

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 1 日現在

機関番号：14401
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21590844
 研究課題名（和文）肝特異的ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子欠損マウスを用いた肝再生機構の解明
 研究課題名（英文） Loss of HB-EGF accelerates carbon tetrachloride induced liver injury in mice
 研究代表者
 木曾 真一（KISO SHINICHI）
 大阪大学・医学系研究科・助教
 研究者番号：40335352

研究成果の概要（和文）：我々は、これまで heparin binding EGF-like growth factor（以下 HB-EGF）が、様々な肝障害時や肝再生過程において発現誘導され肝再生に関与することを明らかにしてきた。一方で、HB-EGF 欠損マウスは心臓発生の異常により胎生期あるいは周産期に死亡するため成体肝における解析は困難である。そこで、今回肝特異的ノックアウトマウスを製作し、HB-EGF の急性肝障害時における役割について検討した。その結果、HB-EGF 欠損は、マウス急性肝障害を増悪させ、その後の肝再生も抑制されることが明らかになった。その分子機構として、HB-EGF による ERK 活性化と細胞保護作用が考えられた。遺伝子欠損マウスの解析から、HB-EGF は急性肝障害時においては肝細胞保護的に働いている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) is a member of EGF family of growth factors that binds to and stimulates EGF receptors (EGFR) and EerbB4. Previously, we demonstrated that the HB-EGF was induced in response to several liver injuries and also showed that transgenic expression of HB-EGF in mice accelerated proliferation of hepatocyte during liver regeneration after partial hepatectomy. However, the role of HB-EGF in acute liver injury induced by hepatotoxin remains still unclear. To clarify this issue, we generated liver specific HB-EGF knockout (KO) mice. At 24 hours after CCl₄ injection, KO mice showed significant increased ALT level compared with WT mice (5486±1961 IU/l vs. 2275±656 IU/l, p<0.05), indicating that hepatic HB-EGF deficiency caused acceleration of liver injury. Western blotting also showed significant reduced expression level of PCNA protein at 48 hours after CCl₄ injection. Consistent with this, the number of BrdU positive hepatocytes in KO mice was lower than that in WT mice at 48 and 72 hours after CCl₄ injection. This impaired liver regeneration in KO mice was associated with reduced activity of ERK1/2 MAP kinase in injured livers. Furthermore, HB-EGF significantly suppressed apoptosis of mouse hepatocyte cell lines induced by TNF α in a dose dependent manner, indicating the possible anti-apoptotic role of HB-EGF. **Conclusion:** Our current study demonstrated that HB-EGF might play a protective role during acute liver injury through ERK1/2 activation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：HB-EGF, 肝再生, 肝線維化

1. 研究開始当初の背景

急性肝障害時には、様々なサイトカインや増殖因子が誘導され、その後の肝再生や組織修復に寄与している。我々はこれまで heparin binding EGF-like growth factor (以下 HB-EGF) に着目し、同分子が様々な肝障害時や肝再生過程において発現誘導され肝再生に関与することを明らかにしてきた。一方で、HB-EGF 欠損マウスは心臓発生の異常により胎生期あるいは周産期に死亡するため成体肝における解析はこれまで困難であった。

2. 研究の目的

今回私どもは、肝特異的ノックアウトマウスを作製し、HB-EGF の急性肝障害時における役割について検討した。

3. 研究の方法

(1) IFN 誘導性 Mx1Cre 遺伝子を有する HB-EGF flox:Mx1-cre マウスに IFN 誘導体 (pIpC) を投与し KO マウスを作製、対照として pIpC 投与した HB-EGF flox マウス (WT マウス) を用いた。これらのマウスに四塩化炭素 1ml/kg を腹腔内投与し、急性肝障害モデルを作成した。投与 24 時間、48 時間、72 時間、5 日、7 日後に屠殺し、血清 ALT 値、肝再生の指標として BrdU labeling index、PCNA 蛋白発現、さらに再生肝における細胞内シグナル伝達 (ERK 活性化) について検討した。(2) マウス肝細胞株 (Hepa1-6) を用い、TNF α 誘導性のアポトーシスに対する HB-EGF の作用について MTT assay 及び caspase 3/7 assay を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 血清 ALT 値は四塩化炭素投与後 24 時間において、KO 群で有意に上昇していた。(2) PCNA 蛋白の発現は、投与後 48 時間後において KO 群で有意に低下しており、BrdU labeling index においても同様の傾向を認めた。(3) 再生肝における ERK 活性化は、KO 群で有意に抑制されていた。4) HB-EGF は、TNF α による肝細胞株のアポトーシスを有意に改善させた。【考案】HB-EGF 欠損は、マウス急性肝障害を増悪させ、その後の肝再生も抑制した。その分子機構として、HB-EGF による ERK 活性化と細胞保護作用が考えられた。以上、遺伝子欠損マウスの解析から、HB-EGF は急性肝障害時においては肝細胞保護的に働いている可能性が示唆された。

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 27 件)

1. Kamada Y, Mori K, Matsumoto H, Kiso S, Yoshida Y, Shinzaki S, Hiramatsu N, Ishii M, Moriwaki K, Kawada N, Takehara T, Miyoshi E. Glycobiology. N-Acetylglucosaminyltransferase V regulates TGF- β response in hepatic stellate cells and the progression of steatohepatitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. 査読有 2012 Jan 30. In press
2. Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. **J Gastroenterol**. 査読有 2012 Jan 11. In press
3. Shunsuke Yamamoto, Kenji Watabe, Hiroshi Araki, Yoshihiro Kamada, Motohiko Kato, Takashi Kizu, Shinichi Kiso, Shusaku Tsutsui, Masahiko Tsujii, Shinji Kihara, Tohru Funahashi, Ichiro Shimomura, Norio Hayashi, and Tetsuo Takehara. Protective role of adiponectin against ethanol-induced gastric injury in mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**. 査読有 2012 Jan 11. In press
4. Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. **J Gastroenterol**. 査読有 2012, 47(3): 334-42
5. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T,

- Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol*. 査読有 2011 Apr; 54(4): 604-11.
6. Tsugiko Oze, Naoki Hiramatsu, Takayuki Yakushijin, Kiyoshi Mochizuki, Masahide Oshita, Hideki Hagiwara, Eiji Mita, Toshifumi Ito, Yoshiaki Inui, Hiroyuki Fukui, Taizo Hijioka, Kazuhiro Katayama, Shinji Tamura, Harumasa Yoshihara, Atsuo Inoue, Yasuharu Imai, Eijiro Hayashi, Michio Kato, Atsushi Hosui, Takuya Miyagi, Hisashi Ishida, Yuichi Yoshida, Tomohide Tatsumi, Shinichi Kiso, Tatsuya Kanto, Akinori Kasahara, Tetsuo Takehara and Norio Hayashi. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan *J Gastroenterol* 査読有 2011. 46(8):1031-7
 7. Tsugiko Oze, Naoki Hiramatsu, Takayuki Yakushijin, Kiyoshi Mochizuki, Kazuho Imanaka, Akira Yamada, Masahide Oshita, Akira Kaneko, Hideki Hagiwara, Eiji Mita, Toshifumi Ito, Toshihiko Nagase, Yoshiaki Inui, Taizo Hijioka, Shinji Tamura, Harumasa Yoshihara, Eijiro Hayashi, Yasuharu Imai, Michio Kato, Atsushi Hosui, Takuya Miyagi, Yuichi Yoshida, Hisashi Ishida, Tomohide Tatsumi, Shinichi Kiso, Tatsuya Kanto, Akinori Kasahara, Tetsuo Takehara, and Norio Hayashi. The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. *J Gastroenterol* 査読有 2011, 46(7), 944-52
 8. Yamamoto S, Watabe K, Tsutsui S, Kiso S, Hamasaki T, Kato M, Kamada Y, Yoshida Y, Kihara S, Umeda M, Furubayashi A, Kinoshita K, Kishida O, Fujimoto T, Yamada A, Tsukamoto Y, Hayashi N, Matsuzawa Y Lower serum level of adiponectin is associated with increased risk of endoscopic erosive gastritis. *Dig Dis Sci*. 査読有 2011 Aug;56(8):2354-60.
 9. Motohiko Kato, Kenji Watabe, Toshimitsu Hamasaki, Miyuki Umeda, Aiko Furubayashi, Kazuo Kinoshita, Osamu Kishida, Takashi Fujimoto, Akira Yamada, Yoshifumi Tsukamoto, Shunsuke Yamamoto, Yoshihiro Kamada, Yuichi Yoshida, Shinichi Kiso, Shusaku Tsutsui, Shinji Kihara, Norio Hayashi, and Yuji Matsuzawa Association of low serum adiponectin levels with erosive esophagitis in men; an analysis of 2405 subjects undergoing physical check-ups *J Gastroenterology* 査読有 2011 46(12): 1361-7
 10. Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, Chatani N, Kizu T, Hamano M, Tsubakio M, Takemura T, Ezaki H, Hayashi N, Takehara T. Estrogen deficiency worsens steatohepatitis in mice fed high fat and high cholesterol diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 査読有 2011: 301(6):G1031-43
 11. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N. *J Gastroenterol*. 査読有 2011 46(11):1335-43
 12. Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. *J Med Virol*. 査読有 2011 Mar;83(3):419-27.
 13. Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat*. 査読有

- 2010; 17(5):336-44.
14. Yamada T, Araki H, Watabe K, Kamada Y, Kiso S, Ogiyama H, Nishihara T, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Tsutsui S, Hayashi N. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice. **J Gastroenterol.** 査読有 2010; 45(7):742-9.
 15. Ogiyama H, Kamada Y, Kiso S, Araki H, Yamada T, Nishihara T, Watabe K, Tochino Y, Kihara S, Funahashi T, Kanno K, Shimomura I, Tsutsui S, Tazuma S, Hayashi N. Lack of adiponectin promotes formation of cholesterol gallstones in mice. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 2010; 399(3):352-8
 16. Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. **J Viral Hepat.** 査読有 2010 17(3): 185-91.
 17. Hashizume H, Sato K, Takagi H, Kanda D, Kashihara T, Kiso S, Mori M. Werner syndrome as a possible cause of non-alcoholic steatohepatitis. **J Clin Pathol.** 査読有 2009; 62(11):1043-5.
 18. Ezaki H, Yoshida Y, Saji Y, Takemura T, Fukushima J, Matsumoto H, Kamada Y, Wada A, Igura T, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Tamura S, Kiso S, Hayashi N. Delayed liver regeneration after partial hepatectomy in adiponectin knockout mice. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 2009; 378(1):68-72.
 19. Kamada Y, Yoshida Y, Saji Y, Fukushima J, Tamura S, Kiso S, Hayashi N. Transplantation of basic fibroblast growth factor-pretreated adipose tissue-derived stromal cells enhances regression of liver fibrosis in mice. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 査読有 2009; 296(2):G157-67
 20. Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. **Hepato Res.** 査読有 2009; 39(5):432-8
 21. Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. **J Gastroenterol.** 査読有 2009; 44(6):601-7.
 22. Kamada Y, Nakamura T, Funahashi T, Ryo M, Nishizawa H, Okauchi Y, Fukushima J, Yoshida Y, Kiso S, Shimomura I, Hayashi N. Visceral obesity and hypoadiponectinemia are significant determinants of hepatic dysfunction: An epidemiologic study of 3827 Japanese subjects. **J Clin Gastroenterol.** 査読有 2009; 43(10):995-1000.
 23. Nakamoto T, Murayama Y, Oritani K, Boucheix C, Rubinstein E, Nishida M, Katsube F, Watabe K, Kiso S, Tsutsui S, Tamura S, Shinomura Y, Hayashi N. A novel therapeutic strategy with anti-CD9 antibody in gastric cancers. **J Gastroenterol.** 査読有 2009; 44(9):889-96.
 24. Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E, Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. **J Gastroenterol.** 査読有 2009; 44(8):864-70
 25. Fukushima J, Kamada Y, Matsumoto H, Yoshida Y, Ezaki H, Takemura T, Saji Y, Igura T, Tsutsui S, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Tamura S, Kiso S, Hayashi N. Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization. **Hepato Res.** 査読有 2009; 39(7):724-38.
 26. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T,

- Hayashi N. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 査読有 2009; 16(8):578-85.
27. Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 査読有 2009; 16(8):586-94.
- [学会発表] (計 13 件)
1. Takemura T, Yoshida Y, Kizu T, Furuta K, Kamada Y, Hamano M, Tsubakio M, Chatani N, Ezakki H, Kiso S, Takehara T Protective role of heparin-binding EGF-like growth factor during liver fibrosis in mice. 2011 年米国肝臓病学会 (AASLD) 2011 年 11 月 4-8 日 サンフランシスコ、米国
 2. Kizu T, Yoshida Y, Takemura T, Furuta K, Kamada Y, Chatani N, Hamano M, Tsubakio M, Ezaki H, Kiso S, Takehara T GAB1 scaffolding adaptor protein protects from liver fibrosis during chronic liver injury in mice 2011 年米国肝臓病学会 (AASLD) 2011 年 11 月 4-8 日 サンフランシスコ、米国
 3. 吉田雄一、木曾真一、木津 崇、竹原徹郎 「肝再生・肝線維化進展過程における Gab1 の意義と肝幹/前駆細胞の関与」第 15 回日本肝臓学会大会 2011 年 10 月 21 日福岡
 4. 吉田雄一、木曾真一、椿尾真弓、木津 崇、茶谷徳啓、古田訓丸、濱野美奈、竹村貴代、江崎久男、鎌田佳宏、竹原徹郎一般演題「肝細胞癌における Gab1 の関与と肝細胞癌治療の新規分子標的としての可能性」第 15 回日本肝臓学会大会 2011 年 10 月 21 日福岡
 5. Yuichi Yoshida, Takashi Kizu, Mayumi Tsubakio, Norihiro Chatani, Mina Hamano Takayo Takemura, Hisao Ezaki, Yoshihiro Kamada, Shinichi Kiso, Norio Hayashi GAB1 scaffolding adaptor protein is required for stem/progenitor cell mediated liver Regeneration in mice AASLD (ボストン) 2010 年 10 月 29 日~11 月 2 日 ボストン、米国
 6. Tugiko Oze, Naoki Hiramatsu, Takayuki Yakushijin, Kiyoshi Mochizuki, Masahide Oshita, Hideki Hagiwara, Eiji Mita, Hiroyuki Fukui, Yoshiaki Inui, Taizo Hijioka, Masami Inada, Shinji Tamura, Harumasa Yoshihara, Atsuo Inoue, Yasuharu Imai, Michio Kato, Atsushi Hosui, Takuya Miyagi, Yuichi Yoshida, Tomohide Tatsumi, Shinichi Kiso, Tatsuya Kanto, Akinori Kasahara, Tetsuo Takehara, Norio Hayashi. Suppressive effect of pegylated interferon alfa-2B plus ribavirin combination therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. AASLD (ボストン) 2010 年 10 月 29 日~11 月 2 日 ボストン、米国
 7. Takayo Takemura, Yuichi Yoshida, Yukiko Saji, Hisao Ezaki, Mina Hamano, Takashi Kizu, Mayumi Tsubakio, Norihiro Chatani, Yoshihiro Kamada, Shinichi Kiso, Norio Hayashi. HB-EGF conditional loss of liver accelerates the carbon tetrachloride induced liver injury in mice. AASLD (ボストン) 2010 年 10 月 29 日~11 月 2 日 ボストン、米国
 8. Yoshihiro Kamada, Shinichi Kiso, Yuichi Yoshida, Hisao Ezaki, Takayo Takemura, Mina Hamano, Norihiro Chatani, Takashi Kizu, Mayumi Tsubakio, Norio Hayashi Estrogen deficiency enhanced the progression of steatohepatitis with increased macrophage infiltration in mice fed with high fat and high cholesterol diet AASLD (ボストン) 2010 年 10 月 29 日~11 月 2 日 ボストン、米国
 9. Changho Song, Naoki Hiramatsu, Yuko Inoue, Mika Kurokawa, Tsugiko Oze, Takayuki Yakushijin, Kiyoshi Mochizuki, Takuya Miyagi, Yuichi Yoshida, Tomohide Tatsumi, Shinichi Kiso, Tatsuya Kanto, Tetsuo Takehara, Norio Hayashi Non-invasive evaluation of liver fibrosis by using virtual touch tissue quantification in patients with chronic hepatitis C AASLD (ボストン) 2010 年 10 月 29 日~11 月 2 日ボストン、米国
 10. 吉田 雄一、木曾 真一、林 紀夫 ワークショップ「アダプター蛋白 Gab1 は、肝再生過程における肝幹/前駆細胞の関与」第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010 年 10 月 13 日 (水)、14 日 (木)
 11. 鎌田 佳宏、木曾 真一、林 紀夫 シンポジウム「エストロゲン欠乏状態 (閉経後) における高コレステロール血症の NASH 病態進展への関与」第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010 年 10 月 13 日 (水)、14 日 (木)
 12. 小瀬 嗣子、平松 直樹、薬師神 崇行、

望月 圭、萩原 秀紀、三田 英治、田
村 信司、吉原 治正、今井 康陽、林
英二郎、吉田 雄一、巽 智秀、木曾 真
二、考藤 達哉、笠原 彰紀、竹原 徹
郎、林 紀夫 一般演題

「Peg-IFN/Ribavirin 非著効例に対する
再治療について—多施設 (OLF) 共同研
究—」第 14 回日本肝臓学会大会 横浜
2010 年 10 月 13 日 (水)、14 日 (木)

13. 小瀬 嗣子、平松 直樹、薬師神 崇行、
望月 圭、尾下 正秀、三田 英治、吉
原 治正、今井 康陽、木曾 真二、考
藤 達哉、笠原 彰紀、竹原 徹郎、林
紀夫 一般演題「Peg-IFN/Ribavirin 併
用療法の肝発癌制御効果について—多
施設 (OLF) 共同研究—」第 14 回日本肝
臓学会大会 横浜 2010 年 10 月 13 日
(水)、14 日 (木)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木曾 真一 (KISO SHINICHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40335352

(2) 研究分担者

吉田 雄一 (YOSHIA YUICHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：30457014

渡部 健二 (WATABE KENJI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：50379244

筒井 秀作 (TSUTSUI SHUSAKU)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：10359846
(H23 年 6 月まで分担者として参画)

(3) 連携研究者 なし