

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07977

研究課題名(和文) 肝臓オルガノイドを用いた肝臓微小環境中免疫学的プロファイルに関わる病態解明

研究課題名(英文) Analysis of Pathogenesis Related to Immunological Profiles in the Hepatocellular Carcinoma Microenvironment using Hepatocellular Carcinoma Organoids.

研究代表者

村川 美也子 (Murakawa, Miyako)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：20733851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓微小環境における癌細胞と免疫細胞の相互作用機構および薬物反応機序の解析のため、実験系としてヒトiPS-Hepオルガノイドの3D培養系を開発した。更にヒト肝切除検体からの疾患オルガノイド構築に着手し、非癌部からのsingle cell化に成功した。また、肝臓治療反応性に関与する分子機構の解析により、免疫制御能性単球がTACE後に増加することを明らかにした他、患者213名の解析によりアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用治療抵抗性にCRP高値が関連することを見出し、この結果に基づき炎症性サイトカインの網羅的解析や、肝臓オルガノイドと星細胞の共培養系による肝臓微小環境の解析に着手した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトiPS-Hepオルガノイドの3D培養系を確立したことで各種共培養系への展開が期待でき、肝内微小環境の解析に向けた基盤となる。また、患者肝臓検体非癌部からのsingle cell化成功は、目標とする患者個別の肝臓オルガノイド樹立に向けた一歩として学術的意義が高い。免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に関わる分子機構、経時的免疫プロファイルの解析では期待された結果が出ず新たな実験を遂行中だが、臨床データから得られた知見を元にして炎症性サイトカインの網羅的解析を手がかりとした全身薬物療法の治療効果予測マーカーの創出を進めており、臨床で扱いやすいマーカーの同定は社会的・経済的に意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：To analyze the mechanism of interaction between cancer cells and immune cells in the hepatocellular carcinoma (HCC) microenvironment and the drug response mechanism, we developed a 3D culture system of human iPS-Hep organoids as an experimental system. Furthermore, we started to construct disease organoids from human liver resection specimens, and succeeded in single-cell production from noncancerous parts. Analysis of molecular mechanisms involved in the response of HCC to therapy revealed that immunoregulatory monocytes are increased after TACE. Based on the results of the analysis of 213 HCC patients, we found that high CRP levels were associated with resistance to atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. Based on these results, we initiated a comprehensive analysis of inflammatory cytokines and the hepatic microenvironment using a co-culture system of hepatic cancer organoids and hepatic stellate cells.

研究分野：肝臓病

キーワード：肝細胞癌 オルガノイド 薬物療法

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、肝細胞癌 (HCC) に対する全身化学療法は大きく変化しており、2017 年以降新規の分子標的薬が相次いで承認され、2020 年 10 月には HCC において初となる免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) と分子標的薬の組み合わせによる治療が承認された。今後は複数の分子標的薬や免疫療法の組み合わせによる一次、二次、三次治療が sequential に行われるなど切除不能 HCC 治療の選択肢は多様化すると考えられたが、これらの薬剤に対する治療反応性を規定する因子や機序は未だ十分に解明されておらず、特に HCC と ICI の関連は未知であった。

癌ゲノム異常の研究が進む一方で、腫瘍内の免疫学的プロファイルと ICI の治療効果との関連性が示唆されており、実臨床でのデータ集積および進行 HCC、特に巨大/多発などの予後不良 HCC 検体を用いた病態解明が望まれていた。また、肝癌の免疫プロファイルを規定する機序は未知であり、多様な免疫細胞を有する肝臓にウイルス感染や脂肪性肝炎といった様々なグレードの炎症が加わる中に多様なゲノム変異を有する HCC が存在するという極めて複雑な状況において、腫瘍内微小環境内の免疫細胞浸潤や免疫シグナル活性がどのように形成されるのか、またそれがどのように薬物治療反応性と関連するのかが解明されていなかった。

2. 研究の目的

多様な因子に基づく HCC の病態や薬物応答メカニズムを明らかにするためには、個々のゲノム変異プロファイルを反映し、かつ分子生物学的操作を加えうる *in vitro* 解析系の樹立が必要であった。研究者らのグループで確立した 3 次元肝オルガノイドの培養技術を発展させ、患者の腫瘍生検サンプルを用いて患者固有の肝癌オルガノイドを樹立することで、全身化学療法を行う進行 HCC の多様な変異プロファイルを有する肝癌オルガノイドと免疫細胞の相互作用解析を行うことを目的とした。さらに、申請者らの研究グループでは独自の HCC データベースを有し、臨床情報の詳細が判明している臨床検体の使用も可能となっていたため、HCC サンプルごとの詳細な病態情報と *in vitro* の結果を紐づけ、臨床経過における個々の難治病態に関わる遺伝的・分子学的機序を解析することも目指した。

3. 研究の方法

(1) **患者生検検体由来肝癌オルガノイドの樹立**：既に確立している肝細胞系譜オルガノイドの作成技術に基づいて培養条件の応用検討を行い、HCC 腫瘍生検サンプルからの肝癌オルガノイドを樹立する。また、従来の肝癌培養細胞株では再現しきれない患者固有の癌遺伝子プロファイルを有しかつ長期継代可能な 3 次元培養体の作成技術を確立することで、臨床病態が明らかになっている多様な肝癌培養細胞ライブラリーのストックを目指す。患者の同意を得て臨床検体を取得し、研究分担者の協力のもと培養細胞へ誘導する。更に患者の臨床情報を収集し、治療反応性・病態が明らかになっていく過程で治療抵抗性 HCC および治療著効 HCC を抽出し、それらの症例由来肝癌オルガノイドを中心に 2)以降の解析を進める。また、肝癌オルガノイドのマウス皮下移植系を用いてオルガノイドの細胞機能評価を行うとともに、元となった患者の実臨床病態との比較検証を行うことでオルガノイド培養系による癌の形質解析の妥当性を評価する。

(2) **肝癌オルガノイドを用いた細胞内シグナルおよび免疫担当細胞との相互作用解析**：肝細胞系譜に純化した肝癌オルガノイドと同一患者由来末梢血リンパ球や各種免疫細胞との共培養により肝癌微小環境を模倣し、癌オルガノイド細胞とリンパ球における PDL-1/PD-1/発現の変化やリンパ球増殖能、免疫関連シグナル活性変化、その他の細胞内分子発現などの相互作用を single-cell 解析や可視化細胞を用いて解析することで肝癌免疫プロファイルの形成メカニズムを明らかにする。更に、背景肝由来オルガノイドも樹立し、組み合わせて解析を行うことで、蛋白発現や細胞増殖などの癌形質、免疫細胞形質を含めた臨床病態を規定する基礎的メカニズムを探索する。

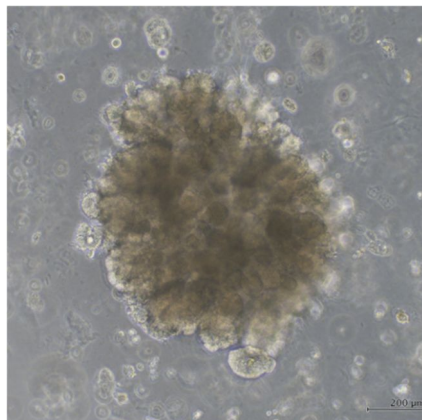
(3) **ICI を含む全身化学療法の治療反応性を規定する分子機構の解明**：ICI 著効例・無効例を含む複数の肝癌オルガノイド・リンパ球共培養系を用いて ICI および各種分子標的薬添加時の遺伝子発現や細胞内シグナル活性変化を解析し、治療反応性に関わるゲノム異常および関連する分子機構を明らかにする。既報の通り VEGF 阻害薬が免疫細胞の抑制解除、ICI 反応性向上に寄与するのか *in vitro* で検証するとともに、薬物抵抗性を解除する新たな分子標的の同定を目指す。また、詳細な臨床上の患者アウトカム情報との対比を行うことで、癌縮小効果に限らず癌の形質変化や病態と関連する分子機構の解明を目指す。

(4) **全身化学療法中の肝癌ゲノム/免疫プロファイルの経時的変化の解析**：(1)～(3)で臨床的特徴と関連するゲノム変化または分子機構が同定された場合は別個の HCC 症例において ICI 治療開始後の血漿中 cfDNA や RNA や exosome を用いた統合的解析を行い、同定されたゲノム変異コピー数や蛋白発現の経時的変化を調べることで、想定される関連を臨床的に検証する。

4. 研究成果

(1)患者生検検体由来肝癌オルガノイドの樹立：

肝細胞形質を保持し長期継代培養が可能なヒト iPS-Hep オルガノイド培養系の開発に向け培養条件の検討を続け、ヒト iPS-Hep オルガノイドの 3D 培養系 (iHO) の樹立に成功した (特願 2023-89697・図)。本培養系では多数の肝細胞関連遺伝子発現が長期の継代培養を経ても保たれること、肝細胞に特徴的な微小構造を認めることが確認されており、また任意のゲノム異常が関与する発癌誘導機序の解析が可能である。本成果について学会発表を行い (第 57 ~ 第 60 回日本肝臓学会総会、JDDW2022、JDDW2023、第 108 回日本消化器病学会総会) 論文投稿中である。



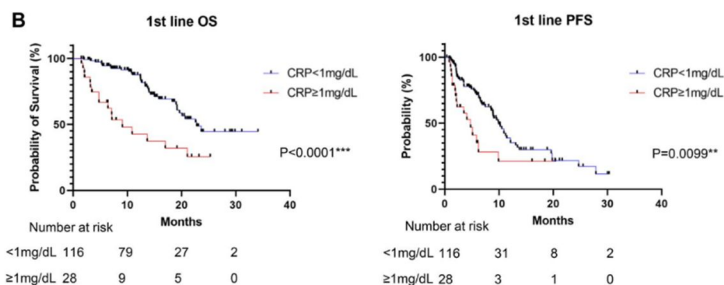
また、肝臓オルガノイド樹立に向けて、まずは肝臓手術時の肝切除検体の背景肝からの疾患オルガノイド構築に着手し、肝切除検体非癌部からの single cell 化に成功した。

(2) 肝臓オルガノイドを用いた細胞内シグナルおよび免疫担当細胞との相互作用解析：

iPS 由来肝星細胞 (HSC) と iPS 細胞由来肝前駆細胞の共培養系の構築と spheroid 形成に成功し、肝炎・肝線維化病態における肝細胞-肝星細胞間の相互作用解析を可能とした。免疫担当細胞との共培養系の構築も目指している。

(3) ICI を含む全身化学療法の治療反応性を規定する分子機構の解明：ICI であるアテゾリズマブ + ベバシズマブ (ATZ+BV) 併用療法を行った HCC 患者 213 名の解析により、ベースラインの CRP 高値が腫瘍の進行および ATZ+BV 抵抗性に関連することを見出し、論文発表した (Hepatology Research. 2023 Dec 22)。更にこの結果に基づいて、炎症性サイトカインの網羅的解析や、肝臓オルガノイドと星細胞の共培養系による肝微小環境の解析に着手した。

また、肝臓治療反応性に関わる免疫要因の同定を目指し、全身化学療法および経カテーテル肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を行った患者リンパ球の解析を行った。治療前・治療後でのリンパ球プロファイルの比較により、免疫制御能を持つ単球の割合が TACE 後に増加することを明らかにし、論文発表した (Cell Reports. 2023 Mar 28)。ICI 治療前後でのリンパ球プロファイルの変化については解析を継続中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Ikeda N, Kubota H, Suzuki R, Morita M, Yoshimura A, Osada Y, Kishida K, Kitamura D, Iwata A, Yotsumoto S, Kurotaki D, Nishimura K, Nishiyama A, Tamura T, Kamatani T, Tsunoda T, Murakawa M, Asahina Y, Hayashi Y, Harada H, Harada Y, Yokota A, Hirai H, Seki T, Kuwahara M, Yamashita M, Shichino S, Tanaka M, Asano K.	4. 巻 42
2. 論文標題 The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell 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） 10.1016/j.celrep.2023.112165.	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 Kaneko S, Asahina Y, Nakagawa M, Murakawa M, Miyazaki Y, Asakage T, Fukuda S, Namiki T, Kano Y, Nagata M, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kitahata-Kawai F, Nitta S, Itsui Y, Kakinuma S, Okamoto R.	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 Reserch	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto H, Tsuchiya K, Nakanishi H, Hayakawa Y, Yasui Y, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Ishido S, Yamada M, Keitoku T, Nobusawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N.	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical Usefulness of Monitoring Muscle Volume during Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	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） 10.3390/cancers14143551.	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 Sekiguchi S, Tsuchiya K, Yasui Y, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, Osawa L, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Kurosaki M, Izumi N.	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical usefulness of geriatric assessment in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving sorafenib or lenvatinib therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 N. Cancer Rep (Hoboken)	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) 10.1002/cnr2.1613.	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 Nakagawa M, Asahina Y, Kakinuma S, Okamoto R.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Mari Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, Toyoda H, Brillianti S, Conti F, Degasperi E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Omar A, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Reig M, 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 Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Kaneko S, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N.	4. 巻 40
2. 論文標題 Early experience of atezolizumab plus bevacizumab therapy in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Invest New Drugs	6. 最初と最後の頁 392-402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-021-01185-4	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, Takehara T, 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 2021年
3. 雑誌名 J 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaishi T, Watabe T, Kotake K, Kumazawa T, Aida T, Tanaka K, Ono R, Ishino F, Usami T, Miura T, Hirakata S, Kawasaki H, Tsugawa N, Yamada D, Hirayama K, Yoshikawa S, Karasuyama H, Okamoto R, Watanabe M, Blumberg RS, Adachi T.	4. 巻 71
2. 論文標題 Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 487-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-322873	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 Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Oshima S, Okamoto R, Watanabe M.	4. 巻 160
2. 論文標題 Deep Neural Network Accurately Predicts Prognosis of Ulcerative Colitis Using Endoscopic Images.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2175-2177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.01.210	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 Inada K, Kaneko S, Kurosaki M, Yamashita K, Kirino S, Osawa L, Hayakawa Y, Sekiguchi S, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, Yasui Y, Itakura J, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Okamoto R, Izumi N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation and de novo hepatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 1085-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12636.	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 Watanabe S, Kobayashi S, Ogasawara N, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M, Jensen KB, Yui S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Transplantation of intestinal organoids into a mouse model of colitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Protocol	6. 最初と最後の頁 649-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-021-00658-3	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 Takenaka K, Fujii T, Kawamoto A, Suzuki K, Shimizu H, Maeyashiki C, Yamaji O, Motobayashi M, Igarashi A, Hanazawa R, Hibiya S, Nagahori M, Saito E, Okamoto R, Ohtsuka K, Watanabe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 230-237.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(21)00372-1	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 Sekiguchi S, Tsuchiya K, Yasui Y, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, Osawa L, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Kurosaki M, Izumi N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical usefulness of geriatric assessment in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving sorafenib or lenvatinib therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Rep (Hoboken)	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) 10.1002/cnr2.1613.	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 Kaneko Shun, Asahina Yasuhiro, Murakawa Miyako, Azuma Seishin, Inada Kento, Mochida Tomohiro, Watakabe Keiya, Shimizu Taro, Tsuchiya Jun, Miyoshi Masato, Kawai-Kitahata Fukiko, Nitta Sayuri, Takahashi Marie, Fujioka Tomoyuki, Kishino Mitsuhiro, Anzai Tatsuhiko, Kakinuma Sei, Nakagawa Mina, Okamoto Ryuichi	4. 巻 -
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 -
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 -

1. 著者名 Kaneko Shun, Asahina Yasuhiro, Murakawa Miyako, Akahoshi Keiichi, Tanabe Minoru, Inada Kento, Mochida Tomohiro, Watakabe Keiya, Shimizu Taro, Tsuchiya Jun, Miyoshi Masato, Kitahata Kawai Fukiko, Nitta Sayuri, Nakagawa Mina, Kakinuma Sei, Okamoto Ryuichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Prognostic significance of C reactive protein in unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab and bevacizumab.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 562-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.14001	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 Uojima Haruki, Yamasaki Kazumi, Sugiyama Masaya, Kage Masayoshi, Ishii Norihiro, Shirabe Ken, Hidaka Hisashi, Kusano Chika, Murakawa Miyako, Asahina Yasuhiro, Mizokami Masashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Quantitative measurements of M2BPGi depend on liver fibrosis and inflammation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of 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) 10.1007/s00535-024-02100-3	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 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村川美也子、中川美奈、朝比奈靖浩
2. 発表標題 慢性肝障害/門脈圧亢進症患者における肺動脈圧の検討
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会東部会
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 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、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 志水太郎、柿沼 晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 網羅的遺伝子発現解析によるヒトiPS細胞由来肝細胞オルガノイドの形質解析
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 村川美也子、中川美奈、朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型肝炎の病態進展予測における肝硬度測定の有用性の検討
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 村川美也子、中川美奈、朝比奈靖浩
2. 発表標題 核酸アナログによるウイルス制御下のB型慢性肝疾患における肝発癌および病態進展に関わる臨床因子の検討
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 村川美也子、中川美奈、朝比奈靖浩
2. 発表標題 C型肝炎硬化における抗ウイルス療法後の病態進展予測因子の検討
3. 学会等名 JDDW2021(第25回日本肝臓学会大会)
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型肝炎慢性肝疾患SVR後の生命予後の検討
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 疾患モデルへの応用を目指したヒトiPS細胞由来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 新田沙由梨、柿沼晴、朝比奈靖浩
2. 発表標題 HBV genome integration肝細胞癌における遺伝子発現の特徴と発癌機序の検討
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 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 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 JDDW2021(第25回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2021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 SVR後の肝発癌および生命予後リスク因子の解析
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 村川美也子、金子俊、朝比奈靖浩
2. 発表標題 門脈圧亢進症/肝線維化に関連するメトトレキサート治療前リスク因子の検討
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 渡壁 慶也, 三好 正人, 柿沼 晴, 稲田 賢人, 持田 知洋, 志水 太郎, 土屋 淳, 金子 俊, 北畑 富貴子, 新田 沙由梨, 村川 美也子, 井津井 康浩, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 岡本 隆一
2. 発表標題 肝星細胞におけるTNFAIP3の機能解析
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 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩
2. 発表標題 SVR後の肝発癌および生命予後リスク因子の解析
3. 学会等名 第27回日本肝臓学会大会 (JDDW2023)
4. 発表年 2023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	朝比奈 靖浩	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	
	(Asahina Yasuhiro)		
	(00422692)	(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	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)	

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