

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15285

研究課題名(和文) iPS細胞由来肝細胞系譜におけるHBV感染系の可視化とHBVを根絶する治療の創成

研究課題名(英文) Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus

研究代表者

朝比奈 靖浩 (Asahina, Yasuhiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授

研究者番号：00422692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：HBVは成熟肝細胞でのみに感染するとされるが、成熟肝細胞が一定の速度でturn overしているにもかかわらず、cccDNAが核内に残存し続ける原因は不明である。本研究では、より高感度かつ簡便に検出可能な蛍光色素組み換え体HBVを用いて、未分化な形質を持つヒトiPS細胞由来肝幹・前駆細胞においてHBV感染とcccDNA産生を確認し得た。一方、成熟化肝細胞ではNTCPはiPS-HPCと比較して高発現しており、HBV感染効率も高かった。細胞分化度の違いによるHBV感染・増殖の差が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：HBV is not eradicated by current antiviral therapies due to persistence of HBV cccDNA in host cells, and thus development of novel culture models for productive HBV infection is urgently needed, which will allow the study of HBV cccDNA eradication. To meet this need, we developed culture models of HBV infection using human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte lineages, including immature proliferating hepatic progenitor-like cell lines and differentiated hepatocyte-like cells. These cells were susceptible to HBV infection, produced HBV particles, and maintained innate immune responses. This study provides evidence that iPS-derived hepatic cell lines can be utilized for novel HBV culture models with genetic variation to investigate the interactions between HBV and host cells and the development of anti-HBV strategies.

研究分野：消化器内科学

キーワード：HBV Human iPS cell cccDNA

1. 研究開始当初の背景

わが国における HBV の持続感染及び潜伏感染者数は莫大で、前者は肝硬変・肝癌の、後者は終生にわたる致死性 de novo 肝炎のリスクとなる。現在 HBV 治療には逆転写酵素阻害薬が導入されているが、HBV 複製中間体である cccDNA の直接排除は起こらない。また核内に潜伏する cccDNA からは、B 型肝炎の病態進展や発癌に関わる HBV 蛋白が翻訳されるために、逆転写酵素阻害薬による肝発癌抑止効果は限定的である。従って、B 型肝炎に対しては現行治療を補完する新規クラスの治療薬の開発が望まれている。しかし、これまで HBV 培養・増殖系は特殊な肝癌細胞株でしか成功しておらず創薬研究を一層困難にしている。一方、HBV は成熟肝細胞でのみ感染・複製するとされてきたが、肝細胞が一定速度で turn over しているにも関わらず肝内に cccDNA が残存し続ける機序は不明である。

2. 研究の目的

HBV は成熟肝細胞でのみで複製するとされるが、定常状態の肝細胞が一定の速度で turn over しているにも関わらず、複製中間体の cccDNA が核内に残存し続ける原因は不明である。これまで、申請者らは、「細胞周期が静止しより未分化な幹細胞類似形質を持つ細胞において cccDNA が保存されることが一因」との仮説に基づき、開発に成功した iPS 細胞由来肝細胞系譜における HBV 感染・培養系を用いて研究を進め、HBV 感染がより未分化な形質を有する継代可能な iPS-HPC において成立することを確認してきた。本研究では、肝細胞の分化状態の違いが HBV ライフサイクルに与える影響を解明し、従来の薬剤開発とは視点を異にする細胞分化機構に着目した新規治療の創出に新たな知的・技術的基盤を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

幹細胞形質/分化度の異なるヒト iPS 細胞を用いて、肝細胞系譜における HBV 感染・増殖系を新規に確立し、細胞分化の変化と HBV ライフサイクルに関連する新たな機構を解析し、cccDNA の機能停止・排除可能な薬物創出を目指す。

(1) 細胞分化度の違いが HBV ライフサイクルに与える影響の解析：

ヒト iPS 細胞に各種サイトカインを段階的に添加し肝細胞系への分化誘導を行う。分化度の異なる各段階におけるヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞において、HBV 感染・増殖と比較することで、細胞分化の違いが HBV 増殖活性、cccDNA 形成に与える影響を解析し、HBV 持続感染機構を解明する。また、iPS-Hep と iPS-HPC において、細胞内 IFN 誘導・応答系の保存状態を解析し、HBV の治療抵抗性機序を解明するとともに、HBV 逃避機構をキャンセルする新たな治療に関わる基盤情報を得

る。

(2) ヒト iPS 細胞を基盤としたより高効率の HBV 感染・培養系の開発：

ヒト iPS 細胞における遺伝子導入・改変法を確立し、ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞におけるより効率的な HBV 感染・増殖系を開発し、より詳細な HBV 持続感染機構を解明すると共に、High-Throughput 薬剤スクリーニングが可能なシステムを構築する。

4. 研究成果

ヒト iPS 細胞に activinA、FGF、BMP4、HGF を段階的に添加することにより AFP、HNF4a を高度に発現する肝細胞系譜へと分化誘導した後、CD13⁺CD133⁺陽性細胞を繰り返し FACS により分離することでヒト iPS 由来肝幹/前駆細胞 (iPS-HPC) の純化・培養法を確立した。純化した iPS-HPC において HBV の感染受容体である NTCP の mRNA 発現を解析したところ、肝癌細胞株と比較して 100 倍以上の高発現を認めた。また、iPS-HPC における IFN α 添加時の IFN 誘導遺伝子 (ISGs: MxA, PKR, ISG15) の発現量誘導能は HepG2-NTCP に比し有意に高く ($p < 0.001$)、より生体に近い IFN シグナル系が保たれていることが確認できた。また、HBV を培養上清に添加したところ、細胞内に 0.3copies/cell の cccDNA と 2×10^8 copies/ml の HBVDNA が上清中に確認され、HBV 感染がより未分化な形質を有する継代可能な iPS-HPC において成立することが確認された。一方、成熟化肝細胞株 (iPS-Hep) では iPS-HPC と比較して NTCP が高発現しており、HBV 感染効率も高かった。この様に細胞分化度の違いによる HBV 感染・増殖の差が明らかとなったが、iPS-Hep では成熟化により長期維持培養が困難であり、長期間のウイルス動態を観察することは困難であった。そこで、感受性は比較的低いが長期培養が可能である iPS-HPCs において、NTCP を誘導性に強制発現できる iPS-HPC-NTCP 株を樹立した。この iPS-HPC-NTCP では Dox 容量依存的に NTCP の発現増加がみられ、親株より有意に HBV 感染性を認めた。さらに異なる機序の抗 HBV 薬効果も評価可能であった。iPS-HPC-NTCP は生理的な自然免疫応答が維持されており、JAKi によって IFN 応答経路を抑制した群では cccDNA の発現が有意に高く、cccDNA の長期維持には自然免疫応用の制御が関与していることが示唆された iPS-HPC-NTCP および iPS-Hep 細胞は細胞分化を基軸とした治療標的の探索および有用な創薬開発モデルとなり得ると考えられた。

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 18 件)

1. Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H,

- Kaneko S, Asano A, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda T, and Watanabe M. Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 2017 early view on Feb 27. doi: 10.1002/jmv.24763. 査読有
2. Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, Orito E, Joko K, Kojima Y, Kimura H, Uchida Y, Hasebe C, Asahina Y, Izumi N. Hepatitis B Surface Antigen Reduction by Switching from Long-term Nucleoside/nucleotide Analog Administration to Pegylated Interferon. *J Viral Hepat* 2017 Feb 15. doi: 10.1111/jvh.12691. 査読有
3. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe W, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y, on behalf of the Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-wide association study identifies 1 a TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2017 Feb 2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.041. 査読有
4. Murakawa M, Asahina Y, Nagata H, Nakagawa M, Kakinuma S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Otani S, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Sato A, Itsui Y, Azuma S, Nouchi T, Furumoto Y, Asano T, Chuganji Y, Tohda S, Watanabe M. ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin. *Hepatology* 2017 Jan 27. doi: 10.1111/hepr.12867. 査読有
5. Itakura J, Kurosaki M, Hasebe C, Osaki Y, Joko K, Yagisawa H, Sakita S, Okushin H, Satou T, Hisai H, Abe T, Tsuji K, Tamada T, Kobashi H, Mitsuda A, Ide Y, Ogawa C, Tsuruta S, Takaguchi K, Murakawa M, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Complex pattern of resistance-associated substitutions of hepatitis C virus after daclatasvir/asunaprevir treatment failure. *PLoS One* 2016; 11: e0165339. doi: 10.1371/journal.pone.0165339. 査読有
6. Nitta S, Asahina Y, Matsuda M, Yamada N, Sugiyama R, Masaki T, Suzuki R, Kato N, Watanabe M, Wakita T, Kato T. Effects of Resistance-Associated NS5A Mutations in Hepatitis C Virus on Viral Production and Susceptibility to Antiviral Reagents. *Sci Rep* 2016; 6: 34652. doi:10.1038/srep34652. 査読有
7. Goto F, Kakinuma S, Miyoshi M, Tsunoda T, Kaneko S, Sato A, Asano Y, Otani S, Azuma S, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Asahina Y, Watanabe M. Bone Morphogenetic Protein-4 Modulates Proliferation and Terminal Differentiation of Fetal Hepatic Stem/Progenitor Cells. *Hepatology* 2016 Sep 27. doi: 10.1111/hepr.12823. 査読有
8. Takada H, Tsuchiya K, Yasui Y, Nakakuki N, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Irregular vascular pattern by contrast-enhanced ultrasonography and high serum Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein level predict poor outcome after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2016; 5: 3111-3120. doi: 10.1002/cam4.932. 査読有
9. Nagata H, Nakagawa M, Nishimura-Sakurai Y, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Goto F, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tojo N, Tohda T, Asahina Y, Watanabe M, the Ochanomizu Liver Conference Study Group. Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. *Hepatology* 2016;10: 956-964. DOI: 10.1007/s12072-016-9754-1 査読有
10. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell line as a new model for host interaction with hepatitis B virus. *Sci Rep* 2016; 6:29358. doi: 10.1038/srep29358. 査読有
11. Taniguchi M, Tasaka-Fujita M, Nakagawa M, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Nitta S, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S,

Itsui Y, Mori K, Yagi S, Kakinuma S, Asahina Y, Watanabe M. Evaluation of Interferon Resistance in Newly Established Genotype 1b Hepatitis C Virus Cell Culture System. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 5-11. doi: 10.14218/JCTH.2015.00047. 査読有

12. Otani S, Kakinuma S, Kamiya A, Goto F, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakata T, Okamoto O, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Asahina Y, Yamaguchi T, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Watanabe M. Matrix Metalloproteinase-14 Mediates Formation of Bile Ducts and Hepatic Maturation of Fetal Hepatic Progenitor Cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 1062-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.105. 査読有

13. Kawai-Kitahata F*, Asahina Y*, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. *These authors contributed equally to this study. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. *J Gastroenterol* 2016; 51: 473-86. doi: 10.1007/s00535-015-1126-4. 査読有

14. Azuma S, Asahina Y, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Kaneko S, Nagata H, Goto F, Ootani S, Kawai-Kitahata F, Taniguchi M, Murakawa M, Watanabe T, Tasaka-Fujita M, Itsui Y, Nakagawa M, Watanabe M. Efficacy of additional radiofrequency ablation after transcatheter arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2016; 46: 312-9. doi: 10.1111/hepr.12566. 査読有

15. Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res* 2016; 46: 129-165. doi: 10.1111/hepr.12645. 査読有

16. Asahina Y and Watanabe M. Need for appropriate programs for prevention of hepatitis B infection: lessons from the latest nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 12-13. DOI:10.1111/jgh.13157 査読有

17. Tasaka-Fujita M, Sugiyama N, Kang W, Masaki T, Murayama A, Yamada N, Sugiyama R, Tsukuda S, Watashi K, Asahina Y,

Sakamoto N, Wakita T, Shin E-C, Kato T. Amino acid 1 polymorphisms in hepatitis C virus core affect infectious virus production and major histocompatibility complex class I molecule expression. *Sci Rep* 2015; 5: 13994. doi: 10.1038/srep13994. 査読有

18. Murakawa M*, Asahina Y*, Nakagawa M, Sakamoto N, Nitta S, Kusano-Kitazume A, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M. * These authors contributed equally to this study. Impaired induction of IL28B and expression of IFN λ 4 associated with non-response to interferon-based therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:1075-1084. doi: 10.1111/jgh.12902 査読有

〔学会発表〕 (計 16 件)

1. Seto WK, Asahina Y, Peng, Stanciu CYC, Abdurakhmanov D, Flaherty JF, Kim K, Gaggar A, Subramanian M, Tabak F, Tuan T, Nguyen TT, Chan HLT. Reduced changes in bone mineral density in CHB patients receiving tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA.

2. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Sato A, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M. Genetically modified human induced pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cell lines as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA.

3. Asahina Y. Recent progress in anti-HCV therapy and challenges toward HCC eradication. Academic Forum of Liver Disease in Northeast China and the Annual Convention for the Study of Liver Diseases in Jilin Province in 2016. Oct 29 2016, Changchun, China.

4. Asahina Y. Hepatocarcinogenesis after hepatitis C viral eradication. The 10th APASL Single Topic Conference. June-8, 2016, Kaoshiung, Taiwan.

5. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Nitta S, Tsunoda T, Miyoshi M, Asano Y, Nagata H, Goto F, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S,

- Watanabe M. A model for interaction between HBV and host cells derived from human induced pluripotent stem cells. The 51th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2016). April 2016, Barcelona, Spain.
6. Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Otani S, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Miyoshi M, Tsunoda T, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma. 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016). February 20–24, 2016. International Convention Center Pamir (Minato-ku, Tokyo) ,Japan.
7. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Nitta S, Tsunoda T, Miyoshi M, Asano Y, Nagata H, Goto F, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M. A model for interaction between HBV and host cells derived from human induced pluripotent stem cells. 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016). February 20–24, 2016. International Convention Center Pamir (Minato-ku, Tokyo) ,Japan.
8. Nagata H, Sakurai Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Azuma S, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Asahina Y, Watanabe M. Serial changes in M2BPGi levels as predictors of fibrosis and HCC in chronic hepatitis C. 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016). February 20–24, 2016. International Convention Center Pamir (Minato-ku, Tokyo) ,Japan.
9. Nitta S, Asahina Y, Wakita T, Kato T. In vitro characterization and drug sensitivity analysis for HCV NS5A resistance-associated variants. 25th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016). February 20–24, 2016. International Convention Center Pamir (Minato-ku, Tokyo) ,Japan.
10. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Nitta S, Tsunoda T, Miyosi M, Nagata H, Goto F, Otani S, Murakawa M, Kawai-Kitahata F, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M. Human induce pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cells and hepatocyte-like cells as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2015), San Francisco, USA, November 13–17, 2015.
11. Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2015), San Francisco, USA, November 13–17, 2015.
12. Nitta S, Asahina Y, Wakita T, Kato T. Effects of resistance mutations of NS5A inhibitor on viral production and susceptibility to anti-HCV reagents in recombinant hepatitis C viruses with NS5A of genotype 1b. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2015), San Francisco, USA, November 13–17, 2015.
13. Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nagata H, Kaneko S, Nitta S, Watanabe T, Itsui Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Iijima S, Tanaka Y, Watanabe M, Tanaka Y. Expression of IFN lambda 4 in liver is closely associated with non-response to antiviral therapy through the regulation of basal expression of ISGs in chronic hepatitis C patients but not in hepatitis B. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2015), San Francisco, USA, November 13–17, 2015.
14. Watanabe T, Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Itsui Y, Nagata H, Murakawa M, Kawai-Kitahata F, Miura M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Serial change of resistant associated variants during early phase of NS3/4A triple therapy and the final virological outcome: analyses by ultra-deep sequenceing technology. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2015), San Francisco, USA, November 13–17, 2015.
15. Nagata H, Itsui Y, Kawai-Kitahata F, Kaneko S, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Asahina Y. Variations of the genome and interaction of hepatitis B viral X protein associated with hepatocarcinogenesis. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2015), San Francisco, USA, November 13–17, 2015.

Meeting 2015), San Francisco, USA,
November 13-17, 2015.

16. Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Kaneko S,
Nagata H, Goto F, Otani S, Taniguchi M,
Murakawa M, Nitta S, Watanabe T,
Tasaka-Fujita M, Itsui Y, Nakagawa M,
Kakinuma S, Tanaka S, Tanabe M, Enomoto N,
Watanabe M. Gene Alterations in TERT
promoter, CTNNB1, and TP53 are closely
associated with development and prognosis
of hepatocellular carcinoma:
comprehensive analyses by next generation
sequencing technology. The 50th annual
meeting of the European association for
the study of the liver (EASL The
International Liver Congress 2015),
Vienna, Austria, April 22-26, 2015.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

朝比奈 靖浩 (ASAHINA, Yasuhiro)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研
究科・寄附講座教授
研究者番号：00422692

(2) 研究分担者

柿沼 晴 (KAKINUMA, Sei)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研
究科・寄附講座講師
研究者番号：30372444