

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03635

研究課題名(和文) 癌ゲノム要因と肝組織を模倣するヒトiPS細胞由来オルガノイドによる発癌機構の解明

研究課題名(英文) Analyses of genomic alteration and mechanisms responsible for hepatocarcinogenesis using deep sequencing and human iPS cells

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、近年急増するウイルス非存在下・制御下における、肝発癌・進展に関わるゲノム要因を探索し、その知見に基づき遺伝子改変したヒトiPS細胞を構築し、その形質解析から発癌に関わるメカニズムの解明を目指した。肝癌切除例を対象として、半導体シーケンサーを用いて解析し、ウイルス性・非ウイルス性や、ウイルス制御の有無、および背景肝の違いによる発癌要因の差異について明らかとした。また、これらの知見に基づき遺伝子改変ヒトiPS細胞を樹立し、病態解析モデルの基盤を構築し、形質を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではHCV排除後やHBV持続感染、及び非ウイルス性肝癌に関わる癌ゲノムプロファイルを明らかとし、ヒトiPS細胞培養技術および遺伝子改変技術を応用した病態解析モデルを開発し、発癌・病態形成機構の解明を進めた。本研究により、未だ根本治療や予防法の存在しない肝癌における、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とともに、これらの研究手法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, genomic factors involved in hepatocarcinogenesis were investigated. We analyzed HCC samples obtained by hepatic resection using a semiconductor sequencer, and clarified the differences in genomic factors among different viral conditions. Based on these findings, genetically mimicked human iPS cells were constructed, and analyzed their phenotype to elucidate the mechanism responsible for hepatocarcinogenesis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：肝がん ヒトiPS細胞 HBV integration

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の肝癌患者数は5万人を超え、肝癌の原因となるB型及びC型肝炎ウイルス(HBV, HCV)の持続感染者に加え、非ウイルス性で糖尿病などの代謝性疾患の患者数は膨大である。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たが、申請者らはHCV排除後も依然発癌リスクが存在することと、加齢、肝線維化、肝脂肪化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(Gastroenterology 2017, Hepatology 2010, 2013, J Hepatol 2017, 2018)。しかし、これらの宿主要因が関与するHCV排除後の肝発癌分子機構は不明であり、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型肝炎においても現行の核酸アナログ薬でHBVの複製制御がほぼ全例で可能となったが、核内に潜伏するcccDNA及び宿主ゲノムに組込まれたHBVゲノムの直接排除は不可能で、宿主に組込まれたHBV遺伝子が関わる蛋白翻訳を抑制しないため発癌抑制効果は限定的であり、B型肝炎は減少していない。しかし、HBV制御下における発癌機序、特に宿主ゲノムへのウイルスゲノムの挿入が発癌に与える意義とその機序は不明である。

さらに、近年、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の疾病比率が高まっており、今後その患者数は急増し100万人に達すると推定されている。現在NASHからの発癌を抑止する有効な薬物治療はなく、その開発は急務であるが、NASHをはじめとする非B非C肝癌の発癌分子機構や、非ウイルス性とされる肝癌における未知あるいは既知のウイルス関与は不明である。

しかしこれら、病態の違いによるゲノム要因の差異の詳細と、それが関与する肝発癌・進展機構は、適当な発癌モデルがないこともあり未だ不明である。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが推進しているNGSと遺伝子改変ヒトiPS細胞技術とを融合させ、近年急増するウイルス非存在下・制御下における、肝発癌・進展に関わるゲノム要因及び宿主-ウイルス融合遺伝子を探索し、その知見に基づき遺伝子改変したヒトiPS細胞を用いた機能解析を行い、最終的にはヒトiPS細胞による肝組織を一部模倣し得る培養体「ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド」の構築と、このオルガノイドの遺伝子改変体による発癌機構と発癌に関わる細胞連関の解明を目的とする。肝発癌進展機構を統合的に解明することでその全容解明と、現行治療とは発想を異にする新規治療法開発の知的基盤を得ることを目指す。

3. 研究の方法

(1) ウイルス非存在下・制御下における肝発癌・腫瘍進展に関わるゲノム要因及び宿主-ウイルス融合遺伝子の網羅的探索

ウイルス非存在下・制御下における肝発癌・病態進展に関わるゲノム要因をNGSを用いて網羅的に探索し、病態との関連を明確とする。

(2) 遺伝子改変ヒトiPS細胞を用いた肝癌遺伝要因の機能解析

上記により同定された遺伝要因が肝発癌及び腫瘍進展に与える分子機構を明らかとするために、CRISPR/Cas9系によるゲノム編集で上記の結果に基づき標的遺伝子を改変したヒトiPS細胞株シリーズを樹立し、肝細胞系譜に分化誘導した各段階の細胞における形質解析を行う。

(3) ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイドの構築と、これの遺伝子改変体による発癌機構と発癌に関わる細胞連関の解明

肝組織を一部模倣し得る培養体、即ち「ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド」を構築し、これに上記の知見に基づく遺伝要因の修飾を加えた遺伝子改変オルガノイドを用いて、局所環境を模倣した条件下での機能解析をする。また、ヒトiPS細胞から間葉系細胞への分化誘導法を確立し、肝細胞系譜細胞と間葉系細胞とでのそれぞれの遺伝子変動を網羅的に解析し、発癌・病態進展に関わる細胞特異性と細胞連関の詳細を明らかとする。

4. 研究成果

肝癌切除例を対象として、半導体シーケンサーを用いて癌関連54遺伝子2910箇所のHotspotに対してdeep sequenceを行い、肝細胞癌関連遺伝子プロファイルを網羅的に解析した。ウイルス性・非ウイルス性や、ウイルス制御の有無、および背景肝の違いによる発癌要因の差異について検討した。HCV関連肝癌では、HCV持続感染状態における発癌と、HCV排除後の発がんとは遺伝子のプロファイルに差はなかったが、後者ではTP53変異が低いなど脂肪肝やアルコールが関与する肝癌に類似していた。一方、HBV関連肝癌では、肝細胞癌組織の93%に宿主ゲノムへのHBV遺伝子挿入を認め、その72%は癌関連遺伝子への挿入であった。核酸アナログによるHBV制御下の発癌例ではTERT promoter領域の変異は低頻度で、HBV integrationの発癌への関与が示唆された。一方、HBV感染既往例では8%にHBV遺伝子挿入を認めるのみであったが、そのうち57%は癌関連遺伝子への挿入であった。従って、HBV

既往感染例でも HBV 遺伝子挿入に起因する発癌機序が存在することが示唆された。

これらの知見に基づきヒトゲノムに HBV 遺伝子をノックインした遺伝子改変ヒト iPS 細胞を樹立し、病態解析モデルの基盤を構築した。本系において、HBV ゲノムの integration により細胞分化と増殖に変化が見られることが示唆され、その分子機構を解析した。さらにより生体に近い条件下での解析を可能とするために、肝細胞の形質を保持し長期継代可能な培養条件を探索し、これを可能とする培養法を構築した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sapena Victor, Asahina Yasuhiro, Reig Maria, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/gutjnl-2020-323663	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 該当する
1. 著者名 Tahata Yuki, Hikita Hayato, Asahina Yasuhiro, et al.	4. 巻 56
2. 論文標題 Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 67～77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01733-4	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 Nakagawa Mina, the Ochanomizu Liver Conference Study Group, Nawa Nobutoshi, Takeichi Eiko, Shimizu Taro, Tsuchiya Jun, Sato Ayako, Miyoshi Masato, Kawai-Kitahata Fukiko, Murakawa Miyako, Nitta Sayuri, Itsui Yasuhiro, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Fujiwara Takeo, Watanabe Mamoru, Tanaka Yujiro, Asahina Yasuhiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Mac-2 binding protein glycosylation isomer as a novel predictive biomarker for patient survival after hepatitis C virus eradication by DAAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 990～999
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01715-6	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 Asahina Yasuhiro, Liu Chun Jen, Gane Edward, Itoh Yoshito, Kawada Norifumi, Ueno Yoshiyuki, Youn Jin, Wang Chen Yu, Llewellyn Joe, Matsuda Takuma, Gaggan Anuj, Mo Hongmei, Dvory Sobol Hadas, Crans Gerald, Chuang Wan Long, Chen Pei Jer, Enomoto Nobuyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Twelve weeks of ledipasvir/sofosbuvir all oral regimen for patients with chronic hepatitis C genotype 2 infection: Integrated analysis of three clinical trials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1109～1117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13546	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 該当する

1. 著者名 Kirino Sakura, Tsuchiya Kaoru, Kurosaki Masayuki, Kaneko Shun, Inada Kento, Yamashita Koji, Osawa Leona, Hayakawa Yuka, Sekiguchi Shuhei, Okada Mao, Wang Wan, Higuchi Mayu, Takaura Kenta, Maeyashiki Chiaki, Tamaki Nobuharu, Yasui Yutaka, Nakanishi Hiroyuki, Itakura Jun, Takahashi Yuka, Asahina Yasuhiro, Izumi Namiki	4. 巻 15
2. 論文標題 Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0231828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231828	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 Takehara Tetsuo, Chayama Kazuaki, Kurosaki Masayuki, Yatsushiro Hiroshi, Tanaka Yasuhito, Hiramatsu Naoki, Sakamoto Naoya, Asahina Yasuhiro, Nozaki Akito, Nakano Toshikazu, Hagiwara Yosuke, Shimizu Hiroko, Yoshida Hiroki, Huang Yuhua, Biermer Michael, Vijgen Leen, Hayashi Norio	4. 巻 55
2. 論文標題 JNJ-4178 (adafosbuvir, odalasvir, and simeprevir) in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection with or without compensated cirrhosis: the Phase IIa OMEGA-3 study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 640 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01672-0	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 該当する

1. 著者名 Nitta Sayuri, Takahashi Kazuaki, Kawai Kitahata Fukiko, Tsuchiya Jun, Sato Ayako, Miyoshi Masato, Murakawa Miyako, Itsui Yasuhiro, Nakagawa Mina, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Watanabe Mamoru, Asahina Yasuhiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Time course alterations of virus sequences and immunoglobulin titers in a chronic hepatitis E patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 524 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13480	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 Sato Ayako, Kakinuma Sei, Asahina Yasuhiro, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Vasoactive Intestinal Peptide Derived From Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 235 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1459	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 Takehara T, Chayama K, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tanaka Y, Hiramatsu N, Sakamoto N, Asahina Y, Nozaki A, Nakano T, Hagiwara Y, Shimizu H, Yoshida H, Huang Y, Biermer M, Vijgen L, Hayashi N.	4. 巻 -
2. 論文標題 JNJ-4178 (adafosbuvir, odalasvir, and simeprevir) in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection with or without compensated cirrhosis: The Phase IIa OMEGA-3 study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	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) 10.1007/s00535-020-01672-0	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 該当する

1. 著者名 Wang, Tsuchiya, Kurosaki, Yasui, Inada, Kirino, Yamashita, Sekiguchi, Hayakawa, Osawa, Okada, Higuchi, Takaura, Maeyashiki, Kaneko, Tamaki, Nakanishi, Itakura, Takahashi, Asahina, Enomoto, Izumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Sorafenib-Regorafenib Sequential Therapy in Japanese Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma?Relative Dose Intensity and Post-Regorafenib Therapies in Real World Practice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1517 ~ 1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11101517	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 Kawai Kitahata Fukiko, Asahina Yasuhiro, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis of cholangiolocellular carcinoma with a coexistent hepatocellular carcinoma like area and metachronous hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1466 ~ 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13403	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 Nitta Sayuri, Asahina Yasuhiro, Kato Takanobu, Tsuchiya Jun, Inoue-Shinomiya Emi, Sato Ayako, Tsunoda Tomoyuki, Miyoshi Masato, Kawai-Kitahata Fukiko, Murakawa Miyako, Itsui Yasuhiro, Nakagawa Mina, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Hikita Hayato, Takehara Tetsuo, Watanabe Mamoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of novel NS5A resistance-associated substitutions of hepatitis C virus detected in treatment-experienced patients	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/s41598-019-42114-z	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24件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Murakawa M, Asahina Y, et al.
2. 発表標題 Poor improvement of on-treatment fib-4 index after initiation of nucleos(t)ide analogs is associated with development of hepatocellular carcinoma in both cirrhotic and non-cirrhotic chronic hepatitis b patients.
3. 学会等名 EASL The International Liver Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawai-Kitahata F, Asahina Y, et al.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of cancer-related genes and aav/hepatitis b virus integration into genome on development of hepatocellular carcinoma in patients with prior hepatitis b virus infection.
3. 学会等名 EASL The International Liver Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型肝炎治療のup-to-dateと治療後のマネジメント
3. 学会等名 日本肝臓学会後期教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型肝炎治療ガイドライン
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北畑富貴子, 朝比奈靖浩, 柿沼晴.
2. 発表標題 B型肝炎ウイルスの制御状態による肝細胞癌の癌関連遺伝子とviral integrationの解析
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤綾子, 柿沼晴, 朝比奈靖浩.
2. 発表標題 間葉系細胞由来vasoactive intestinal peptideによる胆管形成の促進機構
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村川美也子, 中川美奈, 朝比奈靖浩.
2. 発表標題 核酸アナログ治療下のB型慢性肝疾患における発癌予測因子の解析
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿沼晴, 角田知之, 朝比奈靖浩.
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた肝線維症における分子標的の探索
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川美奈, 村川美也子, 朝比奈靖浩.
2. 発表標題 新たなフェーズに進んだC型肝炎治療 C型慢性肝疾患SVR後の肝発癌および予後の検討
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川美奈, 朝比奈靖浩, 村川美也子.
2. 発表標題 C型肝炎診療における今後の課題 SVR後の肝発癌、生存予測因子の解析
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川美奈, 村川美也子, 朝比奈靖浩.
2. 発表標題 C型慢性肝疾患SVR後肝発癌予測因子の検討
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asahina Y.
2. 発表標題 Do DAA therapy result in an increased risk of hepatocarcinogenesis?
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asahina Y.
2. 発表標題 Prevention and risk for liver cancer after anti-viral therapy in patients with HBV/HCV.
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asahina Y, Kawai-Kitahata F, et al.
2. 発表標題 Comprehensive analysis of cancer gene mutations and viral integration in hepatocellular carcinoma arising from non-fibrotic liver.
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakawa M, Inoue-Shinomiya E, Asahina Y, et al.
2. 発表標題 The association of serum IFN- 3 levels with liver fibrosis and hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents.
3. 学会等名 The 54th annual meeting of the European association for the study of the liver (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa M, Asahina Y, et al
2. 発表標題 Impact of HCV clearance on HCC development and patient survival: propensity score-matched analysis of an ongoing database of 2,173 CHC patients.
3. 学会等名 The 54th annual meeting of the European association for the study of the liver (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村川美也子, 朝比奈靖浩, 渡辺守.
2. 発表標題 核酸アナログ治療中および非治療のB型慢性肝疾患症例における発癌寄与因子の解析.
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 朝比奈靖浩, 村川 美也子, 中川 美奈.
2. 発表標題 C型肝炎の抗ウイルス療法:DAA治療の最前線と今後の課題 C型肝炎ウイルス排除後の肝発がんに関わるリスク因子と病態の解析.
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 先田信哉, 朝比奈靖浩, 渡辺守.
2. 発表標題 門脈圧亢進症:内視鏡治療、IVR治療、手術療法の到達点と課題 部分的脾動脈塞栓術(PSE)による肝機能改善効果及び血管径からみた解析.
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 中川美奈, 朝比奈靖浩, 村川美也子.
2. 発表標題 ウイルス制御下における肝発癌および長期予後 前向きコホートをを用いたIFNベース治療とIFNフリー治療の比較検討.
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 中川美奈, 朝比奈靖浩, 渡辺守.
2. 発表標題 C型慢性肝疾患SVR後のde novo発癌、再発癌の検討.
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 新田沙由梨, 朝比奈靖浩, 渡辺守.
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス(HCV)のNS5A領域における薬剤耐性関連変異(Resistance associated substitutions:RAS)が抗ウイルス薬効果に与える影響.
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 新田沙由梨, 朝比奈靖浩, 渡辺守.
2. 発表標題 HCV-NS5A領域のP32欠失変異(P32del)とA92K変異がウイルス増殖と抗HCV薬感受性感受性に与える影響.
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 331
3. 書名 臨床薬理学	

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 365
3. 書名 最新ガイドラインに基づく 消化器疾患診療指針2021-22	

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 少年写真新聞社	5. 総ページ数 287
3. 書名 保険総合大百科	

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨牀	5. 総ページ数 371
3. 書名 日本臨牀 別冊 領域別症候群シリーズ (第3版)	

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 278
3. 書名 肝癌診療マニュアル 第4版	

1. 著者名 朝比奈靖浩.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 宇宙堂八木書店	5. 総ページ数 473
3. 書名 臨床検査のガイドライン	

1. 著者名 朝比奈靖浩.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 497
3. 書名 消化器疾患最新の治療2019-2020	

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 331
3. 書名 臨床薬理学	

1. 著者名 朝比奈靖浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 最新医学社	5. 総ページ数 245
3. 書名 ウイルス性肝炎	

〔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・教授 (12602)	
研究分担者	中川 美奈 (Nakagawa Mina) (30401342)	東京医科歯科大学・統合教育機構・准教授 (12602)	

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
---------	---------