

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06269

研究課題名(和文)2本鎖DNAを使用せず高度の安全性を保证する遺伝子治療の開発

研究課題名(英文)Establishment of highly safe gene therapy without usage of double stranded DNA

研究代表者

茶山 一彰(Chayama, Kazuaki)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：00211376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子治療は遺伝性疾患、癌、ウイルス感染症など多くの疾患に利用できる。遺伝性疾患の多くを占める劣性遺伝では遺伝子の一カ所を正常化することにより細胞としての機能を回復するものが多い。これを行う遺伝子治療は望ましい治療ではあるが遺伝子の修復を容易に行える手法が無く、その実施は困難であると見なされてきた。最近開発されたCRISPR/cas9システムを使用すれば遺伝子の正常化が可能であり、遺伝子治療の画期的な進展が期待される。しかし、これまでの方法では不必要な遺伝子改変が起こってしまうリスクを伴っていた。リスクのない遺伝子治療の基礎を研究してcas9を正常肝細胞に導入することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は遺伝子治療を安全性に行うという肝炎からの改良を模索したものである。dsDNAを生体に導入することなく、しかもCas9の長期的な非特異切断も防いでいる点で従来の遺伝子治療とは異なっており、Cas9を用いた遺伝子治療の応用を遺伝病のみならず癌やウイルス感染症、代謝性疾患など多方面に大きく広げるものとなる。遺伝子治療のもう一つの重要な要因にdeliveryがある。本研究ではそれらのいずれかを応用することを視野に入れつつ、自己の細胞から産生されるexcreted vesicle(EV)をdeliveryに用いることを考案した。

研究成果の概要(英文)：Gene therapy can be used for many diseases such as hereditary diseases, cancer and viral infections. Many recessive diseases, which account for a large number of inherited diseases, restore the cell function by normalizing one site of the gene. Although gene therapy is a desirable therapy, it has been regarded as difficult to implement because there is no easy method for gene repair. Genes can be normalized by using the recently developed CRISPR / cas9 system, which is expected to make a breakthrough in gene therapy. However, the conventional methods have a risk of causing unnecessary gene modification. In this study, we attempted to perform a safe gene therapy. To perform this we established a method to express cas9 protein in normal hepatocytes.

研究分野：肝臓病学

キーワード：genome editing exosome dsDNA cancer therapy

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝子治療のターゲットは遺伝性疾患、癌、ウイルス感染症など多岐にわたる。遺伝性疾患の多くを占める劣性遺伝の形式を取るものでは 1 遺伝子の改変(正常化)により細胞としての機能を回復するものが多く存在する。遺伝子治療は望ましい治療ではあるが、これまで遺伝子の改変が容易に行える手法が無かったことから、その実施は困難であると見なされてきた。最近開発された CRISPR/cas9 システムを使用すれば遺伝子の knock in が可能であり、遺伝子治療の画期的な進展が期待される。しかし、2 本鎖 DNA の宿主遺伝子への挿入は不必要な遺伝子の挿入による不必要な遺伝子改変が起こってしまうリスクを伴う。

2. 研究の目的

遺伝性疾患の多くを占める劣性遺伝の形式を取るものでは、1 遺伝子の改変(正常化)により細胞としての機能を回復するものが多く存在する。これらの疾患に対しては、対症療法的な治療は行われているものの、患者は一生治療を継続しなければならず、QOL の低下は甚だしく、副作用による問題に苦しむ症例もある。また、一生の治療となることから、医療経済的負担も問題となる。遺伝子治療は望ましい治療ではあるが、これまで遺伝子の改変が容易に行える手法が無かったことから、その実施は極めて困難であると見なされてきた。一方、癌では遺伝子の変化は多彩であるが、重要な標的遺伝子の一つを変化させることにより、癌の増殖性を大きく変化させることができる。さらにウイルス感染症では変異が起きにくい部位を標的にすることで高い抗ウイルス効果を得られる可能性がある。このように、安全な遺伝子治療の方法を開発すればその応用分野は極めて広い。我々は以前から uPA/scid mouse にヒト肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウスを使用して研究を行ってきた。本研究では遺伝子治療における安全性を重視し、2 本鎖 DNA を体内に供給することなくヒト遺伝子の点突然変異を改変する方法を開発し、さらにそれを癌、ウイルス感染症に応用する方法を開発することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

遺伝子治療の重要な要素は導入する核酸と delivery の方法の 2 つである。申請者は導入する核酸を Cas9 mRNA, guide RNA, oligo DNA として oligo DNA mediated homologous recombination による遺伝子修復のシステムを構築し、2 本鎖 DNA を用いないことを考案した。

最近開発された CRISPR/Cas9 システムは細胞生物学において画期的な変革をもたらした。Cas9 を標的臓器で発現させれば病的遺伝子の破壊、正常な遺伝子の導入も可能である。我々は OTC 遺伝子に micro-homology mediated end joining (MMEJ) を利用して copGFP 遺伝子を挿入する lentivirus vector とウイルス粒子を作製し、感染、切断活性を確認している。しかし、このシステムを治療に応用するには問題がある。それは、長期間このシステムを作動させると意図しない位置での切断、遺伝子の改変が起こる可能性があることである。この危険性を回避するために、申請者は 2 本鎖 DNA を用いずに Cas9 mRNA を導入することによる安全性の高い遺伝子治療を発想した。このシステムを使用すれば、Cas9 は細胞内から消失し、不必要な切断や DNA の挿入は起こらなくなるため、遺伝性疾患に対する極めて安全性の高い画期的な治療となる。また、Cas9 の高い切断活性により、修飾を受けた遺伝子が再切断され、新たな indel による遺伝子異常を生じる可能性も考えられた。このため、oligo DNA mediated homologous repair による遺伝子修復をもたらす oligo DNA には Cas9 による再切断を防ぐような変異を導入することを考案していたが、最近この方法が妥当であることが報告された(Paquet D et al. Efficient introduction of specific homozygous and heterozygous mutations using CRISPR/Cas9. Nature. 2016 May 5;533(7601):125-9)。

遺伝子治療のもう一つの重要な要因に delivery がある。Cas9 mRNA を用いた遺伝子治療を安全に行うには Cas9 mRNA あるいは Cas9 蛋白と guide RNA および donor oligo DNA を治療しようとする臓器に供給する必要がある。安全に RNA や蛋白を標的臓器に供給するシステムは多数考案されている。本研究ではそれらのいずれかを応用することを視野に入れつつ、自己の細胞から産生される excreted vesicle(EV)を delivery に用いることを考案した。

Exosome をはじめとする EV はその表面に存在する tetraspanin や integrin 等の分子を介して特定の標的臓器に到達し、生物学的活性を発揮することが知られている(Théry C et al. Indirect activation of naïve CD4⁺ T cells by dendritic cell-derived exosomes. Nat Immunol 2002;3:1156-62.)。本申請における delivery system の例として、申請者は腸管上皮から産生される EV を使用して肝細胞に Cas9, guide RNA, oligo DNA を供給することとした。

4. 研究成果

(1)初代培養肝細胞における cas9 の発現の方法の比較

遺伝子改変を行うためにはまず正常肝細胞で cas9 を発現させる必要がある。我々が使用しているヒト肝細胞キメラマウスから灌流により得た初代培養肝細胞に cas9 を発現させることを試みた (図 1)。 Plasmid の transfection (図 1、左)、mRNA の transfection (図 1、中央)、および cas9 を発現する lentivirus (図 1、右) による cas9 の発現を比較すると、mRNA の導入では殆ど発現が確認されず、plasmid 導入による発現では 48 時間後には良好な発現が確認されたが、6 日目には原博した。一方 lentivirus による発現では 6 日後にも良好な発現が確認された。

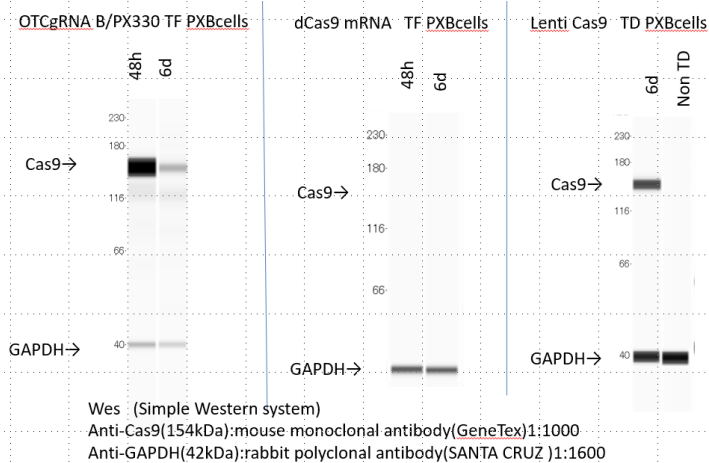


図1、初代培養肝細胞における遺伝子導入法別のcas9の発現

(2)cas9 発現 lentivirus 感染による長期間の持続発現

実際の成熟肝細胞内でのゲノム編集が肝細胞が分裂増殖しているときに起きることを考えると、cas9 はマウス内で肝細胞の分裂増殖が活発に起きる時期に発現している必要がある。このため、さらに感染後 12 日目の細胞を用いて cas9 の発現の解析を行った。図 2 に示すように lentivirus による cas9 の発現は 12 日まで明確に認められた。ただし、このときは細胞の状態が余り良くなかった(初代培養肝細胞培養の限界近い培養期間)ため、cas9 の band の下の extra band が増加していた。いずれにせよ、cas9 は 12 日目でも発現していることは確認することが出来た。

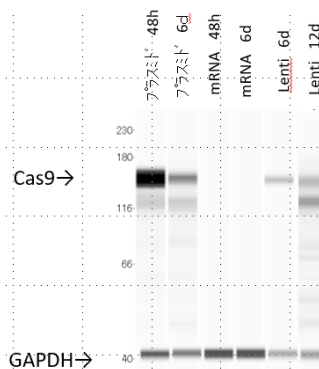


図2、初代培養肝細胞におけるcas9の長期発現の検討

(3)cas9 発現細胞のマウスへの移植

Plasmid および lentivirus で cas9 を発現させた初代培養肝細胞を uPA/scid mouse に移植し、9 週後に sacrifice して初代培養肝細胞を作製し、その細胞内での cas9 の発現と blasticidin 耐性に関する検討を行った。

Plasmid および lentivirus で cas9 を発現させた初代培養肝細胞それぞれおよそ 10^5 を生後 5 週目のマウス各 1 頭に経脾的に投与した。マウスの生育は特に問題なく、アルブミンも上昇しヒト肝細胞の生着は良好であることが確認された。9 週目に sacrifice し、肝臓を collagenase で灌流、初代培養肝細胞とした。生着した肝細胞から蛋白を抽出し Western Blot により cas9 の発現を解析した。図 3 に示すように plasmid を transfection

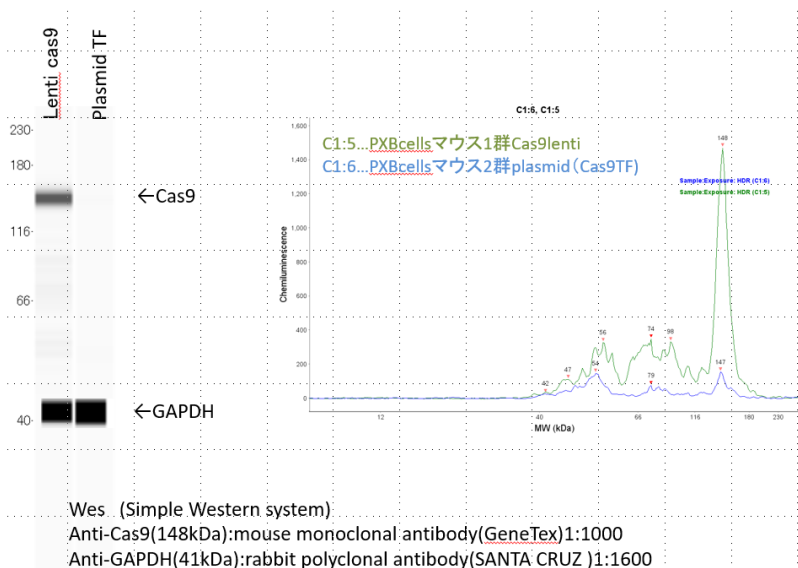


図3、cas9導入初代培養肝細胞移植マウス肝臓から得られた肝細胞のcas9発現



Wes (Simple Western system)
 Anti-Cas9(148kDa):mouse monoclonal antibody(GeneTex)1:1000
 Anti-GAPDH(41kDa):rabbit polyclonal antibody(SANTA CRUZ)1:1600

図4. cas9導入マウス肝臓から得られた肝細胞のBlasticidin処理による細胞の選択

発現細胞の選択を行った。最終的に得られた初代培養肝細胞は灌流で得られた細胞の 1/10 程度であった。灌流から初代培養肝細胞の作製過程でのロスも勘案し、lentivirus の感染による cas9 の導入効率は 10%は上回ることが想定された。この結果は成熟肝細胞における遺伝子編集の可能性を示唆する重要な所見であると考えられた。図 4 に示すように、抗生物質処理後には cas9 発現細胞が濃縮されていることが示された。以上の成果を元に、今後 single strand DNA、guide RNA の導入を試みてゆく。なお、delivery の方法をしての exosome はヒトの腸管手術例からの作製を倫理委員会の承認を得て試みている。

した細胞からは cas9 はわずかにしか観察されなかった。しかし、lentivirus の感染により cas9 を発現させた肝細胞では cas9 の明瞭な発現が認められた。

(4) cas9 発現細胞の抗生物質による濃縮と選択された細胞の解析

上記のようにして作製された初代培養肝細胞に対して、あらかじめ設定した肝細胞を死滅させない最大量の blastocidin を培養上清に添加し、cas9

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hamdane N, Juhling F, Crouchet E, El Saghire H, Thumann C, Oudot MA, Bandiera S, Saviano A, Ponsolles C, Roca Suarez AA, Li S, Fujiwara N, Ono A, Davidson I, Bardeesy N, Schmidl C, Bock C, Schuster C, Lupberger J, Habersetzer F, Doffoel M, Piardi T, Sommacale D, Chayama K, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	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) 10.1053/j.gastro.2019.02.038.	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 Wardell CP, Fujita M, Yamada T, Simbolo M, Fassan M, Karlic R, Polak P, Kim J, Hatanaka Y, Maejima K, Lawlor RT, Nakanishi Y, Mitsuhashi T, Fujimoto A, Furuta M, Ruzzenente A, Conci S, Oosawa A, Sasaki-Oku A, Nakano K, Tanaka H, Yamamoto Y, Yamaue H, Chayama K, et al.	4. 巻 68
2. 論文標題 Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 959-969.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2018.01.009.	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 Van Renne N, Roca Suarez AA, Duong FHT, Gondeau C, Calabrese D, Fontaine N, Ababsa A, Bandiera S, Croonenborghs T, Pochet N, De Blasi V, Pessaux P, Piardi T, Sommacale D, Ono A, Chayama K, Fujita M, Nakagawa H, Hoshida Y, Zeisel MB, Heim MH, Baumert TF, Lupberger J.	4. 巻 67
2. 論文標題 miR-135a-5p-mediated downregulation of protein tyrosine phosphatase receptor delta is a candidate driver of HCV-associated hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut.	6. 最初と最後の頁 953-962.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2016-312270.	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 Xue R, Chen L, Zhang C, Fujita M, Li R, Yan SM, Ong CK, Liao X, Gao Q, Sasagawa S, Li Y, Wang J, Guo H, Huang QT, Zhong Q, Tan J, Qi L, Gong W, Hong Z, Li M, Chayama K, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Genomic and Transcriptomic Profiling of Combined Hepatocellular and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Reveals Distinct Molecular Subtypes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Cell.	6. 最初と最後の頁 932-947.e8.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2019.04.007.	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 Lupberger J, Croonenborghs T, Roca Suarez AA, Van Renne N, Juhling F, Oudot MA, Virzi A, Bandiera S, Jamey C, Meszaros G, Brumar D, Mukherji A, Durand SC, Heydmann L, Verrier ER, El Saghire H, Hamdane N, Bartenschlager R, Fereshetian S, Ramberger E, Chayama K, et al.	4. 巻 157
2. 論文標題 Combined Analysis of Metabolomes, Proteomes, and Transcriptomes of Hepatitis C Virus-Infected Cells and Liver to Identify Pathways Associated With Disease Development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology.	6. 最初と最後の頁 537-551.e9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2019.04.003.	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 Furuta M, Ueno M, Fujimoto A, Hayami S, Yasukawa S, Kojima F, Arihiro K, Kawakami Y, Wardell CP, Shiraishi Y, Tanaka H, Nakano K, Maejima K, Sasaki-Oku A, Tokunaga N, Boroevich KA, Abe T, Aikata H, Ohdan H, Gotoh K, Kubo M, Tsunoda T, Miyano S, Chayama K, Yamaue H, Nakagawa H.	4. 巻 66
2. 論文標題 Whole genome sequencing discriminates hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis from multi-centric tumors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 363-373.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2016.09.021.	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 Juhling F, Hamdane N, Crouchet E, Li S, El Saghire H, Mukherji A, Fujiwara N, Oudot MA, Thumann C, Saviano A, Roca Suarez AA, Goto K, Masia R, Sojoodi M, Arora G, Aikata H, Ono A, Tabrizian P, Schwartz M, Chayama K, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Targeting clinical epigenetic reprogramming for chemoprevention of metabolic and viral hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut.	6. 最初と最後の頁 318918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2019-318918.	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 Boot A, Huang MN, Ng AWT, Ho SC, Lim JQ, Kawakami Y, Chayama K, Teh BT, Nakagawa H, Rozen SG.	4. 巻 28
2. 論文標題 In-depth characterization of the cisplatin mutational signature in human cell lines and in esophageal and liver tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genome Res.	6. 最初と最後の頁 654-665.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.230219.117.	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 Fujita M, Yamaguchi R, Hasegawa T, Shimada S, Arihiro K, Hayashi S, Maejima K, Nakano K, Fujimoto A, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Tanaka H, Miyano S, Yamaue H, Chayama K, Kakimi K, Tanaka S, Imoto S, Nakagawa H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of primary liver cancer with immunosuppression mechanisms and correlation with genomic alterations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102659.	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 Nakamura K, Urabe Y, Kagemoto K, Yuge R, Hayashi R, Ono A, Hayes CN, Oka S, Ito M, Nishisaka T, Tanabe K, Arihiro K, Ohdan H, Tanaka S, Chayama K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Genomic Characterization of Non-Invasive Differentiated-Type Gastric Cancer in the Japanese Population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E510.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020510.	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 Yen CJ, Yang ST, Chen RY, Huang W, Chayama K, Lee MH, Yang SJ, Lai HS, Yen HY, Hsiao YW, Wang JM, Lin YJ, Hung LY.	4. 巻 26
2. 論文標題 Hepatitis B virus X protein (HBx) enhances centrosomal P4.1-associated protein (CPAP) expression to promote hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biomed Sci.	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12929-019-0534-9.	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 該当する

1. 著者名 Urabe Y, Kagemoto K, Hayes CN, Nakamura K, Masuda K, Ono A, Tanaka S, Arihiro K, Chayama K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Genomic characterization of early-stage esophageal squamous cell carcinoma in a Japanese population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 4139-4148.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27014.	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 Furuta M, Tanaka H, Shiraishi Y, Unida T, Imamura M, Fujimoto A, Fujita M, Sasaki-Oku A, Maejima K, Nakano K, Kawakami Y, Arihiro K, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Ariizumi SI, Yamamoto M, Gotoh K, Ohdan H, Yamaue H, Miyano S, Chayama K, Nakagawa H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of HBV integration patterns and timing in liver cancer and HBV-infected livers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 25075-25088.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25308.	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Hamdane N, Juehling F, Thumann C, Li S, Saghire H, Crouchet E, Bndiera S, Saviano A, Ono A, Davidson I, Masia R, Arora G, Bardeesy N, Schmidl C, Bock C, Aikata H, Chayama K, Boldanova T, Pessaux P, Habersetzer F, Piardi T.
2. 発表標題 Targeting HCV-Induced Epigenetic Reprogramming for HCC Chemoprevention Post Cure
3. 学会等名 AASLD (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki D, Kawaoka T, Nagaoki Y, Hayes CN, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamaguchi M, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Aikata H, Abe-Chayama H, Ochi H, Tsunoda T, Chayama K.
2. 発表標題 Assosiation of TLL1 Polymorphism with Development of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication and Fibrosis Severity
3. 学会等名 AASLD (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujino H, Chayama K.
2. 発表標題 Hepatitis B Core-Related Antigen (HBcrAg) Is a Novel Risk Marker for HepatoCellular Carcinoma during Nucleoside Analoge Treatment
3. 学会等名 AASLD (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki D, Kawaoka T, Nagaoki Y, Hayes CN, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Aikata H, Abe-Chayama H, Ochi H, Tsunoda T, Chayama K.
2. 発表標題 Association of TLL1 Polymorphism with Development of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication and Fibrosis Severity
3. 学会等名 THE LIVER MEETING 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urabe Y, Kagemoto K, Nakamura K, Masuda K, Ono A, Tanaka S, Arihiro K, Chayama K.
2. 発表標題 Genomic Characterization of Early-Stage Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Japanese Population
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki K, Kitadai Y, Yuge R, Kadota H, Yorita N, Naito T, Ninomiya Y, Oka S, Tanaka S, Chayama K.
2. 発表標題 Analysis of the distribution and phenotype of macrophages infiltrating into tumor tissues in early-stage colorectal neoplasia
3. 学会等名 27th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miki D, Tsuge M, Abe-Chayama H, Abe-Chayama H, Fujino H, Naswa Makokha G, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Hiramatsu A, Imamura M, Aikata H, Tsunoda T, Chayama K.
2. 発表標題 INDEPENDENT IMPACT OF POLYMORPHISM IN IRF5 AS WELL AS STAT4 ON HBV-RELATED HEPATOCARCINOGENESIS
3. 学会等名 The Liver Meeting 2019 AASLD (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・代謝内科（広島大学病院 旧第一内科）
<http://shounai.hiroshima-u.ac.jp/>
広島大学大学院医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科（広島大学病院 旧第一内科）
<http://shounai.hiroshima-u.ac.jp/>

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	三木 大樹 (Miki Daiki) (10584592)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師 (15401)	
研究 分担者	茶山 弘美 (Chayama Hiromi) (70572329)	広島大学・医系科学研究科(医)・准教授 (15401)	
研究 分担者	林 亮平 (Hayashi Ryohei) (80772053)	広島大学・病院(医)・病院助教 (15401)	