

令和元年5月29日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05285

研究課題名(和文) 発癌・進展に関わる背景肝ゲノム要因の探索とiPS細胞を用いた肝発癌機構の統合解析

研究課題名(英文) Comprehensive analyses of gene mutational profile and viral integration in hepatocellular carcinoma and development of novel human iPS cells-derived disease model

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肝臓に関わるゲノム解析から発癌と病態に関わる宿主及びウイルス遺伝的要因を解析した。その結果、HCV排除の有無で遺伝子変異による発癌機序の違いは明らかではなく非ウイルス性の肝臓と共通する発癌機構の存在が示唆された。一方、HBV持続感染においては核酸アナログ薬内服や血清HBV複製が抑制された状態ではTERT promoter変異を低下させる可能性が示唆されたが、HBV遺伝子挿入による発癌は抑止が困難と考えられた。更に本研究では、ヒトiPS細胞における分化誘導法及びウイルス感染系を開発し、遺伝子改変技術を用いた病態解析モデルを開発する知的・技術的基盤を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではNGS技術を駆使してHCV排除後やHBV持続感染、及び非ウイルス性肝臓に関わる癌ゲノムプロファイルを明らかとした。また、ヒトiPS細胞培養技術、ウイルス培養系、及び遺伝子改変技術を応用した疾患病態解析モデルを開発し、より生理的条件に近い状態での発癌・病態形成機構の解明を可能とする知的・技術的基盤を確立した。本研究の遂行により、未だ根本的治療法の存在しない、ウイルス性・非ウイルス性肝臓疾患及び肝臓における、これまでとは視点を異にする新規治療法開発への展開が期待される。更に、これらの研究成果は他分野に広く応用可能である。

研究成果の概要(英文)：In this study, host and viral genetic factors related to hepatocellular carcinoma were analyzed. As a result, no difference in cancer gene mutational profile was found between presence and absence of HCV infection, suggesting the presence of common oncogenic mechanism between them. On the other hand, in the case of HBV persistent infection, TERT promoter mutation, but not HBV integration, might be reduced in the condition with HBV suppression by nucleoside/nucleotide analogues. Furthermore, culture methods and virus infection systems in human iPS cells were developed, and an intellectual and technical basis was obtained to develop a human iPS cells-derived analytical model using genetic editing technology.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝臓 HBV HCV ヒトiPS細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) わが国の肝癌患者数は5万人を超え、年間3万人以上が死亡しており、肝細胞癌の原因となるB型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者は約300万に達し、更に最近糖尿病などの非ウイルス性の代謝性疾患の患者数が急増している。

(2) C型肝炎は画期的新薬によりHCV排除がほぼ全例で可能となってきたが、これまで我々はHCV排除後の背景肝には依然発癌リスクが存在すること、加齢、肝線維化、肝脂肪化、及び背景肝によるAFP高産生状態等の宿主要因がリスク因子であることを明らかとしてきた(Hepatology 2010, 2013)。しかし、これらの宿主要因が関与するHCV排除後の発癌機序、即ちHCV持続感染により蓄積するゲノム変異やエピゲノム修飾が及ぼす肝発癌機構は不明であり、その解明と肝発癌を抑制する抗ウイルス療法以外の新規治療法の開発が急務である。また、B型肝炎では現行の核酸アナログ薬では核内に潜伏するcccDNAの直接排除は起こらず、発癌抑制効果は限定的であり、HBV起因性肝癌の死亡者数は減少していない。

(3) これまで我々は、次世代シーケンサー(NGS)を用いて肝癌に関連する遺伝子変異を網羅的に解析してきたが(Hepatology 2014, J Gastroenterol 2015)、病態と関連する遺伝子変異や機序は未だ十分解明されておらず、その解明が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、肝癌に関わるゲノム解析から発癌と病態に関わる宿主及びウイルス遺伝要因を明らかとし、この情報を基盤としてHCV排除後及びHBV持続感染及び非ウイルス性肝癌に起因する発癌機構の知的基盤を形成することを目的とする。更に本研究により明らかとした遺伝要因について、その分子機構を解明するために、ヒトiPS細胞を用いた病態解析モデルを開発する知的・技術的基盤の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) HCV排除後あるいはHBV制御下、および非ウイルス性肝癌に関連する遺伝要因プロファイルの解明：肝癌の切除検体を用いて、癌部・非癌部及びリンパ球からDNAを抽出し半導体シーケンサーを用いて、癌関連遺伝子変異を網羅的に解析する。また、肝癌におけるHBV遺伝子挿入についてHBVゲノム配列から作成したオリゴキャプチャライブラリとのハイブリダイゼーションによるライブラリ調整を行いIllumina Miseqにより塩基配列データを取得しヒトとHBVゲノムのjunctionを含むデータを抽出し、病態との関連を解析する。

(2) 異なる分化傾向をもつ肝癌における遺伝要因の解析：一般に肝癌は背景肝から低異型結節(LGDN)・高度異型結節(HGDN)を経て高分化型肝癌へと脱分化し、多段階発癌を呈する。本研究では、同一結節内に異なる分化度あるいは異なる分化傾向を呈する腫瘍組織を内包する腫瘍を対象として、その切除病理標本からLaser capture micro-dissection (LCM)を用いて各組織を正確に分取し、NGSを用いてゲノム変異を網羅的に解析する。

(3) ヒトiPS細胞を用いた病態解析モデルの開発：ヒトiPS細胞を用いた病態解析モデルを開発する知的・技術的基盤の確立を目指し、ヒトiPS細胞から肝細胞系譜細胞、および間葉系細胞への分化誘導法を開発する。これらヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓を構成する細胞において、ウイルス感染系の構築、遺伝子導入、及び遺伝子改変技術を確立する。より生体に近い条件下での疾患病態解析モデルの開発を目指し、発癌と病態形成に関わる分子機構を解明する。

### 4. 研究成果

(1) HCV陽性肝癌では、*TERT* promoter 83%、*CTNNB1* 32%、*TP53* 25%と*TP53*変異は少ないが( $p = 0.002$ )、*TERT* promoter 変異が多く( $p = 0.003$ )、*AXIN1*や*RB1*などのWNTシグナル経路の遺伝子変異や、*ARID1A*、*ARID2*などのクロマチン修飾に関わる遺伝子変異を認めた。これらの肝癌遺伝子プロファイルは抗ウイルス療法によるHCV排除の有無により差は認めず、非ウイルス性肝癌と同様のプロファイリングであった。

一方、HBV持続感染肝癌では*TP53* 60%、*TERT* promoter 29%、*CTNNB1* 18%で遺伝子変異を認め、ヒトゲノムへのHBV遺伝子挿入はHBs抗原陽性の93% 78か所で検出され、ヒト側では*TERT*領域が最も多く、次いで*MLL4*、*MYO7A*であった。核酸アナログ薬内服の有無で*TERT*領域も含めHBV遺伝子挿入の頻度に差はなかったが、*TERT* promoter 変異は核酸アナログ薬内服群で内服していない群と比較して低頻度で(19.0% versus 42.1%,  $p = 0.11$ )、血清HBV DNAが検感度未満の症例で有意に少なかった(0% versus 40%,  $p = 0.02$ )。

非ウイルス性肝癌では*TERT* promoter 65%、*CTNNB1* 33%、*TP53* 41%、*AXIN1* 5%で遺伝子変異を認めた。そのうちHBV既往感染の遺伝子変異は*TERT* promoter 71%、*CTNNB1* 38%、*TP53* 71%、*AXIN1* 10%で認めた。ヒトゲノムへのHBV遺伝子挿入は12% 16か所検出され、HCV抗体陰性、若年で発症し67%は正常肝からの発癌であった。なお、ヒトゲノムへのAAV遺伝子挿入は検出されなかった。

これらの結果から、HCV排除の有無で遺伝子変異による発癌機序の違いは明らかではなく非ウイルス性の肝癌と共通する発癌機構の存在が示唆された。一方、HBV持続感染においては核酸アナログ薬内服や血清HBV複製が抑制された状態では*TERT* promoter 変異を低下させる可能性が示唆されたが、HBV遺伝子挿入による発癌は抑止が困難と考えられた。またHBV既往感染の一部の症例では、ヒトゲノムへのHBV遺伝子挿入などHBV持続感染と同様の発

癌機序が考えられ、若年で正常肝からの発癌に関連すると考えられた。

(2) 同一結節内に異なる分化段階を有する肝癌切除 FFPE 検体において、LCM を用いて各組織を正確に分取し、NGS を用いてゲノム変異を網羅的に解析した。6 患者検体 14 癌関連遺伝子 29 か所に変異を認め、LGDN では 6 遺伝子(*NOTCH1*, *TP53*, *STK11*, *KMT2C*, *RET*, *CCNE1*)、早期肝癌では 11 遺伝子(*NOTCH1*, *TP53*, *KMT2C*, *PIK3CA*, *SMO*, *FGFR3*, *TSC1*, *ARID2*, *AXIN1*, *TSC2*, *KEAP1*)に変異が検出された。なお、*TERT* promoter 領域の 2 つの hotspot 変異は得なかった。今回の検討で LGDN, 早期肝癌に検出された癌関連遺伝子中には *TP53*, *ARID1*, *AXIN1*, *PIK3CA*, *KEAP1* 等が含まれおり、多段階発癌の初期段階において肝細胞癌のドライバー遺伝子変異が関与する可能性が示された。

(3) ヒト iPS 細胞から分化誘導した肝幹・前駆細胞において CD13/CD133 により純化を繰り返すことで、より均一化した肝細胞系譜細胞の効率的分化誘導・培養法を確立した。また、ヒト iPS 細胞における遺伝子導入技術を確立し、NTCP を発現するヒト iPS 細胞を作製、これより分化誘導した肝細胞系譜細胞における、HBV、HCV 感染培養系を開発した。これらヒト iPS 細胞由来肝幹・前駆細胞を用いた新規のウイルス感染培養系では、従来の肝癌細胞株と異なり自然免疫応答が保持されていることから、より生体に近い機能解析が可能となった。また、単一遺伝子疾患である先天性肝線維症をモデルとして、責任遺伝子である *PKHD1* 欠損ヒト iPS 細胞を樹立し、ヒト iPS 細胞由来細胞における病態解析モデルの開発を行った。本モデルにおいてその形質を解析したところ、臨床的にみられる ductal plate malformation を模倣していることが明らかとなり、IL8 などの治療標的を同定し得た。更に、生体における発生過程を模倣することで、ヒト iPS 細胞から肝間葉系細胞への分化誘導法を開発し、肝星細胞としての形質を有することを確認した。これらを基盤として、更にヒト iPS 細胞における発癌・病態に関連する遺伝子に改変を加えることで、より生体に近い条件下での発癌・病態形成機構の解明、及び細胞連関解析に着手した。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 27 件)

1. Tsunoda T, Kakinuma S, Nakagawa M, Asahina Y, et al (21 人中 2, 12, 20 人目). Loss of Fibrocytin Promotes Interleukin-8-Dependent Proliferation and CTGF Production of Biliary Epithelium. *J Hepatol* 2019 Mar 15. pii: S0168-8278(19)30146-1. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.024. 査読有
2. Miyoshi M, Kakinuma S, Nakagawa M, Asahina Y, et al (16 人中 2, 12, 15 人目). LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells. *Sci Rep* 2019 Feb 14;9(1):2072. doi: 10.1038/s41598-018-37430-9. 査読有
3. Doi A, Asahina Y, et al (16 人中 12 人目). Combinations of two drugs among NS3/4A inhibitors, NS5B inhibitors and non-selective antiviral agents are effective for hepatitis C virus with NS5A-P32 deletion in humanized-liver mice. *J Gastroenterol* 2019 Jan 25. doi: 10.1007/s00535-018-01541-x. 査読有
4. Inoue-Shinomiya E, Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, et al (16 人中 3, 4, 13 人目). The association of serum IFN- $\lambda$ 3 levels with hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents. *Hepatol Res* 2019 Jan 9. doi: 10.1111/hepr.13307. 査読有
5. Azuma S, Asahina Y, Kakinuma S, Nakagawa M, et al (17 人中 2, 3, 16 人目). Diabetic retinopathy as a risk factor associated with the development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2019;37(3):247-254. doi: 10.1159/000493580. 査読有
6. Seto WK, Asahina Y, et al (24 人中 2 人目). Improved Bone Safety of Tenofovir Alafenamide Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate Over 2 Years in Patients With Chronic HBV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 Jun 19. pii: S1542-3565(18)30633-5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.023. 査読有
7. Asahina Y, et al (17 人中 1 人目). Ledipasvir-sofosbuvir for treating Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *Liver Int* 2018; 38:1552-1561. doi: 10.1111/liv.13685. 査読有
8. Yasui Y, Asahina Y, et al (22 人中 19 人目). Up-to-seven criteria as a useful predictor for tumor downstaging to within Milan criteria and Child-Pugh grade deterioration after the initial conventional TACE. *Hepatol Res* 2018; 48: 442-450. doi: 10.1111/hepr.13048. 査読有
9. Maekawa S, Nakagawa M, Asahina Y, et al (21 人中 19, 20 人目). Association Between Alanine Aminotransferase Elevation And UGT1A1\*6 Polymorphisms In Daclatasvir And Asunaprevir Combination Therapy For Chronic Hepatitis C. *J Gastroenterol* 2018; 53: 780-786. doi: 10.1007/s00535-017-1405-3. 査読有
10. Nagata N, Nakagawa M, Asahina Y. Reply to "Imaging Basis of AFP and WFA+M2BP as Indicators of the Risk of HCC after SVR." *J Hepatol* 2018; 68: 607-608. doi: 10.1016/j.jhep.2017. 査読有
11. Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Kakinuma S, et al (18 人中 2, 3, 15 人目). Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of

- hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 933-939. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.028. 査読有
12. Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, et al (20人中2, 4, 14人目). 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; 89: 1241-1247. doi: 10.1002/jmv.24763. 査読有
  13. Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, et al (21人中2, 4, 5人目). ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin. *Hepatol Res* 2017; 47: 1212-1218. doi: 10.1111/hepr.12867. 査読有
  14. Matsuura K, Nakagawa M, Asahina Y, et al (46人中14, 15人目). Genome-wide association study identifies 1 a TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2017; 152:1383-1394. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.041. 査読有
  15. Tamaki N, Asahina Y, Izumi N, et al (11人中10人目). Hepatitis B Surface Antigen Reduction by Switching from Long-term Nucleoside/nucleotide Analog Administration to Pegylated Interferon. *J Viral Hepat* 2017; 24: 672-678. doi: 10.1111/jvh.12691. 査読有
  16. Goto F, Kakinuma S, Nakagawa M, Asahina Y, et al (16人中2, 14, 15人目). Bone Morphogenetic Protein-4 Modulates Proliferation and Terminal Differentiation of Fetal Hepatic Stem/Progenitor Cells. *Hepatol Res* 2017; 47: 941-952. doi: 10.1111/hepr.12823. 査読有
  17. Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kakinuma S, Nakagawa M, et al (24人中2, 4, 17人目). 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
  18. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Nakagawa M, et al (23人中2, 3, 14人目). 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
  19. Nitta S, Asahina Y, et al (11人中2人目). 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
  20. Azuma S, Asahina Y, Kakinuma S, Nakagawa M, et al (16人中2, 4, 15人目). 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
  21. Taniguchi M, Nakagawa M, Kakinuma S, Asahina Y, et al (19人中3, 17,18人目). 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
  22. Nagata H, Nakagawa M, Kakinuma S, Asahina Y, et al (19人中2, 15, 18人目). Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein glycosylation isomer 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. *Hepatol Int* 2016;10:956-964. doi: 10.1007/s12072-016-9754-1. 査読有
  23. Itakura J, Asahina Y, et al (23人中21人目). 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
  24. Takada H, Asahina Y, et al (12人中10人目). 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
  25. Asahina Y, et al (14人中1人目). 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
  26. Miyoshi M, Kakinuma S, Asahina Y, et al (11人中2, 9人目). A case of chronic hepatitis E infection in a persistently immunosuppressed patient unable to be eliminated after ribavirin therapy. *Internal Medicine* 2016; 55: 2811-2817. doi: 10.2169/internalmedicine.55.7025. 査読有
  27. 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

{学会発表}(計24件)

1. Asahina Y. Increased risk of HCC following DAA: fact or fiction? / Follow up strategy after SVR in chronic hepatitis C. APDW 2018, Seoul, Korea, Nov. 16. 2018.

2. Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, et al (7人中1, 5, 6人目). Gene mutational profile and viral integration in hepatocellular carcinoma with or without HBV/HCV suppression. AASLD The Liver Meeting 2018, San Francisco, USA, Nov. 10, 2018.
3. Nakagawa M, Asahina Y, Kakinuma S, et al (10人中1, 2, 8人目). Post-treatment M2BPGi level is useful for predicting HCC occurrence and recurrence after viral eradication in chronic hepatitis C patients. AASLD The Liver Meeting 2018, San Francisco, USA, Nov. 2018.
4. Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Asahina Y, et al (12人中10, 11, 12人目). The characteristic and the anti-HCV reagents susceptibility analysis of NS5A Resistance-Associated Substitutions (RAS) detected after DAA treatment failure patients. AASLD The Liver Meeting 2018, San Francisco, USA, Nov. 10, 2018.
5. Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Asahina Y, et al (14人中12, 13, 14人目). The in vitro analysis of NS5A resistance-associated substitutions (RAS) observed in DAA treatment failure patients. HCV meeting 2018. Dublin, Ireland, Oct. 10. 2018.
6. Asahina Y, Kakinuma S, Nakagawa M, et al (17人中1, 3, 15人目). HBV Reactivation and changes in interferon-stimulated gene expression during treatment of direct-acting antivirals for HCV: analyses in a novel in vitro model for HBV-HCV coinfection using human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cells. EASL The International Liver Congress 2018, Paris, France, Apr. 14, 2018.
7. Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kakinuma S, Nakagawa M, et al (19人中2, 3, 12人目). Difference of gene mutational profile among viral- and non-viral HCC with or without prior HBV infection: Results of comprehensive deep sequencing analyses of cancer genes and HBV/AAV integration. EASL The International Liver Congress 2018, Paris, France, Apr. 14, 2018.
8. Asahina Y, et al (15人中1人目). Twelve Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir All-oral Regimen for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 2 Infection: Integrated Analysis of Three Clinical Studies. APASL 2018, Dehli, India, March 15, 2018.
9. Asahina Y. Gap between real world data and the clinical trial with DAA for HCV. Taiwan Association for the Study of the Liver 2017, Kaohsiung, Dec. 9-10, 2017.
10. Asahina Y. Occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. Korean Association for the Study of the Liver 2017, Seoul, Korea. November 23, 2017
11. Nakagawa M, Asahina Y, Kakinuma S, et al (15人中1, 2, 14人目). Evaluation of an early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with DAAs - Retrospective review of a prospective database -. AASLD The Liver Meeting 2017, Washinton DC, USA, Oct. 20-24, 2017.
12. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Nakagawa M, et al (17人中2, 3, 15人目). Novel culture model for coinfection of HBV and HCV using human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cells for analyses of changes in host-innate immune responses. AASLD The Liver Meeting 2017, Washinton DC, USA, Oct. 20-24, 2017.
13. Asahina Y, et al (17人中1人目). Ledipasvir/Sofosbuvir in the Treatment of Japanese Patients with Chronic HCV Genotype 2 Infection. AASLD The Liver Meeting 2017, Washinton DC, USA, Oct. 20-24, 2017.
14. Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Kakinuma S, et al (15人中2, 3, 14人目). On-treatment higher levels of alpha-fetoprotein and M2BPGi are associated with development of HCC during NA therapy in patients with HBV chronic infection. AASLD The Liver Meeting 2017, Washinton DC, USA, Oct.22, 2017.
15. Nitta S, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Asahina Y, et al (15人中12, 14, 15人目). The analysis of NS5A Resistance-Associated Substitutions (RAS): In vitro study of NS5A recombinant hepatitis C in infectious cell culture system for various RAS detected after treatment failure in chronic hepatitis C patients. AASLD The Liver Meeting 2017, Washinton DC, USA, Oct. 20-24, 2017.
16. Asahina Y. HCC with or without viral suppression and new predictive biomarkers. Taiwan Digestive Diseases Week 2017, Taipei, Taiwan. Sep 29- Oct 1, 2017.
17. Azuma S, Asahina Y, Kakinuma S, Azuma K, Watanabe M. Diabetic retinopathy as a risk factor associated with development of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. APDW 2017, Hong Kong, China, Sep 25, 2017.
18. Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kakinuma S, Nakagawa M, et al (17人中2, 4, 14人目). Genetic differences in hepatocellular carcinoma among chronic persistent HBV infection with or without viral suppression and prior HBV infection. EASL The International Liver Congress 2017, Amsterdam, Netherland, Apr. 19-23, 2017.
19. Asahina Y. Risk factors for HCC in patients with HCV after anti-viral treatment The 11th APASL Single Topic Conference, Nagasaki, Japan. April-9, 2017.
20. Seto WK, Asahina Y, et al (12人中2人目). Reduced Changes in bone mineral density in CHB patients receiving tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate. AASLD The Liver Meeting 2016, Boston, USA, Nov. 11-15, 2016.
21. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Nakagawa M, et al (16人中2, 3, 14人目). 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. AASLD The Liver Meeting 2016, Boston, USA, November 11-15, 2016.

22. Asahina Y. Recent progress in anti-HCV therapy and challenges toward HCC eradication. Annual Convention for the Study of Liver Diseases in Jilin Province in 2016, Changchun, China. 29 Oct. 2016.
23. Asahina Y. Hepatocarcinogenesis after hepatitis C viral eradication. The 10th APASL Single Topic Conference, Kaoshiung, Taiwan. June-8, 2016.
24. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Nakagawa M, et al (17人中2, 3, 15人目). A model for interaction between HBV and host cells derived from human iPS cells. EASL The International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain, Apr. 2016.

〔図書〕(計10件)

1. 朝比奈靖浩. 今日の治療指針. 福井次矢 編集. 医学書院, 東京, 2018 pp527-531
2. 朝比奈靖浩. 肝疾患治療マニュアル. 竹原徹郎 編集. 南江堂, 東京, 2017 pp122-128
3. 朝比奈靖浩. 肝線維化評価テキスト. 泉並木 編集. 文光堂, 東京, 2017 pp96-102
4. 朝比奈靖浩. 内科学. 矢崎義雄 総編集. 朝倉書店, 東京, 2017 pp1062-1064
5. 朝比奈靖浩. 系統看護学講座. 井上智子編. 医学書院, 東京, 2016 pp137-145
6. 朝比奈靖浩. C型肝炎治療 Q&A. 田中篤編. 南山堂, 東京, 2016 : pp160-176.
7. 朝比奈靖浩. 解説: 透析医療における感染症ガイドライン. 秋葉隆編. 日本メディカルセンター, 東京, 2016 : pp131-137, pp138-144.
8. 朝比奈靖浩. 別冊 NHK 今日の健康総監修 泉並木. NHK 出版, 東京, 2016 : pp15-34.
9. 朝比奈靖浩. II. 肝疾患の治療薬. 竹原徹郎・持田智総編集. 南江堂, 東京, 2016: pp122-127.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 柿沼 晴

ローマ字氏名: (KAKINUMA, Sei)

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 大学院医歯学総合研究科

職名: 寄附講座准教授

研究者番号(8桁): 30372444

研究分担者氏名: 中川 美奈

ローマ字氏名: (NAKAGAWA, Mina)

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 統合研究機構

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 30401342

(2) 研究協力者

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。