

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02896

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイドの開発と肝線維化・発癌病態モデルの創成

研究課題名(英文) Development of human iPS cell-derived hepatocyte organoids as models of liver fibrosis and carcinoma

研究代表者

柿沼 晴 (Kakinuma, Sei)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30372444

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)：本研究計画では、ヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイド<iPS-Hep Organoid>の新規培養法を確立すること、ゲノム編集により標的遺伝子を改変したヒトiPS細胞を用いて、肝細胞癌発癌の一部を再現しうる新たな肝疾患病態解析モデルを構築することを主たる目的として、研究を進めた。種々の条件検討の結果、肝細胞としての形質を保持したまま、6ヶ月以上の培養が可能なiPS-Hep Organoidの作製方法を開発した。また、B型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患に発生する肝細胞癌発癌の一部を再現するヒトiPS細胞を作製して解析し、本細胞にみられる細胞増殖を亢進させる分子機序を明らかにして報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究計画では、これまでは困難であった、ヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイド<iPS-Hep Organoid>の新規培養法を確立することに成功した。これによって、病気の際に肝細胞が受ける様々な刺激により、どのように変化するかを長期間にわたって解析することが可能になった。本研究は、今はまだ根治的な治療法がない、肝硬変の新しい治療法開発に結びつくことが期待される。また肝細胞癌発癌の一部を再現するヒトiPS細胞の研究では、正常な細胞がどのように癌形質を獲得してゆくかを明らかにしつつある。そのメカニズムを知ることで、肝細胞がんに対する新しい分子標的を開発に繋がってゆく可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The objectives of this research grant program were to establish a novel culture method for human iPS cell-derived hepatocyte organoids (iPS-Hep Organoid), and to construct a new liver disease model that can reproduce a part of hepatocellular carcinogenesis using human iPS cells whose target genes were modified by genome editing. As a result of examining a lot of culture conditions, we have developed a new method for generating human iPS-Hep Organoids that can be cultured for more than six months, which maintained characters of hepatic lineages. Next, we established human iPS cell lines that mimic a part of the hepatocellular carcinogenesis that occurs in chronic liver disease caused by the hepatitis B virus infection. The established iPS cells were differentiated into hepatic lineage generated and were analyzed. Such cells exhibited several features of hepatocellular carcinoma, and the precise molecular mechanism underlying was clarified.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝細胞 iPS細胞 オルガノイド 肝細胞癌 再生医療

1. 研究開始当初の背景

本邦では、肝癌を含めた慢性肝疾患によって、年間約 30,000 人以上が死亡し、その死因は終末像としての肝不全が大半を占めている。近年、C 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の飛躍的な進歩により、肝硬変を含めた多くの患者でウイルス排除が可能となった一方で、ウイルスが排除された後にも依然として肝線維化は残存し、特に線維化進展例では肝細胞癌発生率が有意に高いこともこれまでの研究で示されている(Asahina *et al*, *Hepatology*, 2013)。

加えて、本邦では代謝異常性脂肪性肝炎(MASH)の疾病比率が高まっているが、MASH の線維化進行に対する有効な薬物治療の開発は未だ途上である。今後、国民食生活の変化と 10-20 年後におこる高度高齢化社会の成立に比例して、MASH 患者数は欧米並みに増加し 100 万人が罹患するとの推測もある。このような背景より、本邦の肝臓医療において、慢性肝疾患における線維化進展阻止・改善にむけた治療の開発、発癌リスクを評価した上での個別化医療に向けた研究、さらには発癌阻止を目指した発癌機構の詳細な解明の重要性が、これまで以上に、ますます高まるものと予測される。

上記のような研究を進める上で、ヒト iPS 細胞を利用した研究の重要性と利便性が近年高くなっている。ヒト iPS 細胞を利用することで、血液細胞を用いればあらゆる個人からの肝臓構成細胞の樹立が可能であり、様々な遺伝的背景(疾患リスク SNP など)を有するヒト細胞株が入手可能であること、細胞株としての品質管理の方法が標準化されつつあること、株化できるため、Crispr/Cas9 系を用いたゲノム編集技術を利用した「肝疾患の病態を再現しうるモデル」の構築が可能であること、などが大きな利点となり、病態解明研究に優位性を発揮しうる。ヒト iPS 細胞の肝臓系譜への分化・誘導技術は、発生過程を再現する形で構築され始め、肝細胞と類似の形質を再現できること、肝細胞・胆管細胞の 2 方向性分化が可能で増殖性が高い肝前駆細胞レベルで株化することが可能であることが共同研究者らと我々により報告されている(Yanagida & Kamiya *et al*, *PLoS One*, 2013)が、初代培養肝細胞の成熟化レベルまで標準的に分化誘導する技術は、完全には確立されていない。そして、肝細胞のみを利用する培養系では、病態を再現・解析するには一定の限界があり、やはり他の肝臓構成細胞、すなわち胆管細胞・肝星細胞・内皮細胞との共培養系で評価できることが望ましい。

研究代表者は、マウス肝前駆細胞の増殖・分化を制御する分子機構の解析、線維化形成機構の解明を中心として研究を進め、転写因子 Sall4、Prox1 または液性因子 Wnt5a、MMP-14、BMP-4 などがこれを調節すること、さらには間葉系細胞が産生する Vasoactive intestinal peptide が胆管形成を促進すること(Sato & Kakinuma *et al*, *Hepatol Commun*, 2020)を示してきた。そしてこれらを基盤としてヒト iPS 細胞培養系を用いた肝疾患病態モデルの作成を進めてきた。すなわち、ヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞を用いた新規の B 型肝炎ウイルス感染培養系を構築し、肝癌細胞株と比べて生体に近い状態で自然免疫応答と抗ウイルス薬反応が解析できることを報告した(Kaneko & Kakinuma *et al*, *Sci Rep*, 2016)。さらに、遺伝的難治性疾患である先天性肝線維症の病態モデルを、ゲノム編集によって遺伝子異常を再現したヒト iPS 由来胆管細胞を作成し、IL-8 と CTGF が胆管細胞から自律的に過剰に産生されることが本症の病態形成に重要であることを示し、これが患者検体でも実際にみられることを示し、報告した(Tsunoda & Kakinuma *et al*, *J Hepatol*, 2019: 2019 年日本肝臓学会大会・会長賞受賞)。そして、肝線維化の主たる役割を担う肝星細胞に類似した性質をもつヒト iPS 由来肝星細胞様細胞(iPS-derived hepatic stellate cells, iPS-HSC)を誘導することに成功し、これが肝前駆細胞の成熟化を促進することを示した(Miyoshi & Kakinuma *et al*, *Sci Rep*, 2019)。

これらの研究基盤に基づき、本研究計画では、第一に生体により近いヒト iPS 細胞由来「肝細胞オルガノイド」を新規構築することを目指し、次に、この新たに立ち上げた培養解析系を用いて肝線維化・肝発癌の病態モデル研究を行うことで、肝線維化・発癌機構に関する新規の知見が得られる可能性があると考えた。申請者らはヒト iPS 細胞を用いたゲノム編集技術を利用した遺伝子改変・遺伝子強制発現に精通しており、病態解明研究において既に前記の実績がある申請者らの優位性を発揮し得ると考えた。

2. 研究の目的

このような背景、及び我々が独自に確立してきた学術・技術基盤に基づいて、研究代表者らは、今回申請する研究計画において、以下の目的を設定した。

(1) ヒト iPS 細胞由来肝細胞由来オルガノイド<iPS-derived Hepatocyte Organoid: iPS-Hep Organoid>の新規培養法を確立する。(2)ゲノム編集により標的遺伝子(Myeloid/Lymphoid Or Mixed-Lineage Leukemia 4, MLL4)を改変したヒト iPS 細胞を用いて、発癌病態の一部を再現しうる新たな肝疾患病態解析モデルを構築する。さらにこれらを基盤に、(3)これまでに独自の培養系によって樹立に成功しているヒト iPS 細胞由来星細胞様細胞(iPS-HSC)・ヒト iPS 細胞由来内皮細胞と iPS-Hep Organoid との新規共培養系を確立することにより、肝組織を一部模倣しうるモデル培養体<iPS-derived Small Liver>を作出する。本研究を通じて、新たな抗肝線維化療法、発癌抑制治療の開発への治療標的分子の同定に向けた学術・技術的な基盤形成への貢献、及びヒト iPS 細胞の新たな研究応用性開発への貢献が可能と考えた。

3. 研究の方法

1) ヒトiPS-Hep Organoid培養系の新規構築

本研究では最初に、ヒトiPS-Hepオルガノイドの新規培養法を確立する。申請グループによるこれまでの研究実績では、iPS-Hepの作成は既報通りに可能であるが、iPS-HepはAFPの発現レベルも高く、代謝酵素の発現が弱いなど、その未熟性が常に問題となる。その点を克服すべく、近年ヒト胎児肝臓から初代肝細胞オルガノイドを樹立可能であると報告されたが(*Cell*, 2018)、汎用化には至っておらず、ヒト成体肝細胞・ヒト肝癌組織から、肝細胞形質を保持しつつ長期継代が可能なオルガノイドを樹立する技術は、未完成と言わざるを得ない。

そこで我々は、独自の培養技術改良を行い、長期間の継代培養が可能なiPS-Hep Organoid培養系の樹立を進める。Preliminary dataとして、40種類以上の培養条件比較検討の結果、我々は既に、2ヶ月以上の継代維持培養が可能なiPS-Hep Organoid培養系の樹立に成功していた。既報でも胆管細胞形質が強いオルガノイドは基本的にCysticな形態を呈しているが、我々の条件下で培養すると、Cystic Organoidは稀で、球状(Round)あるいは桑実型(Grape-like)の形態を呈する。形態が示唆する通り、このオルガノイドは肝細胞形質が強い一方で、増殖関連分子の発現もあり、そして胆管細胞系譜マーカーは発現レベルが低い、特性を呈していた。この中でもGrape-like Organoidは、特にアルブミンの発現レベルが高く、通常のiPS-Hepの10倍以上のレベルで維持培養することが可能で、かつ、TATなどの肝芽細胞から成熟化する過程で高発現する代謝酵素も安定的に高発現していた。まず、このGrape-like iPS-Hep Organoidを安定的に4ヶ月以上の長期維持培養ができる条件を確立する。培養系が確立し得た時点で、RNA sequence、microarray、その他の蛋白レベルの形質確認を行い、肝細胞形質が維持されたまま長期維持培養できているか否かを検証した。

2) MLL4領域編集iPS細胞/iPS-Hep Organoidの樹立と解析

次に、健常者由来の正常ヒトiPS細胞を用いて、肝細胞癌で変異がみられるゲノムをCrispr/ Cas9法によって編集し、ヒトiPS細胞ゲノムにおいて再現する研究を行う。申請グループが所属する東京医科歯科大学附属病院における肝細胞癌患者から得たヒト肝癌検体を用いて、次世代シーケンサーにより250例以上の肝細胞癌遺伝子変異について独自のデータベースを構築している(Kawai-Kitahata *et al.* 2016、他)。

その結果では、肝細胞癌の一部症例でMLL4 (Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia 4)領域に変異があること、MLL4領域にHBV integrationがあると相互排他的にMLL4変異はないこと、HBV integrationの比率は、非癌部では特定の傾向がないのに対して、TERT領域、MLL4領域などに集積して多いことが示されていた。

我々はMLL4の肝発癌における遺伝子機能が解明されていないことに着目し、自験例の癌ゲノム配列情報に基づいてMLL4の機能を推測すると、当該領域へのHBV integrationの存在により、MLL4の機能欠損がみられる可能性が高いと考えた。そこで本研究では、MLL4の機能が完全欠損するiPS細胞、肝細胞癌自験例症例に見られるMLL4領域へのHBV integrationがあるゲノムをknock inによって再現したiPS細胞の双方を、健常者由来iPS細胞に対するゲノム編集によって樹立する。既に、MLL4完全欠損iPS細胞の樹立には成功しており、今後さらにMLL4領域へHBV integrationを導入した iPS細胞の樹立を進めた。HBV integration再現iPS細胞の樹立には、6000 bp程度のカセットを用意して、それによるknock in が必要になると考えられ、技術的な障壁もあるが、後述の研究協力者らの技術的な支援を受けながら、進捗を図ることで作出可能と考えた。

作成したiPS細胞を肝細胞系譜へ誘導し、iPS-HPCあるいはiPS-Hepとして、さらに前述で構築するiPS-Hep Organoidとしての形質を比較検討し、癌発生プロセスの一部を再現できるか解析する。形質に変化が見られた場合は、transcriptome解析、proteome解析、メチル化解析を含むマルチオミックス解析での網羅的な解析を行うことで研究の展開を図る。網羅的な解析を行うことによって、MLL4によって制御されるシグナル、分子を探索し解析の幅を拡げて検討した。

3) 臨床データベースを用いた検証解析

申請グループでは、前述の如く、所属する東京医科歯科大学附属病院における肝細胞癌患者から得たヒト肝癌検体を用いた肝細胞癌の遺伝子変異について、独自のデータベースを構築していた。同様に慢性肝疾患患者の臨床情報についても prospective database を構築し、利用可能な状態になっていた。上記の探索による標的分子が、肝生検組織・患者血清でも同じ発現動態を呈するかを検証した。

4) iPS-derived Small Liver の作出

前述の iPS-Hep Organoid を始めとした肝細胞系譜細胞、我々が独自に樹立した iPS-HSCs、そして iPS 由来胆管細胞、血管内皮細胞など、肝臓を構成する複数細胞種を利用した 3D オルガノイド培養系の構築を行う。我々は消化管オルガノイド作成技術、「Liver Bud」の作成技術を応用し、iPS-Hep Organoid 作成で得られた培養条件を基盤として、生体内の肝微小環境を模した iPS 細胞由来肝オルガノイドの樹立を試みた。具体的には、iPS-Hep Organoid と iPS-HSC の 2 者による共培養オルガノイド作成を試みた。

4. 研究成果

1) ヒト iPS-Hep Organoid 培養系の新規構築

最初にヒト iPS-Hep Organoid の新規培養法確立を確立すべく、各種の条件検討を行った。40種類以上の培養条件比較検討の結果、至適条件を決定しつつ、さらなる条件の最適化を遂行したところ、6ヶ月以上の維持培養が可能な培養系の樹立に成功した。本培養系で長期培養を行うと、最初は肝幹細胞や胆管細胞の形質を一部残した細胞がある程度残存するが、継代培養を重ねることで、培養に存在する細胞が Grape-like Organoid 主体となり、肝細胞系譜を呈しており、一部が増殖性を有する集団に選択されていった。当該の Grape-like Organoid では、高いアルブミン発現量、産生量を確認でき、微細構造としてもミトコンドリアが豊富で tight junction をもつ上皮系の細胞で構成されており、細胆管に類似した構造物も認められた(第25回日本肝臓学会大会、第58回日本肝臓学会総会、第59回日本肝臓学会総会、第29回肝細胞研究会、JDDW2023などで発表)。当該研究の結果に関しては、技術の新規性を鑑み、特許出願中(特願2023-089697、発明者 朝比奈靖浩、柿沼 晴、他)である。本研究成果に基づいて、以下の研究に関しても進捗させた。

2) MLL4 領域編集 iPS 細胞/iPS-Hep Organoid の樹立と解析

ついで、ゲノム編集により標的遺伝子を改変したヒト iPS 細胞を用いて、発癌病態の一部を再現しうる新たな肝疾患病態解析モデルを構築した。標的領域へ HBV ゲノムを knock in することによって新規のヒト iPS 細胞株を樹立、肝細胞系譜に誘導して、前駆細胞レベルでの増殖能を比較検討した。標的領域としては前述のように、MLL4 領域を用いた。

HBV ゲノムを knock in すると、その遺伝子座は当該蛋白の産生ができなくなる。また、過剰か異常な蛋白が発現することによって、Dominant-negative type の機能異常となってしまうこともある。そこで、それらの可能性を検証するために、ホモ欠損のノックアウト、ヘテロ欠損のコントロール、HBV knock in の融合型遺伝子、そして健全型の 4 種類のヒト iPS 細胞を同じ細胞株から樹立した。

その細胞株も、そのまま肝細胞系譜へ誘導することが可能であり、また、iPS 細胞の未分化状態では特に遺伝子型による差は認めなかった。肝細胞系譜に誘導し、かつ、増殖性を確認するために肝前駆細胞株(iPS-HPC)へ分化誘導して樹立した。その結果、MLL4 のホモ欠損のノックアウトでは、細胞増殖性が有意に低下したのに対して、HBV knock in の融合型遺伝子型の iPS-HPC はコントロール株と比較して有意に増殖性が高くなっていた。同時にこの細胞株では細胞周期関連遺伝子群の発現が高く変化し、肝発癌病態の一部が再現されていた(第28回肝細胞研究会、第29回肝細胞研究会、第108回日本消化器病学会、第26回日本肝臓学会大会などで発表)。研究結果は高く評価され第28回肝細胞研究会、第29回肝細胞研究会にて、研究グループが指導する筆頭演者が優秀演題賞を2年連続で受賞した。同時に、この結果をさらに展開すべく、網羅的な分子生物学的な解析を進めた。

3) 臨床データベースを用いた検証解析

臨床データ解析に関しても新たな視点からのメタ解析を含め、新たな解析を進めて報告を行った(Gut, 2022, J Gastroenterology, 2023など)。C型慢性肝疾患におけるSVR時の血清M2BPGi値は、患者の生存を予測する潜在的な因子であり、ウイルス駆除後に、HCVに関連するがんやHCVに関連しないがん、心血管疾患によって死亡リスクが高い人を検出するバイオマーカーの候補であることを示した。

次に、肝細胞癌における化学療法に関しては、副反応として自己免疫性機序の関連する肝障害が

あるが、抗CTLA-4抗体を利用した治療プロトコルの患者では、有意にその頻度が高いことが示された。一方で、グレード1のASTもしくはALTの上昇の既往がある患者でも、適切な経過観察と肝障害のコントロールにより、予後を改善できていることが示された（Hep Res, 2023）。さらに、CRPの重要性に着目した。血清CRP値は、肝細胞癌に対してATZ + BEV治療を受けた患者における重要なバイオマーカーであることが示された。CRP値の上昇は、癌の進行がより早くなる傾向があることが示され、ATZ + BEV療法に対する潜在的な抵抗性を示す可能性があることも示された。

4) Human iPS-derived Small Liverの作出

ヒトiPS-Hep Organoidを始めとした肝細胞系譜細胞と我々が独自に樹立したiPS-HSCsを利用した3Dオルガノイド培養系の構築を行った。培養条件を調整することによって、肝細胞を星細胞が取りかこむ構造のオルガノイドの作出に成功しつつあった。本研究は、次の研究課題にも引き継いで、さらに研究を発展させる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sapena Victor, Enea Marco, Torres Ferran, Celsa Ciro, Rios Jose, Rizzo Giacomo Emanuele Maria, Mina Nakagawa, Yasuhiro Asahina, et al.	4. 巻 71
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 593 ~ 604
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 Tahata Yuki, Hikita Hayato, Mochida Satoshi, Enomoto Nobuyuki, Kawada Norifumi, Kurosaki Masayuki, Ido Akio, Yasuhiro Asahina, et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Liver-related events after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 120 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01845-5	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 Takahashi Junichi, Mizutani Tomohiro, Kakinuma Sei, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Suspension culture in a rotating bioreactor for efficient generation of human intestinal organoids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100337 ~ 100337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2022.100337	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, Asahina Yasuhiro, Kakinuma Sei, Okamoto Ryuichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Impact of eradication of hepatitis C virus on liver-related and -unrelated diseases: morbidity and mortality of chronic hepatitis C after SVR	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 299 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01940-1	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 Kaneko Shun, Asahina Yasuhiro, Nakagawa Mina, Kakinuma Sei, Okamoto Ryuichi, et al.	4. 巻 53
2. 論文標題 Factors associated with liver injury and prognosis in advanced cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 450 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13878	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, Asahina Yasuhiro, Kakinuma Sei, Okamoto Ryuichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Correction: Impact of eradication of hepatitis C virus on liver-related and -unrelated diseases: morbidity and mortality of chronic hepatitis C after SVR	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 311 ~ 312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01961-4	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 Kaneko Shun, Asahina Yasuhiro, Murakawa Miyako, Kakinuma Sei, Nakagawa Mina, Okamoto Ryuichi, et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 Analysis of prognosis and background liver disease in non-advanced hepatocellular carcinoma in two decades	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0297882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0297882	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 土屋淳, 柿沼晴, 朝比奈靖浩
2. 発表標題 B型肝炎ウイルスゲノムのMLL4領域へのintegrationによる発癌プロセスの解析
3. 学会等名 JDDW2023/第27回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志水 太郎、三好 正人、土屋 淳、山田 華穂、朝比奈 靖浩、岡本 隆一、柿沼 晴、他
2. 発表標題 肝疾患研究への応用に向けたヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイド培養系の確立
3. 学会等名 第30回肝細胞研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sei Kakinuma, Keiya Watakabe, Masato Miyoshi, Mina Nakagawa, Yasuhiro Asahina
2. 発表標題 Functional analysis of TNFAIP3 in murine hepatic stellate cells
3. 学会等名 The 3rd JSH International Liver Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志水 太郎、三好 正人、柿沼 晴
2. 発表標題 肝疾患モデルへの応用に向けたヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイド培養系の確立
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柿沼 晴、朝比奈 靖浩
2. 発表標題 ヒトiPS細胞疾患モデルを利用した先天性肝線維症の治療標的の探索
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土屋 淳、柿沼 晴、朝比奈 靖浩
2. 発表標題 ヒトiPS由来細胞を利用したB型肝炎ウイルスゲノム挿入による発癌プロセスの解析
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志水 太郎、三好 正人、柿沼 晴、土屋 淳、持田 知洋、渡壁 慶也、北畑 富貴子、新田 沙由梨、村川 美也子、井津井 康浩、東 正新、中川 美奈、朝比奈 靖浩、岡本 隆一
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイドの樹立と疾患モデルへの応用.
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新田 沙由梨、柿沼 晴、持田 知洋、渡壁 慶也、志水 太郎、土屋 淳、三好 正人、北畑 富貴子、村川 美也子、井津井 康浩、中川 美奈、東 正新、朝比奈 靖浩
2. 発表標題 TERT領域へのHBVゲノム挿入が癌形質獲得に与える影響
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柿沼 晴、三好正人、朝比奈靖浩
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝構成細胞を用いた細胞間相互作用の解析
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志水太郎、三好正人、朝比奈靖浩、岡本隆一、柿沼 晴
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイド培養系の確立と形質解析
3. 学会等名 第29回肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋 淳、三好正人、朝比奈靖浩、岡本隆一、柿沼 晴
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を利用したMLL4領域へのB型肝炎ウイルスゲノム挿入による肝発癌メカニズムの解析
3. 学会等名 第29回肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋 淳、柿沼 晴、朝比奈 靖浩
2. 発表標題 B型肝炎ウイルスのMLL4領域へのintegrationによる発癌メカニズムの解析
3. 学会等名 JDDW2022/第26回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柿沼 晴、渡壁慶也、三好正人、中川美奈、朝比奈靖浩
2. 発表標題 TNF 関連シグナルを介した肝星細胞の活性化調節機構の解析
3. 学会等名 第36回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋 淳、柿沼 晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を利用したHBV関連肝細胞癌におけるMLL4の機能的意義の解析
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿沼 晴
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた疾患モデル研究による先天性肝線維症の病態解明
3. 学会等名 第48回日本小児栄養消化器肝臓学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋 淳、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利用した肝細胞癌発生におけるMLL4の機能解析
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志水太郎、柿沼 晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 疾患モデルの応用を目指したヒトiPS細胞を利用した肝細胞オルガノイドの樹立
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三好正人、柿沼 晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 新規ヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイド系の構築と肝疾患研究
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋 淳、三好正人、紙谷聡英、志水太郎、新田沙由梨、北畑富貴子、渡壁慶也、持田知洋、村川美也子、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、朝比奈靖浩、岡本隆一、柿沼 晴
2. 発表標題 ヒトiPS細胞培養系を利用したB型肝炎ウイルスゲノム組み込みによる発癌プロセスの解析
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿沼 晴
2. 発表標題 肝炎診療の進化から肝疾患研究の進歩へ
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mina Nakagawa, Sei Kakinuma, Yasuhiro Asahina, et al.
2. 発表標題 Factors associated with HCC development and patients' survival in patients with an SVR.
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ヒト肝細胞オルガノイド作成法	発明者 朝比奈靖浩、柿沼 晴、三好正人、志水 太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、申請中	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	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	岡本 隆一 (Okamoto Ryuichi) (50451935)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

	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 協力者	三好 正人 (Miyoshi Masato) (20844385)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (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
---------	---------