

令和 4 年 6 月 8 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：19K08461

研究課題名（和文）ヒトiPS細胞由来胆管細胞培養系を用いた胆管癌における新規発癌機序の解明

研究課題名（英文）Analysis of a novel molecular mechanism in bile duct carcinoma using a human iPS cell-derived cholangiocyte culture system

研究代表者

小林 正典（Kobayashi, Masanori）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・特任助教

研究者番号：10825459

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）：研究代表者らは、胆管癌患者、非癌者の胆汁検体databaseを構築し、ヒトiPS細胞由来胆管上皮オルガノイドと胆汁との共培養系を新規に樹立して、ヒト胆管上皮に惹起される細胞内シグナルの差異を検証した。胆汁採取時の内視鏡検査手技について改善を進め、これを報告した（Pancreas 2021, Video GIE 2022）。ヒトiPS細胞由来胆管上皮オルガノイド培養系にVasoactive intestinal peptideを添加すると、ポンプ機能とTight junctionの形成が促進され、肝障害時に胆管形成が促進されることが示された（Hepatol Commun, 2020）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆管癌は、本邦では年間2万人以上が新たに診断されており、死亡率も欧米と比較して高い傾向にある。発癌機序の詳細について不明な点が多いが、胆管癌患者が高齢者に多いことから発癌能を有する化学物質の微量な摂取が蓄積されて発癌に寄与している可能性を考え、本研究では胆汁とヒトiPS細胞由来胆管上皮オルガノイドの形質との関係性に着目して研究を進めた。本研究課題の成果として、内視鏡的検査手技の改善により、臨床における改善点が得られたこと、さらに胆管の管腔構造形成にVasoactive intestinal peptideが直接作用することが示された点に、社会的、学術的な意義が高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We constructed a bile database derived from patients of bile duct cancer and those without cancers, and established a novel co-culture system of bile duct epithelial organoids derived from human iPS cells and bile. We also analyzed molecular signals in human iPS-derived bile duct epithelium. We improved the endoscopic procedure for patients with biliary and pancreatic diseases during bile collection (Pancreas 2021, Video GIE 2022). We founded that vasoactive intestinal peptide (VIP) plays an important role in formation of biliary tract. VIP promoted luminal formation of bile duct derived from human iPS-hepatic progenitor cells. VIP promoted pump function and formation of tight junction in cholangiocytes. VIP also promoted bile duct formation during liver injury in vivo (Hepatol Commun, 2020).

研究分野：消化器病学

キーワード：ヒトiPS細胞 胆管癌 疾患モデル 胆管上皮細胞

1. 研究開始当初の背景

胆管癌は胆嚢癌、十二指腸乳頭部癌とともに胆道癌に分類され、本邦では年間2万人以上が新たに診断されており、死亡率も欧米と比較して高い傾向にある。発癌の原因や機序の詳細については未だ不明な点が多いが、本疾患の特徴として特定の化学物質暴露が発癌の原因として報告されていることがある。1993年には胆嚢癌が地域に多発する原因として、疫学的視点から農薬として使用されていた有機塩素化合物クロルニトロフェン(chloronitrofen: CNP)が関連することが報告された(Yamamoto M et al. *Acta Med Biol*, 1993)。また、2012年には印刷工場で働く若年者に胆管癌が多発したことで、労働環境の調査から塩素系有機溶剤である1, 2-ジクロロプロパン(1, 2-dichloropropane: 1, 2-DCP)が胆管癌の発癌要因として強く疑われた(Kumagai S et al. *Occup Environ Med*, 2013)。しかしながら、両者に暴露していない胆管癌患者も多く発生していることから、その他の発癌物質の存在も予想される。1, 2-DCPの発癌機序としては、1, 2-DCPが肝臓で代謝され、その反応性代謝産物が胆汁中に溶融することで胆管上皮細胞に暴露して慢性炎症やDNA損傷を惹起すると考えられている。農薬や有機溶媒として日常に多く使用されている物質が発癌物質となり得たことから、これら以外の日常に摂取している物質でも発癌性を有している可能性は十分にあり、現在も潜在的に摂取されている未知の発癌物質を探索することは胆管癌の撲滅に取って不可欠なステップと考えられる。

高濃度で集中的な暴露での発癌においては疫学的手法が有効だが、胆管癌患者が比較的高齢者に多いことから発癌能を有する化学物質の微量な摂取が蓄積され発癌に寄与している可能性があり、疫学的手法のみでは、胆管がん発がんに寄与する因子の同定にはおのずと限界がある。そこで申請者らは、癌患者由来胆汁成分を直接解析する手法が原因物質の同定に有用ではないかとの仮説をたてた。そのためには、胆汁成分や特定物質を投与した際の胆管上皮の形質変化を客観的に評価する実験モデルの開発が必要である。一般的にこのような場合に動物モデル(マウスモデルなど)を使用した発癌実験が行われるが、既に原因物質であることが示されている1, 2-DCPの長期暴露を行っても動物モデルでは胆管癌は発生しない。

現在までに胆管癌細胞株やヒト胆管癌検体を使用した遺伝子解析や癌細胞における細胞生理学的な挙動に関しては多くの解析がなされてきた。近年ではKras、TGFβII、E-cadherinの胆管上皮におけるトリプルノックアウトマウスモデルで胆管での発癌が確認され、IL-33の発癌への関与が示唆されているが(Nakagawa H et al, *PNAS*, 2017)、遺伝子改変モデルや癌細胞株では環境要因における発癌機構の解明することは不可能である。

これらの背景に基づいて、申請者らはヒト由来の正常胆管に対して発がんを模倣する評価モデルを構築すれば、胆管癌発癌物質のヒト特異的作用を描出できるのではないかと、胆管癌患者・非癌患者胆汁成分作用を比較することで、環境中の発癌物質を同定できるのではないかと、という作業仮説を設定した。

既に癌化した細胞を解析しても、正常細胞が癌へと形質転換してゆく過程を検証することは難しい。しかし申請者らは、健常者由来、すなわち「正常な」ヒトiPS細胞からヒトiPS細胞由来胆管細胞オルガノイドの樹立に成功し、これを用いた疾患モデルを確立することによって、遺伝性の難治性疾患である先天性肝線維症の治療標的分子がIL-8とCTGFであることを報告(Tsunoda et al, *J Hepatol*, 2019)している。本技術を用いることによって、胆管細胞における特定の化学物質の長期暴露がいかなる障害を惹起するか、検討可能な細胞培養系の樹立に成功していた。

2. 研究の目的

このような整備された学術基盤、研究基盤をもとに研究代表者らは、本研究課題では以下の目的を設定した。

(1) 胆管癌患者、健常者の胆汁検体を採取し研究に利用しうる prospective material databaseを構築する

(2) ヒトiPS細胞由来胆管上皮オルガノイドと胆汁との共培養系を新規に樹立する

(3) ヒト胆管上皮に惹起される細胞内シグナルの差異を検証する

(4) 胆汁内含有物の長期暴露による癌形質獲得の有無を検証する。

これらの検討を通じて、胆汁の暴露から胆管上皮において起きる細胞生理学的な変化と発癌までの病態とを明らかにすることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1)胆管癌患者、健常者の胆汁検体を採取し研究に利用しうる prospective material database の構築 (担当: 小林)

厚生労働省等により定められた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、当施設の医学研究倫理審査委員会での審議を受けた後、対象患者に対して十分なインフォームドコンセントを得た上で、胆汁採取を行った。対象患者は肝内および肝外胆管癌により ERCP が必要な患者、および総胆管結石に対して ERCP が必要な患者とした。検体数は各々30 症例程度を予定したが得られた差異の有無によって適宜増減した。ERCP 中の胆汁採取は通常検査であり、採取による身体的な負担はない。なお、胆管炎を有する患者および黄疸(T-bil 3.0mg/dl)を有する症例は除外した。採取された胆汁は冰冷した後、遠心して細胞成分、胆砂成分を除いた後、抗生剤を付加して凍結保存した。

(2) ヒト iPS 細胞由来胆管上皮オルガノイドと胆汁との共培養系の新規樹立 (担当: 小林・柿沼)

研究グループではヒト iPS 細胞からの正常胆管上皮の分化・培養に成功していた。胆汁は種々の胆汁酸やビリルビン、コレステロール、電解質、腸内細菌などが含まれている。単純に添加する共培養では不純物の混入が多くなることが予想され、実験上のバイアスが加わりやすい。代謝産物である化学物質を添加に最適な胆汁の処理方法から濃度調整、最適な胆管上皮の分化段階での添加条件など胆管上皮細胞との共培養系を樹立した。

(3) ヒト胆管上皮に惹起される細胞内シグナルの差異の検証 (担当: 小林・柿沼・大島)

胆管上皮細胞に与える形質変化について解析した。具体的には増殖能・細胞死、炎症刺激応答、炎症刺激耐性を評価し、それぞれの群の特異的な変化を細胞内、細胞間の視点から解析した。評価項目としては、MTS assay による増殖能・細胞死評価、炎症性サイトカインの産生やさらに LPS による炎症刺激を加えた際の刺激応答能の評価、共培養によるアポトーシスの評価を、分子生物学的手法を用いて詳細に解析した。

(4) 胆汁内含有物の長期暴露による癌形質獲得の検証 (担当: 小林・柿沼・土屋)

ヒト iPS 細胞から誘導した、正常胆管上皮胆汁およびその含有物を添加して3 ヶ月間以上培養することで、形質の変化があるか否かを解析した。

4. 研究成果

(1)胆管癌患者、健常者の胆汁検体を採取し研究に利用しうる prospective material database の構築

胆管癌患者及び健常者に由来する胆汁検体を採取するため、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会において承認を得た(M2019-069)。承認後、2019 年~2021 年度内に総計 30 症例以上から同意を得て、健常者、胆管癌患者の胆汁を採取した。

本胆汁は以後の研究における解析に使用した。胆汁採取の際に行われる胆道・膵臓検査に関して実施の安全性確保と確実性向上のための検討を重ねた。検査施行手技に関する検討を進め、その内容を原著論文として報告した (Pancreas 2021, Video GIE 2022, など)。

(2) ヒト iPS 細胞由来胆管上皮オルガノイドと胆汁との共培養系の新規樹立

次に、得られた胆汁とヒト iPS 細胞由来胆管上皮オルガノイドとの共培養系を新規に樹立するため、条件検討に着手した。高濃度に胆汁を添加すると細胞死が誘導される一方で、一定の濃度で添加した場合は、CCNE1 など細胞周期関連分子の発現亢進が認められ、いくつかの形質変化を認めた。至適条件は症例ごとにことになっており、胆汁成分の標準化を進める必要があった。したがって、胆汁成分の標準化に関して個別の分子を検討することとした。

(3) ヒト胆管上皮に惹起される細胞内シグナルの差異の検証

ヒト iPS 細胞由来胆管上皮オルガノイドの形成、維持に作用する物質を検証した。最初はマウス由来の胆管上皮オルガノイドを用いて検証し、その差異から whole exome 解析を用いた網羅的解析を行い、候補分子として神経伝達物質である Vasoactive intestinal peptide (VIP)を抽出した。VIP を添加すると、胆管上皮オルガノイドの数と長径が有意に増加すること、VIP 受容体のうち VIPR1 を阻害すると胆管上皮オルガノイドの数と長径が有意に減少することが締めされた。そして、マウスの胎生期~新生仔期の肝臓では、VIP は主として星細胞を含む間葉系細胞から分泌されていることが示された(当該時期では、末梢神経は肝臓内に伸長しておらず、神経からの分泌はほとんどないため)。次に、その分子機序を検討したところ、VIP の添加によって CFTR などのポンプ機能に関与する分子の発現が亢進すること、Tight junction 形成に関わる分子の発現が誘導されることが示された。一方で、肝前駆細胞から胆管細胞への分化に関与する分子の発現は変化がなかった。これらの結果に基づいて、マウスにおける in vivo の検討で解析すると、発生期肝臓に VIP 拮抗剤を投与すると、胆管における Tight junction の発現レベルが低下すること、肝障害時にみられる細胆管反応の回復期に VIP 拮抗剤を投与すると、回復胆管に

おける Tight junction の発現レベルが低下することが示された。これらの結果に基づいて、ヒト iPS 細胞由来胆管上皮オルガノイド培養系に VIP を添加すると、CFTR などのポンプ機能に關与する分子の発現、Tight junction 形成に關わる分子の発現が認められることが示され、これらの結果を報告した (*Hepatology Commun*, 2020)。

(4) 胆汁内含有物の長期暴露による癌形質獲得の検証

胆汁内含有物の長期暴露を行うため、胆汁とヒト iPS 細胞由来胆管上皮オルガノイドとの共培養系を長期間維持した。しかし、長期間の維持のみでは十分な増殖亢進などの形質変化を認めなかった。そこで何らかの Genetic modification が必要と考え、肝細胞癌で報告されている TERT promoter 領域の変異、MLL4 領域の変異について、臨床癌検体で見られるような、ゲノム変異をゲノム編集によって再現しうる、ヒト iPS 細胞株の作成に着手した。これらの変異ヒト iPS 細胞株は Crispr/Cas9 システムを利用して複数の株が樹立され、guide RNA も変更して、条件のことなる株を作成した。いずれの細胞でも未分化性に特に問題がないことを確認して、以後の検討に利用することとした。これらの最終結果に関しては、研究代表者が以後に継続する研究課題にて継続を予定している。

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 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kobayashi Masanori, Ryozaawa Shomei, Ohtsuka Kazuo, Tanabe Minoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 7
2. 論文標題 A convenient and reliable method for endoscopic mapping biopsy of cholangiocarcinoma using a double-lumen cytology device	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 VideoGIE	6. 最初と最後の頁 182 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vgie.2022.01.009	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 Ito Risako, Kobayashi Masanori, Ohtsuka Kazuo, Tanabe Minoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 6
2. 論文標題 A rare case of hepatocellular carcinoma with bile duct invasion diagnosed by peroral cholangioscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 VideoGIE	6. 最初と最後の頁 354 ~ 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vgie.2021.04.007	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 Morikawa Ryo, Nemoto Yasuhiro, Yonemoto Yuki, Tanaka Shohei, Takei Yuria, Oshima Shigeru, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nozaki Kengo, Mizutani Tomohiro, Nakamura Tetsuya, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial Lymphocytes Suppress Intestinal Tumor Growth by Cell-to-Cell Contact via CD103/E-Cadherin Signal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.01.014	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 Aonuma Emi, Tamura Akiko, Matsuda Hiroki, Asakawa Takehito, Sakamaki Yuriko, Otsubo Kana, Nibe Yoichi, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Uo Motohiro, Watanabe Mamoru, Okamoto Ryuichi, Oshima Shigeru	4. 巻 542
2. 論文標題 Nickel ions attenuate autophagy flux and induce transglutaminase 2 (TG2) mediated post-translational modification of SQSTM1/p62	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 17 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.023	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 Kobayashi Masanori, Fujita Akashi, Ogawa Tomoya, Tanisaka Yuki, Mizuide Masafumi, Kondo Nobuaki, Imaizumi Yuki, Hirotsu Takaaki, Ryozaawa Shomei	4. 巻 50
2. 論文標題 Caenorhabditis elegans as a Diagnostic Aid for Pancreatic Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 673 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001814	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 Kobayashi Masanori, Tashima Tomoaki, Nagata Koji, Sakuramoto Shinichi, Osaki Akihiko, Ryozaawa Shomei	4. 巻 14
2. 論文標題 Colorectal and gastric metastases from lobular breast cancer that resembled superficial neoplastic lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01285-3	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, 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 Otsubo Kana, Maeyashiki Chiaki, Nibe Yoichi, Tamura Akiko, Aonuma Emi, Matsuda Hiroki, Kobayashi Masanori, Onizawa Michio, Nemoto Yasuhiro, Nagaishi Takashi, Okamoto Ryuichi, Tsuchiya Kiichiro, Nakamura Tetsuya, Torii Satoru, Itakura Eisuke, Watanabe Mamoru, Oshima Shigeru	4. 巻 594
2. 論文標題 Receptor Interacting Protein Kinase 3 (RIPK3) inhibits autophagic flux during necroptosis in intestinal epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1586 ~ 1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13748	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 Kobayashi Masanori, Ryozaawa Shomei, Araki Ryuichiro, Nagata Koji, Tanisaka Yuki, Fujita Akashi, Kobatake Tsutomu	4. 巻 58
2. 論文標題 Investigation of Factors Affecting the Sensitivity of Bile Duct Brush Cytology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 329 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1551-18	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 Kobayashi Masanori, Ryozaawa Shomei, Iwano Hirotoishi, Araki Ryuichiro, Tanisaka Yuki, Fujita Akashi, Kobatake Tsutomu	4. 巻 14
2. 論文標題 The usefulness of wire-guided endoscopic snare papillectomy for tumors of the major duodenal papilla	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0211019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211019	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 Sato A, Kakinuma S, Miyoshi M, Kamiya A, Tsunoda T, Kaneko S, Tsuchiya J, Shimizu T, Takeichi T, Nitta S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Koshikawa N, Seiki M, 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

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 E, 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 Kakinuma Sei, Watanabe Mamoru	4. 巻 42
2. 論文標題 Analysis of the mechanism underlying liver diseases using human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 71~78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1657254	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17件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kobayashi M, Ohtsuka K, Kirimura S, Tanabe M, Okamoto R.
2. 発表標題 The usefulness of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration in the grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms
3. 学会等名 APDW2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakagawa M, Kakinuma S, Asahina Y, 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

1. 発表者名 小林正典, 大塚和朗, 桐村進, 工藤篤, 田邊稔, 岡本隆一
2. 発表標題 膵神経内分泌腫瘍のgradingにおける超音波内視鏡下穿刺生検の有用性の検討
3. 学会等名 第101回 消化器内視鏡学会総会
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 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 小林正典, 大塚和朗, 伴大輔, 田邊稔
2. 発表標題 当院におけるIPMN診断治療の現状
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 小林正典, 大塚和朗, 土屋輝一郎
2. 発表標題 当院におけるEST後出血への対応
3. 学会等名 第99回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林正典, 大塚和朗, 田邊稔
2. 発表標題 IPMN術前精査における超音波内視鏡検査の役割
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 佐藤綾子、柿沼 晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 肝間葉系細胞由来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 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 小林正典，谷坂優樹，水出雅文，良沢昭銘，大塚和朗，渡辺守
2. 発表標題 胆管カニューレシオン困難症例に対する細胞診ブラシのカニューラへの応用
3. 学会等名 第97回 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林正典，大塚和朗，小川康介，伴大輔，田邊稔
2. 発表標題 総胆管に穿破した 主膵管型IPMNの1例
3. 学会等名 第55回胆道学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Kobayashi, Kazuo Ohtsuka, Daisuke Ban, Atsushi Kudo, Minoru Tanabe
2. 発表標題 Effectiveness of Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration for the Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors
3. 学会等名 American Pancreatic Association 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤綾子、柿沼 晴、土屋 淳、三好正人、角田知之、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守.
2. 発表標題 Vasoactive intestinal peptide による胆管形成調節の分子機序
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 柿沼 晴、角田知之、三好正人、紙谷聡英、佐藤綾子、土屋 淳、北畑富貴子、村川美也子、新田沙由梨、井津井康浩、中川美奈、東 正新、朝比奈靖浩、渡辺 守
2. 発表標題 ヒトiPS細胞による疾患モデルを利用した先天性肝線維症分子標的の探索
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019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
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	土屋 輝一郎 (Tsuchiya Kiichiro) (40376786)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授 (12602)	
研究分担者	大島 茂 (Oshima Shigeru) (50376787)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	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)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・プロジェクト 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