

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24年5月21日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390227

研究課題名（和文） C型慢性肝炎インターフェロン療法の応答・不応答に関わる宿主遺伝子の探索

研究課題名（英文） Identification of host genes responsible for the treatment response of interferon therapy for the patients with chronic hepatitis C

研究代表者

本多 政夫 (HONDA MASAO)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：00272980

研究成果の概要（和文）：

本研究成果として IFN の治療抵抗性に IFN 投与に伴う ISG 誘導が密接に関わっていることを明らかにした。ISG 誘導不良例では治療前の ISG の高発現状態を伴っており、IFN が投与されても新たな ISG 誘導が起らない病態が示唆された。興味深いことに治療前の ISG の高発現状態は IL28B minor genotype と密接に関連しており、IL28B の遺伝子多型による何らかの免疫学的変化が治療前の ISG の高発現状態を引き起こしていることが示唆された。末梢血液の ISG 発現を解析すると IL28B major では肝組織 ISG 発現と末梢血 ISG 発現はよく相関したが、IL28B minor では肝組織 ISG 発現と末梢血 ISG 発現の相関は消失していた。さらに、肝浸潤リンパ球の解析から IL28B minor では肝小葉への免疫担当細胞の浸潤不全があることが明らかとなった。これらの免疫学的変化が IL28B minor で治療反応性が悪い要因となっていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

This study demonstrated that the induction of interferon stimulated genes (ISGs) was closely related to the treatment response to IFN therapy. Up-regulated ISGs expression of in liver before treatment might impair the de novo ISGs induction in liver. Interestingly, up-regulated ISGs in liver before treatment were closely related to IL28B minor genotype. Therefore, IL28B genotype must be involved in different ISGs induction in liver. There was a significant correlation of ISGs expression between the liver and PBMC in patients with IL28B major genotype, while no correlation was found in patients with IL28B minor genotype. Detailed examination of liver biopsy specimen by laser capture micro dissection revealed the impaired infiltration of immune cells in liver lobules in patients with IL28B minor genotype. These immune regulatory imbalances of IL28B minor genotype might contribute to the poor response to IFN therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	10,600,000	3,180,000	13,780,000

研究分野：肝臓病学

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：IFN、遺伝子発現、C型慢性肝炎

1. 研究開始当初の背景

C型慢性肝炎に対し、インターフェロン(IFN)とリバビリン(Rib)の併用療法が広く行われるようになり、治療成績の格段の向上を認めたが、特にゲノタイプ1b高ウイルス量症例ではSustained viral responder (SVR)となり、永久的にウイルスの駆除が得られる症例は約半数である。残りの半数の症例ではTransient responder (TR)あるいはNon responder (NR)となり、肝硬変、肝癌へと進展する。IFNに対する応答、不応答に関わる因子の探索はIFN療法の治療成績の改善、その後の肝癌の発生阻止の観点から極めて重要と言える。昨今、NS3プロテアーゼインヒビターを初めとしたHCVに対する様々な新規抗ウイルス剤の開発が行われているが、耐性ウイルスの出現や抗ウイルス効果の観点からそれら単剤での使用には限界があり、IFNとの併用が前提となる。したがって、IFNに対する応答、不応答に関わる因子は、各種近未来的抗ウイルス剤が開発されても、依然として治療効果を決定する重要な因子である。

IFN不応答の要因には、一つはウイルス側因子、もう一つは宿主側の因子が関与していると考えられる。ウイルス側因子としては、アポトーシスや酸化ストレスを生じやすい複製効率の良い(病原性の高い)ウイルスが感染している可能性がある。一方、宿主側因子としては、同じ病原ウイルス(HCV)に対しても個人によって反応性が異なる可能性が示唆される。

IFN不応答の病態の解明にはこれらウイルス側因子と宿主側の因子の両面からの解析が必要である。治療の観点からすれば、IFN不応答の症例をIFN応答の状態に如何にして誘導できるかを主眼とした研究が重要であり、IFN応答・不応答に関わる宿主責任遺伝子を同定することによりそれが可能となると考えた。

2. 研究の目的

IFNに対する応答、不応答に関わる因子の探索はIFN療法の治療成績の改善、その後の肝癌の発生阻止の観点から極めて重要と言える。IFN不応答の要因には、ウイルス側因子と宿主側因子が関与していると考えられるが、本研究はIFN応答・不応答に関わる宿主責任遺伝子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

C型慢性肝炎症例でIFN+Rib併用療法を受けた30症例について治療前の肝生検組織と治療開始一週後の肝生検を用いて、治療に伴う肝組織内の遺伝子発現変化をaffymetrix gene chipにて行った。同時に9症例からLCM

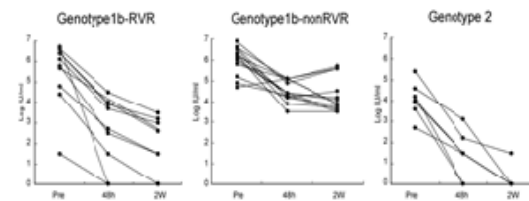
法を用いて肝浸潤リンパ球、肝細胞を別々に分けて採取しIFN+Rib併用療法に伴う遺伝子発現変化を解析した。

さらに、Peg-IFN+Rib併用療法の91症例につき治療前の肝組織と末梢血単核球(PBMC)の遺伝子発現をaffymetrix gene chipにて行った。さらに、168例の肝組織及び末梢血液のISGsの発現と治療効果の関連を解析した。

4. 研究成果

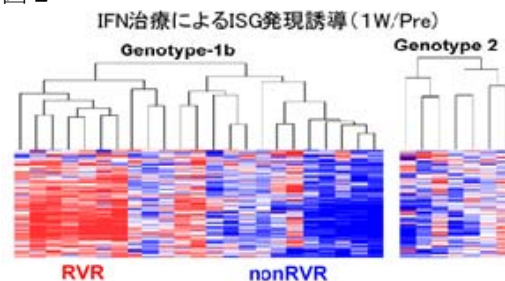
C型慢性肝炎症例でIFN+Rib併用療法を受けた30症例について治療前の肝生検組織と治療開始一週後の肝生検を用いて、治療に伴う肝組織内の遺伝子発現変化をaffymetrix gene chipにて行った。治療前、治療開始48時間、2週及び24週の血清HCV-RNA量をコバスTaqManPCR法にて測定し、早期にHCV-RNAが陰性化するセロタイプI型IFN反応群(10例)と、24週でHCV-RNAが陰性化しないセロタイプI型IFN不応群(13例)及びセロタイプII型(7例)に群別した(図1)。

図1



全症例の治療前及び治療開始2週の肝組織の遺伝子発現変化から、発現変動の大きいIFN誘導遺伝子上位100個を選出した。これらのIFN誘導遺伝子の発現とIFN治療反応性を検討すると、IFN反応群ではIFN誘導遺伝子の発現誘導が顕著であり、IFN不応群では有意に抑制されていた(図2)。

図2



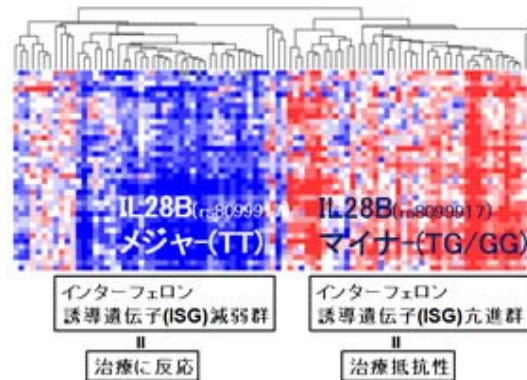
以上より、IFN誘導遺伝子(ISG)の誘導がIFN応答性と密接に関連していることが明らかとなった。一方、治療前のISG発現は

IFN不応群でむしろ誘導されており、IFN不応群ではISG誘導が既に起こっており、新

たに IFN が投与されても十分な ISG 誘導が起これないことが示唆された (*J Hepatology 2010*)。

そこで、Peg-IFN+Rib 併用療法の 91 症例につき治療前の肝組織の ISG について検討した(図 3)。

図 3



治療前 ISGs の発現は大きく 2 分され、治療前 ISGs が高値であるほど治療抵抗性であった。168 例の治療前肝組織の ISG 発現を検討したところ同様の結論が得られた。

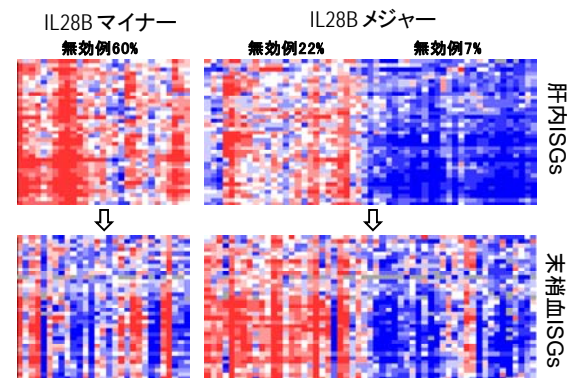
遺伝子発現解析と平行して、昨今のゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果、IL28B の遺伝子多型が Peg-IFN+RBV 療法の治療効果と密接に関わっていることが溝上・田中らによって明らかとなった (*Nat. Genetics 2009*)。そこで、治療前肝組織 ISG と IL28B 遺伝子多型との関連を解析した。IL28B の SNP:rs8099917 は major homozygote (TT) が 66%(60/91)、heterozygote(TG) が 30%(27/91)、minor homozygote (GG) が 4%(4/91)であり、major-type: TT の 86%(51/60)が SVR+TR であり minor-type: TG+GG の 65%(20/31)が NR であった ($p < 0.001$)。興味深いことに治療前肝組織 ISGs は minor-type で高発現していた (図 3)。従って、治療前 ISGs 高値群は IL28B minor であり治療成績が悪く、治療前 ISGs 低値群は IL28B major であり治療成績が良好である関連が示唆された (*Gastroenterology 2010*)

次に PegIFN+Rib 併用療法を受けた C 型慢性肝炎症例の治療前の末梢血液の ISG の発現変化と治療効果及び IL28B 遺伝子多型との関連性につき検討した。申請者らは以前に肝癌症例における末梢血単核球の遺伝子発現変化が肝癌の腫瘍浸潤リンパ球の遺伝子発現を反映することを報告している (*Cancer Res. 2008*)。興味深いことに IL28B major では肝内 ISG 発現と末梢血 ISG 発現がよく相関しており IL28B major でも ISGs が高い症例では低い症例に比べ無効例が多かった (22% vs 7%)。一方、IL28B minor では肝内 ISG 発現が高値であるにも関わらず末梢血 ISG 発現が低

い症例が多く見られ ISG 発現誘導の異常が示唆された (unpublished data) (図 4)。

図 4

同一症例の肝内ISGsと末梢血ISGs



さらに、15 例の治療前の肝組織を用いてレーザーキャプチャー・マイクロダイセクション (LCM) にて肝小葉部と門脈域細胞浸潤を別々に採取し、遺伝子発現を解析した。IL28B major は肝小葉部の ISG 発現パターンと門脈域細胞浸潤の ISG 発現パターンが一致していたが、IL28B minor では肝小葉部の ISG 発現が高値にかかわらず門脈域細胞浸潤の ISG 発現が低い傾向が認められた。免疫染色では IL28B minor では、肝細胞では ISG の高発現が見られるものの、マクロファージや T 細胞の免疫担当細胞の浸潤が抑制されていた。以上より、IL28B minor では IFN 療法の反応不良の要因として、治療前の ISG 高値に加え、免疫担当細胞の浸潤不良が要因の一つとして挙げられた。

本研究成果として IFN の治療抵抗性に IFN 投与に伴う ISG 誘導が密接に関わっていることを明らかにした。さらに、ISG 誘導不良例では治療前の ISG の高発現状態を伴っており、IFN が投与されても新たな ISG 誘導が起これない病態が示唆された。興味深いことに治療前の ISG の高発現状態は IL28B minor genotype と密接に関連しており、IL28B の遺伝子多型により何らかの免疫学的異常が治療前の ISG の高発現状態を引き起こしていることが示唆された。末梢血液の ISG 発現を解析すると IL28B major では肝組織 ISG 発現と末梢血 ISG 発現はよく相関したが、IL28B minor では肝組織 ISG 発現と末梢血 ISG 発現の相関は消失していた。さらに、肝浸潤リンパ球の解析から IL28B minor では肝小葉への免疫担当細胞の浸潤不全があることが明らかとなった。これらが IL28B minor で治療反応性が悪い要因となっていることが示唆された。

今後、IL28B genotype により治療前の ISG の発現の違いを誘導している機序は何か、

IL28B minor における肝浸潤リンパ球の浸潤不全を誘導する要因や機序は何かを明らかにしたい。

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 36 件)

以下の論文はすべて査読「有」

1. Honda M (他 12 名, 12 番目) Beneficial effect of branched-chain amino acid supplementation on glycemic control in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: Implications for type 2 diabetes. *Metabolism*. 2012;;Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.03.011
2. He D, Liu ZP, Honda M, Kaneko S, Chen L. Coexpression network analysis in chronic hepatitis B and C hepatic lesion reveals distinct patterns of disease progression to hepatocellular carcinoma. *J Mol Cell Biol*. 2012;;Epub ahead of print. DOI : 10.1093/jmcb/mjs011
3. Honda M (他 8 名, 7 番目) Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoportal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-endothelial cell antibodies. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):532-42. DOI : 10.1111/j.1365-2249.2011.04530.x.
4. Mizuno H, Honda M, (他 5 名) Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in association with hTERT is a potential biomarker for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2012;;Epub ahead of print. DOI : 10.1111/j.1478-3231.2012.02778.x.
5. Honda M (他 7 名, 4 番目) Identification of blood biomarkers of aging by transcript profiling of whole blood. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(2):313-8. DOI : 10.1016/j.bbrc.2012.01.018
6. Honda M (他 10 名, 10 番目) Randomized, phase II study comparing interferon combined with hepatic arterial infusion of fluorouracil plus cisplatin and fluorouracil alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2011;81(5-6):281-90. DOI:10.1159/000334439
7. Sunagozaka H, Honda M, (他 7 名) Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1576-85. DOI : 10.1002/ijc.25830
8. Honda M (他 21 名, 15 番目) Genome-wide association study identified ITPA/DDRKG1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 2011;20(17):3507-16. DOI : 10.1093/hmg/ddr249
9. Honda M (他 17 名, 16 番目) Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int*. 2011;;Epub ahead of print. DOI: 10.1007/s12072-011-9306-7
10. Yamashita T, Honda M, Kaneko S. Differentiation of Cancer Stem Cells. *Cancer Stem Cells - The Cutting Edge*. 2011;Chapter 17:337-350. DOI:10.5772/17268
11. Honda M, (他 19 名) Malnutrition Impairs Interferon Signaling Through mTOR and FoxO Pathways in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;141(1):128-40. DOI : 10.1053/j.gastro.2011.03.051
12. Yamashita T, Honda M, Kaneko S. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(6):960-4. DOI:10.1111/j.1440-1746.2011.06723.x.
13. Honda M (他 9 名, 9 番目) Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific t-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;53(4):1206-16. DOI : 10.1002/hep.24149.
14. Yamashita T, Honda M, Kaneko S. Heterogeneity of Liver Cancer Stem Cells. *Molecular Genetics of Liver Neoplasia*. 2011; Part 7:301-317. DOI : 10.1007/978-1-4419-6082-5_16
15. Honda M (他 20 名, 6 番目) Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol*. 2011;54(3):439-48. DOI : 10.1016/j.jhep.2010.07.037
16. Sunagozaka H, Honda M, (他 7 名) Identification of a Secretory Protein c19orf10 Activated in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Cancer*. 2011 ;129(7):1576-85. DOI : 10.1002/ijc.25830
17. Honda M (他 20 名, 6 番目) Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol*. 2011 ;54(3):439-48. DOI :

- 10.1016/j.jhep.2010.07.037
- 18.Hodo Y, Hashimoto S, Honda M, (他 7 名) Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma. *Genomics*. 2010;95(4):217-23. DOI:10.1016/j.ygeno.2010.01.004
- 19.Yamashita T, Honda M, (他 8 名) Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Res*. 2010;70(11):4687-97. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-09-4210
- 20.Shirasaki T, Honda M, (他 8 名) La protein required for internal ribosome entry site-directed translation is a potential therapeutic target for hepatitis C virus replication. *J Infect Dis*. 2010;202(1):75-85. DOI:10.1086/653081
- 21.Honda M, (他 14 名) Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010;139(2):499-509. DOI:10.1053/j.gastro.2010.04.049
- 22.Honda M, (他 11 名) Differential gene expression profiling in blood from patients with digestive system cancers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 ;400(1):7-15. DOI : 10.1016/j.bbrc.2010.07.123
- 23.Honda M, (他 10 名) Differential interferon signaling in liver lobule and portal area cells under treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010 ;53(5):817-26. DOI : 10.1016/j.jhep.2010.04.036
- 24.Honda M (他 26 名, 15 番目) A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab*. 2010 ;12(5):483-95. DOI : 10.1016/j.cmet.2010.09.015
- 25.Honda M (他 14 名, 12 番目) ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2010 ;40(11):1063-1071. DOI:10.1111/j.1872-034X.2010.00741.x.
- 26..Honda M, (他 14 名) Hepatic ISGs is associated with genetic variation in IL28B and outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* . 2010;139(2):499-509. DOI : 10.1053/j.gastro.2010.04.049
- 27.Yamashita T, Honda M, (他 7 名) Oncostatin M renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Research*. 2010;70(11):4687-97. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-09-4210
- 28.Shirasaki T, Honda M, (他 7 名) La protein required for IRES-directed translation is a potential therapeutic target for hepatitis C virus replication. *J Infect Dis*. 2010;202(1):75-85. DOI:10.1086/653081
- 29.Takatori H, Yamashita T, Honda M, (他 7 名) dUTP pyrophosphatase expression correlates with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2010;30(3):438-46. DOI : 10.1111/j.1478-3231.2009.02177.x
- 30.Ootsuji H, Honda M, (他 8 名) Altered hepatic gene expression profiles associated with myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 ;3(1):68-77. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.108.795484
- 31.Hodo Y, Hashimoto S, Honda M, (他 5 名) Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma. *Genomics*. 2010;95(4):217-23. DOI:10.1016/j.ygeno.2010.01.004
- 32.Komura T, Sakai Y, Honda M , (他 3 名) CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(3):634-43. DOI:10.2337/db09-0659
- 33.Honda M (他 28 名, 16 番目) Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105-9. DOI : 10.1038/ng.449
- 34.Ura S, Honda M, (他 8 名) Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2009;49(4):1098-112. DOI : 10.1002/hep.22749
- 35.Honda M (他 15 名, 13 番目) EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology*. 2009 ;136(3):1012-24. DOI:10.1053/j.gastro.2008.12.004
- 36.Honda M, (他 9 名, 8 番目) Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. *Am J Pathol*. 2009 ;175(2):616-26. DOI : 10.2353/ajpath.2009.081061

[学会発表] (計 15 件)

1. Honda M, (他 13 名) Malnutrition Impairs Interferon Signaling Through mTOR and FoxO Pathways in Patients With Chronic Hepatitis C. AASLD (the 62st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases) 2011.11.6 The Moscone Center (USA)
 2. 本多政夫, (他 2 名) C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療反応性と肝組織及び末梢血液ISGs発現の関連性 第 15 回日本肝臓学会大会 2011.10.20 福岡国際センター (福岡県)
 3. 本多政夫, (他 4 名) 血小板由来増殖因子 (PDGF)-C 過剰発現マウスの肝線維化、発癌機構の解析 第 47 回日本肝臓学会大会 2011.7.29 静岡県コンベンションアーツセンター (静岡県)
 4. 本多政夫, (他 2 名) ウイルス性肝炎・肝臓のマイクロ RNA 解析 第 97 回日本消化器病学会総会 2011.5.13 京王プラザホテル (東京都)
 5. Honda M, (他 13 名) Hepatic ISG Expression is Associated with Genetic Variation in Interleukin 28B and the Outcome of IFN Therapy for Chronic Hepatitis C. The 7th APASL Single Topic Conference "Hepatitis C Virus" 2010.12.18 幕張メッセ (千葉県)
 6. Honda M, (他 10 名) Peretinoin, an acyclic retinoid, improves hepatic gene signature in patients with chronic hepatitis C following curative therapy of hepatocellular carcinoma. AASLD (the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases) 2010.10.31 Hynes Convention Center (USA)
 7. Honda M, (他 13 名) Hepatic ISGs are associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. AASLD (the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases) 2010.10.31 Hynes Convention Center (USA)
 8. 本多政夫, (他 2 名) C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療抵抗性における肝内 ISGs 発現と IL28B 遺伝子多型の役割 第 14 回日本肝臓学会大会 2010.10.15 パシフィコ横浜 (神奈川県)
 9. Honda M, (他 13 名) Hepatic ISGs is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. The 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses 2010.9.12 パシフィコ横浜 (神奈川県)
 10. 本多政夫, (他 2 名) 肝内インターフェロン誘導遺伝子と治療抵抗性の分子機序 第 96 回日本消化器病学会総会 2010.4.23 新潟県民会館 (新潟県)
 11. 本多政夫 肝炎・肝臓における miRNA 発現解析 第 32 回日本分子生物学会年会 2009.12.12 パシフィコ横浜 (神奈川県)
 12. Honda M, (他 4 名) Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C using hepatic gene expression profiling. AASLD (the 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases) 2009.11.1 Hynes Convention Center (USA)
 13. 本多政夫, (他 2 名) C 型慢性肝炎の治療抵抗性に関わる肝細胞及び肝浸潤リンパ球の役割 第 13 回日本肝臓学会大会 2009.10.15 国立京都国際会館 (京都府)
 14. Honda M, (他 4 名) Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C using hepatic gene expression profiling. The 16th International symposium on Hepatitis C Virus & Related Viruses 2009.10.4 Nice Acropolis (FRANCE)
 15. 本多政夫, (他 2 名) 肝組織・末梢血液遺伝子発現プロファイルを用いたインターフェロン応答・不応答の解析 第 95 回日本消化器病学会総会 2009.5.7 北海道厚生年金会館 (北海道)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
本多 政夫 (HONDA MASAO)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号：00272980
 - (2) 研究分担者
なし
 - (3) 連携研究者
酒井 佳夫 (SAKAI YOSHIO)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：80401925
(H21：研究分担者)
- 堀本 勝久 (HORIMOTO KATSUHISA)
産業技術総合研究所・生命情報工学研究センター・研究チーム長
研究者番号：40238803
(H21：研究分担者)