

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15820

研究課題名（和文）DAAs治療後の血清Exosome中miRNAの変化が肝発癌に与える影響の解析

研究課題名（英文）The impact of the changes in serum exosomal miRNA profiles induced by DAAs therapy on liver carcinogenesis

研究代表者

渡邊 丈久（Watanabe, Takehisa）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・助教

研究者番号：20634843

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：DAAs治療はHCVの排除以外に生体に様々な影響を与えるが、その機序は不明である。

本研究では、HCV感染患者血清exosome中miRNAの発現プロファイルのDAAs治療前後での変化を網羅的に解析し、発現が有意に減少するmiRNAを同定した。このmiRNAは肝発癌や脂質代謝に関与しておりSVR後の病態との関与が示唆された。肝癌由来であるHepG2細胞に同定したmiRNAの特異的阻害薬を導入すると、細胞増殖速度の上昇、脂質蓄積の低下がみられた。本研究で同定したmiRNAは単にバイオマーカーにとどまらず、将来的に創薬等の臨床応用へ繋がる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝疾患の診断において、侵襲的検査である肝生検による肝組織の採取が必要なケースがあるが、本研究に用いたexosomal miRNA解析法は侵襲を伴わない体液診断法（Liquid biopsy）の1つとして、今後の肝疾患の臨床に大きく寄与するものである。DAAs治療によりHCV-SVR後患者の高齢化に伴い、発癌を含め今後SVR後の病態に関する知見はさらに必要になることが予想される。exosomal miRNAに着目した本研究は、単にバイオマーカーにとどまらず、SVR後の病態の解明、将来的には創薬等の臨床応用へ繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：DAAs treatment has various effects on the organism other than the elimination of HCV. However, the mechanism is unknown. In this study, we comprehensively analyzed the changes in the expression profile of miRNAs in serum exosomes of HCV-infected patients before and after DAAs treatment and identified miRNAs whose expression was significantly decreased. These miRNAs are involved in hepato-carcinogenesis and lipid metabolism, suggesting their involvement in the pathogenesis after SVR. When HepG2 cells were treated with a specific inhibitor of the miRNA, the proliferation rate increased and lipid accumulation decreased. The miRNAs identified in this study are not only biomarkers but may lead to clinical applications such as drug discovery in the future.

研究分野：消化器内科

キーワード：miRNA DAAs SVR exosome 癌 代謝異常 HCV

1. 研究開始当初の背景

C 型慢性肝炎は全世界で当初 7000 万人の罹患患者がいる代表的な感染症であり、本邦では肝細胞癌の最大の原因疾患であった。そのため肝発癌の予防の為に C 型肝炎ウイルス(HCV)を排除することが極めて重要であった。一方で C 型肝炎治療の進歩はめざましく、かつてのインターフェロン療法から、**Direct acting antivirals(DAAs)**によるインターフェロンフリー療法へと大きく変遷し、C 型肝炎は比較的容易に治療できる疾患になった。その結果、**SVR** 達成患者数は急激に増加した。近年この **DAAs** 治療後 **SVR** の病態について、高脂血症の出現、**HBV** の再活性化等の報告がなされており、**DAAs** 治療は **HCV** の排除以外に生体に様々な影響を与えることが示唆されており (Takayama H, et al. *Hepatology* 46: 489-491, 2016) **HCV** の排除 (**SVR**) 以外にも肝発癌や脂質代謝異常など生体に様々な影響を与えることが示唆されている。しかし、その機序は不明である。

Exosome は様々な細胞から能動的に分泌される細胞外小胞で、その内部には **miRNA** などの核酸情報が内包されており、疾患のバイオマーカーや創薬標的として注目されている。これまでバイオマーカーとしての **miRNA** 研究は、体液に関しては主に細胞外 **miRNA (circulating RNA)** を対象としたものが中心であったが、この中には死細胞や細胞片に由来する **miRNA** が含まれる可能性が高く、**Exosome** 中の **miRNA (exosomal miRNA)** に焦点を当てた解析をすることは、細胞内の情報や生命現象をより正確に反映すると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、**DAAs** 治療により変化した血清中 **exosomal miRNA** のプロファイルの変化が、生体反応を反映しているとの仮説に基づき、特に今後重要な問題となる **SVR** 後発癌およびその他の肝疾患に関する病態への影響について解析を行い、その機序を明らかにすることを目的とする。具体的には、

DAAs 療法治療前後で変化する患者血清 Exosome 中の miRNA の同定

同定した miRNA の影響を受ける肝細胞内 pathway の解析

同定した miRNA が肝細胞に与える影響の解析

を行った(図 1)。

3. 研究の方法

DAAs 療法治療前後で変化する患者血清 Exosome 中の miRNA の同定

代表的 **DAAs** であるダクラタスビル/アスナプレビルを用いた治療症例 5 例の血清を用いて **miRNA qPCR array** 解析を行い、血清 **exosome** 中の **miRNA** の発現プロファイルを網羅的に解析し、有意に変化したもののうち 2 倍以上 (最大 20 倍) の変化を認めた特に変化が大きいものを候補 **miRNA** として選択した。これら候補の **miRNA** について、さらに多数症例を用いてその結果に一般性があることを検証、確認した。また、他の代表的薬剤であるソフォスブビル/レディパスビルを用いた治療を行った症例についても同様の解析を行い、結果に差

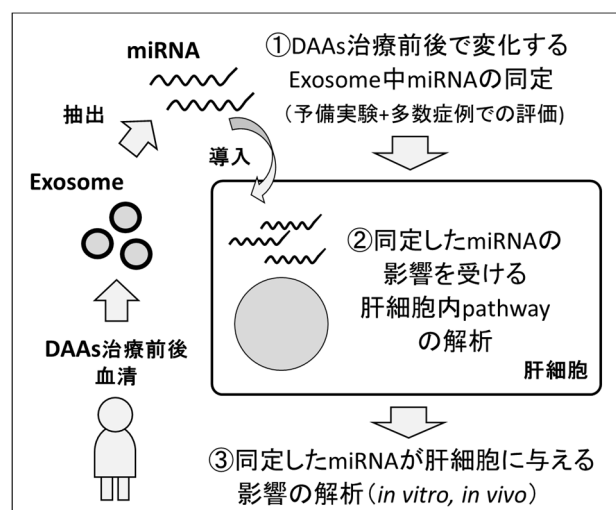


図1 研究の全体像

がないか確認した。

同定した miRNA の影響を受ける肝細胞内 pathway の解析

同定した miRNA が影響を与える pathway を、肝癌細胞株に強制発現もしくは特異的に阻害する系を作成し、RNA-seq を用いて遺伝子発現の変化を網羅的に解析した。具体的には、バイオインフォマティクスにより変化が予想された KEGG pathway 内の分子の変化を、qPCR 法、Western blotting 法にて確認した。

同定した miRNA が肝細胞に与える影響の解析

同定した miRNA が実際に肝細胞に影響を与えるか、肝癌細胞株に強制発現もしくは特異的に阻害する系を作成し、細胞に与える影響を検討した。特に解析対象とした miRNA は治療により発現が低下するため、特異的阻害薬を用いて、臨床の SVR 後の病態に則した細胞の挙動に生じる変化を解析した。

4. 研究成果

予備実験および多数症例での検討にて、DAAs 治療後の SVR 達成患者で低下する血清 exosome 中の miRNA を同定した。バイオインフォマティクスを用いた miRNA 標的予測では、同定した miRNA は細胞周期、代謝等、DAA 治療により生じる SVR 後の病態への関与を支持するデータが得られた。この同定した miRNA については細胞周期、がん抑制に加え、肝脂質代謝に関する報告があり、癌に関してのみならず脂質代謝に与える影響も大きいと考えられた。

同定した miRNA は SVR 後に低下していたため、代表的な肝癌由来細胞株である HepG2 細胞に同定した miRNA に特異的な阻害剤を導入し、SVR 後の状態を模倣する系を作成した。この系を用いて RNA-seq にて肝細胞株における遺伝子発現変化の網羅的解析、およびバイオインフォマティクス解析を行った結果、同定した miRNA およびその標的遺伝子が関与する pathway は、発癌や癌の進展に加え肝脂質代謝にも関与していることが示唆された。また、表現型への影響として癌に関連する細胞増殖速度の増加と同時に脂肪蓄積能の低下が生じることを見出した。

同定した miRNA は、JFH1 細胞を用いた HCV 感染実験では上清中の含有量が増加していた。また同 miRNA は健常人と HCV 感染患者間での比較でも HCV 感染患者の方が多く、HCV 感染に伴い肝細胞に生じる変化であることが示された。

DAA 治療による HCV の排除で、肝脂肪蓄積は改善することが報告されているなど、SVR 後には糖脂質代謝の変化が生じることが分かっている。本研究は SVR 後発癌への関与の解析の解析を当初の目的としていたが、SVR 後に生じる代謝変化への影響について予想以上の成果が得られたため、発癌への影響の解析と並行し SVR 後に生じる代謝変化への影響についても追加で解析を行った。その結果、同定した miRNA は β 酸化を負に制御することで脂質代謝に関与し、SVR 達成後に生じる脂質代謝異常の原因となる可能性が示唆された。この結果から HCV 感染時に生じる肝脂肪蓄積は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における脂肪肝とは病態が異なる可能性が考えられた。また、この miRNA およびその影響する pathway の因子は SVR 後に生じた代謝異常の治療標的となる可能性が示唆された。本研究結果は論文として投稿準備中である。

まとめ

肝疾患の診断においては現在、侵襲的検査である肝生検による肝組織の採取が必要なケースがあるが、本研究に用いた **exosomal miRNA** 解析法は侵襲を伴わない体液診断法 (**Liquid biopsy**) の1つとして、今後の肝疾患の臨床に大きく寄与しうるものである。また、**DAA** 治療により **HCV-SVR** 後患者の高齢化に伴い、発癌を含め今後 **SVR** 後の病態に関する知見はさらに必要になることが予想される。本研究で同定した **miRNA** が肝発癌のバイオマーカーとなりうるか、引き続き前向きに予後の解析を継続する。また、**DAA** 治療後の糖脂質代謝異常の予測因子となり得るかについても、引き続き解析を行う。**NAFLD** と異なる **DAA** 治療後の肝代謝の病態を正確に理解することは、多因子による病態であり、現在急速に増加している脂肪肝の治療の発展、および脂肪肝由来の発癌の予測に貢献する可能性がある。また、単にバイオマーカーにとどまらず将来的に創薬等の臨床応用へ繋がる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Oniki Kentaro, Watanabe Takehisa, Saruwatari Junji, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Modeling of the Weight Status and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Elderly Individuals: The Potential Impact of the Disulfide Bond-Forming Oxidoreductase A-Like Protein (DsbA-L) Polymorphism on the Weight Status	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology	6. 最初と最後の頁 384 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12292	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 Muto Narumi, Oniki Kentaro, Watanabe Takehisa, Saruwatari Junji, et al.	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 <p>A Pilot Study Assessing the Possible Combined Effect of Physical Activity and PNPLA3 rs738409 Polymorphism on the Risk for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Japanese Elderly General Population</p>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	6. 最初と最後の頁 333 ~ 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S217597	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 Oniki Kentaro, Watanabe Takehisa, Shuto Tsuyoshi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4313,4313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2	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 Inazumi Tomoaki, Watanabe Takehisa, Sugimoto Yukihiko, et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Prostaglandin E2-EP4 Axis Promotes Lipolysis and Fibrosis in Adipose Tissue Leading to Ectopic Fat Deposition and Insulin Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108265 ~ 108265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108265	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 Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Tanaka Motohiko, Watanabe Takehisa, Tanaka Yasuhito, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a case control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 371,371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01501-x	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 Tokunaga Takayuki, Tanaka Motohiko, Watanabe Takehisa, Tanaka Yasuhito, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin?bilirubin grade to predict eligibility for second-line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922 ~ 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	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 Arima Yuichiro, Nakagawa Yoshiko, Watanabe Takehisa, Tsujita Kenichi, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 渡邊丈久.	4. 巻 4930
2. 論文標題 差分解説: NAFLDと遺伝子多型.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 渡邊丈久、田中靖人	4. 巻 81
2. 論文標題 B型肝炎ウイルスによる発がん機構。特集/ウイルス感染と血液疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 659 ~ 665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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21件 (うち招待講演 0件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Youko Yoshimaru, Katsuya Nagaoka, Takeshi Kawasaki, Hiroko Setoyama, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Treatment Strategy Based on Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Premising Subsequent Treatment with Regorafenib.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年 ~ 2019年

1. 発表者名 Takehisa Watanabe, Nahoko Fujimoto, Katsuya Nagaoka, Satoshi Narahara, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, and Yutaka Sasaki.
2. 発表標題 Altered microRNA expression profiles in serum exosome links to clinical phenotypes induced by direct-acting antiviral therapy.
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Takehisa Watanabe, Nahoko Fujimoto, Katsuya Nagaoka, Satoshi Narahara, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Youko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki.
2. 発表標題 Analysis of the Changes of the Profiles of Exosomal miRNA in Serum of the Patients Induced By DAA Treatment.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Youko Yoshimaru, Hiroko Setoyama, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 Early Prediction of Sorafenib Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma: The Possible Role of Secretory Clusterin in Acquired Sorafenib Resistance.
3. 学会等名 The Liver Meeting (AASLD) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Yoko Yoshimaru, Takeshi Kawasaki, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 OPTIMAL STRATEGY OF SWITCHING FROM TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION TO MOLECULAR TARGETED THERAPY FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 UPREGULATION OF SECRETORY CLUSTERIN IN RESPONSE TO SORAFENIB LINKS TO ACQUIRED TREATMENT RESISTANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Naoe, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Norie Araki, Jiro Fujimoto, Motohiko Tanaka and Yutaka Sasaki
2. 発表標題 MULTI-OMICS ANALYSES IDENTIFY NUCLEOPHOSMIN AS A KEY REGULATOR OF APOPTOSIS RESISTANCE IN HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Tokunaga, Motohiko Tanaka, Kentaro Tanaka, Satoshi Narahara, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Katsuya Nagaoka, Takehisa Watanabe, Masakuni Tateyama, Yasuhito Tanaka
2. 発表標題 Prognostic factors associated with survival in hepatocellular carcinoma patients progressed on lenvatinib therapy, premising subsequent chemotherapy
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Narahara, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Nahoko Fujimoto, Kentaro Tanaka, Takayuki Tokunaga, Takeshi Kawasaki, Yoko Yoshimaru, Masakuni Tateyama, Hideaki Naoe, Motohiko Tanaka, Yutaka Sasaki and Yasuhito Tanaka.
2. 発表標題 A novel serum biomarker, clusterin, and related predictive index scoring could be an early predictor of response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 THE LIVER MEETING AASLD 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立山雅邦、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、渡邊丈久、佐々木裕。
2. 発表標題 当科における肝細胞癌根治例における抗ウイルス療法後の再発に関する検討
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 榎原哲史、渡邊丈久、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕。
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
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 田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、渡邊丈久、瀬戸山博子、立山雅邦、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 門脈血栓症治療に関する当科における検討
3. 学会等名 第25回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎原哲史、立山雅邦、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、長岡克弥、渡邊丈久、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 C型肝硬変に対するインターフェロンフリー治療の食道胃静脈瘤に関する検討
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊丈久、長岡克弥、榎原哲史、田中健太郎、徳永堯之、吉丸洋子、川崎剛、立山雅邦、直江秀昭、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 DAAs 治療後の血清Exosome中miRNAの変化が肝病態に与える影響の解析
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立山雅邦、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、佐々木裕
2. 発表標題 IFN free治療による血清脂質の変化と筋肉量や内臓脂肪、皮下脂肪の検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榎原哲史、渡邊丈久、長岡克弥、田中健太郎、徳永堯之、川崎剛、吉丸洋子、瀬戸山博子、立山雅邦、直江秀昭、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測する新規血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立山雅邦、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、佐々木裕
2. 発表標題 肝硬変での潜在性肝性脳症に対するサルコペニアの影響の検討
3. 学会等名 第26回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立山雅邦、田中基彦、田中健太郎、榎原哲史、徳永堯之、川崎剛、長岡克弥、吉丸洋子、渡邊丈久、佐々木裕
2. 発表標題 肝硬変における潜在性肝性脳症に関連する因子の検討
3. 学会等名 第23回日本肝臓学会大会 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 直江秀昭、渡邊丈久、田中基彦
2. 発表標題 翻訳語修飾の網羅的解析による肝癌の治療抵抗性の解明
3. 学会等名 第56回肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊丈久、田中基彦、佐々木裕
2. 発表標題 DAAs治療後の血清Exosome中miRNAの変化はSVR後の生体反応を反映する
3. 学会等名 第56回肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 檜原哲史、渡邊丈久、佐々木裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果を早期に予測するバイオマーカーの解析
3. 学会等名 第56回肝臓学会総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------