

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者における
HBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

研究要旨 B型慢性肝炎の病態の研究及び治療法の進歩により、HBs抗原量とHBcr抗原量は、肝細胞内のHBV（cccDNA）の活動性を反映し、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者の治療効果判定・予測に重要な指標と考えられ最近注目されている。大阪南医療センター消化器科において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者108例（男性62例、genotype C 89例、治療開始年齢56.6才）におけるHBs抗原量とHBcr抗原量との関係について検討しその臨床的意義につき評価した。HBs抗原量とHBcr抗原量との間には明らかな相関関係は認められず、HBs抗原量はHBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例においても陰性から1000 IU/ml以上まで幅広く分布していた。また、シスメックス社製のHISCL HBsAg陰性の症例では、より高感度とされる富士レビオ社製のルミパルスHBsAg-HQで再測定しても陰性であったが、HBcr抗原を測定してみると3.0 LogU/ml以上を示す症例が認められた。HBcr抗原の測定感度の改善が必要ではないかと思われた。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標としてHBs抗原陰性化が明示されているが、HBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml以上の症例が存在しこのような症例に対する治療方針を確立する必要がある。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法は、HBVDNA量、ALTを低下させ、肝線維化を改善させるなど有益であるが、中止による再燃リスクが低リスクと判定されたのは16.7%に過ぎず、より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。HBs抗原量80 IU/ml未満の症例の検討から、症例を選べば核酸アナログ製剤を長期投与することでHBs抗原陰性化が達成できる可能性が示唆された。

研究協力者

佐藤康子 国立病院機構大阪南医療センター
臨床検査科 医化学主任
渡邊清司 国立病院機構大阪南医療センター
臨床検査技師長

2000年11月に核酸アナログ製剤のLamivudine（LAM）が保険適応となり導入された。その後、2004年12月にAdefovir（ADV）、2006年9月にEntecavir（ETV）が導入されB型慢性肝炎患者の予後・QOLは飛躍的に改善してきたといえる。さらに、Tenofovir（TDF）が2014年3月にB型慢性肝炎治療薬として承認され、治療選択肢が今後拡大するものと期待されている。

A．背景・目的

B型慢性肝炎の治療薬として、1985年にインターフェロン療法が認可され、14年前の

HBs抗原は、HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成

されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBVの活動性、cccDNA量を反映すると考えられている¹⁾(図1)。

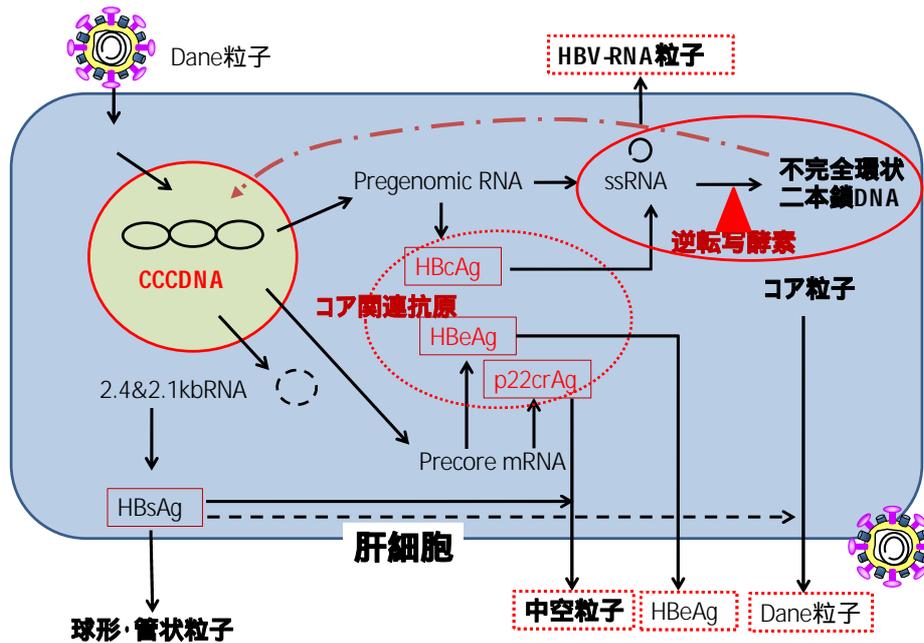


図1 . B型肝炎ウイルスの感染・増殖

松本ら²⁾は、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが検出感度以下の場合に、核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクを中止時のHBs抗原量 (<80, 80 <800, 800 IU/ml)とHBcr抗原量(<3.0, 3.0 <4.0, 4.0 logU/ml)でスコア化し、予測することが可能であると報告している。日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいても、このスコアリングシステムが採用されている。

このような状況下において、HBs抗原の測定は、HBs抗体やHBc抗体の測定と組合わせて、HBVへの感染状況を判定したり、B型肝炎治療のエンドポイントであるHBs抗原の陰性化を確認するための定性的な役割だけでなく、HBcr抗原定量とともにB型肝炎治療の効果判定や効果予測に有用なマーカーとして近年注目されている。

我々も、B型慢性肝炎患者の診療において、

その治療効果・予後予測の為、HBs抗原量及びHBcr抗原量の変化を重要視し、定期的に測定してきた。

今回は、当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者におけるHBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について検討しその臨床的意義につき評価することとした。

B . 研究方法

大阪南医療センター消化器科外来において2014年末時点で核酸アナログ製剤を用いて治療しているB型慢性肝炎患者を対象に、性別、HBV genotype、核酸アナログ療法開始年齢、投与核酸アナログの種類、その投与期間、治療開始時のALT, PLT, HBe抗原、HBVDNA量、調査時直近のALT, PLT, HBe抗原、HBVDNA量、HBs抗原量、HBcr抗原量につき検討した。HBs抗原量は、シスメック社製のHISCL HBsAg (HISCL)にて、

HBcr抗原量は、富士レピオ社製のルミパルス HBcrAgを用いて測定した。また、HISCL HBsAgで測定したHBs抗原量が80 IU/ml未満であった症例に対しては、富士レピオ社製ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBs抗原量の外注測定を追加した。

C. 研究結果

大阪南医療センター消化器科外来において2014年末時点で核酸アナログ製剤を用いて治療しているB型慢性肝炎患者は108例であり、男性が62例57.4%と男性がやや多かった(表1)。

表1. 患者背景

	性別 (M:F)	62:46
	治療開始年齢	56.6 ± 12.9 (58.5)
	genotype (A : B : C : D : 判定保留)	2 : 6 : 89 : 1 : 4
	治療法 (LAM ; LAM+ADV : ETV)	11 : 20 : 77
治療期間 (W)	総投与期間	332 ± 194 (312)
	LAM 単独	553 ± 97
	ADV併用までのLAM	220 ± 157
	ADV併用期間	393 ± 150
治療開始時	ETV単独	232 ± 126
	ALT (IU/L)	204 ± 268 (91)
	PLT (x10 ⁴ /μl)	14.3 ± 6.0 (13.7)
	HBeAg (+ : -)	48 : 55
直近	HBVDNA (log copies/ml)	6.3 ± 1.6
	ALT (IU/L)	24 ± 16 (20)
	PLT (x10 ⁴ /μl)	15.2 ± 5.2 (15.2)
	HBeAg (+ : -)	16 : 92
	HBVDNA (<2.1 : ~3 : ~4 : 4~)	99 : 3 : 4 : 2
	HBsAg (0 : ~80 : ~800 : 800~ IU/ml)	8 : 17 : 37 : 46
	HBcrAg (~3 : ~4 : 4~ Log U/ml)	29 : 29 : 40

() 中間値

HBV genotypeはAが2例、B 6例、C 89例、D 1例、判定保留 4例と、genotype Cが87.3%を占めていた。判定保留症例には、genotype評価時に既にHBs抗原量が少なかった症例が含まれている。核酸アナログ療法開始年齢は、56.6 ± 12.9才で中間値は58.5才であり、20代3例、30代9例と若年者は少なかった。投与されていた核酸アナログ製剤は、LAM単独が11例で投与期間は553 ± 97Wで、LAM・ADV併用は20例 (ETV耐性後1例を含む) でADV併用までのLAM単独投与期間が220 ± 157W、ADV併用期間が393 ± 150Wであったのに対してETV投与症例は77例と71.2%を占め、その投与期間は232 ± 126WとLAM単独、LAM/ADV併用に比し短かった。治療開始時のALTは204 ± 268 IU/L、PLT 14.3 ± 6.0万/μl、HBe抗原陽性は48例で46.7%、HBVDNA量は6.3 ± 1.6 log

copies/mlであった。一方、2014年末直近のALTは24 ± 16 IU/Lと著明に改善し30 IU/L以下が81例であった。PLTは15.2 ± 5.2万/μlと治療開始時に比し優位 (P<0.05) に増加していた。HBe抗原陽性は16例で32例 (67%) においてHBe抗原陰性化が認められ、HBe抗原陰性は92例であった。HBVDNA量は、99例91.7%で測定感度以下にまで低下し、治療開始1年以上経過した症例で4 log copies/ml以上を示した症例は見られなかった。HBs抗原は80 IU/ml未満が25例でその内8例 (7.4%) で陰性化が達成されていた。80 IU/ml以上800 IU/ml未満が37例で、800 IU/ml以上は46例 42.6%であった。HBcr抗原は3.0 LogU/ml未満が29例、3.0 LogU/ml以上4.0 LogU/ml未満が29例、4.0 LogU/ml以上は40例40.8%であった。

松本ら²⁾の核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスク予測の為のスコアに従い、当院消化器科外来で核酸アナログ製剤を用いた治療実施中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが測定感度以下の78症例につき、HBs抗原量とHBcr抗原量の分布をみると(表2) 総スコア0の低リスク群に属するHBcr抗原3.0 LogU/ml未満かつHBs抗原80 IU/ml未満の症例はHBs抗原陰性の5例を含む13例16.7%であった。1~2の中スコア群は38例であったが、この中にはHBs抗原陰性例3例が含まれていた。3~4の高リスク群は27例34.6%であり、3分の1以上の症例で治療の継続が強く推奨された。

表2. 核酸アナログ療法中でHBeAg(-) かつHBVDNA量 2.1 logcopies/ml未満のB型慢性肝炎患者のHBsAg量とHBcrAg量

		HBcrAg (LogU/m l)			
		<3.0	3.0	<4.0	4.0
低リスク	13 (5) 16.7%				
中リスク	38 (3) 48.7%				
高リスク	27 34.6%				
HBsAg (IU/ml)	<80	13 (5)	5 (3)	3	
	80 <800	7	16	8	
	800	7	7	12	

核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBs抗原量 (LogIU/ml) を横軸にHBcr抗原量 (LogU/ml) を縦軸にプロットし相関を見てみた (図2)。

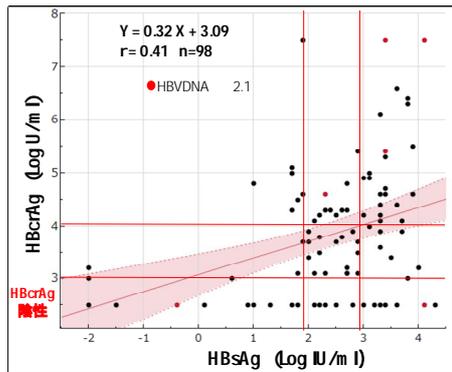


図2. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAgとHBcrAg

肝細胞内cccDNA量を反映するとされるHBs抗原量とHBcr抗原量であるが、2者の間には明らかな相関関係は見いだせず、HBcr抗原測定感度以下の3.0 LogU/ml未満の症例の中にはHBs抗原陰性の症例から10,000 IU/ml以上の症例まで幅広いHBs抗原量を示す症例が含まれていた。一方HBs抗原80 IU/ml (1.9 LogIU/ml) 未満の症例につき着目してみると10 IU/ml (1.0 LogIU/ml) 以上の症例では、HBcr抗原量は3.0 LogU/ml未満から7.0 LogU/ml以上まで幅広く分布していたが、HBs抗原10 IU/ml未満の症例のほとんどでHBcr抗原量は測定感度未満または低値を示していた。

富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQは、従来のHBsAg試薬と異なり検体前処理によりHBV粒子、小型球形粒子ならびに管状粒子のウィルス膜からHBs抗原を遊離させ、担体側抗体としてウィルス膜の外側に露出した抗原部位を認識する抗体 (HBs163 マウスモノクローナル抗体)の他に内側の抗原部位を認識する抗体 (HBs5c3マウスモノクローナル抗体) を使用しており、高感度にHBs抗原を検出できるとともに、変異が少ないと考えられているウィルス膜内側の抗原部位を捕捉することによりエスケ-

プ変異株等のHBs抗原もより検出しやすくとされている。

そこで、HISCL HBsAg (HISCL) で測定したHBs抗原量が80 IU/ml未満であった25症例のうち20例に対して富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBs抗原量の外注測定を追加し、その測定値を比較検討してみた (図3)。1例でHISCL 76.34 IU/mlに対して、HQ 129.40 IU/mlと大きく乖離した症例が見られたが、HISCLとHQの測定値には良好な相関関係が認められ、この症例を除外して再検討すると極めて強い直線的な正の相関を示していた (図4)。また、HISCLにてHBs抗原陰性と判定された6例では、HQにて全例陰性であった。

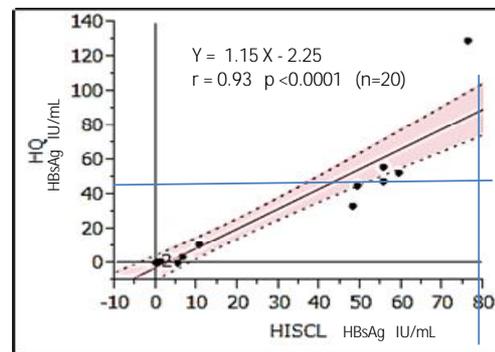


図3. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量HISCL (シスメックス社) とルミパルス HBsAg-HQ (富士レビオ) の比較

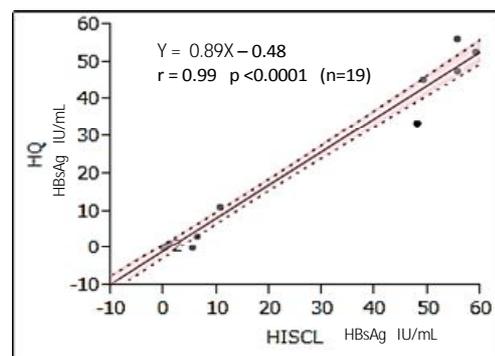


図4. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量HISCL (シスメックス社) とルミパルス HBsAg-HQ (富士レビオ) の比較

B型慢性肝炎の抗ウィルス療法長期目標はHBs抗原の消失であるが、核酸アナログ療法中にHBs抗原は漸減してくることからHBs抗原量80 IU/ml未満を達成することはHBs抗原陰性化へのmilestoneと位置付ける

ことができる。HBs抗原量が80 IU/ml未満の症例(80未満群)と80 IU/ml以上の症例(80以上群)を比較検討した(表3)。80未満群では男性が18例、女性が7例と80以上群に比して男性が多かった。核酸アナログの総投与期間は80未満群では446 ± 212Wであったのに対して80以上群では301 ± 176Wと80未満群の方が有意に長かった。治療法別では、ETV投与症例の比率が80以上群で高く、ETV単独投与群の治療期間では80未満群は80以上群より長かったが有意差は見られなかった。LAM/ADV併用投与群でADV併用期間が80未満群で有意に長かった。治療開始時のHBe抗原陰性症例が80未満群で多く、HBVDNA量は80未満群で5.5 ± 2.2 log copies/mlと80以上群の6.6 ± 1.8 log copies/mlに比して少なかった。2014年12月直近のALT、PLT値には80未満群と80以上群に有意な差は見られなかった。HBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例は80未満群で80以上群より多かった。

者の多くはETVで治療中であるが、初期にLAMで導入された患者の多くは、現在もLAM単独又はLAM耐性が出現したためLAM/ADV併用療法を受けている。この為、LAM単独投与症例の核酸アナログ投与期間は最短で450W、最長で716W、LAM/ADV併用投与症例では、それぞれ453W、712Wと2006年9月に認可されたETV単独投与症例の23W、589W(治験例)に比べて長かった。いずれの治療を行ってもALTはほぼ基準値内で安定し、ほとんどの症例でHBVDNA量は2.1 log copies/ml未満に抑制されており、十分な抗ウイルス効果が長期間にわたって維持されていることがわかる(表1)。長期投与症例ではPLTの改善が見られ肝線維化の改善も示唆された。一方、治療中にHBs抗原の低下も観察されており、HBs抗原量が80 IU/ml未満にまで達した症例は、HBs抗原陰性例8例を含めて25例(23.1%)であった。これらの症例では、治療継続によりHBs抗原が陰性化する可能性があると思われる。

表3. HBsAg 80IU/ml未満症例と80IU/ml以上症例の比較

	HBsAg < 80	HBsAg ≥ 80	
性別 (M:F)	18:7	43:38 *	
治療開始年齢	59.4 ± 12.4 (61.1)	55.9 ± 12.9 (66.3)	
genotype (A:B:C:D判定例数)	2:2:15:1:4	0:4:73:0:4	
治療法 (LAM/LAM+ADV/ETV)	4:0:13	6:12:63	
治療期間(W)	総投与期間	446 ± 212 (465)	301 ± 176 (272) *
	LAM 単独	599 ± 95	513 ± 88
	ADV併用までのLAM	153 ± 41	212 ± 99
	ADV併用期間	459 ± 114	349 ± 159 *
	ETV単独	283 ± 186	227 ± 116
治療開始時	ALT	218 ± 274 (82)	201 ± 270 (94)
	PLT	15.2 ± 6.5 (19.6)	14.1 ± 5.9 (14.0)
	HBeAg (+/-)	9:16	37:40 *
	HBVDNA	5.5 ± 2.2	6.6 ± 1.8 *
直近	ALT	24 ± 12 (21)	24 ± 15 (20)
	PLT	15.1 ± 3.8 (14.9)	15.3 ± 5.6 (16.6)
	HBeAg (+/-)	3:22	12:69
	HBVDNA(<2:1~3:~4:4~)	24:0:1:0	73:3:3:2
	HBsAg(O:~80:)	8:17	
	HBcrAg(~3:~4:4~)	14:5:7	15:24:34

*: P<0.05

D. 考察

核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM)がB型慢性肝炎の治療薬として保険適応を受けてからはや14年の年月が経過した。その後、ADV, ETV, TDFが認可され、核酸アナログ製剤はB型慢性肝炎患者の予後改善に多大な貢献をしている。当院消化器科にて核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患

HBs抗原量が80 IU/ml未満にまで低下している症例とそうでない症例を比較してみると(表3)80 IU/ml未満の症例では、男性、治療開始時HBe抗原陰性例が多く、治療開始時HBVDNA量が少ないことが示された。一方、投与期間はHBs抗原80IU/ml未満の症例では446Wと80 IU/ml以上群の301Wと比べて極めて長かった。核酸アナログ療法を長期継続することによってHBs抗原量が低下し、最終的にはHBs抗原陰性化を達成できる可能性が示唆された。しかし、HBs抗原が陰性化した8症例の治療法を見てみるとLAM単独 2例、ETV 6例であり、LAM/ADV併用例は見られなかった。耐性変異ウイルスが出現しているLAM/ADV併用療法を受けているHBs抗原低値の症例に対しては、HBs抗原陰性化をめざして、より強力な抗ウイルス効果が期待できるLAM/TDF又はETV/TDF併用療法への積極的な変更を試みてほしいの

ではないかと思われた。

富士レピオ社製ルミパルスHBsAg-HQは、従来のHBs抗原試薬と異なり検体前処理により、HBs抗原と結合している内因性のHBs抗体を遊離・不活化するとともにHBV粒子、小型球形粒子ならびに管状粒子のウィルス膜からHBs抗原を遊離させ、担体側抗体としてウィルス膜の外側に露出した抗原部位を認識する抗体（HBs163 マウスモノクローナル抗体）の他に内側の抗原部位を認識する抗体（HBs5c3マウスモノクローナル抗体）を使用することにより、高感度にHBs抗原を検出することができ、変異が少ないと考えられているウィルス膜内側の抗原部位を捕捉することによりエスケープ変異株等のHBs抗原もより検出しやすくとされ、HBV再活性化高リスク症例等の経過観察に有用ではないかと注目されている。シスメックス社製のHISCL HBsAgにてHBs抗原量が80 IU/ml未満を示した症例で富士レピオ社製ルミパルスHBsAg-HQでのHBs抗原量測定を追加してみると、1例でHQの方がHISCLより高値（129.40 IU/ml：76.34 IU/ml）を示した以外ほぼ同等の測定値であり、高い一致率を示した。HISCLとHQでHBs抗原測定値に乖離のみられた1例は、女性の治療開始時HBe抗原陽性、肝線維化進行症例でLAMで治療開始しその後ADVが併用されていた。その核酸アナログ製剤総投与期間は510Wと長く、治療中にHBe抗原は陰性化していた。直近のHBVDNA量は2.1 log copies/ml未満となっているがHBcr抗原は4.6 LogU/mlと高値を示していた。この症例ではHBs抗原に変異が見られていたためHISCLで低いHBs抗原量を呈したのではないかと思われる。

CLIA法で測定したHBs抗原量が、無治療で経過観察中に自然消失した症例の血清を、より高感度であるルミパルスHBsAg-HQで測定してみるとHBs抗原消失後も数か月以上陽性を示していたと報告されている³⁾。

我々の核酸アナログ投与症例での測定では、HISCLでHBs抗原陰性を示した症例は、HQでも陰性であった。この理由としては、HISCLがCLIA法より感度がいいとされるCLEIA法であることと、HQでの測定がHISCLでのHBs抗原陰性化が確認されてから1年以上経過していた為と思われる(表4)。今後、治療経過中にHBs抗原がHISCLで陰性化した際には、HQでの再検を実施してみる必要がある。

表4. シスメックス社HISCL HBsAg(HISCL)陰性症例における富士レピオ社ルミパルスHBsAg-HQ(HQ)でのHBsAg量

性別	治療法	Genotype	核酸アナログ製剤総投与期間	直近のHBsAg量 (IU/ml)		HBcrAg (Log U/ml)	HBsAg陰性化確認時NA製剤期間 (W)	HISCL HBsAg陰性化確認時HBsAg-HQ測定までの期間(W)	
				HISCL	HQ				
1	M	LAM	C	55.4	0.00	<0.0050	<3.0	301	212
2	M	LAM	C	49.6	0.00	<0.0050	<3.0	469	59
3	F	ETV	C	39.0	0.00	<0.0050	3	235	220
4	F	ETV	C	52.4	0.00	<0.0050	3.2	453	137
5	M	ETV	判定保留	63.8	0.00	<0.0050	<3.0	180	247
6	M	ETV	Ae	75.1	0.00	<0.0050	<3.0	36	201

HBs抗原とHBcr抗原は、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、逆転写酵素阻害薬である核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBV (cccDNA) の活動性を反映すると考えられている(図1)。しかし、HBs抗原量(LogIU/ml)を横軸に、HBcr抗原量(LogU/ml)を縦軸にプロットしてみると(図2)、HBs抗原とHBcr抗原には明らかな相関性は見られず、HBcr抗原が3.0 LogU/ml未満の症例の中にはHBs抗原陰性のものから1000 IU/ml以上の高値を示すものまで認められた。HBcr抗原の測定感度の向上が望まれる。一方、HBs抗原80 IU/ml未満の症例においてもHBcr抗原は様々な値を示していたが、HBs抗原量が10 IU/ml未満の症例に限ればHBcr抗原はほとんどの症例で3.0 LogU/ml未満であった。肝細胞内のcccDNA量が極めて減少してくるのはHBs抗原が10

IU/ml未満になってからではないかと思われる。

松本ら²⁾の核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクの予測スコアに従い、当院消化器科外来で核酸アナログ製剤を用いた治療実施中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが測定感度以下の78症例につき、HBs抗原量とHBcr抗原量の分布をみると(表2)、核酸アナログ製剤中止後の再燃リスクが低い症例はHBs抗原陰性例5例を含めても13例、16.7%であり、多くの症例で核酸アナログ製剤の中止が困難であることがわかる。より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。

一方、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標はHBs抗原の陰性化であると日本肝臓学会の治療ガイドラインにも明記されているが、HBs抗原陰性症例8例中3例でHBcr抗原が3.0 LogU/ml以上であった。このような症例に対して当院では、核酸アナログ製剤を中止せず、継続投与することとし、最終目標をHBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml未満に設定している。B型慢性肝炎治療におけるHBcr抗原の重要性が高まれば、最終治療目標も再検討されるようになるのかもしれない。

E . 結論

HBs抗原とHBcr抗原は、肝細胞内のHBV (cccDNA) の活動性を反映し、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者の治療効果判定に重要な指標と考えられているが、相関関係は認められず、HBs抗原量はHBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例においても陰性から1000 IU/ml以上まで幅広く分布していた。また、HBs抗原陰性の症例においてもHBcr抗原3.0 LogU/ml以上を示す症例が見られた。HBcr抗原の測定感度の改善が必要ではないかと思われる。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標としてHBs抗

原陰性化が明示されているが、HBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml以上の症例に対する治療方針を確立する必要がある。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法は、HBVDNA量、ALTを低下させ、肝線維化を改善させるなど有益であるが、中止による再燃のリスクが低リスクと判定されたのは16.7%に過ぎず、より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。HBs抗原80 IU/ml未満の症例の検討から、症例を選べば核酸アナログ製剤を長期投与することでHBs抗原陰性化が達成できる可能性が示唆された。

(文献)

- 1) 田中靖人, 溝上雅史: モダンメディア 54(12); 347-352, 2008
- 2) A. Matsumoto, et al. Hepatol Res 2005; 32:173-84
- 3) N. Shinkai, et al. J. Clin. Microbiol. 2013;51: 3484-3491

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。