

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590975

研究課題名(和文) 肝臓におけるNotchシグナルをターゲットとした新規腫瘍血管新生抑制療法の開発

研究課題名(英文) The novel anti-angiogenic therapy for hepatocellular carcinoma.

研究代表者

白羽 英則 (Shiraha, Hidenori)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：40379748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓細胞におけるRUNX3発現は消失および低下していた。臨床検体の解析でも半数以上の組織で低下していた。肝臓細胞は、RUNX3 cDNAの導入で、Notchシグナルの低下が確認できた。RUNX3の消失は、肝臓においてEpithelial-Mesenchymal transition (EMT)を進行させることも判明した。Gamma-glutamyl carboxy lase (GGCX)活性の低下がDCPの産生を引き起こし、DCPが血管新生を惹起することが証明され、DCP抗体が血管内皮細胞の環状形成を阻害することが確認された。またGGCX活性低下は、EMT進行を引き起こすことも確認された。

研究成果の概要(英文)：Runt-related transcription factor 3 (RUNX3) expression was lost or decreased in hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines and HCC tissues. Introduction of RUNX3 cDNA suppressed Notch signaling in HCC cells. The loss of RUNX3 expression induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in HCC. Gamma-glutamyl carboxy lase (GGCX) activity was decreased in des-gamma carboxyprothrombin (DCP)-positive HCC. DCP stimulated angiogenesis in HCC progression. DCP antibody successfully inhibited the tubular formation of the vascular endothelial cells. The decrement of GGCX activity also induced EMT in HCC.

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：肝細胞癌 Notchシグナル 血管新生 RUNX3

## 1. 研究開発当初の背景

- (1) 肝細胞癌（肝癌）は 5 年生存率 50% 以下の予後不良の癌である。本邦の癌死亡原因の第 3 位で、近年増加傾向にあり、早期にその有効な治療法の開発が望まれる。
- (2) 肝癌は、腫瘍血管に富む特徴を持ち、高分化から、中分化、低分化癌へと進展していく過程において血管新生を伴う腫瘍へと変化する。腫瘍血管新生の有力なスイッチシグナルとして Notch シグナルが報告されている(Noguera-Troise I, et al Nature 444: 1032-1037, 2006, Ridgway J, et al Nature 444: 1083-1087, 2006)。肝癌血管新生における Notch シグナル活性化機構を明らかにし、それらシグナル伝達分子をターゲットとした血管新生抑制療法の基盤を確立することを目的として研究を開始した。

## 2. 研究の目的

- (1) DCP による Notch シグナル活性化の検証：Notch シグナル活性化には、そのリガンドである DLL や Jagged による刺激を必要とする。申請者らは、PIVKA-II として知られている異常 prothrombin; Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) が、血管内皮細胞増殖因子受容体 KDR (VEGFR2) を介して血管内皮細胞の増殖亢進作用を持つことを解明した(Fujikawa T, Shiraha H, et al J Biol Chem 282(12): 8741-8, 2007, Acta Med Okayama 63(6):299-304, 2009)。DCP は、肝癌進展における血管新生スイッチ分子と考えられ、その細胞刺激により活性化される KDR 以下のシグナルは、DLL を介して Notch シグナルを活性化する可能性が高いと考えられ、その検証を行う。
- (2) RUNX3 発現低下による DCP 産生亢進の検証：2008 年より新規 MRI 造影剤 EOB・プリモビストが肝癌の診断に用いられるようになり、乏血性高分化型肝癌の診断が容易になった。申請者らは、乏血性肝癌と多血性肝癌組織を比較することにより DCP の産生とほぼ同時期に出現が低下する癌抑制遺伝子 RUNX3 を抽出した。さらに、申請者らが行った予備的実験において、RUNX3 遺伝子導入肝癌細胞のマイクロアレイ解析により Notch リガンド Jagged-1 の発現が著明に低下することから、RUNX3 発現低下が Jagged-1 発現亢進を介して癌細胞の形質転換をもたらす DCP 産生を亢進させる可能性が高いと考えられ、その検証を行う。
- (3) Notch シグナルをターゲットとした血管新生抑制療法の基盤研究：RUNX3 から Jagged-1, DCP を介した Notch シグナルが肝癌血管新生にとって重要な役割を果たしており、それらシグナル伝達分子をターゲットとする血管新生抑制療法開発の可能性があると考えている。特に DCP は、申請者らのこれまでの検討で直接的に血管新生を亢進させることが判明しており、その標的分子として有力である。

## 3. 研究の方法

- (1) DCP による Notch シグナル活性化機構の解明  
DCP の受容体は血管内皮細胞増殖因子受容体 KDR である。KDR リガンドの VEGF 依存性に DLL4 は、腫瘍血管新生を活性化するため、KDR 下流シグナル分子は DLL が有力である。  
遺伝子改変カルボキシラーゼ(GGCX)遺伝子の導入により肝癌培養細胞の DCP 産生は、制御できる(Ueda N, Shiraha H, et al Mol Oncol, 2(3):241-249, 2008)。DCP 産生肝癌 cell line (Hep3B, PLC, Hep3B-2GGCX) 及び非産生肝癌 cell line (HLE, SK-Hep1, Hep3B-WTGGCX) と HUVEC の共培養モデルを用い、細胞増殖能を MTT assay で評価する。  
HUVEC の管腔形成能の評価：CD31 を染色し、顕微鏡下で写真撮影し、管腔形成能を評価する。  
Notch シグナル活性化についても Notch 下流のシグナル伝達分子 Hey, HES の発現・活性化を Western blot を検討する。
- (2) RUNX3 発現低下の DCP 産生/Notch シグナル活性化の検討  
RUNX3 陽性肝癌細胞(HLE, HLF)と陰性肝癌細胞(Hep3B, Huh7)を用いて RUNX3 発現をプラスミド導入及び siRNA により制御する。これら肝癌細胞と HUVEC 共培養モデルを用いて検討を行う。加えて DCP の発現、Jagged-1 発現についての検討を行う。
- (3) Notch シグナル抑制による血管新生抑制  
DCP 産生肝癌 cell line(Hep3B, PLC, Hep3B-2GGCX)及び非産生肝癌 cell line (HLE, SK-Hep1, Hep3B-WTGGCX)と HUVEC の共培養モデルを用いて、DCPmab の効果を検討する。
- (4) 臨床検体を用いた検討  
肝癌組織の採取前に dynamic CT で高血流群と低血流群に分類する。それぞれの標本の癌部、非癌部組織を用いて検討を行う。それぞれの組織は病理学的検討を行い、組織学的な高分化群、中分化群、低分化群の評価・分類を行う。これら組織を用いて検討を行う。  
血管内皮細胞に特異的な CD31 を免疫組織染色により確認し、各組織での血管新生を評価する。  
DCP 発現と Notch シグナル活性化について検討する。DCP, KDR, DLL, Notch, Hey, HES の発現・活性化を Western blot 及び免疫組織染色により評価する。

## 4. 研究成果

- (1) 肝癌における RUNX3 発現解析  
肝細胞癌 cell line HepG2, Hep3B, Huh1, JHH1, JHH2, JHH4, HLE, HLF, PLC, SK-Hep1 において RUNX3 の mRNA と蛋白発現を RT-PCR と Western でそれぞれ検討した。肝細胞癌 cell line HepG2, Hep3B, Huh1, JHH1, JHH2, JHH4 では、RUNX3 の発現は消失、HLE, HLF ではごく軽度の発現、PLC,

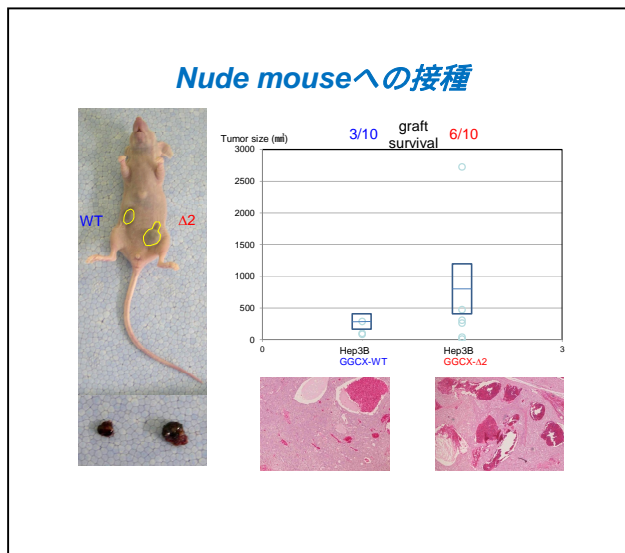
SK-Hep1では発現が確認された。多くのcell lineにおいて RUNX3 の発現は低下または消失していた。肝癌組織においても、免疫組織染色を行い、RUNX3 の蛋白発現は、半数以上の肝癌組織において低下していた。

(2) Notch シグナルの解析

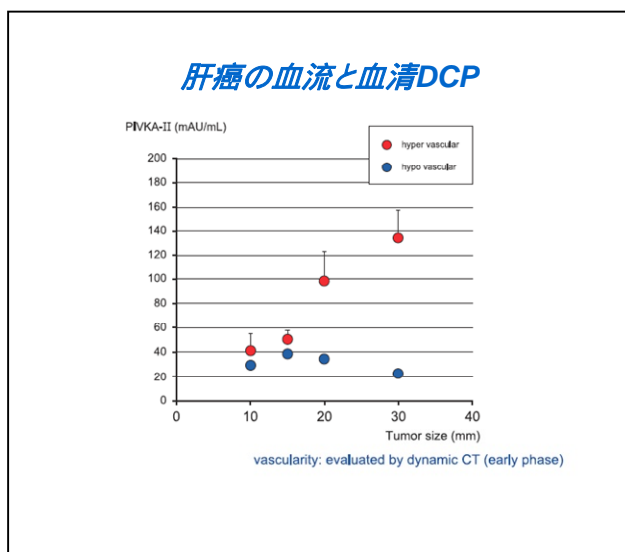
肝細胞癌における RUNX3 の発現と Notch シグナルの関連について検討を行った。肝癌における Notch シグナルは、Hep3B, Huh7 において検討し、いずれの細胞でも、HES1, Hey1 を介していた。このシグナル活性化は、セクレターゼインヒビターによって阻害できる事も確認できた。

(3) DCP の血管新生亢進作用

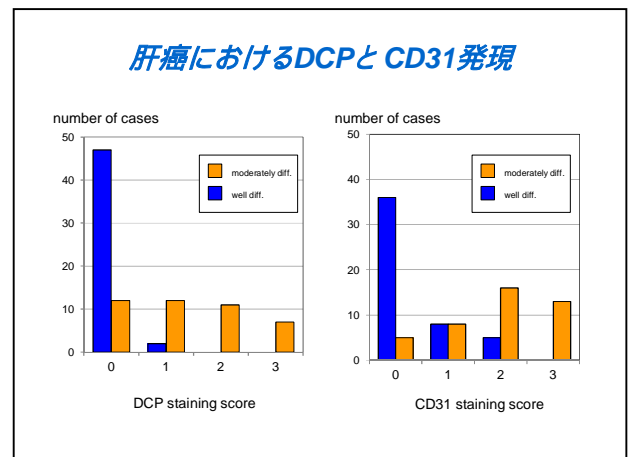
DCP 産生を GGXX 遺伝子導入によりコントロールした Hep3B 細胞を用いて、in vitro 及びマウスへの接種実験により DCP 産生が肝癌の血管新生を亢進させることを証明した。



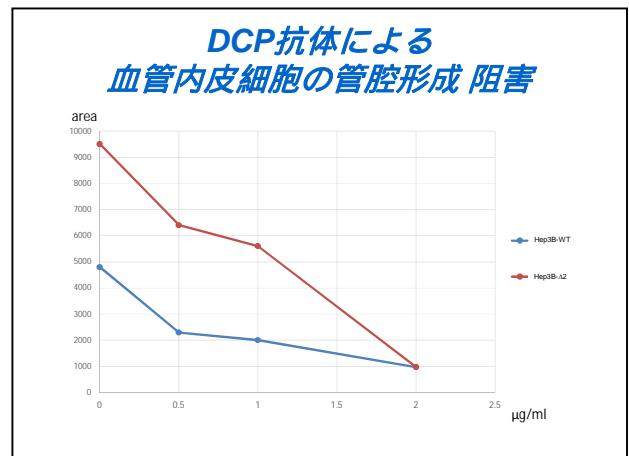
症例の解析でも DCP 産生肝癌では CT の解析で血流が豊富なことが証明された。



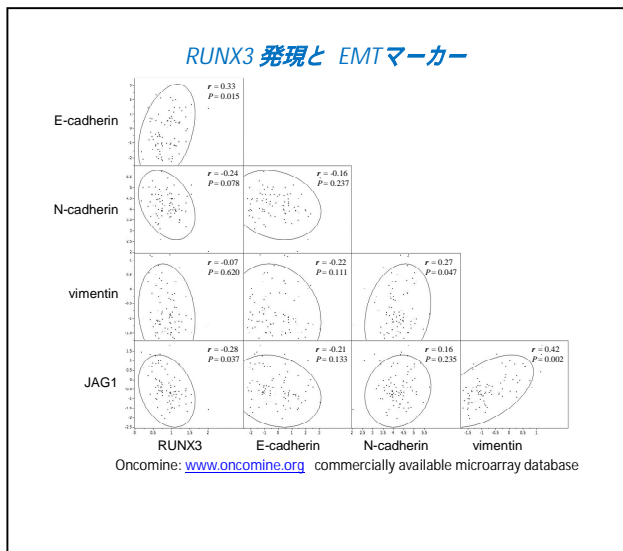
また、肝癌臨床検体の病理解析でも中分化肝癌で DCP と CD31 の発現に相関が認められた。



DCP 抗体の血管新生抑制効果の検討では、in vitro において DCP 抗体が血管内皮細胞の環状形成を阻害することが証明できた。



(4) RUNX3発現消失によるNotchシグナル活性化とEMT  
 RUNX3 の遺伝子導入は、肝癌細胞 Hep3B, Huh7 において Epithelial-Mesenchymal transition (EMT) を抑制することが証明できた。Hep3B, Huh7 では、RUNX3 の遺伝子導入により、E-cadherin の発現が増強した。逆に N-cadherin, vimentin の発現は低下した。肝癌組織における検討でも RUNX3 の発現と E-cadherin 発現は正の相関を示し、N-cadherin 及び vimentin の発現は RUNX3 と負の相関を示した。Notch シグナルと EMT の関連については、E-cadherin, N-cadherin, vimentin についての臨床検体の解析をすすめた。その結果、RUNX3 発現が jagged-1 の発現を引き起こし、Notch シグナルを活性化することにより、EMT を進行させ、E-cadherin の発現低下と N-cadherin, vimentin 発現亢進を引き起こすことが確認された。



Notch シグナルの阻害実験では、セクレターゼの投与により Notch シグナルの活性化が阻害され、EMT も抑制できることが in vitro で確認できた。

#### (5) DCP と EMT の相関

DCP の産生は、EMT を進行させる因子の SPARC 発現と相関する事が肝癌組織及び肝癌細胞 Hep3B, Huh7 を用いた検討で判明した。肝癌組織において、DCP 発現、secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)発現、vimentin 発現は、相関していた。肝癌細胞における SPARC の発現制御機構の解析を行った。GGCX 活性を warfarin 及び vitamin K 投与で変化させるとともに WT-GGCX 及び 2-GGCX 遺伝子導入により変化させた。その結果、SPARC は、GGCX の活性により発現が変化している可能性が高いことが判明した。GGCX 活性の上昇により SPARC 発現は低下し、逆に GGCX 活性の低下により SPARC 発現が上昇することが確認できた。また、GGCX 活性の低下は、EMT も惹起することが確認された。

#### (6) 結論

肝癌において RUNX3 発現は低下していた。RUNX3 の消失は、Notch シグナルを活性化し、EMT を進行させることも判明した。また、GGCX 活性の低下が DCP の産生を引き起こし、DCP が血管新生を惹起することが証明された。更に DCP 抗体が血管内皮細胞の環状形成を阻害することも確認できた。また GGCX 活性低下は、EMT 進行を引き起こすことも確認された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

Miyahara K, Nouso K, Morimoto Y, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Iwadou S, Kobayashi Y, Takaguchi K, Takuma Y, Takabatake H, Sakaguchi K, Yamamoto K Efficacy of sorafenib

beyond first progression in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 査読有 44(3): 296-301, 2014 DOI 10.1111/hepr.12123.

Shiraha H, Yamamoto K, Namba M. Human hepatocyte carcinogenesis. *Int J Oncol.* 査読無 42(4): 1133-8, 2013 DOI 10.3892/ijo.2013.1829.

Miyahara K, Nouso K, Morimoto Y, Tomoda T, Kobayashi S, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, Ohnishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K Evaluation of the effect of sorafenib using serum NX-des- $\gamma$ -carboxyprothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 査読有 43(10): 1064-70, 2013 DOI 10.1111/hepr.12055

Horiguchi S, Shiraha H, Nagahara T, Kataoka J, Iwamuro M, Matsubara M, Nishina S, Kato H, Takaki A, Nouso K, Tanaka T, Ichimura K, Yagi T, Yamamoto K. Loss of runt-related transcription factor 3 induces gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *Mol Oncol.* 査読有 840-9, 2013 DOI 10.1016/j.molonc.2013.04.004.

Miyahara K, Nouso K, Morimoto Y, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Honda M, Kaneko S, Sato T, Sato S, Obi S, Iwadou S, Kobayashi Y, Takaguchi K, Kariyama K, Takuma Y, Takabatake H, Yamamoto K Pro-angiogenic cytokines for prediction of outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 査読有 109(8): 2072-8, 2013 DOI 10.1038/bjc.2013.554.

白羽 英則 腫瘍マーカーの発現メカニズムから考える肝癌治療の方向性 クリニシアン 査読無 59(11): 1062-1068, 2013

<http://www.eisai.jp/medical/clinician/vol59/no613/>  
Kinugasa H, Nouso K, Takeuchi Y, Yasunaka T, Onishi H, Nakamura S, Shiraha H, Kuwaki K, Hagihara H, Ikeda F, Miyake Y, Takaki A, Yamamoto K. Risk factors for recurrence after transarterial chemoembolization for early-stage hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 査読有 47(4): 421-6, 2012 DOI 10.1007/s00535-011-0492-9.

Tanaka S1, Shiraha H, Nakanishi Y, Nishina S, Matsubara M, Horiguchi S, Takaoka N, Iwamuro M, Kataoka J, Kuwaki K, Hagihara H, Toshimori J, Ohnishi H, Takaki A, Nakamura S, Nouso K, Yagi T, Yamamoto K. Runt-related transcription factor 3 reverses epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 査読有 131(11): 2537-46, 2012 DOI 10.1002/ijc.27575.

Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, Wada J, Tamaki N, Yasunaka T, Koike K, Tsuzaki R, Matsumoto K, Miyake Y, Shiraha H, Morita M, Makino H, Yamamoto K. Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology* 査読有 56(3): 912-21, 2012 DOI 10.1002/hep.25782.

Matsubara M, Shiraha H, Kataoka J, Iwamuro M, Horiguchi S, Nishina S, Takaoka N, Uemura M, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouso K, Yamamoto K. Des- $\gamma$ -carboxyl prothrombin is associated with tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 査読有 27(10): 1602-8, 2012 DOI 10.1111/j.1440-1746.2012.07173.x.

Kobayashi S, Nouso K, Kinugasa H, Takeuchi Y, Tomoda T, Miyahara K, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Nakamura S, Ikeda F, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Clinical utility of serum fucosylated hemopexin in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 査読有 42(12): 1187-95, 2012 DOI 10.1111/j.1872-034X.2012.01044.x.

Nouso K, Kobayashi Y, Nakamura S, Kobayashi S, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Prognostic importance of fucosylated alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with low alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol*. 査読有 26(7): 1195-200, 2011 DOI 10.1111/j.1440-1746.2011.06720.x.

Nishina S, Shiraha H, Nakanishi Y, Tanaka S, Matsubara M, Takaoka N, Uemura M, Horiguchi S, Kataoka J, Iwamuro M, Yagi T, Yamamoto K. Restored expression of the tumor suppressor gene RUNX3 reduces cancer stem cells in hepatocellular carcinoma by suppressing Jagged1-Notch signaling. *Oncol Rep*. 査読有 26(3): 523-31, 2011 DOI 10.3892/or.2011.1336.

Miyahara K, Nouso K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 査読有 26(11): 1604-11, 2011 DOI 10.1111/j.1440-1746.2011.06887.x.

Tatsukawa M, Takaki A, Shiraha H, Koike K, Iwasaki Y, Kobashi H, Fujioka S, Sakaguchi K, Yamamoto K. Hepatitis B virus core promoter mutations G1613A and C1653T are significantly associated with hepatocellular carcinoma in genotype C HBV-infected patients. *BMC Cancer*. 査読有 11:458, 2011 DOI 10.1186/1471-2407-11-458.

[学会発表](計16件)

和田望, 能祖一裕, 中村進一郎, 森元裕貴, 竹内康人, 安中哲也, 萩原宏明, 桑木健志, 大西秀樹, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 TACE 不応症例への治療戦略の検討 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月09日~2013年10月12日 東京

宮原孝治, 能祖一裕, 森元裕貴, 和田望, 竹内康人, 萩原宏明, 桑木健志, 大西秀樹, 中村進一郎,

白羽英則, 天野麻穂, 西村紳一郎, 山本和秀 血清糖鎖マーカーによる進行肝細胞癌の予後予測 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月09日~2013年10月12日 東京

森元裕貴, 能祖一裕, 和田望, 竹内康人, 宮原孝治, 萩原宏明, 桑木健志, 安中哲也, 大西秀樹, 三宅康広, 中村進一郎, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 肝細胞癌遠隔転移と血小板の関係 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月09日~2013年10月12日 東京

白羽英則, 片岡淳朗, 堀口繁, 岩室雅也, 永原照也, 内田大輔, 仁科慎一, 高木章乃夫, 萩原宏明, 桑木健志, 大西秀樹, 中村進一郎, 能祖一裕, 山本和秀 肝臓における RUNX3 発現低下は Notch シグナルを介し癌幹細胞化と EMT を制御する 第49回日本肝臓学会総会 2013年06月06日~2013年06月07日 東京

宮原孝治, 能祖一裕, 森元裕貴, 竹内康人, 和田望, 萩原宏明, 安中哲也, 桑木健志, 大西秀樹, 池田房雄, 三宅康広, 中村進一郎, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 ソラフェニブ中止に伴う腫瘍進展に関する検討 第49回日本肝臓学会総会 2013年06月06日~2013年06月07日 東京

Hidenori Shiraha, Junro Kataoka, Shinichiro Nakamura, Kazuhiro Nouso, Shigeru Horiguchi, et al. Deactivation of GGCX induced epithelium-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. 第71回日本癌学会学術総会 2012年09月19日~2012年09月21日 札幌

Junro Kataoka, Hidenori Shiraha, Shinichiro Nakamura, Kazuhiro Nouso, Shigeru Horiguchi, et al. Multi drug resistant protein expression correlates with epithelium-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. 第71回日本癌学会学術総会 2012年09月19日~2012年09月21日 札幌

白羽英則 肝臓におけるカルボキシラーゼ活性低下と細胞接着低下およびEMTとの関連 第29回犬山シンポジウム(招待講演) 2012年08月02日~2012年08月03日 愛知県犬山市

片岡 淳朗, 白羽英則, 永原照也, 岩室雅也, 堀口繁, 松原稔, 山本和秀 RUNX3 発現低下は、肝細胞癌における 5-FU と cisplatin の耐性化を誘導する 第48回日本肝臓学会総会 2012年06月07日~2012年06月08日 金沢

白羽英則, 堀口繁, 岩室雅也, 片岡淳朗, 永原照也, 高木章乃夫, 萩原宏明, 桑木健志, 大西秀樹, 中村進一郎, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌において、カルボキシラーゼ活性低下は、SPARC 発現を誘導し、細胞接着低下、EMT 進行を引き起こす 第48回日本肝臓学会総会 2012年06月07日~2012年06月08日 金沢

竹内康人, 能祖一裕, 萩原宏明, 安中哲也, 桑木健志, 大西秀樹, 池田房雄, 中村進一郎, 白羽英則, 三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀 非 B 非 C 肝臓癌の予後及び特徴 第48回日本肝臓学会総会 2012年06月07日~2012年06月08日 金沢

河合大介, 高木章乃夫, 山本和秀, 中司敦子, 和田淳, 玉木直文, 安中哲也, 小池和子, 津崎龍一郎, 松本和幸, 三宅康広, 白羽英則, 森田学, 榎野博史 Streptozotocin 投与 NASH 発癌モデルマウスにおける病態進行と水素水投与の有効性の検討 第98回日本消化器病学会総会 2012年04月19日~2012年04月21日 東京  
白羽英則, 松原稔, 堀口繁, 岩室雅也, 片岡淳朗, 永原照也, 高木章乃夫, 萩原宏明, 桑木健志, 大西秀樹, 中村進一郎, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌における PIVKA-II 産生と Epithelial-Mesenchymal Transition JDDW2011 2011年10月21日 福岡  
宮原孝治, 能祖一裕, 衣笠秀明, 竹内康人, 友田健, 小林沙代, 萩原宏明, 安中哲也, 桑木健志, 大西秀樹, 池田房雄, 三宅康広, 中村進一郎, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 血管新生関連サイトカインによる進行肝細胞癌の治療効果予測 JDDW2011 2011年10月21日 福岡  
片岡淳朗, 白羽英則, 永原照也, 堀口繁, 岩室雅也, 松原稔, 山本和秀 RUNX3 発現低下は、HCCにおける5-FUとcisplatinに対する抗腫耐性を誘導する 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月4日 名古屋  
白羽英則, 仁科慎一, 堀口繁, 片岡淳朗, 岩室雅也, 松原稔, 高岡伸行, 高木章乃夫, 大西秀樹, 中村進一郎, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌における epithelial-mesenchymal transition 制御 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月4日 名古屋

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.okayama-gastro.com/medical/research1.php>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

白羽 英則 (SHIRAHA HIDENORI)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号: 40379748

### (2) 研究分担者

大西 秀樹 (ONISHI HIDEKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 30595468

中村 進一郎 (NAKAMURA SHINICHIRO)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号: 70514230

能祖 一裕 (NOUSO KAZUHIRO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 10314668

山本 和秀 (YAMAMOTO KAZUHIDE)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 90140491

### (3) 連携研究者

村田 一素 (MURATA KAZUMOTO)

国立国際医療研究センター - 国府台病院・肝炎免疫研究センター - 肝疾患先端治療室長岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 40345971