

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08415

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞由来肝星細胞を用いた肝線維化・発癌機序の解明

研究課題名(英文) Examination of liver fibrosis and hepatocarcinogenesis by using human iPS cell-derived hepatic stellate cells

研究代表者

中川 美奈 (Nakagawa, Mina)

東京医科歯科大学・統合教育機構・准教授

研究者番号：30401342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では独自に開発したヒトiPS細胞由来星細胞とヒト肝細胞オルガノイドとの共培養系の確立を進め、共培養することで培養上清中のM2BPGiの濃度が上昇することが示された。SVR後の生命予後解析では、肝がん既往のない患者ではSVR達成時のM2BPGi(WFA-positive M2BP)値は生存と有意相関しており、肝発癌リスクの低い患者群において生命予後に関係するリスク患者同定のバイオマーカーとなる可能性が示唆された(J.Gastroenterology, 2020)。肝癌再発に関する世界的なメタ解析に参加しDAA治療による肝癌再発促進作用は明らかでないことが示された(Gut, 2022)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究分担者を中心に開発したヒトiPS細胞培養系を用いた肝疾患病態モデルを用いて行う点は独自性に富むものであり、未だ充分明らかとなっていないウイルス駆除後の肝発癌機構の解明、M2BPGiの機能的意義の解析に向けた慢性炎症モデルへの応用可能と考えられている。未だ充分明らかとなっていないウイルス駆除後の肝内および肝外病態におけるリスク因子としてM2BPGiが同定されたことは、効果的なSVR後サーベイランスを可能とし、個別化医療の発展などへの波及効果をもたらす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have established a co-culture system of iPS-derived hepatic stellate cells (iPS-HSCs) and human hepatocyte organoids originally, and by using these system, the concentration of M2BPGi (WFA-positive M2BP) in the supernatant increased, which revealed that we could apply these system to a chronic inflammation analysis model. A prospective, multicenter and observational study using the database of patients after HCV eradication by direct-acting antiviral agents (DAAs) to evaluate the patients' survival after a sustained virological response (SVR). M2BPGi at SVR is a potential predictor for patients' survival and a candidate biomarker for detecting individuals who are at greater risk of death due to cancer related and unrelated to HCV, as well as cardiovascular diseases, after viral eradication. Multicentre retrospective cohort studies including our study have suggested no increase in HCC recurrence and improved survival after DAA treatment.

研究分野：消化器内科学

キーワード：ヒトiPS細胞 肝星細胞 M2BPGi 肝細胞癌 SVR

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子配列が報告されてから約30年が経過し治療は飛躍的に進歩した。インターフェロン(IFN)を用いず、ウイルス複製を直接阻害する経口薬(DAA)治療を2ヶ月ないしは3ヶ月間行うだけで、高齢者や肝硬変患者、腎不全を含めた合併症を有する患者においても95-99%に近い治療率を達成することが可能な時代となった。一方で、年余にわたるウイルス感染が肝細胞に与えた障害は大きく、ウイルス駆除後の肝発癌対策は未解決のまま大きな問題となっており、肝発癌高リスク群同定のためのバイオマーカーの探索やウイルス駆除後の肝発癌機構の解明が喫緊の課題となっている。

また、DAA治療がC型肝炎治療の主流になって間もなく、海外の研究者らからDAA治療の発癌抑止に対して否定的な報告がなされ、DAA治療後に肝発癌が促進されるのか、抑制されるのか議論は分かれた。国内外から自施設も含めて多くの研究グループから報告がなされ、その結果として、肝がん既往のない症例におけるDAA治療の肝発癌抑止効果に関しては、発がん抑止効果を有することで、ほぼ意見の一致をみたと思われる。しかしその一方で、肝癌既往のある患者からの肝癌再発に関してはコホートのばらつきも大きく、一定のコンセンサスは得られていなかった。

研究代表者らの研究グループでは、独自に構築した2000例以上の前向きコホートデータを用いた多施設共同研究により、C型肝炎治療の効果および安全性、肝癌関連因子などに関する研究を一貫して行ってきた。追跡調査により更新されるデータベースを用いてIFNベースとIFNフリーのDAA治療の早期発癌抑止効果について検証し、両治療群で有意差のないこと、発癌予測マーカーとしてM2BPGi(WFA⁺-Mac-2 binding protein)が有用であることを報告してきた。

我々のこれまでの検討では、M2BPGiが高い患者群では、ウイルス駆除後であっても発癌リスクが高く注意が必要であることが示唆された。その一方で、M2BPGiは線維化および発癌予測因子としての有用性が報告されているものの、生体内における詳細な分子生物学的意義は不明であった。そこで、研究代表者らの研究グループが独自に開発したヒトiPS由来肝細胞系譜細胞より誘導した星細胞の形質を模倣するiPS由来間葉系細胞を用いた研究をさらに発展させることで、未だ十分に明らかとなっていないM2BPGiと線維化および発癌との関係を明らかとし、ウイルス駆除後も肝発癌リスクの高い症例に対する治療法に繋がることを期待され、さらに波及効果として肝発癌制御に向けた個別化医療に応用できる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

このような背景から、研究代表者らのグループでこれまで確立してきた学術および技術基盤に基づいて、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細胞由来肝間葉系細胞(星細胞)の分化誘導法を確立し、肝星細胞としての誘導効率化を目指す。さらに、2)研究分担者らが樹立したiPS由来間葉系細胞を用いて*in vitro*の解析を行うことでM2BPGiの生体内における詳細な分子生物学的意義について検討する。臨床検体を用いた検討では、3)未だ十分に明らかとなっていない糖鎖マーカーM2BPGiの動態と臨床的意義について解析する。これらの基礎的研究、臨床研究の両面からのアプローチによって、ウイルス駆除後も肝発癌リスクの高い症例に対する治療法の新規開発貢献することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

1)ヒトiPS細胞由来肝間葉系細胞(星細胞:iPS-HSC)の分化誘導法の確立と標的遺伝子の修飾による肝間葉系細胞誘導の効率化(担当:柿沼・朝比奈)

星細胞類似の細胞をヒトiPS細胞から誘導する研究を進める。これまでの検討で、独自の方法でヒトiPS細胞から誘導した間葉系細胞は、星細胞に類似した遺伝子発現プロファイルを呈し、脂肪滴の貯留が見られること、さらに本細胞を肝前駆細胞と共培養するとアルブミン発現レベルを10倍以上押し上げることが示された。しかし現在の誘導法ではFACSを用いて純化しないとheterogenousな細胞集団であり、継代を繰り返すと形質転換してしまう欠点がある。

そこで、星細胞の静止期維持に重要な役割を有するLHX2、星細胞分化に重要であるWT1等の転写因子をPiggyBac Transposon系を利用して本細胞へ、テトラサイクリン誘導性に強制発現する細胞を構築する。並行してヒト肝星細胞株を用いて同様の検証を行うことで、細胞株との形質の差異を明らかにし、whole transcriptome解析とcytokine array解析より変動分子を抽出、shRNA発現あるいは阻害剤添加により分子生物学的手法から検証実験を行う。

同様に並行して、これまでに既報において報告されたiPS-HSCの誘導法を検証し、我々が確立した手法と比較検討する。

2)iPS由来間葉系細胞を用いた*in vitro*解析による糖鎖マーカーM2BPGiの生体内における分子生物学的意義の検討(担当:中川・柿沼)

2013年12月に医薬品製造販売承認を取得して製品化されたM2BPGiは、2015年1月に保険適用と

なり、肝線維化および発癌予測因子としての有用性が報告されているが、生体内における詳細な分子生物学的意義は不明である。星細胞の活性化と関連があるとの報告もあるが、未だ機序は十分明らかでなく、その分子生物学的意義の研究は遅々として進んでいない。

研究分担者を中心に行ってきたヒト iPS 細胞培養系を用いた肝疾患病態モデルの作成は順調に成果を上げており、ヒト iPS 細胞培養系を用いる肝疾患病態モデルの創成に必要な、肝特異的間葉系細胞(星細胞)を誘導する技術の開発を進めている。これまでの検討で、独自の方法でヒト iPS 細胞から誘導した間葉系細胞は、星細胞に類似した遺伝子発現プロファイルを呈し、脂肪滴の貯留が見られること、さらに本細胞を肝前駆細胞と共培養するとアルブミン発現レベルを 10 倍以上押し上げ、星細胞機能を調節しうる因子の強制発現により相乗的に押し上げることが示されている。肝細胞成熟化のレベル、間葉系細胞の分化誘導法などは、未だ病態解析に用いるには十分ではない点も残されており、さらにヒト肝疾患を再現し、創薬研究の基盤モデルとして用いるには、改善すべき点が残されていることから、1)に計画するような方法で肝細胞成熟化のレベル、間葉系細胞の分化誘導法の改良を並行して行うと同時に、得られた間葉系細胞(星細胞)モデルを用いて活性化の有無による線維化や癌関連マーカー、M2BPGi の発現・産生の動態解析を行う。

3)糖鎖マーカーM2BPGiの動態と臨床的意義 (担当:中川・朝比奈)

本研究では2000例を超える高品質な前向きコホートをもとに実臨床における実態を明らかにした上で、抽出されたバイオマーカーの体内での意義について基礎的研究を加えるものである。M2BPGiは線維化マーカーとして保険収載されたが、研究代表者らの検討では、線維化以外に発癌、炎症、内因性および外因性IFNなどの環境で誘導されてくることが分かっているものの、その詳細な体内動態、分子生物学的機序に関しての報告はほとんどない。HCV 駆除後の肝臓では炎症、IFN 誘導により惹起されたM2BPGiが消失するため、より鋭敏に線維化、発癌を示すバイオマーカーとなっている。

研究代表者らの報告でもウイルス駆除後の発癌寄与因子としてM2BPGiはAFPなどより有用であり、治療後発癌高リスク群の囲い込みマーカーとして利便性も高いと思われるが、炎症性疾患合併時の動態や、発癌症例での継時的推移に関して従来のAFPなどの腫瘍マーカーとの比較検討はなされていないことから、これらを検討した。

4. 研究成果

1)ヒト iPS 細胞由来肝間葉系細胞(星細胞)の分化誘導法の確立と標的遺伝子の修飾による肝間葉系細胞誘導の効率化

我々はヒト iPS 細胞由来肝間葉系細胞(星細胞)の分化誘導法を独自に樹立していた(Sci Rep, 2019)。本樹立方法の発表と前後して、いくつかの樹立法が報告されたため、同一のヒト iPS 細胞株を利用して、誘導法の検証を行った。その結果、どの手法でも基本的に Mesoderm を介して誘導がなされていること、Vitamin A 貯蔵能を有すること、TGF- β による刺激への応答性があることが報告されていた。

第一にこれらの誘導法に関して比較検討を行ったところ、いずれの手法を用いても、Vitamin A 貯蔵能を有し、TGF- β による刺激への応答性がある細胞の誘導が可能であった。それらの遺伝子発現レベルを検証すると、静止期あるいは活性化期のいずれも、それぞれに上下動があり、有意な形質の差異は認められなかった。

次に、標的遺伝子数種類を修飾するヒト iPS 細胞の樹立に既に着手し、いくつかを樹立した。転写因子 LHX2 に関しては、強制発現によってヒト iPS 細胞由来肝間葉系細胞における Laminin などの細胞外マトリックスの発現を変化させ、共培養するヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞のアルブミン産生能を有意に亢進せしめることが示された。

2)iPS 由来間葉系細胞を用いた *in vitro* 解析による糖鎖マーカーM2BPGiの生体内における分子生物学的意義について

ヒト iPS-HSC とヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞との共培養系を樹立した。ヒト iPS-HSC と共培養することによって、ヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞でのアルブミン発現レベルが亢進することがこれまでの研究で示されていた。

最初に、ヒト iPS-HSC の培養による培養上清における M2BPGi の濃度を測定したところ、誘導直後の状態では測定感度以下であった。一方でヒト iPS-HSC とヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞との共培養系において、培養上清には M2BPGi の産生が再現性をもって確認された。これらが Vitamin A 貯蔵の状態、TGF- β による刺激の有無によって変化しうるか、検証を進めた。研究終了時点で、この点に関する結論がでなかったため、引き続いて行う科学研究費課題で、継続して検討することを計画している。

3)糖鎖マーカーM2BPGiの動態と臨床的意義

2004年12月から登録を開始している大学病院と関連施設からなる多施設共同研究では、C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療導入症例の登録を開始している。2019年2月までに集積したDAA治療によってSVRを達成した1031例を対象とし、SVR後の発癌と生命予後について解析するとともに、

M2BPGi の臨床的意義、経時的変化について検討した (観察期間中央値は 2.1 (1.0-3.0) 年)。

肝癌既往のない症例 947 例、肝癌既往のある症例 84 例のうち、SVR 後に新規発癌を認めたのは 26 例 (2.7%)、肝癌再発を認めたのは 33 例 (39.3%) であり、肝癌既往のない症例から 16 例 (1.7%)、肝癌既往のある症例から 8 例 (9.5%) の死亡が報告された (図1) 他施設共同研究ではデータ欠損を完全になくすることは困難であることから、多重代入法 (multiple imputation) (図2) を用いることとし、別々の欠測値を補完した 50 個のデータセットを作成し、それらのデータセットごとに推定値を求め、結果を統合した。この結果、肝癌既往のない症例において、死亡のリスク因子について解析を行ったところ、SVR 時の M2BPGi と SVR 時の eGFR が有意因子として抽出され、SVR 達成時の M2BPGi 高値群は低値群に比較し性別、年齢調整後の解析では 4 倍以上死亡のリスクがあるという、驚くべき結果であった。代入法を用いず解析した結果でも、M2BPGi は同様に有意因子として抽出され、やはり 4 倍以上のハザード比であった (Nakagawa M, Kakinuma S, Asahina Y et al. *J Gastroenterology*, 2020)。

我々の前向きコホートにおいて、観察期間中に死亡したのは、肝癌既往のない 947 例中 16 例であったが、肝癌既往のない症例では、もともと肝発癌ポテンシャルがそれほど高くないことに加えて、サーベイランスによる肝癌の早期発見や治療によって、SVR 後新規発癌をみた 26 例は良好に肝癌制御がなされており、原発性肝癌が死因となったのは、わずか 2 例のみであった。一部死因が不明の患者もいたが、11 例は肝以外の悪性腫瘍 (胃癌、膵癌、悪性リンパ腫)、心血管疾患が死因と考えられる結果であった。今回の検討で、M2BPGi 高値群では糖尿病症例が約 2 倍多いことも確認されており、M2BPGi と糖尿病、心血管疾患との関連に関しても、今後検討を進めたいと考えている。

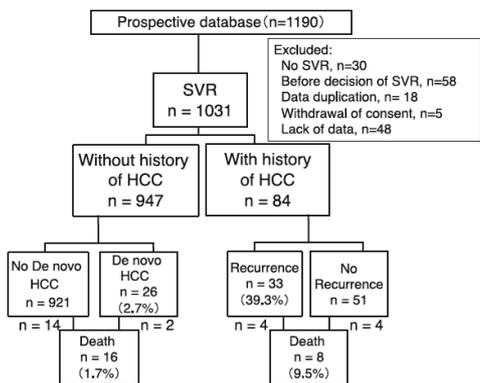


図1 SVR 後の肝発癌、死亡について

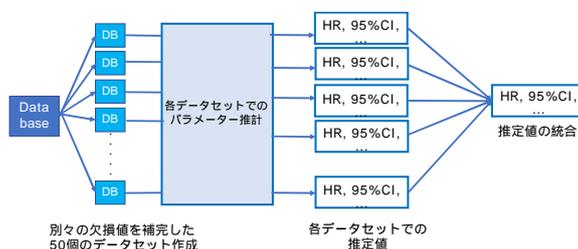


図2 多重代入法

なお、本解析において、AFP は肝癌既往例における有意な肝癌再発予測因子として抽出されており、M2BPGi は有意因子ではなかった。肝癌治療後の DAA 治療における肝癌再発リスク因子は腫瘍個数や腫瘍径などの腫瘍因子、再発回数、異型結節の有無、肝癌治療法 (根治治療 (切除、焼灼)、非根治治療 (TACE、放射線など))、肝癌治療から DAA 治療までの期間などが報告されており、これらの因子によって肝癌再発のリスクを評価し、リスクに応じた経過観察が重要であるが、従来の AFP などの腫瘍マーカーと画像検査による相補的なサーベイランスが重要である。

肝癌既往例においては、すでに肝全体が発癌ポテンシャルの高い状態であり、肝癌治療歴や病期によっては肝内転移も高率であることから、極めてヘテロな集団における治療後の肝癌再発抑制の有無については意見の一致が得られていなかった。わずか数時間でウイルス量が激減し、短期間で SVR を達成する患者の体内では、免疫細胞の機能不全、サイトカインネットワークの急激な変化、血管新生の活性化が惹起されるなど、発癌促進に寄与する可能性を理論づける結果が基礎的解析から複数報告されており、IFN フリーの DAA 治療によって SVR が得られると肝癌再発が促進されるのではないかと最初に報告したスペインの研究者らが、欧州・米国・アジアから広くデータを集める世界的なメタ解析 (21 施設、977 例) に参画した。DAA 使用群と非使用群で肝癌再発に有意差はないことが示され、肝癌再発を促進することを支持するデータは得られなかった (Sapena V, Nakagawa M, Asahina Y, et al. *Gut*, 2022)。以上のことから、抗ウイルス治療前の肝癌既往の有無にかかわらず、SVR 後は肝の炎症、線維化改善などにより発癌抑制効果を有すると考えられ、このことから、肝癌が制御されている患者においては、肝予備力改善も期待し、積極的に治療導入を検討すべきであると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Marino Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, Toyoda H, Brillanti S, Conti F, Degasperis E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Omar A, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, 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 2022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 Nakagawa M, Nawa N, Takeichi E, Shimizu T, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Fujiwara T, Watanabe M, Tanaka Y, Asahina Y; Ochanomizu Liver Conference Study Group.	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 Nitta S, Takahashi K, Kawai-Kitahata F, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Watanabe M, Asahina Y.	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 Kirino S, Tsuchiya K, Kurosaki M, Kaneko S, Inada K, Yamashita K, Osawa L, Hayakawa Y, Sekiguchi S, Okada M, Wang W, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, Yasui Y, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Izumi N.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, 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 Inoue Shinomiya Emi, Murakawa Miyako, Asahina Yasuhiro, Nakagawa Mina, Tsuchiya Jun, Sato Ayako, Tsunoda Tomoyuki, Miyoshi Masato, Nitta Sayuri, Kawai Kitahata Fukiko, Itsui Yasuhiro, Azuma Seishin, Kakinuma Sei, Murata Kazumoto, Mizokami Masashi, Watanabe Mamoru	4. 巻 49
2. 論文標題 Association of serum interferon 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 Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kaneko S, Tsuchiya J, Sato A, Miyoshi M, Tsunoda T, Inoue-Shinomiya E, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Kakinuma S, Tanabe M, Sugawara E, Takemoto A, Ojima H, Sakamoto M, Muraoka M, Takano S, Maekawa S, Enomoto N and Watanabe M	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 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 71
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 該当する

1. 著者名 Sato A, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Tsunoda T, Kaneko S, Tsuchiya J, Shimizu T, Takeichi E, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Koshikawa N, Seiki S, Nakauchi H, Asahina Y, Watanabe M	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Mina Nakagawa, Masato Miyoshi, Fukiko Kawai-Kitahata, Miyako Murakawa, Sayuri Nitta, Yasuhiro Itsui, Seishin Azuma, Sei Kakinuma, Yasuhiro Asahina
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

1. 発表者名 中川美奈
2. 発表標題 C型ウイルス肝疾患の最新情報
3. 学会等名 第21回 御茶ノ水リバーカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川美奈
2. 発表標題 SVR後の肝発癌および生命予後の検討
3. 学会等名 第24回日本肝がん分子標的治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川美奈
2. 発表標題 当院におけるDAA治療実績と院内連携の取り組み
3. 学会等名 第2回 Hepatology Summit in Tokyo（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyako Murakawa, Taro Shimizu, Eiko Takeichi, Jun Tsuchiya, Ayako Sato, Masato Miyoshi, Fukiko Kawai-Kitahata, Sayuri Nitta, Yasuhiro Itsui, Mina Nakagawa, Seishin Azuma, Sei Kakinuma, Yasuhiro Asahina.
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 Digital International Liver Congress 2020（国際学会）
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 中川美奈、村川美也子、朝比奈靖浩
2. 発表標題 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後の肝発癌および予後の検討
3. 学会等名 JDDW2020
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 柿沼 晴
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝臓構成細胞の疾患モデルへの応用
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿沼 晴、中川美奈、朝比奈靖浩、他
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肝臓構成細胞による肝線維症の病態解析
3. 学会等名 第20回 日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021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DAA治療後の肝発癌および生命予後の検討
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 美奈
2. 発表標題 C型肝炎の治療とPost SVR診療の問題点
3. 学会等名 2019年度日本肝臓学会教育講演会（招待講演）
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 Mina Nakagawa
2. 発表標題 HCC occurrence/recurrence after HCV eradication
3. 学会等名 APASL single topic conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tomita M, Watanabe M
2. 発表標題 Impact of HCV clearance on HCC development and patient survival: Propensity score-matched analysis of an ongoing database of 2173 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 中川 美奈
2. 発表標題 御茶ノ水リバーカンファレンスから発信する C型慢性肝炎の最新事情と諸問題
3. 学会等名 第19回御茶ノ水リバーカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 持田智、中川美奈 ほか日本肝臓学会ガイド改訂委員	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 85
3. 書名 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド	

1. 著者名 持田智、中川美奈 ほか日本肝臓学会、同企画広報委員	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 278
3. 書名 肝臓診療マニュアル第4版	

〔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	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)	

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