面白さ、これまで解明したことなどをわかりやすく説明した。</p>
新聞・一般雑誌等掲載計 2 件	業績論文 PNAS 2013 Feb 5;110(6):2246-51 についての記者発表が、2紙に取り上げられた。 ①京都新聞(朝刊・夕刊) 平成 25 年 1 月 22 日(24面)掲載 ②日刊工業新聞(web 版) http://www.nikkan.co.jp/news/nkx1020130122eaap.html 平成 25 年 1 月 22 日
その他	

7. その他特記事項

特になし