

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22249012

研究課題名(和文) HCVが脂質代謝系をハイジャックして増殖する分子機構の解明

研究課題名(英文) The role of lipid metabolism on HCV proliferation

研究代表者

下遠野 邦忠 (Shimotohno, Kunitada)

独立行政法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：10000259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円、(間接経費) 10,770,000円

研究成果の概要(和文)：HCV感染により脂肪滴を蓄積し、その脂肪滴の周辺で粒子産生が引き起こされる事からウイルス産生と脂肪代謝との関連が示唆されている。本研究ではHCV複製の各ステップにおいて宿主の脂肪代謝がどのように関与しているかを解明する事を目的とした。とりわけウイルス粒子と脂肪成分の会合を明らかにし、ウイルス複製における会合の意義を調べた。その結果、HCV粒子はリポ蛋白質と会合することが感染に重要である事がわかった。リポ蛋白質を加水分解する酵素(lipoprotein lipase)でウイルス粒子を処理すると感染性が速やかに失われた。HCV感染にこれまで報告のないリポ蛋白質受容体が働く事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Patients with chronic hepatitis C often develop steato-hepatitis. Abnormality of liver metabolism, often caused by activation of liver metabolism, in HCV infected liver is high, but roles of such the high metabolic activation in the cells in regards to virus proliferation remains elusive. We analyzed the role of lipid as well as its metabolism on HCV production and found; (1) HCV core protein is involved in accumulation of lipid droplet in the infected cells, (2) HCV associates with lipoprotein component(s) which is important for virus infectivity, (3) in particular, apolipoprotein E (Apo-E) plays an important roles in virus infectivity, (4) lipoprotein lipase treatment abolished virus infectivity possibly by dissociation of Apo-E from virus particle, (5) HCV infectivity is influenced by Apo-E isoforms; Apo-E3 and Apo-E4 isoforms show high infectivity and Apo-E2 low. We also found a new lipoprotein receptor, VLDLR, for HCV entry.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：ウイルス 感染症 C型肝炎ウイルス 脂質 癌 リポ蛋白質

1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)は感染して効率的に慢性肝炎を発症する。C型肝炎患者からの肝臓がんの発症効率は健常人に比べて高く、HCV感染が肝臓がん発症の要因と考えられている。一方、C型肝炎患者の多くに脂肪代謝異常に由来する脂肪肝や、糖尿病が併発する事から、HCV感染により宿主の脂肪代謝あるいは糖代謝機能不全が惹起される可能性が指摘されていた。HCVは1988年にウイルス遺伝子が発見された。1999年にウイルスゲノムが自立的に複製する培養細胞が開発され、ウイルス生活環の研究が可能になり、ウイルス蛋白質のウイルス複製における働き、感染細胞における宿主因子の探索および機能解析が急速に進んできた。また、2005年にHCV感染培養細胞系が報告され、HCV生活環が感染初期の機能解析、および粒子放出も含めて解析が可能になってきた。これまでにHCVタンパク質(コアあるいはNS5A)を単独で発現する細胞においては、細胞内の脂肪代謝が変化するという報告(Dig. Dis. Sci. 50: 1361, 2005)、およびコアを発現するトランスジェニックマウスにおいて脂肪肝を発症し、高率に肝がんも発症するという報告がある(Nature Med. 4: 1065, 1998)。しかし、これらのことがHCV複製とどのように関連するかについては全く明らかでなかった。また、コアタンパク質発現細胞においては、コアが細胞内の脂肪滴と会合するという報告もある(PNAS 94:1200, 1997)。HCVコアタンパク質による脂肪代謝の活性化についての報告もあるが(Hepatology, 35: 937, 2002)ウイルス複製との関連では不明であった。我々はHCV複製が細胞にどのような変化を引き起こすかを調べ、ウイルスゲノムが自立的に複製している細胞内では、小胞体膜周辺にウイルスゲノム複製複合体が構築される結果、膜構造が変化していることを生化学的な解析から明らかにした(JBC, 278: 50301, 2003)。さらに、これらの現象がHCV増殖とどのように関連するかについて調べるために、感染性HCVレプリコンを用いた実験を通して以下のことを明らかにした(Nat. Cell Biol. 9:1089, 2007); (1) 感染性HCV複製細胞においてはコアタンパク質依存的に脂肪滴が増加する。(2) 脂肪滴にコアタンパク質が会合し、さらにその周りを他のウイルスタンパク質が整然と会合しており、その周辺にウイルスRNA合成活性が観察される。(3) この脂肪滴を取り囲んで小胞体膜と思われる膜成分が存在する。(4) 脂肪滴と会合できないHCVタンパク質を産生する変異HCVでは感染性粒子が細胞の外に放出されない。以上の実験事実をもとにして、HCV感染細胞内においては、コアタンパク質に覆われた脂肪滴がウイルス複製複合体に富む小胞体膜成分に覆われた特殊な構造体を形成し、それが感染性粒子の産生に重要であると考えに至った。しかし、このような構造体の構築が粒子産生にどのように働くかについては不明である。

一方、C型肝炎患者血清中のHCVは、血液由来の種々の成分と会合している(J. Virol. 80: 2418, 2006)事が知られている。特に、VLDLなどのリポタンパク質と会合しており、そのことがウイルスの生理的な働きに重要である可能性が示唆された。我々は培養細胞から放出されるHCV粒子を解析し、リポ蛋白質と会合していると思われる密度の小さいウイルス画分に感染性が存在することを示し、感染性とリポタンパク質との関連性を示唆した(Nature Cell Biol. 9: 1089, 2007)。しかしそれが何故感染性に重要なのかについては明らかでない。また、ウイルスがリポ蛋白質と会合する事が肝炎あるいは代謝以上とどのように関連するかについては明らかでない。

2. 研究の目的

HCVが細胞内で複製し、それが放出され再感染する過程で、ウイルスは脂肪代謝および脂肪の細胞外への輸送および再吸収の経路を巧みに利用していると考えられる。つまりHCVは複製過程で宿主の脂肪代謝系を利用して考えると考えた。そこで、HCVによる脂肪代謝系および輸送機構のハイジャックの分子機構を解明するために特に以下のことを明らかにする。(1) コアタンパク質と会合している脂肪滴と小胞体膜成分の会合の分子機構の解析; この解析では、コアとウイルス非構造タンパク質の会合を、コアタンパク質および非構造タンパク質の変異体を用いて調べ、責任領域を明らかにすると同時に関与する宿主因子を解明する。(2) 感染性粒子の産生に必要なHCVとリポタンパク質の会合の解析; これまでの報告からHCVとリポタンパク質の会合は示唆されているが、その実体は不明である。本研究では、HCVがリポタンパク質と会合していることを生化学的方法で検証する。また、リポ蛋白質との会合とウイルス感染性との関連を明らかにする。(3) リポタンパク質受容体とHCV感染の関係; リポタンパク質受容体は複数種類知られているが、これらのうちどの受容体がHCV感染に真に機能的に働くかを明らかにする。これらの解析を通してHCV複製増殖における脂肪代謝の重要性を検証する。

3. 研究の方法

(1) コアと脂肪滴の相互作用に関与する因子の解明。

NS5AのN-端側に変異を入れた変異HCVゲノムを導入した細胞では、脂肪滴とウイルス蛋白質との会合は顕著ではない。脂肪滴とコアおよびその他のウイルス蛋白質との会合がNS5Aに依存すると考えられるので、脂肪滴とウイルス蛋白質が会合できなくなるNS5A変異体を構築し、これらの因子と会合する宿主因子を明らかにする。そのことによりウイルス蛋白質が脂肪滴と会合する分子機構が解明できるようになると期待される。脂肪滴と会合するHCVレプリコンを導入した細胞および、会合できない変異レプリコンを導入した細胞をそれぞれクロスリンカーで処理し、NS5Aの抗

体で免疫沈降実験を行う。両者で違いが見られるタンパク質をアクリルアミドゲル電気泳動で明らかにし、質量分析などの方法でタンパク質を同定する。得られるタンパク質については、その機能を発現抑制実験あるいは過剰発現実験でHCV産生を検証し、さらにはそのタンパク質の生理的な機能を明らかにする。

(2) 感染性HCVの産生とその放出の分子機構の解明。

MTP阻害剤によりHCV粒子の放出が阻害される事、その際にApolipoprotein B (Apo-B) Apolipoprotein E (Apo-E)の産生も低下する事が示されている。この現象はVLDLの産生放出がHCV産生放出と関連している事を示唆する。そこで、Apo-B, Apo-Eのウイルス放出における重要性、およびウイルス粒子の感染性との関連を調べる。リポ蛋白質によるHCV産生と感染性解析についてはsiRNA、抗体を用いた生化学的な解析を行う。

(3) 感染性HCV 粒子の性質の解析。

培養細胞から放出されるウイルス粒子にはリポタンパク質が会合していると考えられる。そこでこの会合しているリポ蛋白質のHCV感染における意義を明らかにするために、リポ蛋白質を人為的に除去する事による、粒子の性状を感染性との関連で解析する。

(4) HCV 感染におけるリポタンパク質受容体の解明と感染様式の分子機構の解析。

リポタンパク質受容体は複数種類知られているが、その中でどの受容体が真にウイルス受容体として働くのかを明らかにする。これまでにHCV感染に働くリポ蛋白質受容体として、SRB-1, LDLR等が報告されているが、これらの遺伝子を共に発現抑制しても感染を完全に阻害する事は出来ない。その事はこれらの受容体以外の因子が関与している可能性を示唆するので、その探索を行う。

4. 研究成果

(1) コアと脂肪滴の相互作用に關与する因子の解明。

ウイルス蛋白質が脂肪滴と会合する分子機構を解明するために、脂肪滴とウイルス蛋白質が会合できなくなるNS5A変異体を構築し、この因子と会合する宿主因子を探索した。NS5Aは3つのドメインから構成されており、そのうちドメイン3に変異を入れると、脂肪滴との会合が弱くなり、ウイルス粒子の産生も阻害されるようになることが知られているので、その変異体を発現する細胞、および通常のNS5Aを産生する細胞を準備した。NS5Aと生理的条件下で会合する宿主因子を探索するためには、細胞を破壊する前に会合を物理的に固定し、その後細胞を破碎して複合体を単離するのが望ましい。また、NS5Aは小胞体膜と会合していることが知られているので、細胞膜を透過し、さらに膜結合タンパク質に到達可能な試薬を用いることにより目的とするタンパク質同士の会合を架橋により固定できると考えた。架橋剤

(DSP: Di thiobis-Succinimidylpropionate)はその目的に適した試薬であり、さらに架橋後、DSP自身のSS結合を切断させる試薬

(dithiothreitol : DTTなど)で処理することにより、会合分子の化学結合がなくなる。そ

こで、この試薬を用いて細胞処理を行った後に細胞を破碎して抽出液を得て、それをNS5A抗体で免疫沈降させた。この沈降物をアクリルアミド電気泳動を行い、タンパク質を分離させ、野生型と変異NS5Aの間で結合に差があるタンパク質についてMAS解析を行い、タンパク質の同定を行った。その結果、SFPQ, NEK2, NSDHL, DHCR7が優位なタンパク質として同定された。これらのタンパク質とNS5Aとの会合がウイルスタンパク質と脂肪滴の会合あるいは、ウイルス粒子産生にどのような影響を与えるかについては、本研究期間内に結果を得ることができなかった。この問題については今後解析を進めて解答を出したいと考えている。

(2) 感染性HCVの産生とその放出の分子機構の解明。

ウイルスが細胞外に放出される際には細胞自身が持つ脂肪成分を細胞外に放出する機構を利用していると考えられている。その機構にはApo-B, Apo-Eなどが関与する。Apo-Eが粒子に会合していることを明らかにし、Apo-Eが粒子産生および感染性の付与に重要な働きをすることを明らかにした。最初にApo-Eをノックダウンした細胞からの感染性粒子の産生は抑制されることを明らかにした。その細胞にApo-Eを強制発現させると、感染性粒子の産生が回復することから、Apo-Eが感染性粒子産生に重要な働きをしていることが明らかになった。ウイルス粒子が放出される際に、Apo-Eと粒子の会合が細胞内で生じること、一旦細胞外に放出された粒子とApo-Eを混ぜても会合が成立せず、また感染性も生じないことから、Apo-Eと粒子の会合は細胞内でおこる粒子産生の重要なイベントのひとつであると結論づけた。Apo-Eには少なくとも遺伝的に3つのアイソフォームが存在する。Apo-E3が全体の8割程度を占め、正常機能を持つものに対して、Apo-E2を持つ個体では血管内への脂肪蓄積、Apo-E4ではアルツハイマーなどの精神疾患を呈することが知られている。これらのApo-EアイソフォームがHCV産生にどのような影響を与えるかについて培養細胞を用いて調べたところ、Apo-E2を発現する細胞からは感染性の低い粒子産生がみられた。他のApo-Eアイソフォーム産生細胞からの感染粒子産生の割合には変化がなかった。

(3) 感染性HCV 粒子の性質の解析。

培養細胞から放出されるウイルス粒子は脂肪および種々のリポタンパク質が会合している。その中でもApo-Eが粒子の感染性に重要な働きを示すことを明らかにしてきた。

一方、粒子に会合している脂肪成分の働きについては不明な点が多い。そこで、粒子をリポタンパク質リパーゼ(LPL)処理したときにウイルスの物理的性状、および感染性がどのように変化するかを調べた。HCV粒子をLPLで処理すると感染性はLPLの用量依存的に減衰した。LPL阻害剤であるオルリスタット投与により、感染性の低下は抑制された。また、熱処理したLPLでは感染性の減衰はみられなかった。これらのことから、LPLが持つ酵素活性により感染性が低下したと結論づけた。LPL処理した粒子の性状をみるために、密度勾配遠心を行い浮遊密度を調べたところ、処理前

に比べ密度が高い方に変化していた。このことはLPL処理により粒子の脂肪成分が失われていることを示唆する。また、処理前と処理後の粒子に会合するApo-E、Apo-Bの割合を比較すると、処理後においてはApo-Eの相対的な割合が低下していた。このことから、HCV粒子にはそれが生理的に機能するためのリポタンパク質が適正に会合していることが重要であると考えられる。その中でも特にApo-Eの会合が感染性重要であるとの結論を得た。

(4) HCV 感染におけるリポタンパク質受容体の解明と感染様式の分子機構の解析。
リポタンパク質受容体は複数存在する。これらの中で、SR-BIやLDLRが、粒子が細胞に会合する際に重要な働きをするといわれている。そこで、これらのリポタンパク質受容体の中で、どの受容体がHCVとの会合に主として働くのかを調べた。細胞をそれぞれの遺伝子に対するsiRNAで処理し、目的の遺伝子を抑制させHCV感染を調べたところ、SR-BI、LDLRを別個に抑制した場合、ともに6割程度の感染抑制がみられたのみである。一方、両者を同時に抑制しても、感染抑制の割合は6割であった。このことから;(1)感染には両者の受容体が存在すると効率が上がる、あるいは(2)第3の因子が存在して、それらが協調することにより感染効率が上がると考えた。後者の可能性を考え細胞内の候補因子を探索しているが、現在のところ得られていない。

(5) 低酸素条件にした細胞では、新たなHCV感染経路が発揮される。
HCVの感染を含めた生活環の解析には培養細胞を用いた解析が多い。そのような解析を通して、HCV感染時には、SRB-I, LDLR, CD81, Claudin, Occludinなどの細胞表面タンパク質が働くことが明らかにされている。これらの解析は全て通常の酸素圧からなる細胞培養条件したで行われたものである。一方生理的なHCVの肝臓への感染を考えると、生体内では酸素分圧が5%程度なので、もし酸素分圧で影響を受ける感染経路が存在するならば、正確な感染経路をみていない可能性がある。そこで培養細胞を低酸素条件下で培養し、HCV感染を調べた。その結果、低酸素条件にするとVLDLRの誘導が観察され、HCV感染がVLDLRを介しておこることを見いだした。この感染経路にはCD81、Claudinなどの因子が関係しない。

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 19 件)

1. Nakai M, Seya T, Matsumoto M, Shimotohno K, Sakamoto N, Aly HH. The J6JFH1 Strain of Hepatitis C Virus Infects Human B-Cells with Low Replication Efficacy. *Viral Immunol*. 2014 May 22.
2. Tsugawa Y, Kato H, Fujita T, Shimotohno K, Hijikata M. Critical role of interferon- α constitutively produced in human hepatocytes in response to RNA virus infection. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e89869.
3. Abe Y, Aly HH, Hiraga N, Imamura M, Wakita T, Shimotohno K, Chayama K, Hijikata M. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus in Mice With Humanized Livers. *Gastroenterology*. 145: 658-667 2013
4. Nishitsuji H, Funami K, Shimizu Y, Ujino S, Sugiyama K, Seya T, Takaku H, Shimotohno K. Hepatitis C Virus Infection Induces Inflammatory Cytokines and Chemokines Mediated by the Cross Talk between Hepatocytes and Stellate Cells. *J. Virol* 87: 8169-8178, 2013
5. Kuroki M, Ariumi Y, Hijikata M, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Shimotohno K, Kato N., PML tumor suppressor protein is required for HCV production. *Biochem Biophys Res Commun*. 430(2):592-597, 2013.
6. Weng L, Tian X, Gao Y, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Kohara M, Toyoda T. Different mechanisms of hepatitis C virus RNA polymerase activation by cyclophilin A and B in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1820(12):1886-1892, 2012
7. Hirata Y, Ikeda K, Sudoh M, Tokunaga Y, Suzuki A, Weng L, Ohta M, Tobita Y, Okano Ozeki K, Kawasaki K, Tsukuda T, Katsume A, Aoki Y, Umehara T, Sekiguchi S, Toyoda T, Shimotohno K, Soga T, Nishijima M, Taguchi R, Kohara M. Self-enhancement of hepatitis C virus replication by promotion of specific sphingolipid biosynthesis. *PLoS Pathog*. 8(8):e1002860, 2012
8. Aly HH, Shimotohno K, Hijikata M, Seya T. In vitro models for analysis of the hepatitis C virus life cycle. *Microbiol Immunol*. 56(1):1-9. 2012
9. Ujino S, Nishitsuji H, Sugiyama R, Suzuki H, Hishiki T, Sugiyama K, Shimotohno K, Takaku H. The interaction between human initiation factor eIF3 subunit c and heat-shock protein 90: a necessary factor for translation mediated by the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Virus Res*. 163(1):390-395, 2012
10. Shimizu Y, Hishiki T, Ujino S, Sugiyama K, Funami K, Shimotohno K. Lipoprotein components associated with hepatitis C virus is essential for virus infectivity. *Current Opinion in Virology*. 1: 19-26, 2011
11. Aly HH, Oshiumi H, Shime H, Matsumoto M, Wakita T, Shimotohno K, Seya T. Development of mouse hepatocyte lines permissive for hepatitis C virus (HCV). *PLoS One*. 6(6): e21284, 2011
12. Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, Kumada T, Matsuda F, Shimotohno K, Fujita T, Murakami Y. Dysregulation of IFN system can lead to poor response to

- pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. PLoS One. 6(5): e19799, 2011
13. Shimizu Y, Hishiki T, Sugiyama K, Ogawa K, Funami K, Kato A, Ohsaki Y, Fujimoto T, Takaku H, Shimotohno K. Lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase reduce the infectivity of hepatitis C virus (HCV) through their catalytic activities on HCV-associated lipoproteins. *Virology*. 407(1):152-915, 2011
 14. Morohashi K, Sahara H, Watashi K, Iwabata K, Sunoki T, Kuramochi K, Takakusagi K, Miyashita H, Sato N, Tanabe A, Shimotohno K, Kobayashi S, Sakaguchi K, Sugawara F. Cyclosporin A associated helicase-like protein facilitates the association of hepatitis C virus RNA polymerase with its cellular cyclophilin B. *PLoS One*. 6(4): e18285. 2011
 15. Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS One*. Jan 24;6(1): e16081, 2011
 16. Hishiki T, Shimizu Y, Tobita R, Sugiyama K, Ogawa K, Funami K, Ohsaki Y, Fujimoto T, Takaku H, Wakita T, Baumert TF, Miyanari Y, Shimotohno K. Infectivity of hepatitis C virus is influenced by association with apolipoprotein E isoforms. *J Virol*. 84(22): 12048-12057, 2011
 17. Murakami Y, Tanaka M, Toyoda H, Hayashi K, Kuroda M, Tajima A, Shimotohno K. Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *BMC Med Genomics*. 3(1): 48, 2010.
 18. Weng L, Hirata Y, Arai M, Kohara M, Wakita T, Watashi K, Shimotohno K, He Y, Zhong J, Toyoda T. Sphingomyelin activates hepatitis C virus RNA polymerase in a genotype-specific manner. *J Virol*. 84(22):11761-11770, 2010.
 19. Ujino S, Yamaguchi S, Shimotohno K, Takaku H. Combination therapy for hepatitis C virus with heat-shock protein 90 inhibitor 17-AAG and proteasome inhibitor MG132. *Antivir Chem Chemother*. 20(4): 161-167, 2010.

〔学会発表〕(計5件)

1. 西辻 裕紀、舟見 健児、清水 裕子、宇治野 真之、山本 祐美、鈴木 律子、川上 志保、瀬谷 司、高久 洋、下遠野 邦忠「HCV感染肝細胞は肝星状細胞と共培養する事によりMIP-1 beta産生をあげる」第60回日本ウイルス学会学術集会、平成24年11月13日、大阪
2. 西辻 裕紀、清水 裕子、宇治野 真之、舟見 健児、川上 志保、瀬谷 司、下遠野 邦忠「HCV感染培養肝細胞は肝星状細胞と共培養する事によりMIP-1 beta産生を誘導する。平成24年度 文部科学省新学術領域研究

- がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 公開シンポジウム、平成25年1月30日、東京
3. Yuko SHIMIZU, Saneyuki UJINO, Hironori NISHITSUJI, Hiroshi TAKAKU and Kunitada SHIMOTOHNO Hepatitis C virus sustains the level of APOBEC1 19th international symposium on hepatitis C virus and related virus、平成24年10月8日、ベネチア(イタリア)
 4. 清水 裕子、宇治野 真之、西辻 裕紀、高久 洋、下遠野 邦忠 C型肝炎ウイルスによるAPOBEC1 mRNAの安定化 第60回日本ウイルス学会学術集会、平成24年11月14日、大阪
 6. 清水 裕子、宇治野 真之、西辻 裕紀、椎名 律子、山本 祐美、高久 洋、下遠野 邦忠 C型肝炎ウイルスによるAPOBEC1 mRNA安定化とIL-8産生 第35回日本分子生物学会年会、平成24年12月12日、福岡
 5. Yuko Shimizu, Hironori Nishitsuji, Hiroyuki Murasawa, Kenji Funami, Tsukasa Seya, Saneyuki Ujino, Ritsuko Shina, Hiromi Yamamoto, Atsuko Tsukimoto, Kunitada Shimotohno Augmented productions of inflammatory cytokines by novel mechanisms in HCV-infected liver. The 3rd international symposium on carcinogenic spiral and international symposium on tumor biology, 平成25年1月24日、金沢

〔図書〕(計2件)

下遠野 邦忠 C型肝炎ウイルス研究の新見 医学のあゆみ(医歯薬出版株式会社) 東京 1223-1224, 2010

宇治野真之、杉山和夫、下遠野邦忠 腫瘍ウイルス(肝炎ウイルス) がん生物学イラストレイテッド(羊土社) 東京 32-42, 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 抗HCV薬
 発明者: 田中晴雄、下遠野邦忠ほか
 権利者: 学校法人明星学苑
 種類:
 番号: 特願 2012-268884
 出願年月日: H24年12月8日
 国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下遠野 邦忠(国立国際医療研究センター 肝炎免疫研究センター)

研究者番号: 10000259