

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590976

研究課題名(和文) C型肝炎ウイルスによる糖代謝異常の分子機序の解明

研究課題名(英文) Study on molecular mechanisms of glucose metabolic disorders mediated by hepatitis C virus

研究代表者

堀田 博 (Hotta, Hak)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40116249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：HCVによる糖新生亢進に關与する転写因子FoxO1の持続的活性化の制御機構及びアポトーシス誘導シグナル伝達への影響並びに酸化ストレスやJNK活性化との関連の解明を目的とした。その結果、HCV感染により、酸化ストレス(活性酸素種[ROS]産生) JNK活性化、脱リン酸化酵素MKP3の発現亢進、FoxO1脱リン酸化(活性化)、FoxO1核内蓄積(FoxO1転写活性の亢進)、PEPCK及びG6Pase遺伝子の転写促進を介して、糖新生が亢進することが示された。また、酸化ストレス、JNK活性化、Bim発現亢進、Bax活性化を介してミトコンドリア依存性アポトーシスが誘導されることが示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the molecular mechanism(s) of HCV-mediated activation of the transcription factor FoxO1 that is associated with increased gluconeogenesis and induction of apoptosis through oxidative stress and JNK activation. The results obtained demonstrated that HCV infection induces oxidative stress (production of reactive oxygen species [ROS]) and JNK activation, which leads to increased expression of the phosphatase MKP3 to mediate dephosphorylation (activation) and nuclear localization of FoxO1, thereby promoting gluconeogenesis. Also, HCV-induced oxidative stress and JNK activation lead to increased expression of the pro-apoptotic protein Bim and activation of another pro-apoptotic protein Bax, thereby triggering mitochondrion-mediated apoptosis.

研究分野：ウイルス学

キーワード：C型肝炎ウイルス 感染症 糖新生 FoxO1 脱リン酸化 MKP3 アポトーシス Bim

## 1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス (HCV) は、慢性肝疾患や肝細胞癌の原因となっているだけでなく、様々な肝外病変を引き起こすことが臨床的に知られている。HCV 感染患者において、2 型糖尿病の合併率が高いことが報告されてきたが、HCV による糖代謝異常に関わる分子機構並びにそれに関連するシグナル伝達異常の詳細については未だ不明な点が多い。

我々は、HCV 感染によりグルコーストランスポーター (GLUT2) の細胞表面発現やグルコースの取り込みが阻害されることを報告した。さらに、HCV 感染は活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) 産生の亢進を介して c-Jun N-terminal kinase (JNK) 経路を活性化し、このことが転写因子 forkhead box O1 (FoxO1) のリン酸化 (不活性化) を抑制してその転写活性を促進させ、糖新生系律速酵素遺伝子群の転写促進を介して糖新生を亢進させることを明らかにした。しかしながら、HCV 感染細胞において、JNK による FoxO1 のリン酸化抑制 (FoxO1 の転写活性亢進) の分子機構は明確ではない。また、HCV-1b RNA レプリコン複製細胞では、糖新生亢進が誘導されたが、FoxO1 のリン酸化抑制は認められなかった。このことは、HCV による糖新生亢進の誘導要因が複数存在することを示唆している。

一方、HCV 感染に伴う糖尿病発症は、当初は肝疾患の進行によるものと考えられていたが、現在では、HCV 自身により誘発される肝外疾患であると考えられている。HCV は構造タンパク質、非構造タンパク質を合わせて 10 種類の機能性タンパク質をコードしており、それぞれが肝細胞におけるウイルスゲノム複製とウイルス粒子形成の役割を担っていると同時に、宿主に対する病原性発現作用に深く関与している。動物モデルを用いた解析により、HCV コアタンパク質がインスリン抵抗性に直接的に関与していることが報告されている。一方、我々は、HCV タンパク質の中で HCV NS5A が HCV による糖新生亢進に強く関与することを明らかにした。NS5A はリン酸化タンパク質であり、低リン酸化型 (56 kDa) と高リン酸化型 (58 kDa) が存在し、HCV ゲノム複製に重要であることが知られている。

さらに、FoxO1 活性化により高血糖下において細胞のアポトーシスを誘導すること、及

びそこにアポトーシス誘導因子 Bim の発現が関与する可能性が近年報告された。そこで、HCV 感染細胞における Bim の発現動態ならびに HCV 感染による酸化ストレスや JNK 活性化との関連も明らかにする必要性が論じられるようになった。

## 2. 研究の目的

HCV は慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌等を引き起こすのみならず、2 型糖尿病発症と密接な関連があることが臨床的に知られているが、その詳細な分子機序に関しては未だ不明な点が多い。我々は最近、HCV 感染により転写因子 FoxO1 の持続的活性化が引き金となり、糖新生亢進が誘導されることを明らかにした。本研究では、HCV による FoxO1 の持続的活性化の制御機構及びそれを介した糖代謝異常誘導機構を詳細に明らかにすることを目的とした。

さらに、HCV 感染細胞における Bim の発現動態とそれに伴うアポトーシス誘導シグナル伝達への影響ならびに酸化ストレスや JNK 活性化との関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究では、当研究室で確立した非常に効率の良い HCV ウイルス株 (HCV J6/JFH1-P47) を用いて、HCV 感染細胞において、FoxO1 のリン酸化抑制 (FoxO1 の転写活性亢進) に関わるリン酸化酵素・脱リン酸化酵素について解析した。また、これらの細胞培養系で得られた知見が実際の HCV 感染肝組織でも見られるか否かを実証するために、医学倫理委員会の承認を得て得られた臨床検体等についても一部解析を行った。

(2) HCV 感染細胞における脱リン酸化酵素 protein phosphatase 2a (PP2A)、及び脱リン酸化酵素 MAPK phosphatase-3 (MKP3)、MKP5 ならびにアポトーシス関連因子 Bim、Bax、caspase 3、DNA 修復酵素 poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) などの発現量及び活性化の程度ならびにタンパク質・タンパク質相互作用について、定量的 RT-PCR 法及び特異的抗体を用いたウエスタンブロット法ならびに免疫共沈法等により解析した。また、免疫沈降法にて HCV 感染細胞内の酵素を抽出し、*in vitro* アッセイ法により、それらの酵素活性

を測定した。

(3) HCV 感染による ROS/JNK 経路の活性化が上記の酵素の発現や活性化状態にどのような影響を及ぼすかについて調べるために、HCV 感染細胞を抗酸化剤 *N*-acetyl cysteine (NAC)あるいは JNK 阻害剤 SP600125 で処理して、上記の種々のパラメーターを非処理細胞との間で比較解析した。なお、ROS 活性化の程度は MitoSox を用いた免疫染色法を用いて、また、JNK 活性化の程度は基質 (c-Jun) のリン酸化の程度をウエスタンブロット法により測定して判定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) HCV 感染における PP2A の役割の解析:

HCV 感染細胞における PP2A の catalytic subunit (PP2Ac)発現量は、非感染細胞に比べて、有意の変化は見られなかった。また、HCV 感染細胞において、PP2Ac の 307 位のチロシン残基のリン酸化 (不活性型) の程度が著しく増加し、PP2A の機能抑制が示唆された。一方、*in vitro* 脱リン酸化アッセイによる解析では、PP2Ac の酵素活性の顕著な低下は認められなかった。これらの結果より、HCV 感染細胞において、PP2A が直接 FoxO1 を脱リン酸化 (活性化) しているのではない可能性が示された。本結果は、他の脱リン酸化酵素やリン酸化酵素の関与の重要性を示唆するものであるが、一方、シグナル伝達ネットワークによる PP2A の間接的関与の可能性を排除するものではない。

##### (2) HCV 感染における MKP3 の役割の解析:

HCV 感染細胞及びレプリコン複製細胞において、MKP3 の mRNA 発現及びタンパク質発現が亢進することが明らかになった。一方、MKP5 の発現亢進は認められなかった。HCV 感染による MKP3 タンパク質発現増加は、抗酸化剤 NAC あるいは JNK 阻害剤 SP600125 処理によって解除された。このことから、HCV 感染による MKP3 発現の増加に ROS/JNK 経路が関与することが示唆された。

また、MKP3 は FoxO1 と相互作用すること、及び FoxO1 の 319 位のセリン残基を脱リン酸化し、FoxO1 の活性化 (脱リン酸化) に関与することを明らかにした。さらに、MKP3 は非感染細胞においては核と細胞質の両方に存在しているが、HCV 感染細胞あるいは

HCV レプリコン細胞では MKP3 は核から排除され、細胞質に局在することを明らかにした。このことから、HCV 感染や HCV 複製が細胞質における FoxO1 の脱リン酸化反応を促進することが示唆された。

以上の結果から、HCV 感染細胞において、酸化ストレス→JNK 活性化→MKP3 発現亢進→FoxO1 脱リン酸化→FoxO1 核内蓄積 (FoxO1 転写活性の亢進) →糖新生律速酵素 PEPCK 及び G6Pase 遺伝子の転写促進という機序を介して、糖新生が亢進するというモデルを提唱した。これらの成果は、ウイルス感染による糖代謝異常誘導の分子機序の解明に貢献するものである。

##### (3) HCV 感染におけるアポトーシス誘導因子 Bim 及び Bax の役割ならびに両者の相互作用の解析:

HCV 感染細胞において Bax、caspase 3、PARP が活性化されること、及び、これらのアポトーシス誘導因子の活性化は抗酸化剤 NAC あるいは JNK 阻害剤 SP600125 処理によって解除されることが明らかになった。

また、HCV 感染細胞において Bim の 3 種類のアイソフォーム (Bim<sub>EL</sub>、Bim<sub>L</sub>、Bim<sub>S</sub>) の発現が亢進するとともに、それらのミトコンドリア移行が亢進することが明らかになった。Bim と Bax の結合も確認された。

siRNA により Bim 発現をノックダウンすると、Bax 活性化及び下流のアポトーシス誘導因子の活性化が解除された。

以上の結果から、HCV 感染細胞において、酸化ストレス→JNK 活性化→Bim 発現亢進→Bax 活性化を介してミトコンドリア依存性アポトーシスが誘導されることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 34 件)

- (1) Keng CT, Yong KSM, Tan SQ, Loh E, Upadya MH, Kuick CH, Tan TC, Chang KTE, Hotta H, Lim SG, Hong W, Chen J, Tan YJ, Chen Q. A humanized mouse model for the study of HCV-associated human immune response, liver pathogenesis and hepatoma. Gut. 査読有, 2015 (in press)
- (2) Matsui C, Sianipar IR, Minami N, Deng L, Hotta H, Shoji I. A single-amino-acid mutation in hepatitis C virus NS5A disrupts physical and functional interaction

- with the transcription factor HNF-1 $\alpha$ . *J Gen Virol*. 査読有, 2015 (in press)
- (3) Aweya JJ, Sze CW, Bayega A, Mohd-Ismail NK, Deng L, Hotta H, Tan YJ. NS5B induces up-regulation of the BH3-only protein, BIK, essential for the Hepatitis C virus RNA replication and viral release. *Virology*, 査読有, 474, 2015, 41-51
- (4) Ratnoglik SL, Jiang DP, Aoki C, Sudarmono P, Shoji I, Deng L, Hotta H. Induction of cell-mediated immune responses in mice by DNA vaccines that express hepatitis C virus NS3 mutants lacking serine protease and NTPase/RNA helicase activities. *PLoS ONE*, 査読有, 9(6), 2014, e98877
- (5) Takei S, Omoto C, Kitagawa K, Morishita N, Katayama T, Shigemura K, Fujisawa M, Kawabata M, Hotta H, Shirakawa T. Oral administration of genetically modified Bifidobacterium displaying HCV-NS3 multi-epitope fusion protein could induce an HCV-NS3-specific systemic immune response in mice. *Vaccine*, 査読有, 32(25), 2014, 3066-3074
- (6) El-Shamy A, Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: An overview. *World J Gastroenterol*, 査読有, 20(24), 2014, 7555-7569
- (7) El-Shamy A, Shindo M, Shoji I, Deng L, Okuno T, Hotta H. Polymorphisms of the core, NS3 and NS5A proteins of hepatitis C virus genotype 1b associate with development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 査読有, 58, 2013, 555-563
- (8) Shimizu YK, Hijikata M, Oshima M, Shimizu K, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura H, Hotta H. Isolation of human monoclonal antibodies to the envelope E2 protein of hepatitis C virus and their characterization. *PLoS ONE*, 査読有, 8(2), 2013, e55874
- (9) El-Shamy A, Shoji I, El-Akel W, Bilasy SE, Deng L, El-Raziky M, Jiang DP, Esmat G, Hotta H. NS5A sequence heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4a predicts clinical outcome of pegylated-interferon/ribavirin therapy in Egyptian patients. *J Clin Microbiol*, 査読有, 50(12), 2012, 3886-3892
- (10) Matsui C, Shoji I, Kaneda S, Sianipar IR, Deng L, Hotta H. Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression via down-regulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ . *J Virol*, 査読有, 86(23), 2012, 12903-12911
- (11) Nakashima K, Takeuchi K, Chihara K, Horiguchi T, Sun X, Deng L, Shoji I, Hotta H, Sada K. HCV NS5A protein containing potential ligands for both Src homology 2 and 3 domains enhances autophosphorylation of Src family kinase Fyn in B cells. *PLoS ONE*, 査読有, 7(10), 2012, e46634
- (12) Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Jiang D-P, Deng L, Saito T, Watanabe H, Kawata S, Aoki C, Hotta H. A point mutation at ASN-534 that disrupts a conserved N-glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis c virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization. *J Med Virol*, 査読有, 84(2), 2012, 229-234
- (13) Shoji I, Deng L, Hotta H. Molecular mechanism of hepatitis C virus-induced glucose metabolic disorders. *Front Microbiol*, 査読有, 2: A278, 2012, 1-5
- (14) El-Shamy A, Shoji I, Kim SR, Ide Y, Imoto S, Deng L, Yoon S, Fujisawa T, Tani S, Yano Y, Seo Y, Azuma T, Hotta H. Sequence heterogeneity in NS5A of hepatitis C virus genotypes 2a and 2b and clinical outcome of pegylated-interferon/ribavirin therapy. *PLoS ONE*, 査読有, 7(2), 2012, e30513
- [学会発表] (計 52 件)
- (1) Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. HCV induces Bim/Bax-mediated apoptosis through the ROS/JNK signaling pathway. The 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. September 7-11, 2014, Banff, Canada
- (2) Matsuoka Y, Deng L, Asahi A, Aoki C, Shoji I, Hotta H. HCV dysregulates Smad2/3- and Smad1/5-signaling pathways of the TGF- $\beta$  superfamily. The 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. September 7-11, 2014, Banff, Canada
- (3) Sianipar I R, Shoji I, Matsui C, Minami N, Deng L, Hotta H. Physical and functional interaction between an OTU deubiquitinase and HCV NS5A protein. The 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. September 7-11, 2014, Banff, Canada
- (4) Matsui C, Shoji I, Sianipar I R, Minami N, Deng L, Hotta H. Determinants of specific interaction between hepatitis C virus NS5A and HNF-1 $\alpha$  protein. The 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. September 7-11, 2014, Banff, Canada
- (5) 甘翔, DENG Lin, 陳明, 勝二郁夫, 堀田博. C型肝炎ウイルスによるミトコンドリア介在性アポトーシス誘導機構の解明. 第 62 回日本ウイルス学会学術集

- 会. 2014.11.10-12, 横浜
- (6) 松井千絵子, 勝二郁夫, Sianipar I R, 南奈苗, DENG Lin, 堀田博. C型肝炎ウイルス感染による Hepatocyte nuclear factor (HNF) -1 $\alpha$  蛋白質の選択的分解機構. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 2014.11.10-12, 横浜
- (7) 松岡陽子, DENG Lin, 朝日朱美, 青木千恵, 勝二郁夫, 堀田博. C型肝炎ウイルス感染による TGF- $\beta$  スーパーファミリーにおける Smad2/3 と Smad1/5/9 経路の脱制御とその分子機序の解明. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 2014.11.10-12, 横浜
- (8) Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. HCV NS5A interacts with lysine methyltransferase SMYD3 and transcriptionally activates the protein disulfide isomerase gene AGR3. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 2014.11.10-12, 横浜
- (9) Sianipar IR, Shoji I, Matsui C, Minami N, Deng L, Hotta H. HCV NS5A protein physically and functionally interacts with an OTU deubiquitinase. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 2014.11.10-12, 横浜
- (10) 勝二郁夫, 松井千絵子, Imelda Rosalyn Sianipar, 南奈苗, Lin Deng, 堀田博. C型肝炎ウイルスによる HNF-1 $\alpha$  蛋白質の選択的分解機構の解析. 第37回日本分子生物学会年会, 2014.11.25-27, 横浜
- (11) Hotta H. HCV infection, glucose metabolism disorder and liver cancer. 2013 International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction and 2013 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation. November 16-17, 2013, Tainan, Taiwan
- (12) Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. HCV upregulates Bim through ROS/JNK signaling pathway leading to Bax-mediated apoptosis. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 6-10, 2013, Melbourne, Australia
- (13) Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. HCV NS5A interacts with SMYD3 and upregulates SMYD3-mediated expression of AGR3 mRNA. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 6-10, 2013, Melbourne, Australia
- (14) Matsui C, Shoji I, Minami N, Sianipar I R, Deng L, Hotta H. Regulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  by hepatitis C virus NS5A protein. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 6-10, 2013, Melbourne, Australia
- (15) Ratnoglik SL, Jiang DP, Aoki C, Sudarmono P, Deng L, Shoji I, Hotta H. Development of a prophylactic and therapeutic vaccine against Hepatitis C virus. 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 6-10, 2013, Melbourne, Australia
- (16) 勝二郁夫, DENG Lin, 松井千絵子, 堀田博. HCV感染による糖代謝障害の分子機序. 第61回日本ウイルス学会学術集会. シンポジウム, 2013. 11. 10-12, 神戸
- (17) DENG Lin, 陳明, 勝二郁夫, 堀田博. C型肝炎ウイルス感染による Bax 活性化の分子機序の解析. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 2013. 11. 10-12, 神戸
- (18) 松井千絵子, 勝二郁夫, 南奈苗, Sianipar Imelda Rosalyn, DENG Lin, 堀田博. HCV NS5A と Hepatocyte nuclear factor (HNF) -1 $\alpha$  の相互作用と病態生理. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 神戸, 2013年11月.
- (19) 松岡陽子, 朝日朱美, Deng Lin, 勝二郁夫, 堀田博. C型肝炎ウイルス感染による Smad1/Smad5 経路の脱制御とその分子機序について. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 2013. 11. 10-12, 神戸
- (20) Deng L, Chen M, Jiang DP, Shoji I, Hotta H. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced suppression of FoxO1 phosphorylation. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 5-9, 2012, Venice, Italy
- (21) Chen M, Gan X, Deng L, Shoji I, Hotta H. Identification and characterization of a novel NS5A-interacting protein, SMYD3. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 5-9, 2012, Venice, Italy.
- (22) Matsui C, Shoji I, Deng L, Hotta H. HCV infection induces lysosomal degradation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  via interaction with HCV NS5A protein. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 5-9, 2012, Venice, Italy.
- (23) Jiang DP, Ratnoglik SL, Aoki C, Deng L, Shoji I, Hotta H. Development of therapeutic and preventive vaccines against Hepatitis C virus. 19th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. October 5-9, 2012, Venice, Italy
- (24) Deng Lin, 金子昌裕, 河本真理, 姜大鵬, 勝二郁夫, 堀田博. C型肝炎ウイルス感染による転写因子 FoxO1 脱リン酸化の分子機序の解析. 第60回日本ウイルス学会学術集会. 2012. 11. 13-15, 大阪
- (25) 陳明, 甘翔, DENG Lin, 勝二郁夫, 堀田博. C型肝炎ウイルス NS5A 蛋白質の新規結合因子ヒストンメチル基転移酵素

SMYD3 の同定と機能解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 2012. 11. 13-15, 大阪

- (26) 松井千絵子, 勝二 郁夫, DENG Lin, 堀田博. C 型肝炎ウイルスによる GLUT2 遺伝子発現抑制の分子機構. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 2012. 11. 13-15, 大阪
- (27) 勝二郁夫, 松井千絵子, 兼田崇作, Imelda Rosalyn Sianipar, Deng Lin, 堀田博. C 型肝炎ウイルス感染は HNF-1 $\alpha$  の発現を負に制御し GLUT2 遺伝子発現を抑制する. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012. 12. 10-12, 福岡
- (28) 中島謙治, 竹内健司, 千原一泰, 堀口朋子, 孫雪東, Deng Lin, 勝二郁夫, 堀田博, 定清直. C 型肝炎ウイルス NS5A 蛋白質の Src homology 2/3 ドメイン結合能と B 細胞での発現による Src ファミリーキナーゼ Fyn の活性化. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012. 12. 10-12, 福岡
- (29) 姜大鵬, Ratnoglik Luut Suratno, 青木千恵, Deng Lin, 勝二郁夫, 堀田博. C 型肝炎ウイルスに対する予防および治療ワクチン開発に関する研究. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 2012. 大阪

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

名称: 免疫原性ポリペプチド表層発現ビフィズス菌

発明者: 白川利朗、堀田博、片山高嶺

権利者: 国立大学法人神戸大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2014/53560

出願年月日: 平成 25 年 2 月 19 日

国内外の別: 外国

名称: 抗 C 型肝炎ウイルス剤

発明者: 堀田博

権利者: 国立大学法人神戸大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-200930

出願年月日: 平成 25 年 9 月 27 日

国内外の別: 国内

名称: C 型肝炎ウイルス粒子形成促進剤及び C 型肝炎ウイルス粒子の産生方法

発明者: 堀田博、青木千恵、Pratiwi Sudarmono, 他

権利者: 国立大学法人神戸大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2013/76414

出願年月日: 平成 25 年 9 月 27 日

国内外の別: 外国

○取得状況 (計 1 件)

名称: C 型肝炎ウイルス株の評価方法およびその利用

発明者: 堀田博

権利者: 堀田博

種類: 特許

番号: 第 5713337 号

出願年月日: 2010 年 9 月 15 日

取得年月日: 2015 年 3 月 20 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

神戸大学医学研究科微生物学分野 研究内容

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/micro/research-2.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀田 博 (HOTTA, Hak)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 4 0 1 1 6 2 4 9

(2) 研究分担者

勝二 郁夫 (SHOJI, Ikuo)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 4 0 3 5 6 2 4 1

デン リン (DENG, Lin)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 4 0 4 3 7 4 9 7