

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011 ～ 2012  
 課題番号：23701082  
 研究課題名（和文） 非アルコール性脂肪肝炎から肝癌発症機序の次世代シーケンサーを用いた解析  
 研究課題名（英文） Analysis of the mechanism for liver cancer developing from non-alcoholic steatohepatitis by next-generation sequencing  
 研究代表者  
 北本 卓也（KITAMOTO TAKUYA）  
 京都大学・医学（系）研究科（研究院）・特定技術職員  
 研究者番号：10456882

## 研究成果の概要（和文）：

392 人の非アルコール性脂肪肝炎（NAFLD）と JSNP のデータベース（934 人）でゲノムワイド相関解析（GWAS）を行い、別の 172 人の NAFLD と 1012 人のコントロールで再現性を確認した。PNPLA3 領域に存在する rs738409 が NAFLD と最も強く相関し、脂肪蓄積や AST、ALT とも強い相関を示した。SAMM50 遺伝子上の SNP は中性脂肪の低下やフェリチンやヒアルロン酸と強い相関を示した。PARVB 遺伝子上の SNP は組織の線維化や NAS と強い相関を示した。NAFLD 感受性領域である PNPLA3 領域（約 150kb）に関して、19 人の NAFLD と 9 人のコントロールで long PCR を行い次世代シーケンサーで解析した。

## 研究成果の概要（英文）：

For GWAS, 372 Japanese NAFLD subjects and 934 control individuals were analyzed. For replication studies, 172 NAFLD and 1012 control subjects were monitored. Rs738409 in the *PNPLA3* gene was most strongly associated with NAFLD. Rs2896019, and rs381062 in the *PNPLA3* gene, rs738491, rs3761472, and rs2143571 in the *SAMM50* gene, rs6006473, rs5764455, and rs6006611 in the *PARVB* gene had also significant and were associated with decreased serum triglycerides and increased AST and ALT in NAFLD patients. These SNPs were associated with steatosis grade and NAS. Rs738409, rs2896019, rs738491, rs6006473, rs5764455, and rs6006611 were associated with fibrosis. We amplified approximately 150kb region including *PNPLA3* of 19 NAFLD and 9 control subjects and analyzed by next-generation sequencing.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

## 研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍診断学

キーワード：ゲノムワイド相関解析、非アルコール性脂肪肝炎、次世代シーケンサー、PNPLA3、SAMM50、PARVB

## 1. 研究開始当初の背景

ありふれた疾患、いわゆる common disease 発症には遺伝素因に環境因子が加わり発症すると考えられている。肥満は脂肪組織へ脂肪が過剰蓄積した病態であるが、肥満が進行すると脂肪組織以外にも脂肪が蓄積し、様々な病態を惹起する。特に多いのは非アルコー

ル性脂肪肝障害（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）である。NAFLD には単純性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）が含まれる。従来、NAFLD は単純性脂肪肝のように肝臓の細胞に脂肪が蓄積しているだけで、食事療法や運動療法で軽快し、特に重

大な病態を引き起こさないと考えられていた。しかし、1990年代くらいから、NAFLDの中には肝臓の炎症や線維化を伴う NASH という病態があることが認識されるようになってきた。NASH から肝硬変、肝癌へ移行する症例も見つかっている。我が国における正確な罹患率は不明であるが、単純性脂肪肝のうち約 1 割が NASH へ進展し、NASH の約 3 割が肝硬変へ移行すると報告されている。NASH のなかには肝癌を発症するケースも少なからず存在している。NAFLD には、肥満、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧を合併することが多く、メタボリックシンドロームの肝臓における表現型の 1 つであると考えられている。ウイルス性肝炎が減少していくなかで、メタボリックシンドロームの増加に伴い NAFLD の患者が増加しつつあり、今後の医療で問題となってくる疾患である。単純性脂肪肝と NASH を鑑別診断する手段は、肝臓の生検による組織診断しかなく、それが病態解明を困難にしている。単純性脂肪肝から NASH への移行には遺伝素因が重要であると報告されている。日本人では angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) と peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PPARGC1A) の遺伝子多型が NASH に関連していることが報告されてきた。しかし、日本人における網羅的な解析はいまだ行われていなかった。

## 2. 研究の目的

ウイルス性肝炎の減少とメタボリックシンドロームの増加により、メタボリックシンドロームの肝臓での表現型であると考えられている非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) から肝癌を発症する症例が増加してきている。脂肪肝から NASH、NASH から肝癌まで発症するケースは少ないので、遺伝素因や環境因子の関与が重要であると考えられる。そこで、本研究では、NAFLD 発症、進展の遺伝的要因と環境因子の同定を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS)

#### ①症例

GWAS のために 392 人の NAFLD (NAFLD-1 ; 345 人は NASH、47 人は脂肪肝) のゲノムを収集した。日本人一般集団の 934 人の JSNP データベースをコントロール (Control-1) として GWAS の解析をおこなった。Replication として 172 人の NAFLD (NAFLD-2; 97 人の NASH、4 人の脂肪肝、71 人の NAFLD) と 1012 人の一般集団 (Control-2) を用いた。Control-2 は検診で収集した。NAFLD-1 の全員と NAFLD-2 のうち 101 人は肝生検にて NASH あるいは脂肪肝と診断した。NAFLD-2 の残りの 71 人については CT や MRI にて NAFLD と診断した。ウイルス性肝炎 (B 型、C 型、Epstein-Barr ウ

イルス)、自己免疫性肝炎、primary biliary cirrhosis、sclerosing cholangitis、hemochromatosis、 $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency、薬剤性肝炎、アルコール性肝炎 (アルコール摂取量 20g/日以上) は本研究より除外した。肝性脳症、腹水、食道静脈瘤破裂、正常値の 2 倍以上のビリルビン値をもつ人も除外した。

肝生検組織は hematoxylin eosin、reticulin 染色と Masson's trichrome 染色を行った。肝細胞の大滴性の脂肪化が 5%以上の肝細胞に認められた場合 NAFLD と診断した。肝細胞の脂肪化に加えて、炎症、風船様膨化が認められた場合 NASH と診断した。脂肪化の程度は Brunt の基準に基づき、grade 0 から 3 に分類した。炎症の程度は Kleiner らが提唱した NAFLD activity score (NAS) を用いた。NAS は脂肪化 (0 から 3)、小葉内炎症 (0 から 3)、風船様膨化 (0 から 2) の合計で 0 から 8 の値をとる。線維化は Brunt の分類に従い 0 (なし) から 4 (肝硬変) で示した。

全ての研究は京都大学医学部及び共同研究機関である横浜市立大学、広島大学及び久留米大学での倫理委員会での承認を受けた。全ての対象者より書面によるインフォームドコンセントを得た。

#### ②臨床情報

身長、体重は軽装で靴を脱いだ状態で測定した。12 時間の早朝空腹時に採血を行い、血糖、ヘモグロビン A1C、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、AST、ALT、血清鉄、フェリチン、ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S の測定を行った。

#### ③DNA 精製、ゲノムワイドタイピングの精度チェック

ゲノム DNA は Genomix を用いて精製した。ゲノムスキャンはイルミナの Human660 W-Quad BeadChip (n=104) あるいは HumanOmniExpress BeadChip で NAFLD-1 のサンプルで反応した。Control-1 は JSNP のデータベースを用いた。DNA チップが異なるので各サンプルに共通の常染色体上 SNP は 295,887 個となった。個人の成功率は 99%以上であった。31,177SNP が minor allele frequency <0.01 で、901SNP が成功率 95%未満、2,269SNP が Hardy-Weinberg 平衡から逸脱していた ( $P<0.001$ ) ので解析から除外した。最終的には 261,540SNPs を解析に用いた。NAFLD-1 は MDS 解析で日本人であることが確認できた (図 1)。NAFLD-1 は PI\_HAT が 0.05 未満であった。

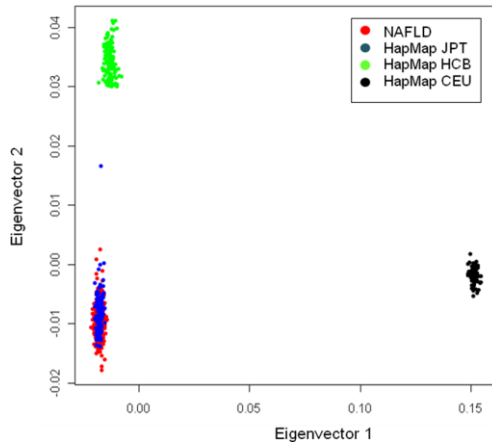


図 1. MDS plot for NAFLD, HapMap JPT, HapMap HCB and HapMap CEU

Replication 検討のために GWAS で  $P < 5.0 \times 10^{-5}$  となった 56SNP についてインバーダープローブを作製し、NAFLD-2 と Control-2 のサンプルでタイピングを行った。インバーダーアッセイの成功率は 99%以上であった。GWAS データの確認のため、NAFLD-1 のゲノムについてもインバーダー法でタイピングを行い、13SNP は一致率が 99%未満であったため解析から除外した。

#### ④統計解析

ケース・コントロール関連解析は Cochran-Armitage trend test を用いた。Combined  $P$  は Fisher's combined probability test で計算した。Hardy-Weinberg 平衡は  $\chi^2$  検定で解析した。PI\_HAT と MDS 解析は PLINK1.07 を用いた。Manhattan plot と LD は HaploView を用いて作製した。遺伝モデルは additive model を用いた。量的形質に関しては年齢、性別、BMI と遺伝子型を説明変数として、重回帰分析を行った。BMI、空腹時血糖、中性脂肪、フェリチン、4 型コラーゲン 7S は log 変換を行い解析に用いた。統計は R ソフトウェアを用いた。

#### (2) NAFLD 感受性領域のリシークエンス

GWAS で同定した NAFLD 感受性領域 (約 150kb) を 3~10kb ごとに配列特異的なプライマーを設計し PCR にて増幅した。GWAS に用いた症例のうち、NAFLD19 症例、コントロール 9 例のゲノムを用いた。増幅断片を次世代シーケンサーにて塩基配列を決定し解析をおこなった。

### 4. 研究成果

#### (1) GWAS の結果

NAFLD-1 と Control-1 を用いて GWAS を行った。症例の臨床情報を表 1 に示す。SNP の評価の結果、常染色体上の 261,540SNP を解析に用いた。構造化を見るために QQ plot を作製した (図 2)。 $\lambda_{GC}=1.09$  であったが、図 1 に示すように NAFLD-1 は日本人であることが確認された。

表 1 対象者の臨床情報

	GWAS		Replication	
	NAFLD-1 (n=392)	Control-1 (n=934)	NAFLD-2 (n=172)	Control-2 (n=1012)
No. of NASH	345	-	97	-
Men/Women	199/193	-	95/77	500/512
Age (year)	49.9 ± 14.8	-	53.5 ± 13.8	53.1 ± 15.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 ± 5.0	-	27.4 ± 4.6	22.7 ± 3.2
FPG (mg/dL)	118.8 ± 37.3	-	114.8 ± 36.8	98.2 ± 19.0
Hb.A1c (%)	6.4 ± 1.3	-	6.3 ± 1.1	5.5 ± 0.7
T.Chol. (mg/dL)	213.7 ± 41.4	-	205.0 ± 39.6	208.5 ± 36.2
Triglycerides (mg/dL)	172.2 ± 120.6	-	153.3 ± 74.4	110.0 ± 88.5
HDL-C (mg/dL)	52.9 ± 15.7	-	53.8 ± 12.7	62.7 ± 15.5
SBP (mmHg)	127.5 ± 15.0	-	129.6 ± 14.0	124.5 ± 19.1
DBP (mmHg)	78.0 ± 11.7	-	81.1 ± 9.4	76.3 ± 11.6
AST (IU/L)	51.3 ± 31.5	-	47.9 ± 25.4	23.0 ± 10.2
ALT (IU/L)	84.3 ± 60.2	-	75.4 ± 53.6	20.3 ± 11.8
Ferritin (ng/ml)	237.1 ± 225.0	-	229.1 ± 227.3	-
Hyaluronic acid (ng/dL)	44.5 ± 70.2	-	74.8 ± 208.2	-
Type IV collagen 7s (ng/dL)	4.4 ± 1.3	-	6.2 ± 12.8	-
Steatosis grade (1-3)	1.6 ± 0.7	-	1.5 ± 0.8*	-
Inflammation (0-3)	1.2 ± 0.8	-	1.5 ± 0.6*	-
Ballooning (0-2)	1.1 ± 0.7	-	1.2 ± 0.5*	-
NAS (0-8)	4.0 ± 1.7	-	4.2 ± 1.3*	-
Fibrosis stage (0-4)	1.6 ± 1.0	-	2.0 ± 1.0*	-

\*n=101

トレンドテストを行った結果、NAFLD 感受性領域は染色体 22q13 の領域に存在することが判明した (図 3、4)。 $P < 5.0 \times 10^{-5}$  となった 56SNP について NAFLD-2 と Control-2 で検討したところ、8SNP が NAFLD と有意に関連していることが判明した (表 2)。この 8SNP は

同じ LD 上に存在していた (図 4)。NAFLD 症例はコントロール群に比較して BMI が大きいので、臨床情報のある NAFLD-1、NAFLD-2 と Control-2 を用いて、年齢、性別、BMI、SNP を説明変数としてロジスティック解析を行った。これまでに報告されているが、今回使用したチップには存在しなかった rs738409 の SNP も加え、計 9SNP について検討を行った。BMI などの補正を加えてもこの領域の SNP は有意に NAFLD に関連していた (表 3)。

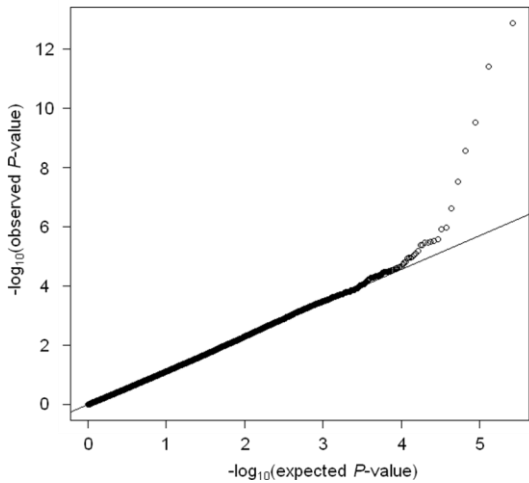


図 2. Quantile-quantile plot for genome-wide association

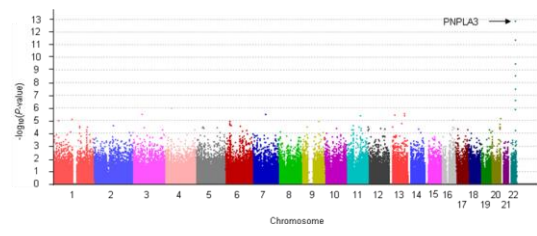


図 3. Manhattan plots of association of SNPs with NAFLD in the GWAS

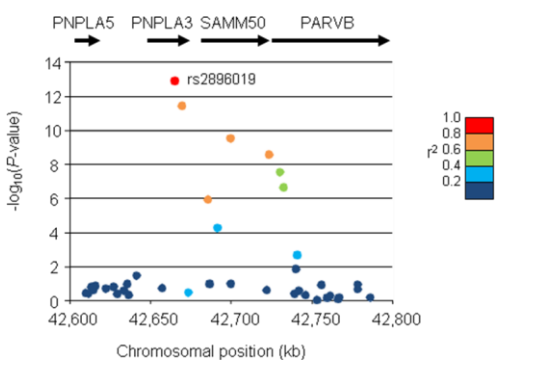


図 4. Regional plots of genome-wide significant loci

次に有意差のついた 9SNP に関して、血清パラメータや組織所見との関連を検討した。AST、ALT の増加は PNPLA3 遺伝子上に存在する SNP で最も関連していた (図 5)。SAMM50 遺伝子上の SNP は血中中性脂肪の低下、血中フェリチン、ヒアルロン酸の増加と関連していた。NAS は PNPLA3 遺伝子上の SNP と PARVB 遺伝子上の SNP で強い相関を認めた。線維化指数は PARVB 遺伝子上の SNP で最も強い相関を認めた。

表 2. 有意差のあった染色体 22 の SNP

dbSNP ID	Nearby genes	P-value		
		GWAS	Replication	Combined
rs2896019	PNPLA3	$1.3 \times 10^{-13}$	$2.5 \times 10^{-9}$	$1.6 \times 10^{-20}$
rs3810622	PNPLA3	$3.9 \times 10^{-12}$	$1.0 \times 10^{-7}$	$1.7 \times 10^{-17}$
rs738491	SAMM50	$1.2 \times 10^{-6}$	$1.0 \times 10^{-6}$	$3.9 \times 10^{-11}$
rs3761472	SAMM50	$3.0 \times 10^{-10}$	$1.5 \times 10^{-6}$	$1.5 \times 10^{-14}$
rs2143571	SAMM50	$3.9 \times 10^{-9}$	$2.9 \times 10^{-6}$	$3.5 \times 10^{-13}$
rs6006473	PARVB	$3.6 \times 10^{-6}$	$3.4 \times 10^{-6}$	$3.2 \times 10^{-10}$
rs5764455	PARVB	$3.0 \times 10^{-8}$	$1.5 \times 10^{-6}$	$1.6 \times 10^{-12}$
rs6006611	PARVB	$2.4 \times 10^{-7}$	$2.3 \times 10^{-7}$	$1.8 \times 10^{-12}$

表 3. 年齢、性別、BMI で補正した NAFLD 感受性 SNP のロジスティック解析の結果

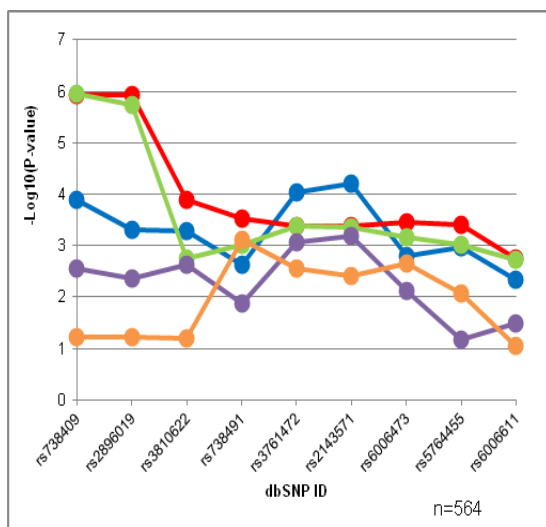
dbSNP ID	Unadjusted P-value	Adjusted P-value†	Adjusted OR (95% CI)‡
rs738409	$2.1 \times 10^{-18}$	$6.8 \times 10^{-14}$	2.05 (1.70 - 2.47)
rs2896019	$8.3 \times 10^{-18}$	$1.8 \times 10^{-13}$	2.02 (1.67 - 2.43)
rs3810622	$1.3 \times 10^{-15}$	$1.7 \times 10^{-11}$	1.95 (1.60 - 2.36)
rs738491	$2.1 \times 10^{-13}$	$2.3 \times 10^{-11}$	1.90 (1.57 - 2.29)
rs3761472	$1.1 \times 10^{-13}$	$2.3 \times 10^{-11}$	1.91 (1.58 - 2.31)
rs2143571	$1.4 \times 10^{-12}$	$1.8 \times 10^{-10}$	1.85 (1.53 - 2.24)
rs6006473	$3.1 \times 10^{-12}$	$1.2 \times 10^{-10}$	1.85 (1.53 - 2.23)
rs5764455	$4.4 \times 10^{-12}$	$1.4 \times 10^{-10}$	1.84 (1.53 - 2.21)
rs6006611	$9.7 \times 10^{-12}$	$4.2 \times 10^{-11}$	1.89 (1.56 - 2.28)

NAFLD 進展との関連性を検討するため、NAFLD 症例を脂肪肝と NASH に分けて相関解析を行った。線維化指数や NAS と相関の強かった PARVB 遺伝子上の SNP が NASH と強い相関を認めた (表 4)。

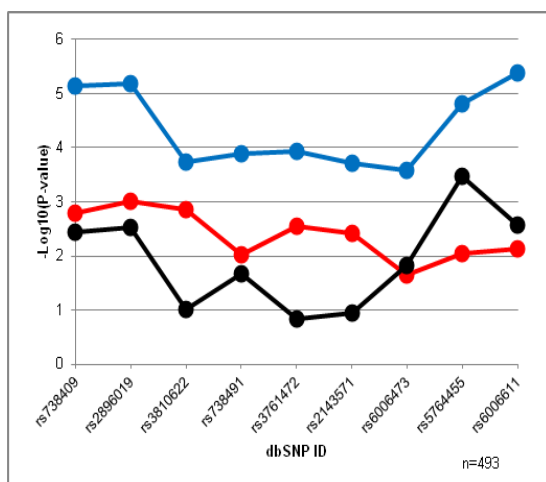
以上の結果より PNPLA3、SAMM50、PARVB 遺伝子上の多型が NAFLD 発症と進展に関与していることが示唆された。

## (2) NAFLD 感受性領域のリシーケンス

リシーケンスの結果、新規も含めて約 200 ヶ所の多型を同定した。



● AST、● ALT、● 中性脂肪、● フェリチン、● ヒアルロン酸



● steatosis、● NAS、● fibrosis

図 5.  $P$ -values obtained using multiple regression analysis for the 9 SNPs

表 4. NASH との相関解析

dbSNP ID	$P$ -value	OR (95%CI)
rs738409	$1.8 \times 10^{-4}$	2.21 (1.46 - 3.35)
rs2896019	$3.7 \times 10^{-4}$	2.10 (1.40 - 3.17)
rs3810622	0.0079	1.76 (1.16 - 2.67)
rs738491	0.0014	1.99 (1.30 - 3.03)
rs2073082	0.0075	1.78 (1.17 - 2.72)
rs3761472	0.0057	1.83 (1.19 - 2.80)
rs2143571	0.0013	2.01 (1.31 - 3.06)
rs6006473	$2.0 \times 10^{-4}$	2.28 (1.48 - 3.53)
rs5764455	$3.4 \times 10^{-6}$	2.79 (1.81 - 4.3)
rs6006611	$1.8 \times 10^{-4}$	2.21 (1.46 - 3.35)

## 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 7 件)

- (1) Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A, Hotta K.

NUDT3 rs206936 is associated with body mass index in obese Japanese women. *Endocrine J.* 査読有、印刷中  
DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0100

- (2) Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Teranishi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A, Hotta K.

Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet.* 査読有、印刷中、2013 Mar 28,  
DOI: 10.1007/s00439-013-1294-3.

- (3) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M,

Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Replication study of 15 recently published Loci for body fat distribution in the Japanese population.

J Atheroscler Thromb. 査読有、  
2013 Apr 25; 20(4):336-50.  
DOI: 10.5551/jat.14589.

- (4) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography.

J Hum Genet. 査読有、  
2012 May; 57(5):305-10.  
DOI: 10.1038/jhg.2012.21.

- (5) Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women.

J Hum Genet. 査読有、  
2012 Jan; 57(1):46-51.  
DOI: 10.1038/jhg.2011.127.

- (6) Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada

K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area.

J Hum Genet. 査読有、  
2011 Oct; 56(10):716-9.  
DOI: 10.1038/jhg.2011.86.

- (7) Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A.

Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population.

J Hum Genet. 査読有、  
2011 Sep; 56(9):647-51.  
DOI: 10.1038/jhg.2011.74.

[学会発表] (計2件)

- ① 北本綾、次世代シーケンサーを用いた薬物代謝関連遺伝子群のターゲットリシークェンズ、日本人類遺伝学会第57回大会、2012年10月25日、東京都京王プラザホテル  
② 北本綾、薬物代謝関連遺伝子群の高密度、高精度な遺伝子型決定法の確立、日本人類遺伝学会第56回大会、2011年11月11日、千葉県幕張メッセ

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北本 卓也 (KITAMOTO TAKUYA)  
京都大学・医学(系) 研究科(研究院)・  
特定技術職員  
研究者番号: 10456882

### (2) 研究協力者

堀田 紀久子 (HOTTA KIKUKO)  
京都大学・医学(系) 研究科(研究院)・  
特定助教  
研究者番号: 30360639  
北本 綾 (KITAMOTO AYA)  
京都大学・医学(系) 研究科(研究院)・  
教務補佐員  
研究者番号: 30381627