

厚生労働科学研究費補助金 (B型肝炎創薬実用化等研究事業)
分担研究報告書 (平成 25 年度)

B型肝癌における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発

分担研究者：小池和彦 東京大学医学部 (病) ・教授
研究協力者：大塚基之 東京大学医学部 (病) ・助教

分担研究課題：肝癌関連遺伝子 MICA の microRNA による発現制御

研究要旨：MICA蛋白は本来、ウイルス感染肝細胞や癌細胞に発現し免疫細胞を活性化して排除に向かわせる役割を担っている。我々は以前に、B型・C型ウイルス肝炎感染からの肝臓癌発生に相関する一塩基多型 (SNP) がMICA遺伝子の上流に存在し、SNP依存的なMICA蛋白の発現量の多寡が肝癌発生と相関していることを報告した。この結果に基づいて本研究は、microRNAを用いた転写後修飾によるMICA蛋白発現制御を応用した肝癌予防法・治療法の開発を目的としている。MICA遺伝子の3'UTR内にはmicroRNA-92および-106bが標的としうる配列が2箇所存在し、実際にそのmicroRNAの過剰発現系、およびmicroRNA-92および106bの機能を阻害するオリゴ核酸の肝細胞への導入で、MICA蛋白の発現量を調節できることが示された。さらに肝細胞指向性をもつB型肝炎ウイルスLarge S蛋白を応用したbionanoparticle にオリゴ核酸を封入することで、肝細胞特異的にオリゴ核酸を導入できる系を確立し、MICA蛋白の発現量をこの系を用いて調節しうることが示された。初代ヒト肝細胞を用いたHBV複製系では、microRNA-92の発現が低下するとともに培養上清中の可溶性MICAの量が増えており、HBV感染細胞の免疫排除系からの回避機構のひとつになっている可能性が示唆された。これらの結果に今後のさらなる分子機構・生理的意義の解明を加えることによって、オリゴ核酸のB型肝炎ウイルス感染肝細胞への導入によるMICA蛋白の発現量調節が、ウイルス感染細胞の排除やウイルス感染による肝発癌の予防法のひとつになる可能性が考えられた。

A. 研究目的

我々はこれまでに、ゲノムワイドアソシエーションスタディ解析 (GWAS) によって、B型肝炎・C型肝炎ウイルス感染から肝臓癌の発生に関わる疾患感受性因子として MHC class I polypeptide-related sequence A gene (MICA 遺伝子) の一塩基多型 (SNP) を同定し報告した (*Nat Genet* 2011, *PLoS ONE* 2012)。MICA は本来、ウイルス感染肝細胞に高度に発現し natural killer 細胞や CD8+T 細胞を活性化して感染細胞の排除に向かわせる役割を担っている遺伝子である。同定された SNP

は MICA 遺伝子の 5' flanking region に存在し、MICA 遺伝子の発現量を調節していることが示唆されている。そのいっぽうで、MICA の発現量の調節は、そのすべてをプロモーター活性に依存しているわけではなく、転写後の mRNA 分解や翻訳抑制も重要とされている。特に癌細胞では MICA を標的とする microRNA が過剰発現する結果、MICA の発現が低いままに抑えられ、免疫担当細胞による癌細胞の排除機構を回避している可能性がある。さらには、逆に MICA が高発現してもその後の翻訳後修飾

の変化によって soluble form の MICA の量が増える結果、末梢部位で MICA の受容体である NKG2D 陽性細胞が trap され、本来排除されるべき MICA 発現肝細胞が MKG2D 陽性細胞からの攻撃を回避している可能性も示唆されている。

いずれにしても MICA 遺伝子の発現量の調節機構を解明しそれを制御する方法を開発することは、感染肝細胞の排除あるいは癌化細胞の免疫学的排除を介して、肝炎ウイルス感染からの肝癌発生を制御するためにも極めて重要と考えられる。そこで、MICA の遺伝子発現量の調節による B 型肝炎ウイルス感染からの肝癌予防法・治療法の開発のために、本年度は 昨年度に引き続き microRNA による MICA 蛋白発現の制御方法の開発を進め、創薬の観点から効果的な肝細胞デリバリー法を検証した。

B. 研究方法

(1) MICA の 3'UTR を組み込んだルシフェラーゼレポーターコンストラクトを作製し microRNA による MICA 遺伝子発現調節能を検定した。この効果が、microRNA の機能に依存することを示すために、コンピューター解析で得られる microRNA の予想標的部位の seed 配列に相当する配列に変異を導入した変異レポーターコンストラクトを作製し効果を検証した。

(2) microRNA の発現を mimic する過剰発現コンストラクト、microRNA の機能を落とす anti-sense 配列発現コンストラクトを用いて MICA の発現変化を検定した。

(3) microRNA による MICA 発現調節後に、実際にそのレセプターである NKG2D

との結合を FACS で検定した。

(4) 抽出・検証した MICA 発現調節に関わる microRNA を HBV large S 蛋白の殻に封入した bionanoparticle を作製し肝細胞への microRNA のデリバリーと機能を検証した。

(5) HBV が感染複製しうる培養初代ヒト肝細胞を用いて、HBV が感染した際の microRNA の発現量の変化を網羅的に解析した。

「倫理面への配慮」: 今回の研究は in vitro での研究が主体であり 倫理面での問題は無いものとする。

C. 研究結果

(1) 肝癌細胞株 4 種(HLE, Huh7, Hep3B, PLC/PRF/5)と Hela 細胞で MICA の発現量を見たところ、MICA 発現細胞(Hela, Hep3B, PLC/PRF/5)と非発現細胞(HLE, Huh7)の二群に群分けされた。特に B 型肝炎ウイルス DNA の組み込みがあることが知られている Hep3B と PLC/PRL/5 細胞では MICA 遺伝子が高発現していた。MICA の 3'UTR 内に microRNA-93 および -106b が標的としうる配列(Seed sequence が 100% マッチする配列 2 箇所)を同定し、実際にそれらの microRNA の過剰発現コンストラクトを用いたレポーターアッセイによって その部分が microRNA の標的になることを確認した。ここで、microRNA-93 と microRNA-106b はゲノム上で tandem に遺伝子座が並んでいて発現を含む挙動を共にする可能性が高いことから、敢えてこれらの microRNA が同時に

発現するような過剰発現系を作製し今回の検討に充てた。

(2) これらの microRNA の過剰発現と、逆にそれらの microRNA の anti-sense 配列を発現するコンストラクトを用いて microRNA の機能を阻害すると、それらのコンストラクトを導入した肝細胞では導入コンストラクトに応じて MICA の発現量が減少・増加することが確認された。これらの microRNA は MICA の発現に密接に関わることが確認された。

(3) microRNA の制御に伴う MICA の発現量変化と相関して、MICA 発現細胞の排除に関与する NKG2D (MICA のレセプター) との結合量に変化が生じることから、microRNA によって制御した MICA 発現量の変化は、実際に免疫応答性を規定している可能性が確認された。

(4) HBV large S 蛋白を酵母を用いて合成しその内部に遺伝子を封入し肝細胞特異的に導入する方法は以前に樹立されていた。そこで、上記の microRNA を HBV large S 蛋白内に封入し、肝細胞特異的なデリバリー法として応用できないか検証した。今回はこの方法を用いて in vitro において細胞内に microRNA が導入され実際に機能して MICA 蛋白の発現を変化させることを確認した。

(5) 初代ヒト肝細胞に HBV を感染させ、複製維持されることを確認した。この系を用いて、HBV 感染後の microRNA の発現量の変化について microRNA microarray を用いて検証したところ、検証した計 2000 種類の microRNA のうち microRNA93 の発現が HBV 感染・複製に伴って有意に減

少していた。MICA 蛋白は microRNA93 によって発現調節を受けることが上記の検討から明らかになっていたため、この系で細胞表面の MICA の発現を検討したところ、HBV の感染によって細胞表面の MICA 蛋白の発現量は変化が無いものの、培養上清中の MICA 量は増加していた。この結果から、初代ヒト肝細胞における HBV の感染系では、microRNA93 の発現が低下するもののそれに伴う MICA の発現量増加は細胞表面で見られるのではなく、可溶性の sMICA として培養上清中の量が増えることで認められるということが判明した。

D. 考察

我々は以前行った GWAS 解析によって、B 型肝炎・C 型肝炎ウイルス感染からの肝臓癌感受性を規定する SNP として MICA のプロモーター領域の SNP を同定した。C 型肝炎ウイルス感染からの肝発癌においては MICA 遺伝子発現を抑える方向に働く SNP が肝発癌に関与 (rs2596542 の A allele : $P = 4.21 \times 10^{-13}$, オッズ比 1.39) していたが、不思議なことに、B 型肝炎ウイルス感染からの肝発癌においては逆に MICA 遺伝子の発現を増やす SNP が肝発癌と相関 (rs2596542 の G allele : $P = 0.029$, オッズ比 1.19) していた。B 型肝炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルス感染からの発癌における MICA の SNP のリスクアレルについての真逆の結果の生物学的意義や分子機構は現時点ではまだ不明であるが、いずれにしても MICA 遺伝子の発現量と制御がウイルス感染からの肝発癌に密接に関与していることはこれらの結果が

ら強く示唆されていた。

今回の我々の検討によって、MICA の発現調節にはプロモーター活性だけではなく転写後調節、とくに microRNA による mRNA の安定性調節もしくは蛋白翻訳効率の調節が重要であることが示唆された。特に MICA 遺伝子の 3'UTR には、ゲノム近傍から発現する二種類の microRNA (microRNA-93, -106b) の seed 配列に完全に相補的な配列が二か所存在しており、これらの microRNA によって発現が制御されている可能性が高いことが in silico 解析によって想定されていたが、本研究によって実際に microRNA による発現量の調節が可能であることがしめされた。また、MICA の発現量に応じてそのレセプターである NKG2D の結合量が変化することも証明されたため、実際に MICA の発現量を制御することがその後の免疫応答性をも制御することになるということが示され、感染細胞の排除・癌化細胞の排除にむけた細胞性免疫を駆動するのに有効な分子標的となりうるということが示唆された。ここまでの内容については今年度 論文としてまとめ報告した (Kishikawa et al. Sci Rep)。

さらに、初代ヒト肝細胞を用いた検討結果から、HBV の感染に伴って MICA を発現調節に関与する microRNA の発現が変化し、それに伴って 実際に MICA の発現量も変化するものの、発現増加した MICA 蛋白は細胞表面にとどまらず培養上清に出ていくことが明らかとなった。この現象についての分子機構や生理的意義については次年度以降 引き続き検討を重ねていく予定である。また、創薬実用化の観点から

microRNA の bio-nano-particle 封入による肝細胞デリバリー法の検証についても in vitro での検討は終了しており、次年度以降 vivo での検討をすすめる MICA 蛋白の microRNA による発現調節を介したウイルス駆除および肝癌予防法の開発を目指す。

E. 結論

MICA 蛋白の発現量は microRNA およびその anti-sense の発現によって調節が可能であった。さらに Bionanoparticle を用いることで microRNA をはじめとするオリゴ核酸を肝細胞特異的に導入することが出来る可能性が開け、創薬実用化に向けた大切な進展が得られたと考える。また、初代ヒト肝細胞を用いた HBV 複製系での検討から、HBV は MICA を標的とする microRNA93 の発現量を変化させ、その結果 発現量が増加した MICA 蛋白は細胞表面にとどまることなく細胞上清中に shedding されることが明らかとなった。その分子機構と生物学的な意義の解明を突き詰めていくことによって、これら結果に基づいた肝癌予防法あるいは HBV 感染細胞の排除法の開発につながられる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

A 英文

- 1) Enooku K, Nakagawa H, Soroida Y, Ohkawa R, Kageyama Y, Uranbileg B, Watanabe N, Tateishi R, Yoshida H,

- Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Increased serum mitochondrial creatine kinase activity as a risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. **Int J Cancer** 2014 Jan 13. doi: 10.1002/ijc.28720. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24420733.
- 2) Nakagawa H, Hikiba Y, Hirata Y, Font-Burgada J, Sakamoto K, Hayakawa Y, Taniguchi K, Umemura A, Kinoshita H, Sakitani K, Nishikawa Y, Hirano K, Ikenoue T, Ijichi H, Dhar D, Shibata W, Akanuma M, Koike K, Karin M, Maeda S. Loss of liver E-cadherin induces sclerosing cholangitis and promotes carcinogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2014 Jan 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24395807.
- 3) Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Koike K. The role of microRNAs in hepatocarcinogenesis: current knowledge and future prospects. **J Gastroenterol** 2013 Nov 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID:24258409.
- 4) Horiuchi Y, Takagi A, Kobayashi N, Moriya O, Nagai T, Moriya K, Tsutsumi T, Koike K, Akatsuka T. The effect of the infectious dose and the presence of HCV core gene on mouse intrahepatic CD8 T-cells. **Hepatol Res** 2013 Nov 14. doi:10.1111/hepr.12275. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24224477.
- 5) Uranbileg B, Enooku K, Soroida Y, Ohkawa R, Kudo Y, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Shinzawa S, Moriya K, Ohtomo N, Nishikawa T, Inoue Y, Tomiya T, Kojima S, Matsuura T, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. High ubiquitous mitochondrial creatine kinase expression in hepatocellular carcinoma denotes a poor prognosis with highly malignant potential. **Int J Cancer** 2013 Oct 15. doi: 10.1002/ijc.28547. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24174293.
- 6) Sato M, Kato N, Tateishi R, Muroyama R, Kowatari N, Li W, Goto K, Otsuka M, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. The impact of PNPLA3 polymorphisms on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus Infection. **Hepatol Res** 2013 Oct 11. doi: 10.1111/hepr.12258. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24125181.
- 7) Uchino R, Isayama H, Tsujino T, Sasahira N, Ito Y, Matsubara S, Takahara N, Arizumi T, Toda N, Mohri D, Togawa O, Yagioka H, Yanagihara Y, Nakajima K, Akiyama D, Hamada T, Miyabayashi K, Mizuno S, Kawakubo K, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Hirano K, Tada M, Koike K. Results of the Tokyo

- Trial of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis with Risperidone-2: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Gastrointest Endosc** 2013 Jul 30. doi:pii: S0016-5107(13)02093-2. 10.1016/j.gie.2013.06.028. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23910063.
- 8) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrosis markers. **Hepato Res** 2013 Aug 14. doi: 10.1111/hepr.12221. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23941604.
- 9) Shibata C, Kishikawa T, Otsuka M, Ohno M, Yoshikawa T, Takata A, Yoshida H, Koike K. Inhibition of microRNA122 decreases SREBP1 expression by modulating suppressor of cytokine signaling 3 expression. **Biochem Biophys Res Commun** 2013 Jul 23. doi:pii: S0006-291X(13)01224-2. 10.1016/j.bbrc.2013.07.064. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23891753.
- 10) Minami T, Tateishi R, Shiina S, Fujiwara N, Mikami S, Sato M, Uchino K, Enooku K, Asaoka Y, Kondo Y, Yoshida H, Koike K. Spontaneous clearance of serum hepatitis C virus RNA during the clinical course of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. **Hepato Res** 2013 Jul 11. doi:10.1111/hepr.12203. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23841664.
- 11) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, Fushimi K, Koike K. Acute liver disease in Japan: a nationwide analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. **J Gastroenterol** 2013 Jun 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23783841.
- 12) Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of HBV after the onset lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. **Clin Infect Dis** 2013 May 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23704123.
- 13) 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** 2013 May 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23689989.

- 14) Mikoshiba N, Miyashita M, Sakai T, Tateishi R, Koike K. Depressive symptoms after treatment in hepatocellular carcinoma survivors: prevalence, determinants, and impact on health-related quality of life. **Psychooncology** 2013 May 19. doi:10.1002/pon.3300. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23686523.
- 15) Ohki T, Tateishi R, Akahane M, Mikami S, Sato M, Uchino K, Arano T, Enooku K, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Matsuyama Y, Omata M, Ohtomo K, Koike K. CT with hepatic arteriography as a pretreatment examination for hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial. **Am J Gastroenterol** 2013 Apr 30. doi: 10.1038/ajg.2013.109. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23629602.
- 16) Inoue Y, Tomiya T, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Ikeda H, Koike K. Induction of p53-Dependent p21 Limits Proliferative Activity of Rat Hepatocytes in the Presence of Hepatocyte Growth Factor. **PLoS One** 2013;8(11):e78346. PubMed PMID: 24223793
- 17) Hikita H, Enooku K, Satoh Y, Yoshida H, Nakagawa H, Masuzaki R, Tateishi R, Soroida Y, Sato M, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor for sustained responses to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1. **Hepatol Res** 2013;43(10):1005-1012. PubMed PMID: 23356977.
- 18) He G, Dhar D, Nakagawa H, Font-Burgada J, Ogata H, Jiang Y, Shalpour S, Seki E, Yost SE, Jepsen K, Frazer KA, Harismendy O, Hatziapostolou M, Iliopoulos D, Suetsugu A, Hoffman RM, Tateishi R, Koike K, Karin M. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling. **Cell** 2013;155(2):384-396. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.031. PubMed PMID: 24120137.
- 19) Kishikawa T, Otsuka M, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Kondo Y, Akanuma M, Yoshida H, Koike K. Regulation of the expression of the liver cancer susceptibility gene MICA by microRNAs. **Sci Rep** 2013 Sep 24;3:2739. doi:10.1038/srep02739. PubMed PMID: 24061441.
- 20) Liu Y, Higashitsuji H, Higashitsuji H, Itoh K, Sakurai T, Koike K, Hirota K, Fukumoto M, Fujita J. Overexpression of gankyrin in mouse hepatocytes induces hemangioma by suppressing factor inhibiting hypoxia-inducible factor-1 (FIH-1) and activating

- hypoxia-inducible factor-1. **Biochem Biophys Res Commun** 2013;432(1):22-27. PMID: 23376718.
- 21) Koike K. The oncogenic role of hepatitis C virus. **Recent Results Cancer Res** 2014;193:97-111. PMID: 24008295.
- 22) Uchino K, Tateishi R, Nakagawa H, Shindoh J, Sugawara Y, Akahane M, Shibahara J, Yoshida H, Koike K. Uninodular combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with multiple non-neoplastic hypervascular lesions appearing in the liver of a patient with HIV and HCV coinfection. **J Clin Virol** 2013;57(2):173-177. PMID: 23434197.
- 23) Ohno M, Shibata C, Kishikawa T, Yoshikawa T, Takata A, Kojima K, Akanuma M, Kang YJ, Yoshida H, Otsuka M, Koike K. The flavonoid apigenin improves glucose tolerance through inhibition of microRNA maturation in miRNA103 transgenic mice. **Sci Rep** 2013 Aug 30;3:2553. doi: 10.1038/srep02553. PubMed PMID: 23989853.
- 24) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. **Hepatol Res** 2013;43(6):596-604. PubMed PMID: 23131000.
- 25) 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(5):875-882. PubMed PMID: 23321320.
- 26) Hikita H, Nakagawa H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Yoshida H, Omata M, Soroida Y, Sato M, Gotoh H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. **J Gastroenterol** 2013;48(3):366-373. PMID: 22790352
- 27) Tateishi R, Shiina S, Akahane M, Sato J, Kondo Y, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Goto T, Otomo K, Omata M, Yoshida H, Koike K. Frequency, risk factors and survival associated with an intrasubsegmental recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. **PLoS One** 2013 Apr 12;8(4):e59040. doi:

- 10.1371/journal.pone.0059040. Print
2013. PubMed PMID: 23593129;
PubMed Central PMCID:
PMC3625228.
- 28) Lo PH, 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 Apr
11;8(4):e61279. doi:
10.1371/journal.pone.0061279. Print
2013. PubMed PMID: 23593449;
PubMed Central PMCID:
PMC3623965.
- 29) Minami T, Kishikawa T, Sato M,
Tateishi R, Yoshida H, Koike K.
Meta-analysis: mortality and serious
adverse events of peginterferon plus
ribavirin therapy for chronic hepatitis
C. **J Gastroenterol** 2013;48(2):254-268.
PMID: 22790350.
- 30) Ikeda H, Enooku K, Ohkawa R,
Koike K, Yatomi Y. Plasma
lysophosphatidic acid levels and
hepatocellular carcinoma. **Hepatology**
2013;57:417-418. PubMed PMID:
22707340.
- 31) Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T,
Kishikawa T, Hikiba Y, Obi S, Goto T,
Kang YJ, Maeda S, Yoshida H, Omata
M, Asahara H, Koike K. MiRNA-140
acts as a liver tumor suppressor by
controlling NF- κ B activity via directly
targeting Dnmt1 expression.
Hepatology 2013;57:162-170. PMID:
22898998.

2. 学会発表
なし

G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし