

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670191

研究課題名(和文)胃癌発生におけるIL-33の役割 -新規モデルマウスを用いた解析-

研究課題名(英文)Role of IL-33 on gastric cancer development -Analysis using new model mice-

研究代表者

中山 淳(NAKAYAMA, Jun)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10221459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：腺粘液中に特異的なGlcNAcを欠損したA4gntノックアウト(KO)マウスは分化型胃癌を自然発症する。本研究では胃癌発生におけるIL-33/ST2シグナルの役割を明らかにする為、A4gnt KOマウスとST2を欠損したIl1r1 KOマウスを交配し、A4gnt/Il1r1ダブルKO(DKO)マウスを作成した。10週齢のA4gnt KOマウスとA4gnt/Il1r1 DKOマウスの比較で胃粘膜に差異は認められなかったが、後者は前者に比べてIl33、Fgf7、Ccl2、Grem1、Arg1が有意に低下しており、IL-33/ST2シグナルは向腫瘍性炎症を制御している可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：A4gnt knockout (KO) mouse is a unique model for studying gastric cancer pathogenesis. Extensive gene analysis for gastric mucosa of A4gnt KO mouse indicated possible involvement of IL-33/ST2 axis in gastric cancer development. Aim of this study is to clarify the role of IL-33/ST2 axis on pathogenesis of gastric cancer. To this end, we generated A4gnt/Il1r1 double KO mice by crossing A4gnt KO mice and Il1r1 KO mice that deficient in ST2, and then compared A4gnt/Il1r1 DKO mice with A4gnt KO mice at 10 weeks of age (n = 6). Obvious difference was not found in gastric pathology. However, real-time PCR analysis revealed that expression levels of Il33, Fgf7, Ccl2, Grem1 and Arg1 in A4gnt/Il1r1 DKO mice were significantly reduced compared to A4gnt KO mice, suggesting that IL-33/ST2 axis regulates tumor-promoting inflammation in A4gnt KO mice.

研究分野：病理学

キーワード：胃癌 糖鎖 炎症 サイトカイン ダブルノックアウトマウス ゲノム編集

1. 研究開始当初の背景

胃粘膜下層から分泌される腺粘液は特殊な糖鎖構造である GlcNAc 含有 O-グリカンをも有し、ピロリ菌の感染防御に重要な役割を担っている。我々は GlcNAc の生合成に関わる糖転移酵素遺伝子である *A4gnt* を欠損した K0 マウスはピロリ菌が感染していなくても胃癌を自然発症する極めてユニークな疾患モデルであることを見出した (Karasawa *et al*, *J Clin Invest* 122:923-934, 2012)。

IL-33 は IL-1 ファミリーに属する核内サイトカインで、細胞傷害時に細胞外へと放出され、alarmin として機能する。一方、ST2 は IL-1-1RAcP と共に IL-33 の受容体を構成しており、グループ 2 自然リンパ球 (ILC2) や Th2 細胞、好酸球、好塩基球等に発現している。IL-33 が ST2 に結合すると、これらの細胞から IL-13 と IL-5 が放出されることから、IL-33/ST2 シグナルはアレルギー、特に気管支喘息の発症に中心的な役割を担っている (Cayrol & Girard, *Curr Opin Immunol* 31, 31-37, 2014)。しかしながら、IL-33/ST2 シグナルと発がんとの関連については不明な点が多い。

我々は *A4gnt* K0 マウスにおける網羅的遺伝子発現解析により IL33/ST2 シグナルの胃癌発症への関与を示唆するデータを得た (Karasawa *et al*, *J Clin Invest* 122:923-934, 2012)。

2. 研究の目的

本研究の目的は *A4gnt* K0 マウスを用いて、胃癌発生における IL-33/ST2 シグナルの役割を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) *A4gnt/Il1rl1* ダブルノックアウト (DKO) マウスの作出

IL-33/ST2 K0 (*Il1rl1*^{tm1Aki}) マウス (Hoshino *et al*, *J Exp Med* 190:1541-1548, 1999) は兵庫医科大学 中西憲司教授より供与いただいた。*A4gnt* K0 マウスと *Il1rl1* K0 マウスを交配することにより、*A4gnt/Il1rl1* DKO マウスの樹立、系統化を行った。

(2) 病理組織学的解析

頸椎脱臼により安楽死させた 10 週齢の *A4gnt/Il1rl1* DKO マウス (n = 6) から胃を摘出し、大弯切開後に 20% 緩衝ホルマリンで固定した。胃を長軸方向で短冊状に切開した後、パラフィン包埋し、HE 標本作製した。比較対象として *A4gnt* K0 マウス (n = 6) を用いた。腺胃における腺管異型度の評価は、過形成、軽度異形成、高度異形成、腺癌の 4 段階で判定した。

(3) 定量 PCR による解析

A4gnt/Il1rl1 DKO マウス (n = 6) の胃パラフィンブロックに HE 標本を参照しながら前胃と腺胃の境並びに腺胃と十二指腸の境に浅

い切開を加え、10 μm の厚さでパラフィン切片を 3 枚作製した。これらの切片から RNeasy FFPE キット (Qiagen) により total RNA を抽出し、逆転写反応により cDNA を合成した。比較対象として *A4gnt* K0 マウス (n = 6) から同様に調整した cDNA を用いた。

次に先行研究 (Karasawa *et al*, *J Clin Invest* 122:923-934, 2012) により明らかになっている野生型マウスに比べて *A4gnt* K0 マウスで発現量が上昇している 8 種類の分子、Grem1、Cxcl1、Ccl2、Cxcl5、Il11、Hgf、Il1b、Fgf7 に加えて、Il13、Mmp3 と、それぞれ M1 マクロファージと M2 マクロファージに特徴的な Nos2 と Arg1 について、*A4gnt/Il1rl1* DKO マウスと *A4gnt* K0 マウスにおける発現レベルを定量 PCR 装置 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystem) を用いて比較解析した。各分子の発現レベルは Gapdh 値で補正し、比較 CT 値は *A4gnt* K0 マウスで 3 番目に高い値を示した数値を 1 と定義した。表 1 に使用した probe (Applied Biosystem) の Assay ID を示す。

表 1 定量 PCR に使用した probe リスト

遺伝子	Assay ID
Ccl2	Mm00441242_m1
Cxcl1	Mm00433859_m1
Cxcl5	Mm00436451_g1
Il1b	Mm01336189_m1
Il11	Mm00434162_m1
Il13	Mm00505403_m1
Hgf	Mm01135193_m1
Fgf7	Mm00433291_m1
Grem1	Mm00488615_s1
Mmp3	Mm00440295_m1
Nos2	Mm00440502_m1
Arg1	Mm00475988_m1
Gapdh	Mm99999915_g1

(4) *A4gnt/Il13* DKO マウスの作出

IL-33 タンパク質をコードする *Il13* 遺伝子に対して、ORF 第 2 エキソンに相当する部位に gRNA の標的配列 (TACTGCATGAGACTCCGTTTC-TGG/ PAM) を設計し、gRNA 合成用カセットプラスミド (pGEM-Teasy-U6gRNA) に gRNA 標的配列を導入、T3 RNA ポリメラーゼを用いて *in vitro* transcription を行うことにより、*Il13*-gRNA を作製した。また、初期胚最適化型 Cas9 として、pCAG-T3-hCAS9-pA (Addgene #48625: Fujii *et al*, *Nucleic Acids Res* 41:e187, 2013) から T3 RNA ポリメラーゼを用いた *in vitro* transcription により Cas9 mRNA を作製した。続いて、*A4gnt* K0 マウスを用いて体外受精を行うことにより得られた *A4gnt* K0 1 細胞期胚に対して、それぞれ 10ng/μl の *Il13*-gRNA/Cas9 mRNA を細胞質内マイクロインジェクションした後、擬妊娠 ICR メスマウスに胚移植することにより、*A4gnt/Il13*

DKO マウスの作出を行った。

I133 遺伝子座への変異導入は、標的部近傍を PCR (プライマー *I133*-CRISPR-F1: TTGCATATCCTACTGTGGCTTGC, R1: CACTCACCACAGTTACTGCCTTCC, 増幅産物: 662bp) により得られた DNA 断片に対してダイレクトシーケンスを行い、波形解析により検討した。

4. 研究成果

(1) *A4gnt/I11r11* DKO マウスの樹立

A4gnt KO マウスと *I11r11* KO マウスの交配を行い、ダブルヘテロ変異マウスを得た。さらに *A4gnt* KO マウスと交配し、*A4gnt*^{-/-}*I11r11*^{+/-} の遺伝子型を持つ変異マウスを選抜した。これらを交配することにより、両遺伝子をホモで欠損する *A4gnt/I11r11* DKO マウスを得た。*A4gnt/I11r11* DKO マウスは外見上正常かつ生殖能力を有していた。そのため、以降の実験には、*A4gnt/I11r11* DKO マウス同士を交配して得られた仔マウスを用いた。

(2) *A4gnt/I11r11* DKO マウスと *A4gnt* KO マウスの比較：病理学的解析

10 週齢の *A4gnt/I11r11* DKO マウスの胃粘膜は何れも軽度異形成を示していた。同週齢の *A4gnt* KO マウスの胃粘膜でも *A4gnt/I11r11* DKO マウスと同様に軽度異形成を示しており、両者に明らかな差異は認められなかった(図 1)。

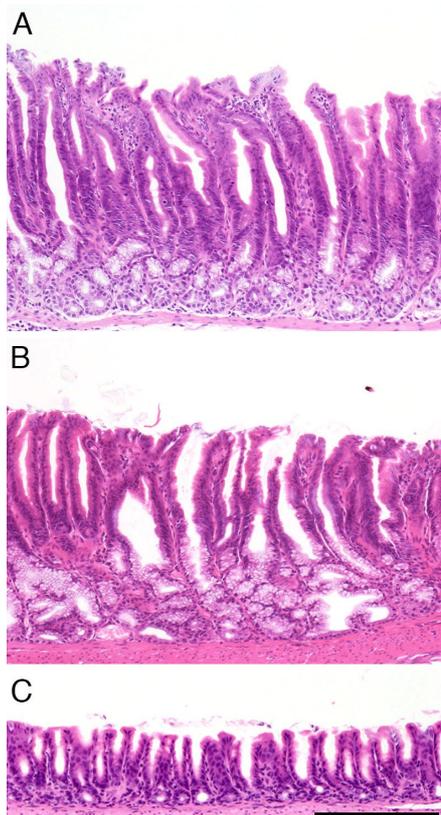


図 1 胃粘膜の病理所見： *A4gnt/I11r11* DKO マウス(A)、 *A4gnt* KO マウス(B)の何れも軽度異形成を示している。(C)対照としての野生型マウス。(Bar = 200 μm)

(3) *A4gnt/I11r11* DKO マウスと *A4gnt* KO マウスの比較：定量 PCR による解析

胃粘膜から抽出した mRNA に対して遺伝子発現解析を行った所、 *A4gnt/I11r11* DKO マウスでは *A4gnt* KO マウスと比較し、 *Ccl2*、 *I133*、 *Fgf7*、 *Grem1*、 *Arg1* の発現レベルが有意に低下していた(図 2)。

特に腫瘍形成を促進するとされる腫瘍関連マクロファージ(tumor-associated macrophages (TAM))を引き寄せるケモカインである *Ccl2* や、 TAM の示す M2 マクロファージの形質に特徴的な *Arg1* の発現低下は、 *IL-33/ST2* シグナルが *A4gnt* KO マウスの胃粘膜において生じた向腫瘍性炎症を抑制している可能性を示唆している。

10 週齢の時点では形態学的に *A4gnt/I11r11* DKO マウスと *A4gnt* KO マウスの胃粘膜に明らかな異程度の違いはみられなかったが(図 1)、 週齢を重ねるにつれて、 *A4gnt/I11r11* DKO マウスでは *A4gnt* KO マウスに比べて腫瘍の促進が抑制される可能性が考えられる。この仮説を検証するため、今後も引き続きマウスを飼育して解析を行う予定である。

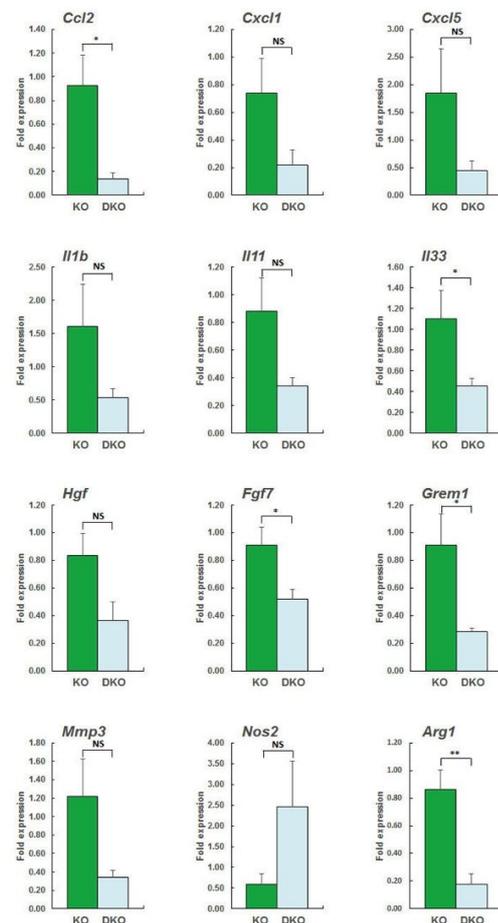


図 2 定量 PCR による胃における炎症関連遺伝子の発現量の比較：緑色バーは *A4gnt* KO マウス、空色バーは *A4gnt/I11r11* DKO マウスを示す。(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

(4) *A4gnt*/*1133* DKO マウスの樹立

最新のゲノム編集である CRISPR/Cas 法を用いることにより、*A4gnt*/*1133* DKO マウスを迅速かつ効率的に作製することを試みた。*A4gnt* KO マウス胚に *1133*-gRNA/*Cas9*mRNA をマイクロインジェクションしたところ、11 匹の G0 マウスが得られた。*1133* 遺伝子座に変異が導入されているか PCR ダイレクトシーケンシング法により DNA 配列解析を行ったところ、9 個体にモザイク型と思われる複数の変異、2 個体にホモ・両アリル変異が導入されていた(図 3)。12bp、24bp 欠失、3bp 挿入などのインフレーム変異を持つ個体が多数得られたが、この中から *1133* 遺伝子にフレームシフトを引き起こす変異を持つオス個体 (AM2) を選抜、精子を採取し、*A4gnt* KO 胚を用いて体外受精を行うことにより、微生物学的クリーニング及び系統化を試み、*1133* ORF 内に 61bp 欠損 / 1bp 欠損型変異<CCG AC>を持つ 2 系統の *A4gnt*/*1133* DKO マウスを樹立・系統化に成功した。今後、引き続きマウスを飼育し、病理組織学的並びに 4 .研究成果(3)で示した分子の発現レベルを定量 PCR にて解析する予定である。

A

産仔数	1133変異個体	複数変異	単一変異
11	11(100%)	9(82%)	2(18%)*

B

```
ttttctctgttgg<-flank
      : RSQQKTKEFCHVYVYCMRLRSLGLTIRKETS YF
WT    : GATCCCAACAGACCAAGAATTTCGCATGTCCTCCGATGAGACCTCCCTGGCTCCATAGAAGAAGGACTAGTATTATTTA
      : RSQQKTKEFCHVYVYCMRLRSLGLTIRKETS YF
del1-<CCG/AC> : GATCCCAACAGACCAAGAATTTCGCATGTCCTCCGATGAGACCTCCCTGGCTCCATAGAAGAAGGACTAGTATTATTTA
del161 : RSQQKTKEFCHVY
      : GATCCCAACAGACCAAGAATTTCGCATGTCCTCCGATGAGACCTCCCTGGCTCCATAGAAGAAGGACTAGTATTATTTA
      :
      : flank->gtagctattctg
      : RKEPTKRYSLKSL
WT    : GGAAAGAACCCACGAAAGATATTACTAAATCGG
      : P R F D I H *
del161 : -----CAACGAAAGATATTACTAAATCGG
```

図 3 CRISPR/Cas 法による *A4gnt*/*1133* DKO マウスの作製 : (A) 変異導入効率 * : 両アリル変異 (B) 系統化に成功した *1133* KO マウスの遺伝子配列。フレームシフトが導入され、変異部位のすぐ後に終始コドンが出現する。(赤字 : gRNA 標的配列)

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 22 件)

Kato M, Marumo M, Nakayama J, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C, Kamata T: The ROS-generating oxidase Nox1 is required for epithelial restitution following colitis. *Exp Anim*, in press, 査読有.

DOI: org/10.1538/expanim.15-0127

Ueno N, Shimizu A, Kanai M, Iwaya Y, Nakayama J, Seo MK: Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3 IIc promotes human esophageal carcinoma cell proliferation. *J Histochem Cytochem* 64, 7-17, 2016, 査読有.

DOI: 10.1369/0022155415616161

Zhang Y, Nakayama J, Kamata T: Nox4-generated ROS regulate TGF- β 1-induced motility of colon cancer cells through the low molecular weight protein tyrosine phosphatase-Rho signaling pathway. *Shinshu Med J* 63, 281-293, 2015, 査読有. DOI: org/10.11441/shinshumedj.63.281

Yamanoi K, Sekine S, Higuchi K, Kushima R, Nakayama J: Decreased expression of gastric gland mucin-specific glycan GlcNAc on its scaffold MUC6 is associated with malignant potential of pyloric gland adenoma of the stomach. *Histopathology* 67, 898-904, 2015, 査読有. DOI: 10.1111/his.12728

Yamada S, Okamura T, Kobayashi S, Tanaka E, Nakayama J: Reduced gland mucin-specific O-glycan in gastric atrophy: A possible risk factor for differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 30, 1478-1484, 2015, 査読有. DOI: 10.1111/jgh.13000

Murayama MA, Kakuta S, Inoue A, Umeda N, Yonezawa T, Maruhashi T, Tateishi K, Ishigame H, Yabe R, Ikeda S, Seno A, Chi HH, Hashiguchi Y, Kurata R, Tada T, Kubo S, Sato N, Liu Y, Hattori M, Saijo S, Matsushita M, Fujita T, Sumida T, Iwakura Y: CTRP6 is an endogenous complement regulator that can effectively treat induced arthritis. *Nat Commun* 6, 8483, 2015, 査読有. DOI: 10.1038/ncomms9483

Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, Hattori M, Takeshita K, Kanai T, Saijo S, Ohno N, Iwakura Y: Inhibition of dectin-1 signaling ameliorates colitis by inducing Lactobacillus-mediated regulatory T cell expansion in the intestine. *Cell Host Microbe* 18, 183-197, 2015, 査読有. DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003

Akitsu A, Ishigame H, Kakuta S, Chung SH, Ikeda S, Shimizu K, Kubo S, Liu Y, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Saijo S, Iwakura Y: IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop autoimmune arthritis due to intrinsic activation of IL-17-producing CCR2(+)/V6(+) T cells. *Nat Commun* 6, 7464, 2015, 査読有.

DOI: 10.1038/ncomms8464

Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, Liu Y, Mizoroki A, Ikarashi T, Horai R, Kakuta S, Watanabe T, Iwakura Y: IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages. *J Immunol* 194,3156-3168, 2015, 査読有.

DOI: 10.4049/jimmunol.1402155

Yabe R, Shimizu K, Shimizu S, Azechi S, Choi BI, Sudo K, Kubo S, Nakae S, Ishigame H, Kakuta S, Iwakura Y: CCR8 regulates contact hypersensitivity by restricting cutaneous dendritic cell migration to the draining lymph nodes. *Int Immunol* 27, 169-181, 2015, 査読有.

DOI: 10.1093/intimm/dxu098

Abdel-Hafeez EH, Mohamed RM, Belal US, Atiya AM, Takamoto M, Aosai F: Human wound myiasis caused by *Phormia regina* and *Sarcophaga haemorrhoidalis* in Minia Governorate, Egypt. *Parasitol Res* 114, 3703-3709, 2015, 査読有.

DOI: 10.1007/s00436-015-4599-4

Shiratsu K, Higuchi K, Nakayama J: Loss of gastric gland mucin-specific O-glycan is significantly associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Sci* 105, 126-133, 2014, 査読有.

DOI: 10.1111/cas.12305

Nakayama J: Dual roles of gastric gland mucin-specific O-glycans in prevention of gastric cancer. *Acta Histochem Cytochem* 47, 1-9, 2014, 査読有.

DOI: 10.1267/ahc.13034

Sugihara K, Kobayashi Y, Suzuki A, Tamura N, Motamedchaboki K, Huang C-T, Akama T, Pecotte J, Frost P, Bauer C, Jimenez J, Nakayama J, Aoki D, Fukuda MN: Development of pro-apoptotic peptides as potential therapy for peritoneal endometriosis. *Nat Commun* 5, 4478, 2014, 査読有.

DOI: 10.1038/ncomms5478

Nonaka M, Bao X, Matsumura F, Götze S, Kandasamy J, Kononov A, Broide DH, Nakayama J, Seeberger PH, Fukuda M: Synthetic di-sulfated iduronic acid attenuates

asthmatic response by blocking T-cell recruitment to inflammatory sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 8173-8178, 2014, 査読有.

DOI: 10.1073/pnas.1319870111.

Murayama MA, Kakuta S, Maruhashi T, Shimizu K, Seno A, Kubo S, Sato N, Saijo S, Hattori M, Iwakura Y: CTRP3 plays an important role in the development of collagen-induced arthritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 443, 42-48, 2014, 査読有.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.11.040

Akitsu A, Kakuta S, Saijo S, Iwakura Y: Rag2-deficient IL-1 Receptor Antagonist-deficient Mice Are a Novel Colitis Model in Which Innate Lymphoid Cell-derived IL-17 Is Involved in the Pathogenesis. *Exp Anim* 63, 235-246, 2014, 査読有.

DOI: org/10.1538/expanim.63.235

Lai CY, Yamazaki S, Okabe M, Suzuki S, Maeyama Y, Iimura Y, Onodera M, Kakuta S, Iwakura Y, Nojima M, Otsu M, Nakauchi H: Stage-specific roles for CXCR4 signaling in murine hematopoietic stem/progenitor cells in the process of bone marrow repopulation. *Stem Cells* 32, 1929-1942, 2014, 査読有.

DOI: 10.1002/stem.1670

Matsumoto T, Kawakubo M, Akamatsu T, Koide N, Ogiwara N, Kubota S, Sugano M, Kawakami Y, Katsuyama T, Ota H: *Helicobacter heilmannii* sensu stricto-related gastric ulcers: a case report. *World J Gastroenterol* 20, 3376-3382, 2014, 査読有.

DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3376

Matsui H, Takahashi T, Murayama SY, Uchiyama I, Yamaguchi K, Shigenobu S, Matsumoto T, Kawakubo M, Horiuchi K, Ota H, Osaki T, Kamiya S, Smet A, Flahou B, Ducatelle R, Haesebrouck F, Takahashi S, Nakamura S, Nakamura M: Development of new PCR primers by comparative genomics for the detection of *Helicobacter suis* in gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 19, 260-271, 2014, 査読有.

DOI:10.1111/hel.12127.

② Suzuki-Anekoji M, Suzuki A, Wu S-W,

Angata K, Murai K, Sugihara K, Akama TO, Khoo K-H, Nakayama J, Fukuda MN, Fukuda M: *In vivo* regulation of steroid hormones by the chst10 sulfotransferase in mouse. *J Biol Chem* 288, 5007-5016, 2013, 査読有. DOI: 10.1074/jbc.M112.433474

② Miyake Y, Toyonaga K, Mori D, Kakuta S, Hoshino Y, Oyamada A, Yamada H, Ono K, Suyama M, Iwakura Y, Yoshikai Y, Yamasaki S: C-type lectin MCL is an FcR γ -coupled receptor that mediates the adjuvant activity of mycobacterial cord factor. *Immunity* 38, 1050-1062, 2013, 査読有. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.03.010

〔学会発表〕(計6件)

中山 淳: 病理学における糖鎖遺伝子研究-胃癌発生における腺粘液糖鎖の機能解明を目指して-. 第35回日本分子腫瘍マーカー研究会, 2015年10月7日, 名古屋国際会議場, 名古屋市熱田区.

中山 淳: 腺粘液糖鎖による胃癌発生の制御. 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日-5月2日, 名古屋国際会議場, 名古屋市.

Kakuta S: Generation of genetically-modified mice as human disease models / analytical tools using CRISPR/Cas methods. 2015 Symposium on Future of Immunology, Development, and Life Science, November 6-7, 2015, Hotel Listel Inawashiro, Yama-gun, Inawashiro-machi, Japan.

角田 茂: CRISPR/Cas9法による遺伝子改変マウスの作製と今後の展開, 平成26年度免疫研究シンポジウム, 2014年11月7日, 水上ホテル聚楽, 利根郡みなかみ町.

中山 淳: 胃腺粘液に特徴的なO-グリカンによる胃癌発生の制御. 第87回日本生化学会大会, 2014年10月15-18日, 国立京都国際会館, 京都市左京区, 2014.

角田 茂: ゲノム編集ツールによる新しい発生工学技術と疾患モデル研究の今後の展開, 平成25年度免疫研究シンポジウム, 2013年11月2日, ホテルリステル猪苗代, 耶麻郡猪苗代町.

〔図書〕(計3件)

Nakayama J: Function of unique O-glycan structures in protecting gastric mucosa against *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer development. In *Glycosignals in Cancer: Mechanisms of Malignant Phenotypes* (edited by Furukawa K

and Fukuda M), pp 111-124, 2016, Springer Japan, Tokyo.

Kawakubo M, Ito Y, Fukuda M, Nakayama J: *Helicobacter pylori*. In *Glycoscience: Biology and Medicine*. (edited by Taniguchi N, Endo T, Hart G, Seeberger P, Wong CH), pp 723-729, 2015, Springer Japan, Tokyo.

Nakayama J: Alpha-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase (A4GNT). In *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2nd ed. (edited by Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T), pp 379-391, 2014, Springer Japan, Tokyo.

〔その他〕

ホームページ等

信州大学大学院医学系研究科分子病理学教室
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-2byori/index.html>

東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻実験動物学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/jitsudo/index.html>

信州大学医学部感染病態解析学講座・病理学講座

<http://massayaht.wix.com/parasitology>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 淳 (NAKAYAMA, Jun)

信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号: 10221459

(2) 研究分担者

角田 茂 (KAKUTA, Shigeru)

東京大学・農学生命科学研究科・准教授
研究者番号: 80345032

高本 雅哉 (TAKAMOTO, Masaya)

信州大学・医学部・特任教授
研究者番号: 90226928

川久保 雅友 (KAWAKUBO, Masatomo)

信州大学・学術研究院医学系・助教
研究者番号: 70397305

(3) 連携研究者

()

研究者番号: