

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293110

研究課題名(和文) HCV感染に起因する肝病態の進展に係わる宿主因子に関する研究

研究課題名(英文) Research on host factors which are involved in the progression of HCV-induced hepatic diseases

研究代表者

加藤 宣之 (KATO, NOBUYUKI)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：40150883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：HCV RNAの長期複製と発癌との関係を明らかにすることを目的として研究を行い、以下に示す成果を得た。(1) HCV RNAの長期複製により顕著に発現低下したCPB2とBASP1遺伝子について、発現低下の分子機序を解析し、その一端を解明した。(2) HCV RNAの長期複製により発現低下するmiR-22とmiR-34aを見出した。(3) ヒト肝細胞由来のExosomeを再現性良く安定的に調製できる方法を開発し、HCV RNA複製細胞の長期培養におけるExosomeの変動解析に応用した。(4) 不死化ヒト肝細胞を用いて新規HCV RNA複製細胞モデルの開発を試み、今後の研究に有用な知見を得た。

研究成果の概要(英文)：We studied to clarify the relation of long-term replication of HCV RNA and hepatocarcinogenesis, and then obtained the following results. (1) Regarding CPB2 and BASP1 genes, whose expression levels were remarkably suppressed by long-term replication of HCV RNA, we analyzed the molecular mechanism of the gene suppression, and partly elucidated it. (2) We found that miR-22 and miR-34a were significantly suppressed by long-term replication of HCV RNA. (3) We developed the reproducible and stable method that we could prepare exosome derived from human hepatocytes, and then we applied this method to the variability analysis of exosome in the long-term culture of HCV RNA-replicating cells. (4) Using immortalized human hepatocytes, we tried the development of a new model of HCV RNA-replicating cells, and then obtained the useful knowledge for future study.

研究分野：基礎医学

キーワード：C型肝炎ウイルス 長期継代培養 遺伝子発現変動 miRNA発現変動 Exosome ヒト不死化肝細胞 RNA複製増殖 マイクロアレイ解析

1. 研究開始当初の背景

我が国における肝硬変や肝がんによる犠牲者は年間5万人を越えており、その8割以上はC型肝炎ウイルス(HCV)感染に起因している。HCV感染によるC型慢性肝炎(平均年齢約70歳)は十数年を経て肝硬変そして肝がんへと病態が進展する。C型慢性肝炎に対する新規治療として、2012年よりペグインターフェロン(PEG-IFN)、リバビリン(RBV)およびHCVプロテアーゼ阻害剤を用いた3剤併用療法が開始され、その治癒率は70%以上になるものと期待された。しかしながら、この療法を受けられない70歳以上の高齢あるいは貧血傾向にある肝炎患者においては、肝硬変や肝がんへの病態の進展が危惧される。また、これまでの治療によりHCVの排除に成功した症例(SVR)からも一定の率で肝がんが発症する。SVR症例での発がん率はnonSVR症例の半分程度にしか低下しない。従って、治療前のHCVの持続感染期間において、細胞がん化のイニシエーションが既に起こっていると想像される。すなわち、HCV増殖が長期に及ぶとがん化を誘導する宿主因子の不可逆的な変化が一定の確率で起こるものと推測できる。しかし、現状においてはHCV発がんの動物モデルがないことと正常肝細胞でHCVを持続的に増殖させるモデルシステムがないことから、上記仮説を直ちに立証することは困難である。

一方、我々は、これまでヒト肝がん細胞株HuH-7(世界的に汎用されている)とLi23(申請者らのオリジナル肝がん細胞株)を用いたHCV RNA複製細胞クローン株を多数樹立し、抗HCV剤の発見や作用機序に関する研究において成果を挙げて来た。また、数種類の不死化ヒト肝細胞株もこれらの研究に導入して役立てて来た。このような細胞を用いて、2012年に我々は、HCV RNAの長期複製(2年以上)によって不可逆的に発現量が増加した5種類の宿主遺伝子と発現量が減少した4種類の宿主遺伝子を同定した。このような背景の基、本研究を開始した。

2. 研究の目的

前項において述べたようにHCV感染に起因するC型慢性肝炎に対する治療によりHCVの排除に成功した症例からも肝がんが生じることから、治療前のHCVの持続感染期間において既にがん化のイニシエーションが起こっていると想像される。すなわち、HCV増殖が長期に及ぶと、がん化を誘導する宿主因子の不可逆的な変化が一定の確率で起こるものと考えられる。申請者らが、これまでに開発したHCV RNA複製細胞システムや不死化ヒト肝細胞株を用いて、本研究では上記仮説にアプローチし、その立証への足がかりにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、上記目的のため、以下の4項

目を研究の柱とした。

(1) HCVの長期複製により不可逆的発現変動を示した宿主遺伝子に関する解析

HCVの長期複製により不可逆的発現変動を示した9種類の宿主遺伝子のうち、肝病態の進展に係わる可能性があり、発現レベルが顕著に減少した2遺伝子(CPB2とBASP1)に焦点を絞って遺伝子の機能評価を行い、病態の進展に係わる分子機序の解析を行う。並行して、これら2遺伝子の発現制御機構の解明を行う。また、宿主遺伝子の発現変動にも密接に関わるものと考えられる長期細胞培養によるHCVの遺伝子変異動態についてもその詳細を明らかにする。

(2) HCVの長期複製により不可逆的発現変動を示すmiRNAに関する解析

HCVの長期複製により不可逆的発現変動を示すmiRNAを探索・同定し、その発現変動が肝病態の進展に係わるか否かを解析する。同定したmiRNAの標的遺伝子を同定する。

(3) HCVの長期複製によるExosomeの質的変動に関する解析

HCVの長期複製によるExosomeの質的変動効果の有無を解析し、Exosomeの質的変動が肝病態の進展に係わるか否かを解析する。

(4) 不死化ヒト肝細胞を用いた新規HCV RNA複製細胞モデルの開発

肝病態の進展度との係わりを解析できる不死化ヒト肝細胞を用いた新規HCV RNA複製細胞モデルを開発する。

4. 研究成果

我々が、これまでに開発樹立したHuH-7およびLi23ヒト肝がん細胞株由来のHCV RNA複製細胞クローン株(複数)を用いて、HCV RNAの長期複製増殖とがん化誘導との関係を明らかにすることを目的として4項目についての研究を行い、以下に示すような成果を得た。

(1) HCVの長期複製により不可逆的発現変動を示した宿主遺伝子に関する解析

HCV RNAの長期複製により発現量が変化した9遺伝子について、数種類の不死化ヒト肝細胞株における発現プロファイルを作成した。発現量が変化した9遺伝子のうち、発現レベルが顕著に減少した2遺伝子(CPB2とBASP1)に焦点を絞って詳細な解析を行った。

まず、これらの遺伝子の発現レベルの低下時期(HCV RNAの複製期間が半年、1年、1.5年、2年で検討)を調べた結果、BASP1の発現は培養期間に依存して低下するのと対照的にCPB2の発現は培養半年から1年の間で急激に低下することが分かった。半年以上という期間は肝炎の慢性化状態と考えられた為、C型慢性肝炎の患者さんの肝臓でのCPB2発現量と種々の臨床データを比較した。その結果、CPB2の発現低下と様々な肝病態マーカー(繊維化のステージ、BMI、ASTやALTなど)との間に相関が認められた。しかし、HCV RNA

の複製が2年間起こってCPB2の発現が低下している細胞にCPB2を過剰発現させても肝病態の進行を抑えるような有意な効果は認められなかった。その後、CPB2の発現制御機構を詳細に解析した結果、以下の点が明らかとなった。(1)CPB2の発現低下は、5-アザシチジン(脱メチル化剤)処理により解除されたことからDNAのメチル化に依るものであることが分かった。しかしながら、CPB2プロモーターはHCV RNAの長期複製においてもメチル化されていなかった。(2)CPB2プロモーター解析により、CPB2の発現制御には肝特異的転写因子であるHNF1が重要であることが分かった。しかしながら、HCV RNAの長期複製によるHNF1の発現量の変動や細胞内局在の変化は認められなかった。(3)HNF1の発現制御を担う遺伝子の発現量の変化が原因ではないかという仮説を立て、脱メチル化剤処理前後の細胞を用いたcDNAマイクロアレイ解析を行い、CPB2の発現低下に関与する可能性のある14種類の遺伝子を同定した。(4)これらの遺伝子を単独で発現させCPB2の発現レベルの変動を調べたが、CPB2の発現レベルを有意に変化させることはなかった。この結果から、CPB2の発現レベルの回復には複数の遺伝子の同時発現が必要ではないかと推測された。

CPB2の発現低下様式とは異なりHCV RNAの複製期間に依存して発現低下が見られたBASP1についてもその発現制御機構の解析を行い、以下のような成果を得た。(1)BASP1の発現低下は、脱メチル化剤やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤処理によりほとんど回復しないことから、DNAメチル化以外の分子機構によるものであることが分かった。(2)BASP1のプロモーター解析によりBASP1プロモーターはGCボックス配列で制御されていることが分かった。しかし、BASP1の発現低下はSp1等の既知のGCボックス結合因子群の発現低下に依るものではなかったことからGCボックス結合性の未知の因子による機構が示唆された。

HCV RNAが長期に複製を繰り返すことにより生じるウイルス遺伝子の変化が宿主遺伝子の発現プロファイルを変化させる可能性もあることから、HCVの遺伝的変動動態をHCV RNAが長期(2年および4年)に複製している細胞から得たHCV RNAの遺伝子解析を行い、以下のような成果を得た。(1)HCV RNA複製細胞の培養期間に依存してHCVの遺伝的変異が蓄積していた。HCV遺伝子の変異速度は $3-8 \times 10^{-3}$ 塩基置換/ヌクレオチド/年であった。4年間でHCV遺伝子は1.3%から3.2%変化した。またHCV遺伝子のGC含量も年率1%の割合で増加していた。(2)HCV RNA複製細胞の培養期間に依存してHCVの遺伝的多様性も増大していた。培養4年で0.2%から1.9%異なるHCV分子が出現していた。(3)HCV RNAの長期培養細胞は、C型慢性肝炎患者におけるHCV動態の変動モデルになることが分かった。

(2)HCVの長期複製により不可逆的発現変動を示すmiRNAに関する解析

長期に継代培養した2種類のHCV RNA複製細胞とそれらの治癒細胞(インターフェロンによりHCV RNAを細胞から人為的に排除した細胞)を用いて、miRNAアレイの比較解析を行い、HCV RNAの長期複製により不可逆的に発現抑制を示す2種類のmiRNA(miR-22とmiR-34a)を同定した。これらのmiRNAの発現量は2年間培養したHCV RNA複製細胞で半分以下に低下していた。これら2種類のmiRNAについて、標的となる遺伝子候補を探索した。得られた幾つかの遺伝子候補(PTEN, CDKN1A, IRF8, erbB-3など)のmRNAやタンパク質レベルの発現変動とリンクしているかどうかを定量的RT-PCR法やWestern blot法により解析したが、明確に標的遺伝子であるという結論には至らず、更なる検討が必要であることが分かった。

また、逆に2倍以上発現が亢進したmiRNAも9種類得られたが、これらのmiRNAの発現レベルは元々低いことから機能的に作用している可能性は低いと判断して更なる解析は行わなかった。

(3)HCVの長期複製によるExosomeの質的変動に関する解析

研究開始当初、Exosomeの調製キットは数種類市販されていた。最初にこれらのキットを使用してExosomeの調製を試みた。しかしながら、それぞれ一長一短があり質や量ともに安定した結果を得ることが出来なかった。そこで、安定した調製法を得るために、HuH-7細胞やHCV RNA複製細胞を用いて、既存の方法の最適化を行った。基本となる既存の方法としてExoQuickを採用し、この方法のプロトコルの改良を行った。種々の条件を変えて検討した結果、サンプリングの24時間前に牛胎児血清(FBS)を含まない培地に交換することとExosome調製用試薬の添加量を倍量使用することで安定したExosomeの収量を確保することが出来た。また、Exosomeの質の検定用に用いたHSP70とCD63のウェスタンブロット解析において生じる大きな歪みも、Exosome画分として得たサンプル(キットのプロトコルでは強塩基性となる)を希釈することで解決できた。このように改良したExosome調製法を用いて、Li23細胞由来のHCV RNA複製細胞とその治癒細胞について調べたところ、HCV RNAの複製があると産出されるExosome量が亢進していることが分かった。また、exosome内にはHCV RNAが 10^7 コピー/ μg exosome RNAほど含まれていることも明らかにした。一方、HCV RNA複製細胞の長期継代(2年程度)培養の効果を調べた結果、HCVの長期複製によりExosomeの産生量が低下する傾向にあることが分かった。この現象の意義については、今後さらに検討を加える必要がある。

(4)不死化ヒト肝細胞を用いた新規 HCV RNA 複製細胞モデルの開発

研究開始当初、HCV RNA の効率的な複製に miR122 が必要であることが分かっていたため、miR122 の発現が非常に低い不死化ヒト肝 PH5CH8 細胞に miR122 を恒常的に発現させ、HCV RNA 複製細胞モデルの開発を試みた。種々条件を変えて実験を行ったが、HCV RNA が効率良く複製している細胞株を樹立することは出来なかった。従って、miR122 以外の宿主因子がさらに必要と考え、検討を加えた。その結果、HCV 感染増殖に必要であることが分かっている Claudin 1 の発現レベルが低下していることが分かった。そこで、PH5CH8 細胞に miR122 と Claudin 1 を過剰発現させ HCV 増殖の細胞モデルの開発を試みた。その結果、若干の有効性を見出すことができたが、実用的な HCV RNA の複製レベルにはなお至らなかった。しかしながら、Li23 細胞を用いた HCV(遺伝子型 2a の JFH-1 株)感染実験において、特殊な無血清培地 AEM (Adenovirus Expression Medium)を用いると HCV の産生量が数十倍程度大幅に上昇する現象を見出した。この現象が遺伝子型 1b の 0 株でも見られるのではないかと予想して実験を行った。しかしながら、HCV 0 株を用いた HCV 感染実験では、期待したような大幅な上昇は認められなかった。現時点で HCV の複製に必要と思われる宿主因子をほぼそろえたと PH5CH8 細胞においても、HCV の複製増殖が困難であった。従って、不死化ヒト肝細胞での HCV 複製には、さらに別の宿主因子が必要であると考えられる。そのような因子を丹念に探索していく研究が今後必要であることが分かった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

Takeda M, Ikeda M, Satoh S, Dansako H, Wakita T, Kato N, Rab13 is involved in the entry step of hepatitis C virus infection, Acta Med Okayama, 査読有、70 巻、2016、111-118.

DOI:なし

Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N, Molecular mechanism underlying the suppression of CPB2 expression caused by persistent hepatitis C virus RNA replication, Acta Med Okayama, 査読有、70 巻、2016、75-88. DOI:なし

Kasai H, Kawakami K, Yokoe H, Yoshimura K, Matsuda M, Yasumoto J, Maekawa S, Yamashita A, Tanaka T, Ikeda M, Kato N, Okamoto T, Matsuura Y, Sakamoto N, Enomoto N, Takeda S, Fujii H, Tsubuki M, Kusunoki M, Moriishi K, Involvement of

FKBP6 in hepatitis C virus replication, Sci Rep, 査読有、5 巻、2015、16699.

DOI: 10.1038/srep16699.

Hiramoto H, Dansako H, Takeda M, Satoh S, Wakita T, Ikeda M, Kato N, Annexin A1 negatively regulates viral RNA replication of hepatitis C virus, Acta Med Okayama, 査読有、69 巻、2015、71-78. DOI:なし

Satoh S, Mori K, Ueda Y, Sejima H, Dansako H, Ikeda M, Kato N, Establishment of hepatitis C virus RNA-replicating cell lines possessing ribavirin-resistant phenotypes, PLOS ONE, 査読有、10 巻、2015、e0118313.

DOI:10.1371/journal.pone.0118313

Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi F, Kato N, Imamura M, Chayama K, Hino K, Hepatitis C virus core protein suppresses mitophagy by interacting with Parkin in the context of mitochondrial depolarization, Amer J Pathol, 査読有、184 巻、2014、3026-3039.

DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.07.024

Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T, Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus, J Gen Virol, 査読有、95 巻、2014、2658-2667.

DOI: 10.1099/vir.0.068528-0

Dansako H, Hiramoto H, Ikeda M, Wakita T, Kato N, Rab18 is required for viral assembly of hepatitis C virus through trafficking of the core protein to lipid droplets, Virology, 査読有、462-463 巻、2014、166-174.

DOI: 10.1016/j.virol.2014.05.017

Kato N, Sejima H, Ueda Y, Mori K, Satoh S, Dansako H, Ikeda M, Genetic characterization of hepatitis C virus in long-term RNA replication using Li23 cell culture systems, PLOS ONE, 査読有、9 巻、2014、e91156.

DOI: 10.1371/journal.pone.0091156

Okamoto M, Oshiumi H, Azuma M, Kato N, Matsumoto M, Seya T, IPS-1 is essential for type III interferon production by hepatocytes and dendritic cells in response to hepatitis C virus infection, J Immunol, 査読有、192 巻、2014、2770-2777. DOI: 10.4049/j.immunol.1301459

Ueda Y, Takeda M, Mori K, Dansako H, Wakita T, Kim H-S, Sato A, Wataya Y, Ikeda M, Kato N. New preclinical antimalarial drugs potently inhibit hepatitis C virus genotype 1b RNA replication. PLOS ONE, 査読有、8巻、2013、e72519.
DOI: 10.1371/journal.pone.0072519

[学会発表](計22件)

武田 緑、池田 正徳、佐藤 伸哉、團迫 浩方、加藤 宣之、C型肝炎ウイルスの阻害剤探索を目的にしたスクリーニングシステムの開発、第38回日本分子生物学会年会、第88回に本生化学会大会 合同大会、神戸ポートアイランド(兵庫県、神戸市)2015年12月1~4日

Ueda Y, Dansako H, Satoh S, Kim H-S, Doi H, Wataya Y, Ikeda M, Kato N. Antimalarial preclinical drugs, N-89 and N-251, overcome various DAAs-resistant HCVs. 第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県、福岡市)2015年11月22~24日

Satoh S, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. New function of anti-HCV drug ribavirin: suppressive effect in hepatic lipogenesis. 第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県、福岡市)2015年11月22~24日

Ariumi Y, Yasuda-Inoue M, Tateishi S, Wakita T, Kato N. DNA repair protein Rad18 is required for HCV replication. 第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県、福岡市)2015年11月22~24日

Hiramoto H, Dansako H, Ueda Y, Satoh S, Ikeda M, Kato N. Improved ExoQuick protocol for the preparation of exosomes released from human hepatoma cells. 第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県、福岡市)2015年11月22~24日

瀬島 寛恵、佐藤 伸哉、團迫 浩方、上田 優輝、本多 政夫、金子 周一、池田 正徳、加藤 宣之、Function and transcriptional regulation mechanism of CPB2 gene downregulated by persistent HCV RNA replication. 第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県、福岡市)2015年11月22~24日

武田 緑、池田 正徳、佐藤 伸哉、團迫 浩方、脇田 隆字、加藤 宣之、C型肝炎ウイ

ルスのライフサイクルにおける Rab13 の重要性、第37回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)2014年11月25~27日

瀬島 寛恵、佐藤 伸哉、團迫 浩方、池田 正徳、加藤 宣之、長期にわたる HCV-RNA複製によるBASP1とCPB2遺伝子の発現低下の分子機構の解析、第62回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)2014年11月10~12日

武田 緑、池田 正徳、佐藤 伸哉、團迫 浩方、脇田 隆字、加藤 宣之、HCV ライフサイクルにおける小胞輸送蛋白質 Rab13 の役割、第62回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)2014年11月10~12日

瀬島 寛恵、佐藤 伸哉、團迫 浩方、池田 正徳、加藤 宣之、HCV-RNAの長期複製によって発現低下したBASP1とCPB2遺伝子の発現制御機構の解析、第18回日本肝臓学会大会(JDDW)、神戸国際展示場、ポートピアホテル、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)2014年10月23~24日

瀬島 寛恵、佐藤 伸哉、團迫 浩方、池田 正徳、加藤 宣之、C型肝炎ウイルスRNAの長期細胞内複製によって発現低下した遺伝子の発現制御機構の解析、第73回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)2014年9月25日~27日

Ariumi Y, Kuroki M, Siddiqui R, Hijikata M, Ikeda M, Wakita T, Kato N. DDX21 RNA helicase restricts HCV infection. 21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff(Canada) 2014年9月7日~11日

Hiramoto H, Dansako H, Takeda M, Satoh S, Wakita T, Ikeda M, Kato N. Annexin A1 negatively regulates HCV RNA replication. 21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff(Canada) 2014年9月7日~11日

Sejima H, Satoh S, Dansako H, Ikeda M, Kato N. Analysis on transcriptional regulatory mechanisms of genes whose expressions were reduced during long-term intracellular HCV-RNA replication. 21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff(Canada) 2014年9月7日~11日

Dansako H, Hiramoto H, Ikeda M,

Wakita T, Kato N, Human hepatoma HuH-7 cell line-derived RSc cells show higher viral productivity in response to infection with HCV-JFH-1 than Huh7.5 cells, 21th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff(Canada) 2014年9月7日~11日

田中 寅彦、山本 真民、黒田 和道、脇田 隆字、池田 正徳、加藤 宣之、榎島 誠、C型肝炎ウイルス NS4B の両親媒性ヘリックス内疎水性残基がウイルス複製に果たす役割、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)2013年11月10~12日

團迫 浩方、平本 洸貴、池田 正徳、脇田 隆字、加藤 宣之、Rab18 はC型肝炎ウイルスの感染性粒子形成に重要な宿主因子である、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)2013年11月10~12日

平本 洸貴、團迫 浩方、瀬島 寛恵、森 京子、佐藤 伸哉、池田 正徳、脇田 隆字、加藤 宣之、C型肝炎ウイルスのライフサイクルにおける宿主因子 annexin A1 の役割、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)2013年11月10~12日

瀬島 寛恵、森 京子、佐藤 伸哉、團迫 浩方、池田 正徳、加藤 宣之、C型肝炎ウイルスのゲノム複製が2年間にわたることで発現レベルが変動したマイクロRNAの同定、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場(兵庫県、神戸市)2013年11月10~12日

Dansako H, Hiramoto H, Ikeda M, Wakita T, Kato N, Rab18 is required for viral assembly of hepatitis C virus through the association with core protein around lipid droplet, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013年10月6~10日

²¹ Sejima H, Mori K, Satoh S, Dansako H, Ikeda M, Kato N, Identification of two microRNAs showing decreased expression in cell-based HCV RNA replication for 2 years, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne (Australia) 2013年10月6~10日

²² 瀬島 寛恵、森 京子、佐藤 伸哉、團迫 浩方、池田 正徳、加藤 宣之、Identification of microRNAs showing differential

expression profiles in cell-based HCV RNA replication for 2 years, 第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)2013年10月3~5日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ
(<http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/dmb/index.html>)に研究成果を随時更新して記載した。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 宣之 (KATO Nobuyuki)
岡山大学・大学院医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 40150883

(2) 研究分担者

池田 正徳 (IKEDA Masanori)
鹿児島大学・大学院医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 30315767

研究分担者

團迫 浩方 (DANSAKO Hiromichi)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教
研究者番号: 80379841

研究分担者

佐藤 伸哉 (SATO H Shinya)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教
研究者番号: 80333558