

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12602
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K09406
研究課題名(和文)人工多能性幹細胞由来幹細胞を用いたHBV持続感染とHBV起因肝癌の分子機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism involved HBV persistent infection and HBV-related HCC development

研究代表者
新田 沙由梨(Nitta, Sayuri)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：20527056
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究より、HBV(B型肝炎ウイルス)により活性化された宿主自然免疫応答はHBVの増殖を抑制する一方で、一部はHBVにより抑制されることを示した。以上より、HBVによる自然免疫応答回避機構が慢性化やIFN治療への抵抗性に関わる事、genotypeによりこれらの程度が異なり臨床病態の差異に関連していると考えられ、HBVの持続感染成立機序やIFN治療抵抗性機序の解明に有用な知見と言える。一方、肝癌検体・肝癌細胞株を用いた検討からSTINGが関与するシグナル経路が肝発癌メカニズムに関与している事が示唆され、新たな肝発癌メカニズムの同定、新規治療開発に有用な知見と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦におけるHBV(B型肝炎ウイルス)感染者数は未だ140万人程度と非常に多い。HBVの持続感染は慢性肝炎、肝硬変、肝癌の原因となり得るが、ウイルスの完全排除は現在においても困難であることから、これらの機序解明、治療開発が急務である。本研究では、HBVの持続感染成立機序の一端を明らかにしたことで、新たな抗ウイルス薬開発の基盤となる知見を提供でき、またgenotypeによる臨床病態の差異を規定する分子機構に関連する本研究の成果はgenotypeに応じた治療戦略を開発する上で有用と考えられ、社会的意義があると考えられる。また、肝発癌に新たなメカニズムの関与が示唆され、学術的にも興味深いものである。

研究成果の概要(英文)：HBV (hepatitis B virus) infection causes chronic hepatitis, cirrhosis, and HCC (hepatocellular carcinoma). However, the mechanism involved persistent infection and HCC development are still unclear. In this study, we indicated that innate immunity activated by HBV infection suppressed HBV replication and that the activated innate immune signaling could be partly suppressed by HBV itself, suggesting that the immune evade mechanism by HBV contribute to the persistent infection and resistance to IFN therapy. It may also be associated with the difference of clinical course among the genotypes. In the study using HCC tissue samples and paired non-HCC liver samples, STING mediated signal pathway was suggested to be associated with the HCC development. These results are important for understanding the mechanism of HBV persistent infection and HCC carcinogenesis and also provide the knowledges for developing novel therapeutic agents.

研究分野：肝疾患

キーワード：B型肝炎 自然免疫応答

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス(HBV)感染は肝硬変、肝癌の主要な要因の一つである。本邦におけるHBV持続感染者は140万人、肝癌患者数は5万人超と推定され、その対策が急務である。同様に肝硬変、肝癌の原因となるC型肝炎ウイルス(HCV)感染では近年開発された直接的抗ウイルス薬によりウイルス排除が高率に達成可能となったが、B型肝炎ではウイルスのcccDNAが宿主細胞の核内に持続すること、また宿主ゲノムにHBVゲノムが組み込まれることから、現行の核酸アナログ薬では完全なウイルス排除を達成するのは極めて困難、かつ発癌抑制効果も限定的である。研究代表者らは、これまでHCVと宿主自然免疫応答との関連について研究を重ね、HCVがPRRを介した宿主自然免疫応答を抑制しこれにより持続感染成立に関与すること(Nitta et al. Hepatology 2013, 平成25-26年度若手研究B)、自然免疫系の遺伝子発現とHCVのIFN治療効果との関連(Asahina, Nitta, et al. Hepatology, 2012, Murakawa, Nitta et al. JGH 2015)を明らかにしてきた。一方、既報(Sato Immunity 2015, Kumar J Virol 2011, Haifeng PLoS Pathogen 2010他)から、HBVもこのようなHCVと同様の宿主自然免疫回避機構を有していることが示唆され、これが持続感染成立にも関与している事が示唆される。しかし、HBVと宿主自然免疫機構の相互が関与する持続感染成立機構の詳細は未だ不明である。更に、感染したHBVのgenotypeにより肝炎の慢性化率や発癌率など臨床病態が異なることが知られているがこれら慢性化及び発癌を規定する機序は明らかではない。以上より、HBVの持続感染成立機序の詳細とそれに関わる発癌機構を明らかにすること、HBV genotype間における臨床病態の差異が生じるメカニズムを解明することは、HBVを完全排除する新たな抗ウイルス療法を開発し、肝癌を抑制する上で重要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、HBV持続感染成立機構及び肝発癌機構の全容解明と、新たな治療標的候補を創出するための、知的・技術的基盤を確立することを目的とする。すなわち、(1)HBV持続感染に関わるHBVの自然免疫応答回避機構を明らかにするとともに、(2)自然免疫応答関連分子であるSTINGに着目して、HBV発癌に関わる分子機構を明らかとする。更に以上の結果を踏まえ、(3)HBVの異なるgenotypeでの病態の差異を規定する分子機構を明らかとすることで、HBVに関わる慢性化及び発癌機構の統合的な解明を目指す。

3. 研究の方法

(1)HBV持続感染に関わるHBVの自然免疫応答回避機構の解明：肝癌細胞株を用いて、HBVの強制発現時、およびHBV発現細胞にIFN処理した場合における、ISRE promoter活性(promoter assay)、ISG15、PKRや既報で同定されているB型肝炎患者由来肝細胞で発現変動を認める各種ISG、自然免疫関連分子のmRNA(PCR)や蛋白の発現量、蛋白リン酸化の変化(western blotting)を評価した。

蛋白リン酸化への影響に関しては上記の他、自然免疫応答以外の経路に関わる分子についても解析するため、Hep2.2.15.7細胞やHBV強制発現肝癌細胞株(HuH7細胞、HepG2細胞)を用い半網羅的なリン酸化アレイを行った。

自然免疫関連分子の発現がHBVに与える影響を解析するために、肝癌細胞株に自然免疫関連分子(RIG-I, MAVS, STING, TBK1, IKK, IRF3, IRF7)をHBVとともに強制発現し、細胞上清中のHBsAg, HBeAgを測定した。

(2)HBV起因肝癌における分子機構の解析：自然免疫分子であるSTINGと肝癌との関係を検討するために、肝癌細胞株におけるSTINGの発現をwestern blottingで確認した。

HBV感染によるSTING発現への影響を明らかにするために、HBVおよびHBx蛋白発現プラスミドをHepG2細胞に導入しSTINGのmRNA発現をPCRにて解析した。

HBV関連肝癌におけるSTINGの役割を解析するための予備検討として、HBV非感染肝癌症例2例について癌部・非癌部におけるSTINGのmRNA発現、およびSTINGに関わるシグナル経路の別の分子のmRNA発現をPCRにて解析した。

(3)HBVのgenotype間による慢性化率や発癌率の差を規定する機構の解明：1の検討でHBV発現により発現に変化を認めた分子に関して、異なるgenotypeのHBVプラスミドを用いて同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1)HBVの発現時にISG15, RIG-Iを含む複数のISG発現の上昇とSTAT1のリン酸化の亢進を認めた。一方で、ISRE promoter活性とPRAS40, GSK3のリン酸化は抑制されていた。

既報でB型肝炎患者由来肝細胞で発現変動を認めることが報告されているISG数種類の遺伝子発現に関してHBV発現により抑制される遺伝子は明らかでなかった。

肝癌細胞株に自然免疫関連分子をHBVとともに強制発現した検討では、STING, IKKを強制発現した場合に細胞上清中のHBsAg, HBeAg量が1/3程度に減少した。

以上より、HBVにより活性化された自然免疫応答はHBVの増殖を抑制する一方で、一部はHBVに

より抑制されると考えられ、HBV による自然免疫応答回避機構を示唆しているものと考えられた。

(2) HuH7 細胞では STING の発現を認めたが、HepG2 細胞での発現は明らかでなかった。また、HBV、HBx の強制発現による STING の発現には明らかな変化は認められなかった。肝癌検体の解析においては、いずれの症例についても STING とその下流分子である TBK1 の発現は癌部で非癌部に比し低下していた。一方で、IKK の発現は癌部で増加していることが明らかとなった。以上より STING が関与するシグナル経路が肝発癌メカニズムに関与している事が示唆された。今後 HBV 関連肝癌症例での検討を予定している。

(3) リン酸化アレイでの解析では genotype 間による明らかな差は見出されなかった。HBV 導入時の ISG15, RIG-I, STAT1 の発現、ISRE promoter 活性は genotype C で他の genotype より低く、これらの遺伝子発現が強く抑制されていることが示唆された。この結果より genotype C の HBV 感染が慢性化しやすいことはウイルスによる自然免疫応答阻害機構と関連する事が考えられた。一方、IFN 投与時における ISG 発現の比較では、IFN 投与によって誘導された CXCL10 の mRNA 発現の HBV による抑制の程度が他の genotype に比して強く、IFN 治療に抵抗性であることと関連がある事が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsunoda T, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Kaneko S, Sato A, Tsuchiya J, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Sogo T, Komatsu H, Mukouchi R, Inui A, Fujisawa T, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Loss of Fibrocystin Promotes Interleukin-8-Dependent Proliferation and CTGF Production of Biliary Epithelium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 143-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2019.02.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi M, Kakinuma S, Kamiya A, Tsunoda T, Tsuchiya J, Sato A, Kaneko S, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M.	4. 巻 9
2. 論文標題 LIM homeobox 2 promotes interaction between human iPS-derived hepatic progenitors and iPS-derived hepatic stellate-like cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37430-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Azuma S, Asahina Y, Kakinuma S, Azuma K, Miyoshi M, Inoue E, Tsunoda T, Sato A, Kaneko S, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Tomita M, Nakagawa M, Watanabe M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Diabetic Retinopathy as a Risk Factor Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Diseases	6. 最初と最後の頁 247-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493580.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Emi Inoue-Shinomiya, Miyako Murakawa, Yasuhiro Asahina, Mina Nakagawa, Jun Tsuchiya, Ayako Sato, Tomoyuki Tsunoda, Masato Miyoshi, Sayuri Nitta, Fukiko Kawai-Kitahata, Yasuhiro Itsui, Seishin Azuma, Sei Kakinuma, Kazumoto Murata, Masashi Mizokami, Mamoru Watanabe.	4. 巻 5
2. 論文標題 .Association of serum IFN- 3 levels with hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 500-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13307.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Reply to: "Imaging Basis of AFP and WFA+M2BP as Indicators of the risk of HCC after SVR".	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatol	6. 最初と最後の頁 607-608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2017.10.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Kaneko S, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Nouchi T, Sakai H, Tomita M, Watanabe M	4. 巻 67
2. 論文標題 Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hepatol	6. 最初と最後の頁 933-939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2017.05.028.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 47
2. 論文標題 ITPA gene variation and ribavirin-induced anemia in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated with sofosbuvir plus ribavirin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1212-1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda S, Watanabe M.	4. 巻 89
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Virol	6. 最初と最後の頁 1241-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24763.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 井津井康浩、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、中川美奈、東正新、柿沼晴、朝比奈靖浩、渡辺守
2. 発表標題 免疫抑制状態によるE型肝炎慢性化症例の解析
3. 学会等名 第42回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sayuri Nitta, Takanobu Kato, Jun Tsuchiya, Ayako Sato, Tomoyuki Tsunoda, Masato Miyoshi, Emi Inoue-Shinomiya, Fukiko Kawai-Kitahata, Miyako Murakawa, Yasuhiro Itsui, Mina Nakagawa, Seishin Azuma, Sei Kakinuma and Yasuhiro Asahina
2. 発表標題 The Characteristic and the Anti-HCV Reagents Susceptibility Analysis of NS5A Resistance-Associated Substitutions (RAS) Detected after DAA Treatment Failure Patients.
3. 学会等名 AASLD The LiverMeeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Asahina, Fukiko Kawai-Kitahata, Miyako Murakawa, Sayuri Nitta, Mina Nakagawa, Sei Kakinuma and Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Gene Mutational Profile and Viral Integration in Hepatocellular Carcinoma with or without HBV/HCV Suppression.
3. 学会等名 AASLD The LiverMeeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mina Nakagawa, Yasuhiro Asahina, Fukiko Kawai-Kitahata, Miyako Murakawa, Sayuri Nitta, Yasuhiro Itsui, Seishin Azuma, Sei Kakinuma, Makoto Tomita, Mamoru Watanabe
2. 発表標題 Post-treatment M2BPGi level is useful for predicting HCC occurrence and recurrence after viral eradication in chronic hepatitis C patients.
3. 学会等名 AASLD The LiverMeeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新田沙由梨、朝比奈靖浩、渡辺守
2. 発表標題 Direct acting antivirals (DAA)治療不成功で認められる新規NS5A resistant associated substitutions (RAS)の特性と各種抗HCV薬に対する感受性の全長ウイルスを用いた基礎的検討
3. 学会等名 JDDW2018 第22回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東正新、朝比奈靖浩、三好正人、井上恵美、角田智之、佐藤綾子、金子俊、永田紘子、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、柿沼晴、渡辺守
2. 発表標題 NAFLD由来の肝細胞癌に関連したリスク因子の検討
3. 学会等名 JDDW2018 第60回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sayuri Nitta, Takanobu Kato, Jun Tuchiya, Emi Inoue-Shinomiya, Ayako Sato, Tomoyuki Tsunoda, Masato Miyoshi, Fukiko Kawai-Kitahata, Miyako Murakawa, Yasuhiro Istui, Seishin Azuma, Mina Nakagawa, Sei Kakinuma, Yasuhiro Asahina
2. 発表標題 The in vitro analysis of NS5A resistance-associated substitutions (RAS) observed in DAA treatment failure patients.
3. 学会等名 25th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新田沙由梨、朝比奈靖浩、佐藤綾子、三好正人、角田知之、永田紘子、金子 俊、北畑富貴子、村川美也子、中川美奈、東 正新、柿沼晴、加藤孝宣、渡辺 守
2. 発表標題 HCV NS5Aキメラ株感染培養系を用いたNS5A阻害剤に対する耐性変異と薬剤感受性評価システムの構築
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好正人、柿沼 晴、金子 俊、紙谷聡英、佐藤綾子、角田知之、四宮恵美、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来星細胞様細胞における転写因子LHX2の機能解析
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新田沙由梨、朝比奈靖浩、佐藤綾子、三好正人、角田知之、北畑富貴子、村川美也子、中川美奈、東正新、柿沼晴、渡辺守
2. 発表標題 In vitroにおけるHCV-NS5A 薬剤耐性関連変異(Resistance associated substitutions; RAS) の特性と薬剤感受性の解析
3. 学会等名 第28回抗ウイルス療法学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北畑富貴子、朝比奈靖浩、渡辺守
2. 発表標題 肝癌の臨床検体を用いた癌関連遺伝子プロファイルと病態の解析
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新田沙由梨、朝比奈靖浩、渡辺守
2. 発表標題 治療不成功により生じたNS5A変異ウイルスの特性と各種抗ウイルス薬に対する感受性の検討
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永田 紘子, 朝比奈靖浩, 渡辺守
2. 発表標題 DAAs治療によるHCV排除後の肝発癌抑止効果の検討
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sayuri Nitta, Miyako Murakawa, Takanobu Kato, Yasuhiro Asahina
2. 発表標題 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
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Miyoshi M, Tsunoda T, Inoue-Shinomiya E, Sato A, Itsui Y, Kakinuma S, Azuma S, Watanabe M
2. 発表標題 On-treatment higher levels of alpha-fetoprotein and M2BPGi are associated with development of hepatocellular carcinoma during nucleos(t)ide analog therapy in patients with HBV chronic infection
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Inoue-Shinomiya E, Nitta S, Sato A, Asano Y, Nagata H, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Watanabe M
2. 発表標題 A novel culture model for coinfection of hepatitis B and hepatitis C viruses using human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cells for analyses of changes in host-innate immune responses
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakagawa M, Asahina Y, Nagata H, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Watanabe M
2. 発表標題 Evaluation of an early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with All-Oral DAAs - propensity score-matched analysis of a prospective database -
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田紘子, 中川美奈, 朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型慢性肝炎に対するIFN-based, IFN-free治療SVR後発癌および発癌予測因子についての検討
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子俊, 柿沼晴, 朝比奈靖浩
2. 発表標題 HBV-HCV共感染時における抗HCV-DAA治療に伴うHBV再活性化機構の解析
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川美奈, 朝比奈靖浩, 渡辺守
2. 発表標題 C型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療不成功および治療後発癌例の検討
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 角田知之, 柿沼晴, 朝比奈靖浩
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝臓系譜細胞を用いた先天性肝線維症の病態解析
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村川美也子、朝比奈靖浩、中川美奈、東正新、柿沼晴、井津井康浩、新田沙由梨、北畑富貴子、金子俊、永田紘子、浅野侑、三好正人、角田知之、井上恵美、佐藤綾子、渡辺守
2. 発表標題 B型慢性肝疾患における核酸アナログ治療成績と肝発癌予測因子の検討
3. 学会等名 第21回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新田沙由梨、村川美也子、永田紘子、佐藤綾子、三好正人、角田知之、浅野侑、金子俊、大谷賢志、北畑富貴子、東正新、柿沼晴、中川美奈、加藤孝宣、朝比奈靖浩、渡辺守
2. 発表標題 HCV-NS5A阻害薬使用に関連する薬剤耐性変異ウイルスとその特徴
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柿沼 晴、浅野 侑、三好 正人、佐藤 綾子、角田 知之、金子俊、大谷賢志、永田紘子、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、東正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 食餌誘導性NASHモデルマウスにおけるMatrix Metalloproteinase-2の機能的解析
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川美奈、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 インターフェロンフリー治療後のC型慢性肝疾患診療の最適化
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 B型肝炎ウイルス制御下における肝細胞癌遺伝子変異の検討
2. 発表標題 北畑富貴子、朝比奈靖浩、渡辺 守
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子 俊、柿沼 晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝細胞系譜細胞を用いたB型肝炎ウイルス感染への宿主自然免疫応答の解析
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田紘子、中川美奈、朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型慢性肝疾患に対するIFN-based, IFN-free治療後発癌および発癌予測因子についての検討
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 NAFLD由来肝細胞癌の囲い込みにおける糖尿病性網膜症診断の有用性
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井津井康浩、大谷賢志、北畑富貴子、新田沙由梨、村川美也子、中川美奈、柿沼晴、東 正新、高橋和明、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 免疫抑制状態でのE型肝炎慢性化症例の解析
3. 学会等名 第53回肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田紘子、中川美奈、朝比奈靖浩、柿沼 晴、東 正新、井津井康浩、新田沙由梨、村川美也子、北畑富貴子、金子 俊、浅野 侑、井上恵美、角田知之、三好正人、佐藤綾子、渡辺 守
2. 発表標題 C型慢性肝炎に対するIFN-based, IFN-free治療後発癌および発癌予測因子についての検討
3. 学会等名 第16回日本肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三好正人、柿沼 晴、紙谷聡英、金子 俊、角田知之、佐藤綾子、浅野 侑、井津井康浩、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 LHX2発現によるヒトiPS由来間葉系細胞の機能調節
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柿沼 晴、角田知之、紙谷聡英、三好正人、金子 俊、佐藤綾子、井津井康浩、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 ゲノム編集ヒトiPS細胞由来胆管様細胞を利用した先天性肝線維症の病態解明
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子 俊、柿沼 晴、朝比奈靖浩、紙谷聡英、三好正人、角田知之、四宮恵美、佐藤綾子、新田沙由梨、井津井康浩、東 正新、渡辺 守
2. 発表標題 ヒトiPS細胞培養系を利用したHBV-HCV共感染下でのHCV排除により惹起されるHBVの再活性化メカニズムの解明
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川美奈、朝比奈靖浩、渡辺守
2. 発表標題 C型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療の有効性の検討
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Nagata H, Kaneko S, Otani S, Asano Y, Inoue E, Miyoshi M, Tsunoda T, Sato A, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Tanaka S, Tanabe M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M
2. 発表標題 Genetic differences in hepatocellular carcinoma among chronic persistent hepatitis B virus (HBV) infection with or without viral suppression and prior HBV infetion
3. 学会等名 EASL2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柿沼 晴 (Kakinuma Sei) (30372444)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授 (12602)	
研究分担者	朝比奈 靖浩 (Asahina Yasuhiro) (00422692)	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 (12602)	
研究分担者	渡辺 守 (Watanabe Mamoru) (10175127)	東京医科歯科大学・高等研究院・特別荣誉教授 (12602)	