

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590771
 研究課題名（和文） 肝細胞及び免疫細胞の両面からみたC型肝炎ウイルス排除に関わる宿主細胞因子の同定
 研究課題名（英文） Research about the key molecule to contribute for hepatitis C virus elimination from the aspect of liver host cell and immune cells
 研究代表者
 日浅 陽一 (HIASA YOICHI)
 愛媛大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：70314961

研究成果の概要：C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性持続感染し、インターフェロン(IFN)、リバビリン(RBV)がその治療に用いられている。本研究ではHCV排除に関わる宿主細胞因子を、培養肝細胞によるHCV複製系、および患者末梢血リンパ球を用いて、肝細胞、免疫細胞の両面から検討した。その結果、IFNによるHCV排除に、IFN誘導遺伝子(ISG)とりわけPKRが重要な因子であることが同定された。またRBVは肝細胞内因性IFN- β 誘導作用を有し、IFNによって誘導されたISGをさらに増強し、この作用はRBVの臨床的治療効果に合致するものと考えられた。さらにRBVのような内因性IFN- β 誘導能を持つ新たな抗HCV薬は、IFNとの併用により相乗的な抗HCV効果を発揮する可能性があり、今後のHCVに対する創薬のヒントとなると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：C型肝炎ウイルス、インターフェロン、インターフェロン誘導遺伝子、リバビリン、末梢血リンパ球、内因性IFN- β 、PKR、MxA

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)は成人初感染において80%が慢性持続感染する。その結果、慢性肝炎、肝硬変と進展し、肝細胞癌に至らしめる。肝癌はHCVキャリアーの高齢化とともに増加傾向にあり、その抑制およびC型肝炎ウイルスの排除および治療は急務である。

近年、HCVを排除しうる標準的治療法としてインターフェロン(IFN)- α とリバビリン(RBV)の併用療法が確立された。しかしながらこの治療法でもウイルスを完全に排除できるのは

全体で6割程度、特にジェノタイプ1aあるいは1b型でウイルスが多い症例では著効率が低い。これらの薬物の抗HCV機序については不明確であり、より有効な治療法の確立には、これらの抗HCV薬のHCV排除の作用機序を解明し、その上でHCVを排除しうる抗ウイルス療法を構築する必要がある。

近年HCV遺伝子を複製しうるin vitro実験系が開発され実験環境は大きく改善した(参考文献1, 2, 3)。また、肝外でのHCV感染の場として末梢血リンパ球を用いた報告が多数み

られる。我々の検討でもC型肝炎患者の32%の末梢血リンパ球からHCV-RNAが検出された(文献4)。治療前後、治療経過中に経時的に肝生検を施行するのは困難であるが、末梢血リンパ球は非侵襲的に経時的に採取しうる。治療中の末梢血リンパ球を経時的に採取し、IFN, RBV投与に伴う細胞内遺伝子の変化を観察することにより、実際のHCV排除の治療効果の解析が可能となる。

2. 研究の目的

本研究では肝細胞、免疫細胞の両面からHCV持続感染の鍵となる宿主細胞因子あるいはその要因を同定し、それらの因子が抗ウイルス薬によってどのように変化するかを観察して、それらに基づく抗HCV治療法、新しい抗HCV薬を模索することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) C型肝炎ウイルス(HCV)持続感染系の確立

Huh7細胞株を用いて、T7遺伝子の下流にジェノタイプ1型のHCVの全長cDNAを持つプラスミド(pT7-f1HCV-Rz)をトランスフェクションし、さらにT7ポリメラーゼを発現するアデノウイルスベクター(Ad-T7pol)を感染させ、比較的長期間HCV遺伝子を発現できるHCV遺伝子複製系を開発した(文献2)。この系を他の細胞株、とりわけIFNシグナル伝達系が障害されていないHepG2株に移植することで実験の核になるin vitro HCV遺伝子複製系を確立する。

(2) HCV持続感染系を用いたインターフェロン(IFN)、リバビリン(RBV)のHCV排除に関わるkey moleculeの同定

インターフェロン(IFN)とリバビリン(RBV)は臨床的に抗HCV作用を有するが、その作用機序は不明確である。まずIFNにより誘導されるinterferon stimulating gene (ISG)に注目して、IFNおよびRBVのHCV排除に関わるkey moleculeを同定する。さらに同定した各々の遺伝子についてsiRNAを作成し、knockdownした際のウイルス排除効果の差異について比較検討する。IFN, RBVの抗HCV作用が同定した各遺伝子に依存しているかを同定する。

(3) IFN、RBV併用療法治療中のHCV患者より採取した末梢血リンパ球におけるIFN、RBV誘導遺伝子の経時変化

IFN, RBV併用療法中のC型肝炎患者の末梢血T細胞を、同意取得して経時的に採取・保存する。同サンプルよりRNAおよび蛋白を抽出し、前述の実験で同定されたIFN, RBVの抗HCV作用に関連する遺伝子のmRNA量を

real-time RT-PCR法で定量する。遺伝子量はhousekeeping geneであるGAPDH遺伝子との比で算出する。対象患者をまず、ウイルス学的著効例(SVR)28例と非著効例(non-SVR)27例に分け、両者を比較し、治療効果にどのISGが依存するか確認する。また、RBVの抗HCV効果についてもISG遺伝子が関連するかどうかをRBV併用例(IFN+RBV併用例)51例とRBV非併用例(IFN単独治療例)12例を比較して検討する。末梢血T細胞を用いたin vivoの検討でIFN, RBVの抗HCV作用に依存する因子を確認する。

(4) 同定したHCV排除のkey moleculeを標的としうる薬物の抗HCV効果

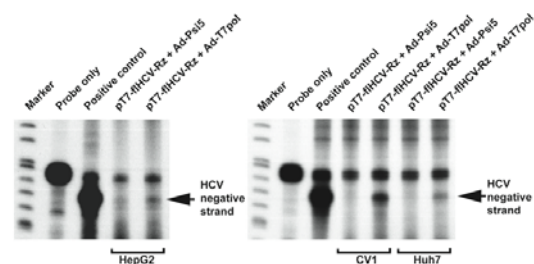
上記の検討により同定したHCV排除のkey moleculeに関連する薬物を検索する。その抗HCV効果について検討し、抗ウイルス薬としての可能性を探索する。

4. 研究成果

(1) C型肝炎ウイルス(HCV)持続感染系の確立

HepG2株にT7遺伝子の下流にジェノタイプ1型のHCVの全長cDNAを持つプラスミド(pT7-f1HCV-Rz)をトランスフェクションし、T7ポリメラーゼを発現するアデノウイルスベクター(Ad-T7pol)の感染により、RPAにてHCV negative鎖が検出された。Huh7細胞と同様にHepG2細胞でも比較的長期間HCV遺伝子を発現できるHCV遺伝子複製系を確立した(図1)。また、T7ポリメラーゼ遺伝子を恒常的に発現するHuh-T7細胞株にpT7-f1HCV-Rzをトランスフェクションすることにより、Ad-T7polなしでHCV遺伝子の発現が可能な培養系を確立した。これら複数の培養系によりインターフェロン(IFN)およびリバビリン(RBV)の抗HCV効果について、より正確な評価が可能になった。

図1 HCV replication systemにおけるHCV negative鎖の検出

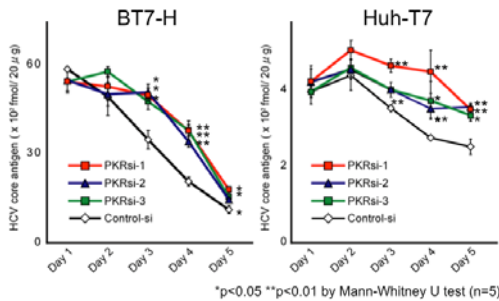


HepG2細胞においてもHuh7, CV1細胞と同様に、RPA法にてHCV negative鎖が検出された

(2) HCV持続感染系を用いたインターフェロン(IFN)、リバビリン(RBV)のHCV排除に関わるkey moleculeの同定

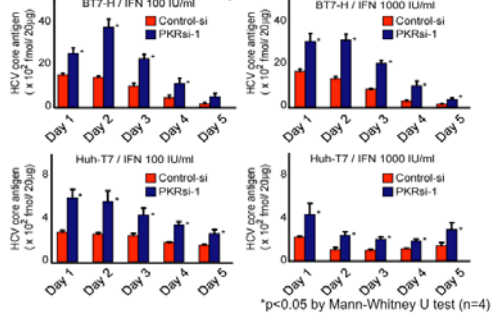
まず、IFNの抗HCV作用のkey moleculeとしてISGの1つであるPKRに注目し、HCV持続感染系を用いて解析した。Huh-T7細胞株にpT7-f1HCV-RzをトランスフェクションしHCV遺伝子発現により細胞内PKRの発現増加がみられた。またPKRをsiRNAでknockdownすることにより、HCVの発現増加が見られたことから、PKRはHCV複製阻害に直接的に作用していることが確認された(図2)。また、培養上清中にIFNを添加することにより細胞内PKRの発現は増加し、HCV複製は阻害される。細胞内PKRをsiRNAでknockdownした後、IFNを添加してもHCV複製は阻害されなかったことから、IFNによる抗HCV作用はIFNによるPKRの誘導に依存していることが確認された(図3)。これらの検討により、IFNの抗HCV作用にPKRがkey moleculeとして作用していることを同定した(文献5)。

図2 PKR siRNAによるPKR knockdown時のHCV発現の増加



PKRをknockdownすることによりHCV蛋白発現量の増加がみられた

図3 PKR knockdown時のIFNによる抗HCV作用の低下



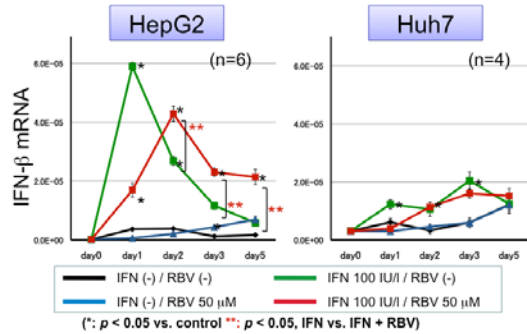
PKR knockdown時にIFNによる抗HCV作用の低下がみられた

リバビリン(RBV)も抗HCV作用を持つ。臨床的にRBVは単剤投与では無効で、IFNと併用することによりIFNの抗HCV作用を増強する。そのことから、RBVによるISGへの修飾作用を想定し、RBVのISG増強効果の有無について検討した。

IFN, RBV単独あるいは両方を添加し、ISG mRNAの変化を経時的に観察した。その結果、HepG2細胞株においてRBVによるPKR, MxA, IL-8 mRNAの増強効果がみられた。しかしながらHuh7細胞株ではRBVによるISG mRNA増強効果はみられなかった。Huh7では内因性IFN-βの産生が阻害されており、そのことから、RBVにより増強されるISGはRBVによる

内因性IFN-β産生増強に伴う効果であることが想定された。実験によりHepG2細胞でRBVによるIFN-β mRNA誘導増強効果が観察された。Huh7ではRBVによる産生増加は見られなかった(図4)。これらの検討より、RBVの抗HCV作用のkey moleculeとして内因性IFN-βが同定され、PKR, MxAなどのISGをさらに増強することにより抗HCV作用を持つと考えられた。

図4 リバビリンによる内因性IFN-β mRNA増強効果

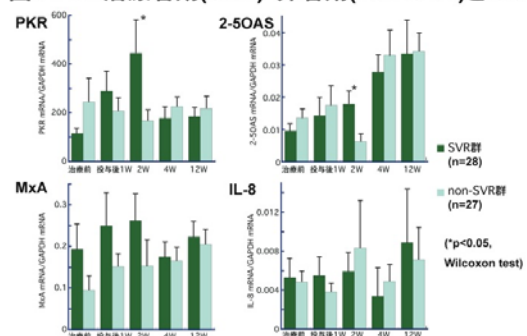


リバビリン併用治療例では内因性IFN-β mRNAの増強効果がみられた

(3) IFN, RBV併用療法治療中のHCV患者より採取した末梢血リンパ球におけるIFN誘導遺伝子の経時的変化

IFN, RBV併用治療中のHCV患者より採取した末梢血T細胞よりRNAを抽出し、IFN誘導遺伝子のなかでPKR, 2' 5' -OAS, MxA, IL-8についてその経時的変化と治療効果について検討した。その結果HCV排除できた著効例(SVR例)では治療開始2週後のPKR, 2' 5' -OAS mRNAの発現が有意に増加していた(図5)。一方、MxA, IL-8 mRNAについてはSVR例と非SVR例との間に有意な差はみられなかった。このことからIFN誘導遺伝子、とりわけPKR, 2' 5' -OASはIFN, RBV併用治療におけるHCV排除に関わるkey moleculeと考えられた。

図5 HCV治療著効(SVR)・非著効(non-SVR)とISG

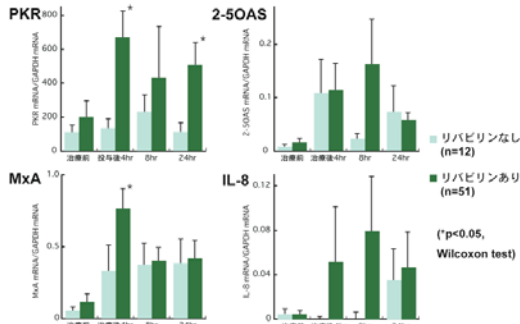


著効例では治療2週後のPKR, 2-5OAS mRNAの増加がみられた

次にRBVの抗ウイルス効果について、RBV併用例と非併用例におけるISG修飾の有無について比較検討した。過去にIFN-α単独治療をした12例および、IFN-α+RBV併用療法をした53例を対象に、末梢血T細胞を単離し、上記ISGのPKR, MxA, 2' 5' -OAS, IL-8の

mRNA 量について real-time RT-PCR 法で定量した。その結果、RBV 併用群では RBV 非併用群に比較して投与後 4 時間から 24 時間における PKR, MxA, IL-8 mRNA の有意な増加がみられた(図 6)。このことより、in vivo の免疫細胞においても、RBV 併用により ISG はさらに増強され、抗 HCV 効果に関わっている可能性が考えられた。

図6 リバビリン併用によるISG増強効果



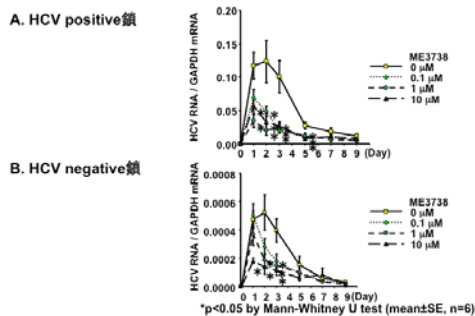
リバビリン併用治療例ではPKR, MxA mRNAの増強効果がみられた

(4) 同定した HCV 排除の key molecule を標的とする薬物の抗 HCV 効果

以上の検討から、内因性 IFN-βを誘導する薬物は、RBV のように IFN-αとの併用により強い抗 HCV 効果を来しうる可能性がある。

申請者らは、確立した HepG2 細胞株による HCV 複製系を用いて抗ウイルス作用を示す薬剤を検討したところ、慢性肝炎治療薬として開発中の 22β-methoxyolean-12-ene-3β, 24(4β)-diol (ME3738) が HCV 複製抑制作用を有し、その作用には内因性 IFN-β産生増強作用が寄与していることが示された(文献 6)。

図7 ME3738によるHepG2細胞での抗HCV効果

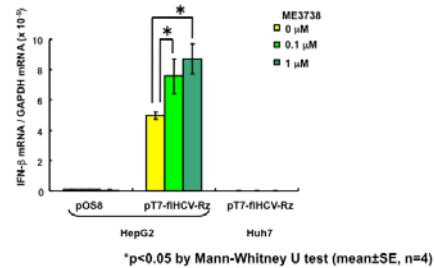


HepG2細胞においてME3738により用量依存性にHCV positive鎖、negative鎖の発現抑制がみられた

この薬物は大豆からの抽出物に含まれる soyasapogenol B の誘導体である。同薬物は HepG2 細胞株による HCV 複製系において、HCV 複製を用量依存性に抑制し(図 7)、HepG2 細胞内の内因性 IFN-β mRNA 量を増加させ、同時に MxA, 2' 5' -OAS の ISG mRNA を増加させた(図 8)。さらに、IFN-αと ME3738 の併用により、より強い抗 HCV 作用が認められ、その効果は相乗的であった(図 9)。

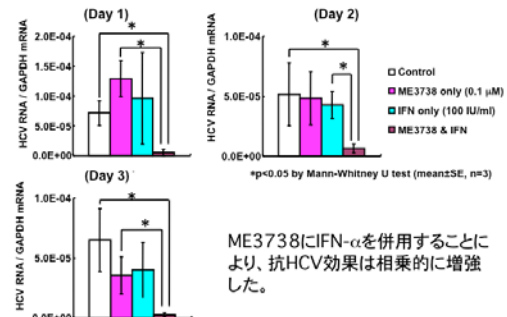
申請者らは本研究において、肝細胞株および治療中の患者末梢血 T 細胞を用いて、インターフェロン(IFN)、リバビリン(RBV)の HCV 排除に関わる key molecule の同定を試みた。IFN の抗 HCV 作用機序には PKR の誘導が重要であり、RBV の抗 HCV 作用機序には細胞内内因性 IFN-βの誘導およびそれによる ISG 増強効果が重要であることを同定した。また内因性 IFN-βを誘導しうる新しい抗 HCV 薬の候補を同定した。

図8 HepG2, Huh7細胞における内因性IFN-β mRNAの増加



ME3738による内因性IFN-β mRNAの増加は、HepG2細胞で HCV発現時に用量依存性にみられた

図9 ME3738とIFN-α併用によるHCV増殖の相乗的抑制効果



ME3738にIFN-αを併用することにより、抗HCV効果は相乗的に増強した。

RBV は単剤ではあまり抗ウイルス効果がなく、IFN との併用で IFN の抗ウイルス効果を増強する薬物である。本研究で明らかになった RBV による内因性 IFN-β増強効果に伴う IFN の ISG による抗 HCV 作用増強作用は、臨床的治療効果に合致するものと考えられる。

RBV は今回同定した内因性 IFN-β誘導効果の他に、細胞性免疫誘導作用、核酸代謝への影響、RNA dependent RNA polymerase の活性阻害、mutagen としての HCV 複製および粒子産生障害などが既に報告されており、申請者らも RBV の mutagen としての抗ウイルス効果を報告している(文献 7)。末梢血 T 細胞の検討から、RBV の内因性 IFN-β増強効果は投与初期にみられた。上記 RBV の抗 HCV 作用が、治療におけるどの時相で効いてくるのか今後さらに追加検討していく必要がある。

今回、内因性 IFN-βの産生が障害されていない HepG2 細胞を用いた HCV 発現システムを使用することで、内因性 IFN-βの抗 HCV 作用としての重要性を同定した。RBV のみならず、

内因性 IFN- β を増強する薬物はME3738のように、IFN- α と併用することにより相乗的な抗HCV効果を発揮する可能性があり、今後のHCVに対する創薬の一つのヒントになる可能性があると考えられた。

参考文献

1. Yi M, Villanueva RA, Thomas DL, et al. Proc Natl Acad Sci USA 103 巻 2310-2315 (2006)
2. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Nat Med 11 巻 791-796 (2005)
3. Hiasa Y, Blackard JT, Lin W, et al. J Virol Methods 132 巻 195-203 (2006)
4. Blackard JT, Smeaton L, Hiasa Y, et al. J Infect Dis 192 巻 258-265 (2005)
5. Tokumoto Y, Hiasa Y, Horiike N, et al. J Med Virol 79 巻 1120-1127 (2007)
6. Hiasa Y, Kuzuhara H, Tokumoto Y, et al. Hepatology 72 巻 867-872 (2008)
7. Contreras AM, Hiasa Y, He W, et al. J Virol 76 巻 8505-8517 (2002)

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 24 件)

1. Hiasa Y, Kuzuhara H, Tokumoto Y (他 6 名, 1 番目). Hepatitis C virus replication is inhibited by 22 β -methoxyolean-12-ene-3 β , 24(4 β)-diol (ME3738) through enhancing IFN- β . Hepatology 72 巻 867-872 (2008) 査読有
2. Michitaka K, Tokumoto Y, Hiasa Y (他 10 名, 9 番目). Neuropsychiatric dysfunction in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hepatology Research 38 巻 1069-1075 (2008) 査読有
3. Sera T, Hiasa Y, Mashiba T (他 7 名, 2 番目). Wilms' tumor 1 gene expression is increased in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis. European Journal of Cancer 44 巻 600-608 (2008) 査読有
4. Yoshida O, Akbar F, Hiasa Y (他 4 名, 6 番目). Impaired dendritic cell functions because of depletion of natural killer cells disrupt antigen-specific immune responses in mice. Clinical Experimental Immunology 152 巻 174-181 (2008) 査読有
5. Murata Y, Abe M, Hiasa Y (他 7 名, 3 番目). Liver/spleen volume ratio as a predictor of prognosis in primary biliary cirrhosis. Journal of Gastroenterology 43 巻 632-636 (2008) 査読有
6. Hirooka M, Ishida K, Hiasa Y (他 5 名, 6 番目). Efficacy of splenectomy for hypersplenic patients with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology Research 38 巻 1172-1177 (2008) 査読有
7. Higaki N, Matsui H, Hiasa Y (他 5 名, 6 番目). Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy. Journal of Gastroenterology 43 巻 327-331 (2008) 査読有
8. Torisu M, Murakami H, Akbar F, Hiasa Y (他 4 名, 5 番目). Protective role of interleukin-10-producing regulatory dendritic cells against murine autoimmune gastritis. Journal of Gastroenterology 43 巻 100-107 (2008) 査読有
9. Tokunaga H, Matsuura B, Hiasa Y (他 5 名, 7 番目). Mutational analysis of predicted intracellular loop domains of human motilin receptor. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology. 294 巻 460-466 (2008) 査読有
10. Akbar F, Yoshida O, Hiasa Y (他 2 名, 4 番目). Engineering immune therapy against hepatitis B virus. Hepatology Research 37 巻 351-356 (2007) 査読有
11. Tokumoto Y, Hiasa Y, Horiike N (他 4 名, 2 番目). Hepatitis C virus expression and interferon antiviral action is dependent on PKR expression. Journal of Medical Virology 79 巻 1120-1127 (2007) 査読有
12. Horiike N, Duong TN, Hiasa Y (他 5 名, 5 番目). Characteristics of lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) strains with and without breakthrough hepatitis in patients with chronic hepatitis B evaluated by serial HBV full-genome sequences. Journal of Medical Virology 79 巻 911-918 (2007) 査読有
13. Blackard JT, Hiasa Y, Smeaton L (他 4 名, 2 番目). Compartmentalization of hepatitis C virus (HCV) during HCV/HIV coinfection. Journal of Infectious Disease 195 巻 1765-1773 (2007) 査読有
14. Niiya T, Akbar SMF, Hiasa Y (他 6 名, 8 番目). Impaired dendritic cell function resulting from chronic undernutrition disrupts the antigen-specific immune response in mice. Journal of Nutrition 137 巻 671-675 (2007) 査読有
15. Mashiba T, Udaka K, Hiasa Y (他 7 名, 4 番目). Identification of CTL epitopes in hepatitis C virus by a genome-wide computational scanning and a rational design of peptide vaccine. Immunogenetics 59 巻 197-209 (2007) 査読有

16. Akbar SMF, Furukawa S, Hiasa Y (他 3 名, 4 番目). Induction of anti-HBs in HB vaccine nonresponders in vivo by hepatitis B surface antigen-pulsed blood dendritic cells. *Journal of Hepatology* 47 巻 60-66 (2007) 査読有
17. Uehara T, Hirooka M, Hiasa Y (他 5 名, 3 番目). Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with artificially induced pleural effusion and ascites. *Journal of Gastroenterology* 42 巻 306-311 (2007) 査読有
18. Yao H, Michitaka K, Hiasa Y (他 6 名, 7 番目). Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation without elevation of alanine aminotransferase. *World Journal of Gastroenterology* 13 巻 1618-1621 (2007) 査読有
19. Konishi I, Horiike N, Hiasa Y (他 8 名, 3 番目). Diabetes mellitus reduces the therapeutic effectiveness of interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 37 巻 331-336 (2007) 査読有
20. Matsuura K, Michitaka K, Hiasa Y (他 6 名, 7 番目). Characteristics of geographic distributions and route of infection for hepatitis B virus genotype D in Ehime area in western Japan. *Hepatology Research* 37 巻 255-262 (2007) 査読有
21. Michitaka K, Takahashi K, Hiasa Y (他 6 名, 5 番目). Prevalence of hepatitis E virus among wild boar in the Ehime area of western Japan. *Hepatology Research* 37 巻 214-220 (2007) 査読有
22. Watanabe Y, Horiuchi A, Hiasa Y (他 5 名, 7 番目). Significance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism. *World Journal of Surgery* 31 巻 549-555 (2007) 査読有
23. Michitaka K, Horiike N, Hiasa Y (他 8 名, 10 番目). Heterogeneity of hepatitis B virus genotype D in Japan. *Intervirology* 50 巻 150-155 (2007) 査読有
24. Toshimitsu K, Matsuura B, Hiasa Y (他 6 名, 6 番目). Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 23 巻 46-52 (2007) 査読有

【学会発表】(計 8 件)

1. Hiasa Y, Tokumoto Y, Konishi I (他 2 名, 1 番目). The enhancement of autocrine interferon-beta and the decrease of SOCS-3

- by ME3738 would contribute the synergistic anti-HCV effects combined with interferon-alpha. 第 59 回米国肝臓学会 2008 年 11 月 4 日 San Francisco, CA, USA
2. Tokumoto Y, Hiasa Y, Konishi I (他 4 名, 2 番目). Ribavirin upregulates autocrine interferon-beta and interferon stimulated genes in the early phase of the combination treatment with interferon-alpha. 第 59 回米国肝臓学会 2008 年 11 月 3 日 San Francisco, CA, USA
 3. 日浅陽一, 徳本良雄, 小西一郎 (他 2 名, 1 番目). HepG2 細胞における ME3738 による内因性 IFN-beta の増加とその抗 HCV 効果. 第 50 回日本消化器病学会大会 2008 年 10 月 1 日 東京
 4. 徳本良雄, 日浅陽一, 恩地森一. リバビリンによるインターフェロン誘導遺伝子の修飾と治療効果への役割. 第 44 回日本肝臓学会総会 2008 年 6 月 5 日 松山
 5. 日浅陽一, 小西一郎, 世良俊樹 (他 4 名, 1 番目). 高齢者(65 歳以上)の C 型慢性肝炎患者における抗ウイルス治療効果. 第 37 回日本肝臓学会西部会 2007 年 12 月 8 日 長崎
 6. Hiasa Y, Tokumoto Y, Konishi I (他 4 名, 1 番目). ME3738 inhibits hepatitis C virus replication by enhancing interferon-beta. 第 58 回米国肝臓学会 2007 年 11 月 6 日 Boston, MA, USA
 7. 日浅陽一, 徳本良雄, 小西一郎 (他 5 名, 1 番目). ME3738 とインターフェロン併用による抗 HCV 効果の基礎的検討. 第 11 回日本肝臓学会大会 2007 年 10 月 18 日 神戸
 8. 日浅陽一, 眞柴寿枝, 恩地森一. C 型肝炎に対する免疫療法. 第 43 回日本肝臓学会総会 2007 年 5 月 31 日 東京

【図書】(計 2 件)

1. 日浅陽一, 恩地森一: 合併症のある症例自己免疫性肝疾患. そこが知りたい C 型肝炎のベスト治療 インターフェロンを中心に p108-109 2009. 医学書院
2. 日浅陽一: HBc 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導しうる HBc 抗原ワクチン療法の開発. *Liver Forum in Kyoto* 第 10 回学術集会記録集 p20-23 2008.

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
日浅 陽一(HIASA YOICHI)
愛媛大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 70314961
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし