

肝臓グループ



坂本直哉教授

診療グループ

小川浩司
荘拓也
中井正人

山田錬（大学院4年）
北潟谷隆（大学院4年）
細田峻一（大学院2年）

研究グループ

森川賢一
須田剛生

得地祐匡（大学院3年）
久保彰則（大学院3年）
吉田苑永（大学院2年）

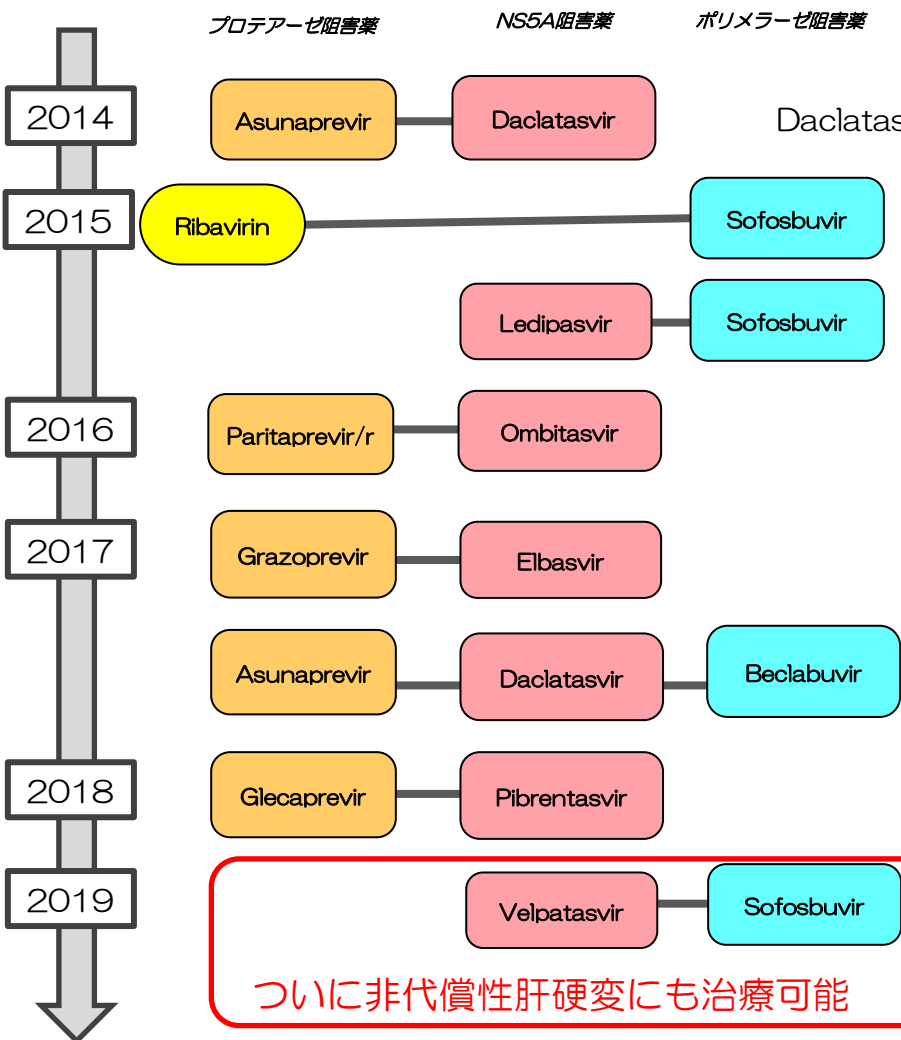


臨床と基礎研究が一丸となって
様々なテーマに取り組んでいます

C型肝炎治療

NORTE Study Group

DAA治療

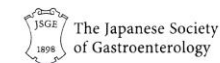


Telaprevir ● 観察研究 (Hepatology Research 2015)

Simprevir ● 観察研究 (Hepatology Research 2016)
● スタチン併用療法 (Hepatology Research 2017)

Daclatasvir/Asunaprevir ● 観察研究 (Hepatology Research 2017)
● 慢性腎不全透析症例 (Journal of Gastroenterology 2016, 18, JCTH 2016)

J Gastroenterol (2016) 51:733–740
DOI 10.1007/s00535-016-1162-8



ORIGINAL ARTICLE—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C

Goki Suda¹ · Mineo Kudo² · Atsushi Nagasaka³ · Ken Furuya⁴ · Yoshiya Yamamoto⁵ · Tomoe Kobayashi⁶ · Keisuke Shinada⁷ · Miki Tateyama⁸ · Jun Konno⁹ · Yoko Tsukuda^{1,3} · Kazushi Yamasaki¹ · Megumi Kimura¹ · Machiko Umemura¹ · Takaaki Izumi¹ · Seiji Tsunematsu¹ · Fumiyuki Sato¹ · Katsumi Terashita¹ · Masato Nakai¹ · Hiromasa Horimoto^{1,5} · Takuya Sho¹ · Mitsuteru Natsuizaka¹ · Kenichi Morikawa¹ · Koji Ogawa¹ · Naoya Sakamoto¹

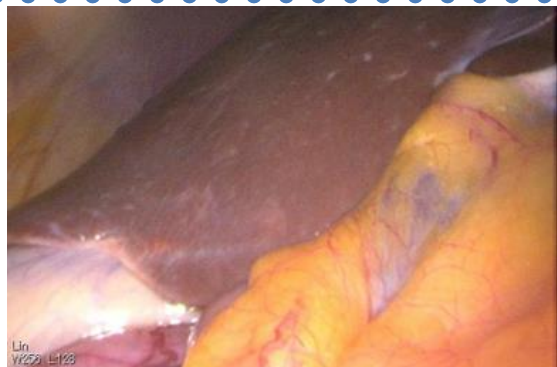
Sofosbuvir ● GT2 型慢性C型肝炎 (Hepatology Research 2018)
● GT1 型慢性C型肝炎 in preparation
● DCV/ASV 非著効例 (Journal of Gastroenterology 2017)

Grazoprevir ● 透析症例 (Journal of Gastroenterology, 2019)

G/P ● genotype 3 症例 (Hepatology Research, 2019)

● HBV reactivation (J Hepatol 2017, JVH 2017)
● Steatosis and Dyslipidemia (Plos One 2018)

ウイルス性肝炎



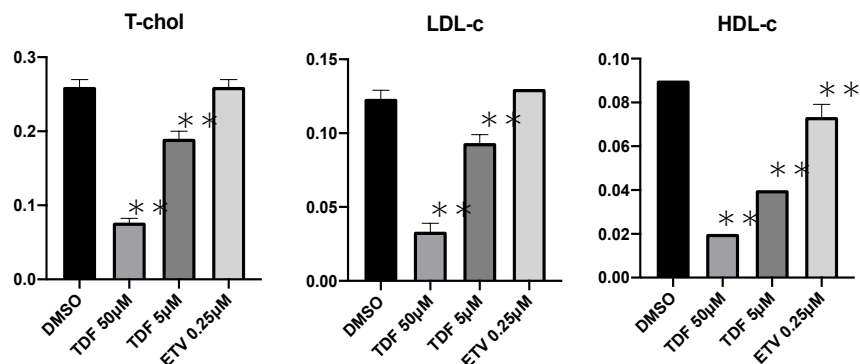
HCV 直接的抗ウイルス剤

HBV 核酸アナログ製剤(エンテカビルなど)

治療すればウイルス制御が得られる時代となりました。

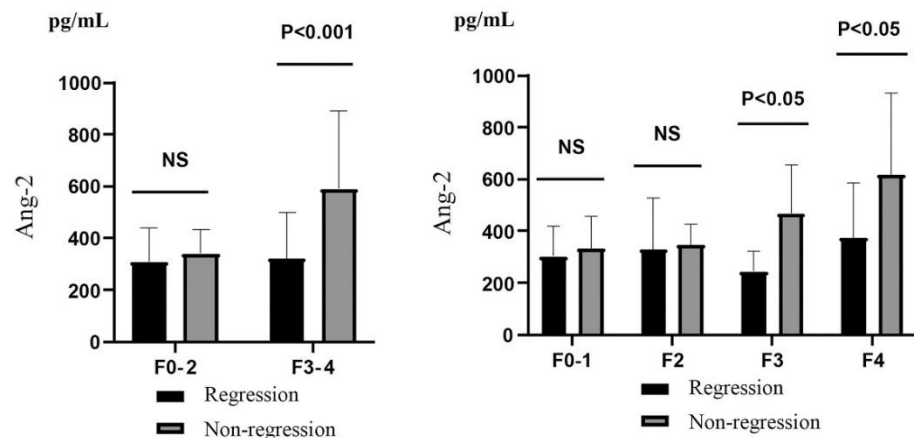
- 1) 薬剤耐性変異や特殊な病態（非代償性肝硬変など）に対する抗ウイルス治療
 - 2) ウイルス制御後の肝病態
 - 3) ウイルス感染者の効率的な拾い上げ
- について解析を進めています

B型肝炎核酸アナログ治療による脂質代謝の研究



Suzuki K, et al. in submission

C型肝炎ウイルス制御後の肝線維化の進行に関する研究

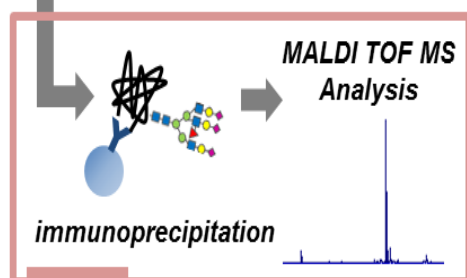
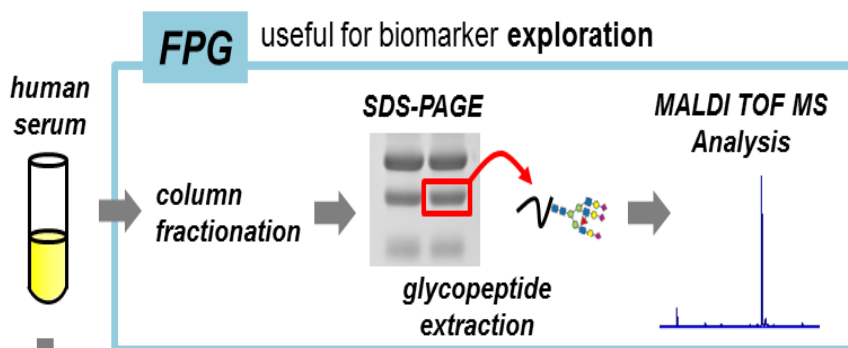


Kawagishi N, et al Hepatol. Res 2020

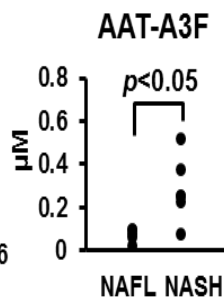
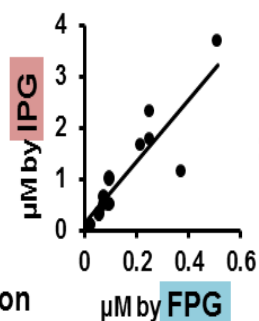
NASH (非アルコール性脂肪肝炎)

ポストウイルス時代の研究の最重要課題として取り組んでおり、様々な線維化解析、遺伝子解析などを行っています。

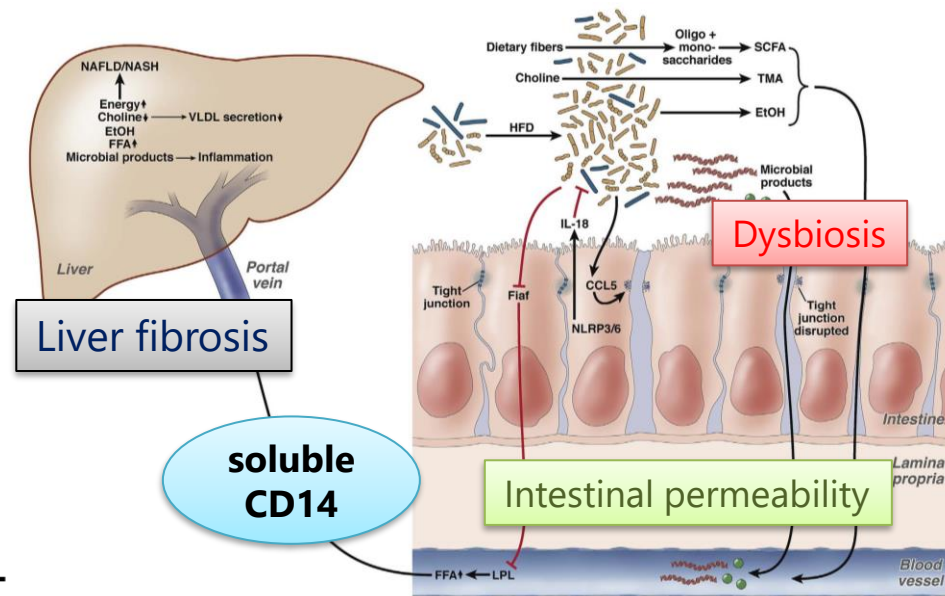
NASHにおける糖鎖解析



IPG useful for biomarker validation



腸肝相関に注目したNASH解析



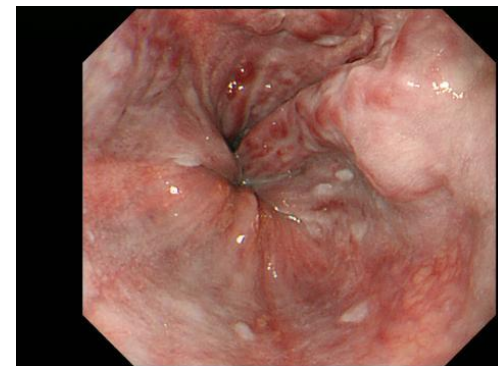
肝硬変



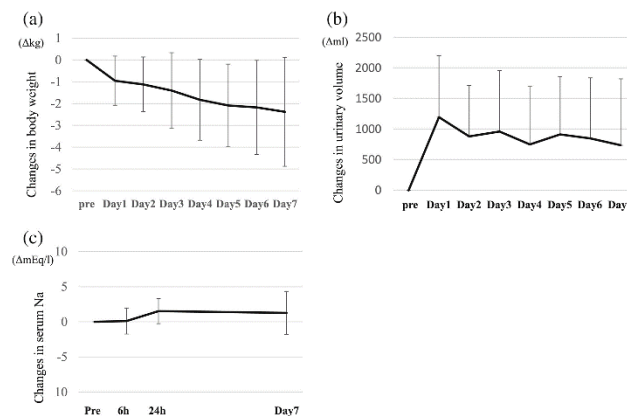
食道静脈瘤硬化療法

各種栄養療法
肝性脳症
腹水コントロール

門脈圧亢進症



トルバプタンの治療成績



Nakai M, et al. *Hepatol. Res.* 2018
Nakai M, et al. *J Gastroenterol.* 2020

究極の最終治療、肝移植

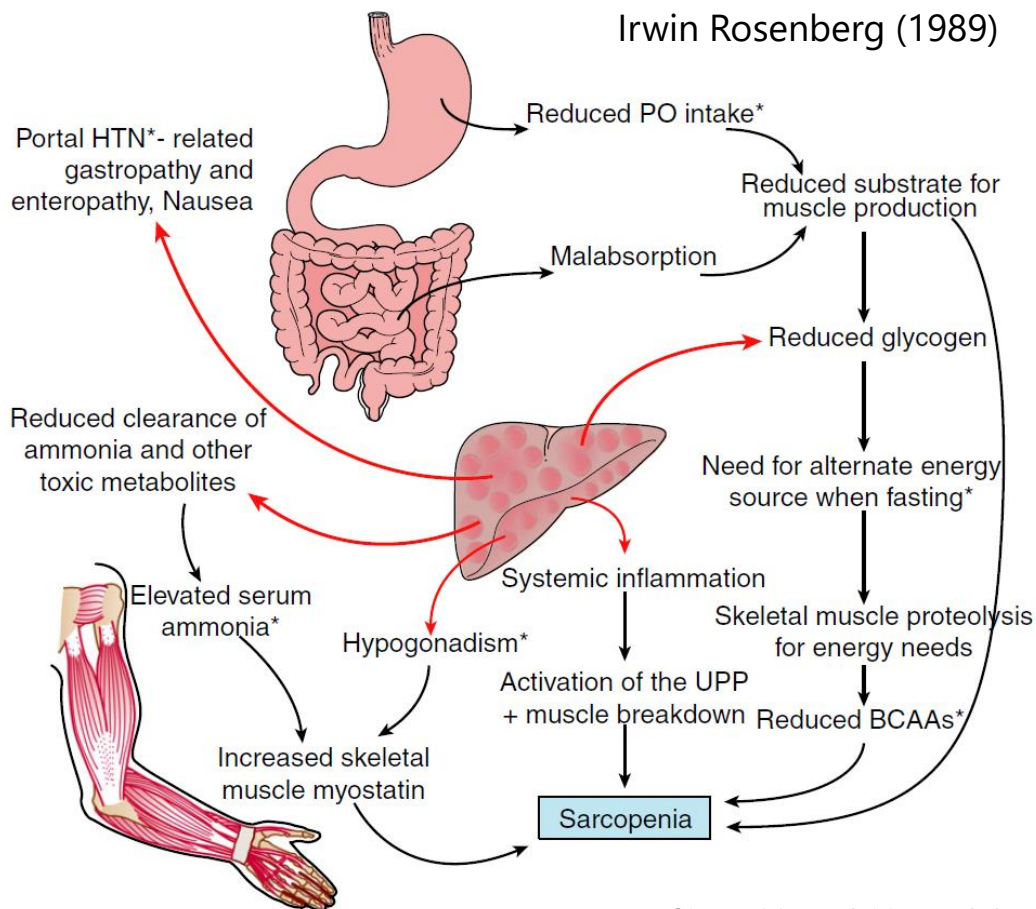
- 利尿薬や脳症治療薬など新規薬剤の解析を行っています。
- 食道静脈瘤などの門脈圧亢進症の病態に対する内視鏡治療、IVR治療を行っています。
- さらに、全国でも有数の移植数を誇る移植外科と連携して、北海道内での最終砦として急性肝不全や肝硬変治療に当たっています。

サルコペニア

Sarx(sarco)
penia

筋肉
喪失

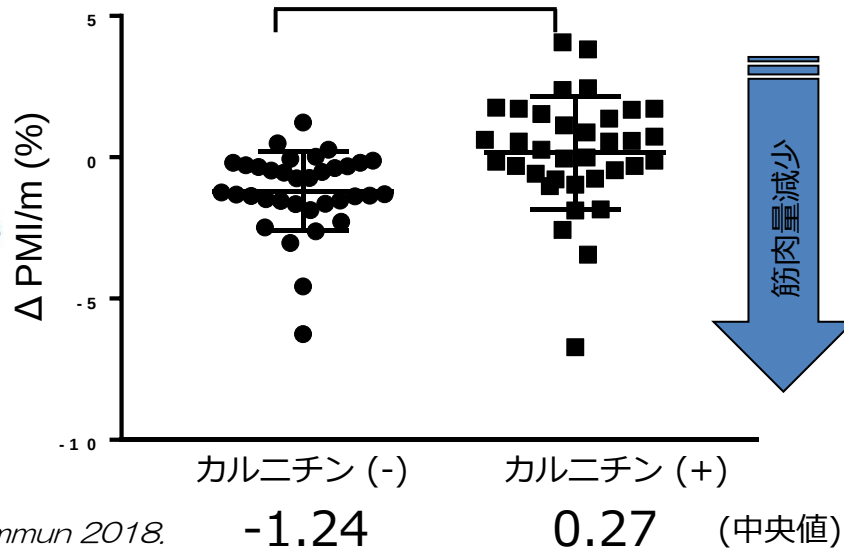
Irwin Rosenberg (1989)



Ohara M, et al. Hepatol Commun 2018.



$P < 0.01$

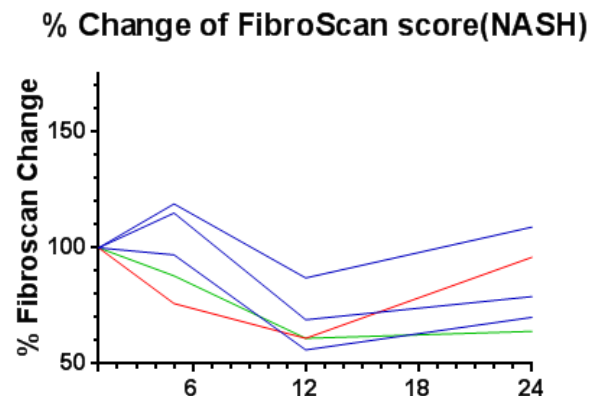
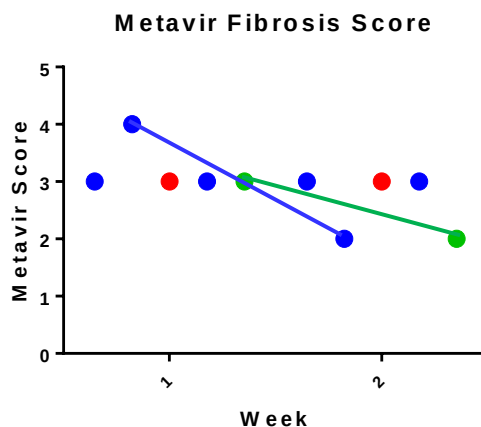
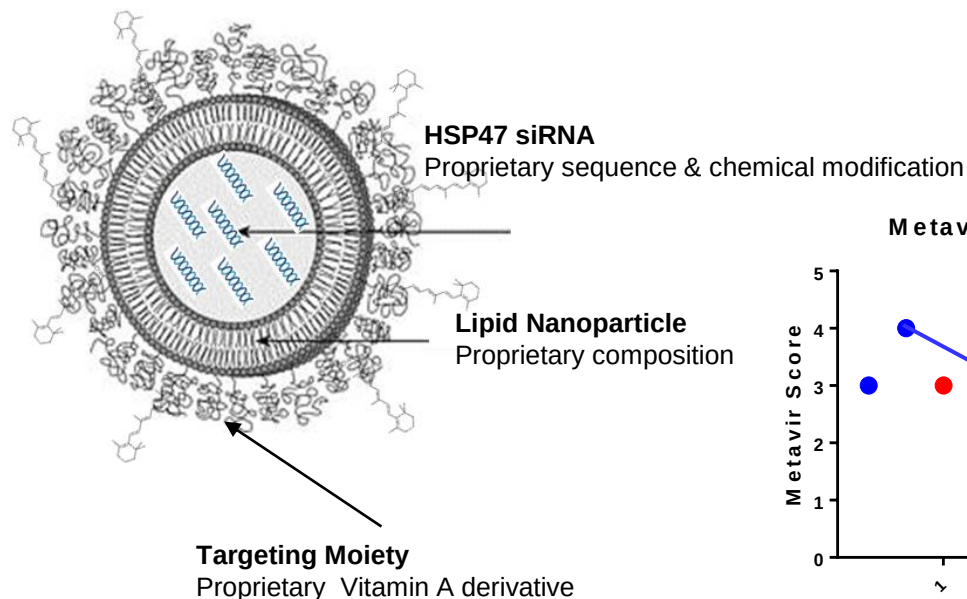


肝線維症治療薬治験

ND-L02-s0201は、活性成分としてHSP47遺伝子に対する
siRNA (NDT-05-0038) を含有する、静脈注射用の脂質製剤です

✓NDT-05-0038（ヌクレアーゼ抵抗性、合成二本鎖siRNA）はRNAi経路を通じて、
コラーゲン特異的シャペロンHSP47の発現を阻害

✓ビタミンAの標的化剤により肝星細胞へのターゲティングを実現



日本の治験を北大が単独で担当
今年是世界で第2相が開始されます

肝癌



初期

ラジオ波焼灼術

外科的手術

肝動脈塞栓術

放射線療法

肝動注化学療法

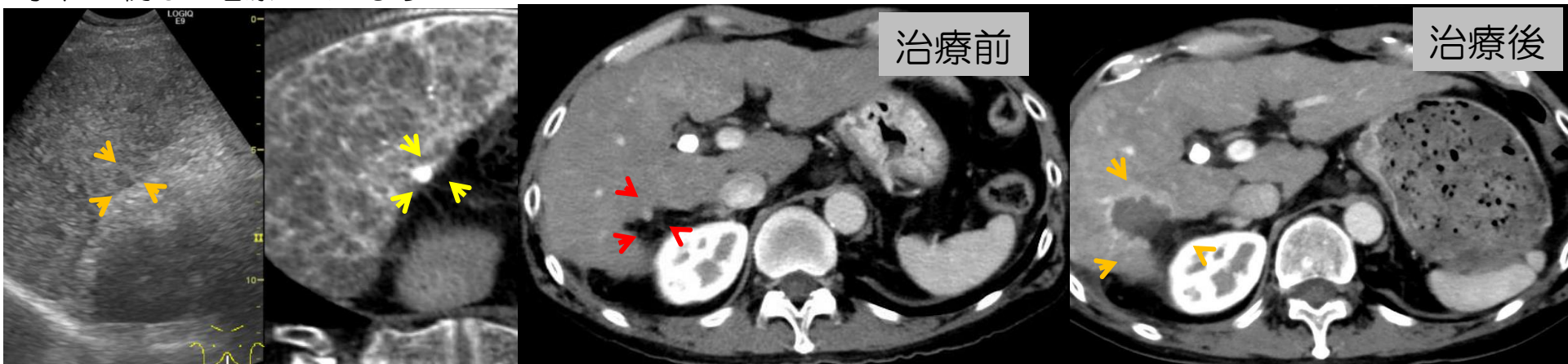
高度進行

分子標的治療薬

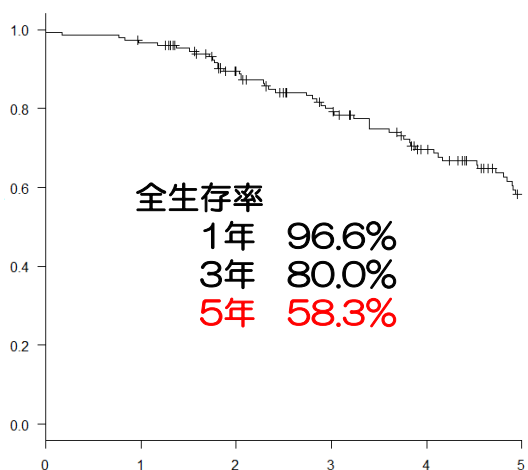
病態に応じて様々な治療法を駆使し長期生存を目指します

RFA（ラジオ波焼灼術）

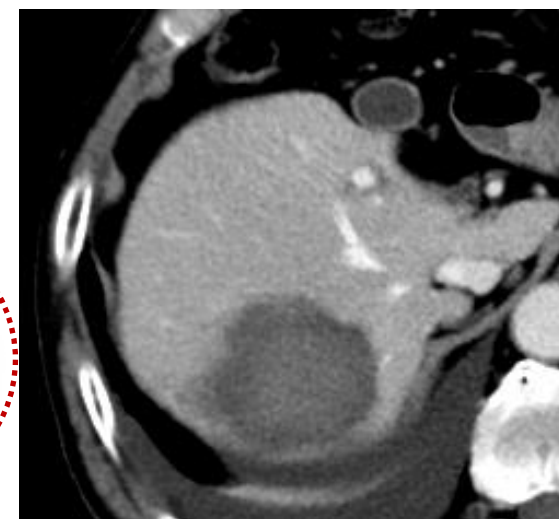
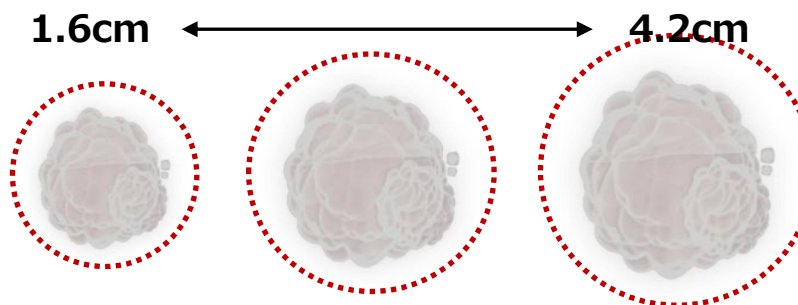
毎年50例ほど治療しています



RFA後の長期成績



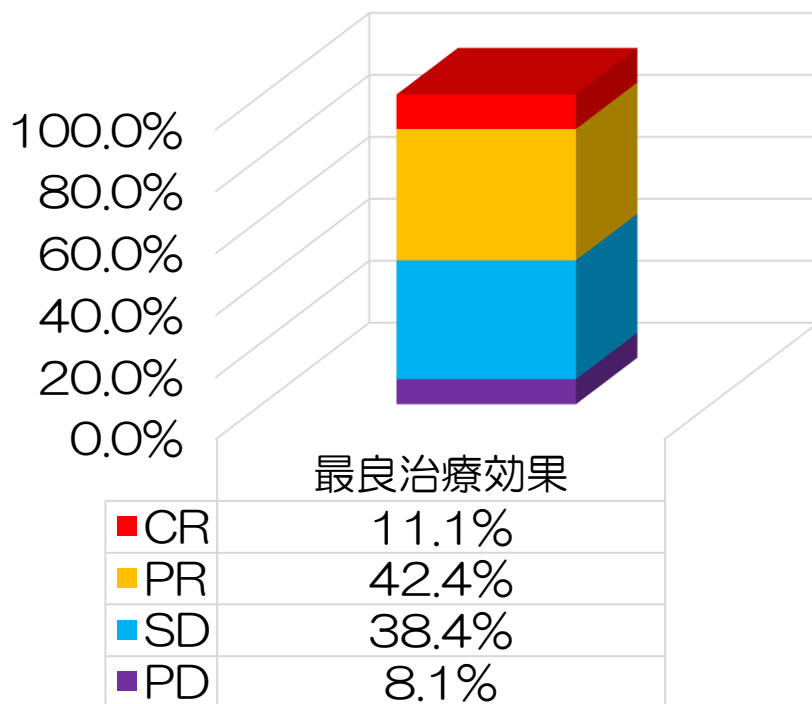
新規マイクロ波凝固療法 (Emprint™)



分子標的治療薬

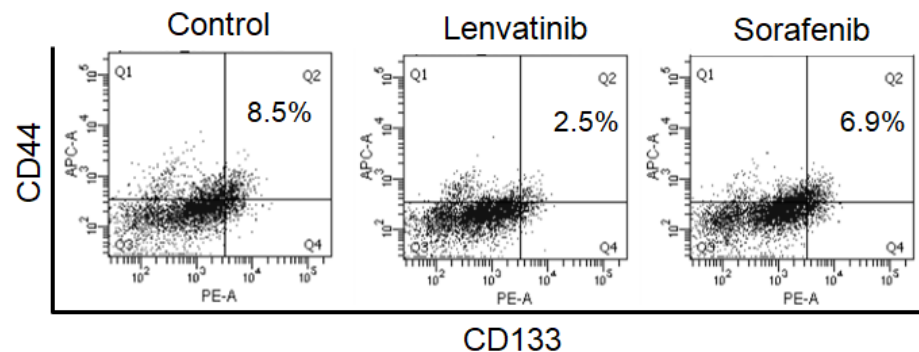
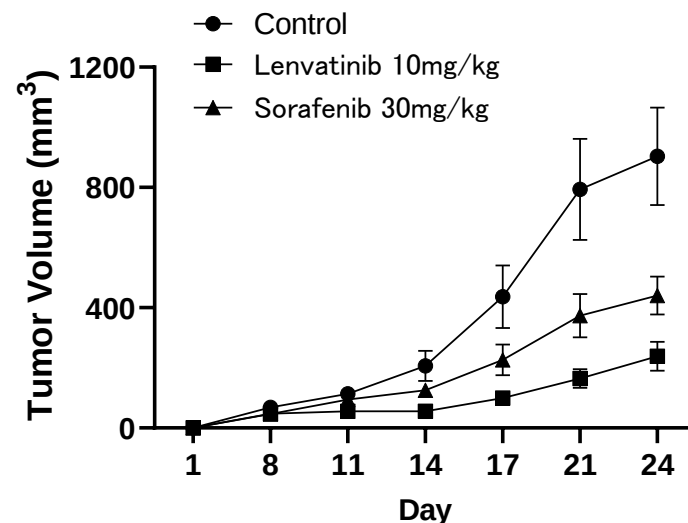
レンバチニブに関する臨床研究

	本症例 (n=99)	REFLECT (日本人) (n=81)
奏効率	53.5%	46.8%
病勢制御率	91.9%	79.0%



Sho T, et al. JGH Open 2020

レンバチニブに関する基礎研究



Shigesawa T, et al. Carcinogenesis 2020

須田team 臨床研究と基礎研究の融合

ウイルス培養系・肝癌モデル

日本有数の肝臓病治療・臨床研究グループ
(NORTE STUDY GROUP)

Basic research

Clinical research

HCV培養系・次世代シーケンサーを用いたHCV耐性ウイルスの検討
(Hep Res 2017, 2019
JMV 2017)

新規抗HBV薬剤の探索
⇒ 新規high-through put screening 系構築と北大ライブラリーによる検討
(AMED橋渡し研究シーズA
特許出願 P19HU11 2020)

B型肝炎に対する核酸アナログの脂質代謝への影響・基礎研究
(JMV 2017 in submission)

肝癌幹細胞とFGF シグナル
(Carcinogenesis 2020)

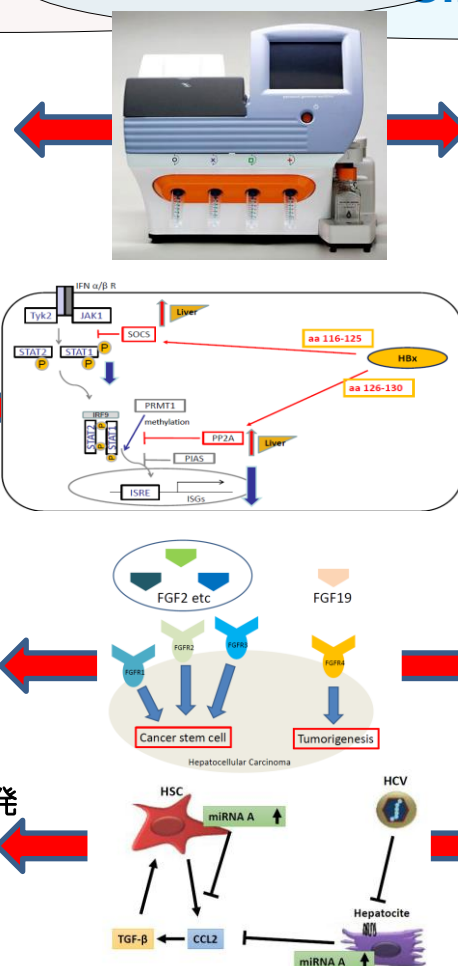
肝線維化改善を目的としたmiRNA 治療の開発
(科研費若手研究B 2020 川岸先生)

透析患者を含む難治性例に対するDAA s 治療の有効性
(J Gastroenterol: 2016, 2018, 2018, 2019, 2019,
Hep Res: 2014, 2017, 2018,2018
Intern Med.2019,2019,
J Hepatol. 2017,
JVH 2018)

腎機能低下患者におけるNAの安全性・効果
(Hep Res 2019)

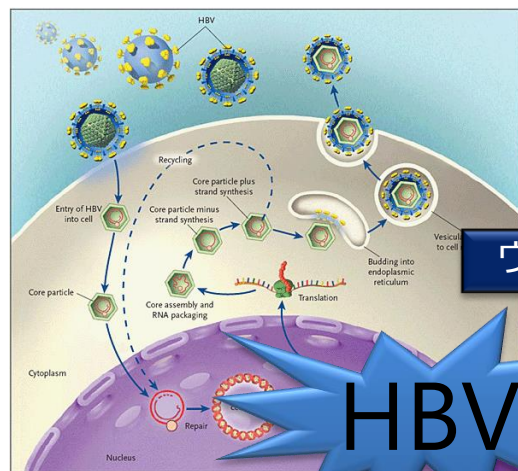
肝癌に対する分子標的薬の治療成績
(JGH open 2019, 2020,
Hep Res 2020)

ウイルス排除後の肝線維化改善予測マーカー
(PLoS One 2018
Hep Res 2020)

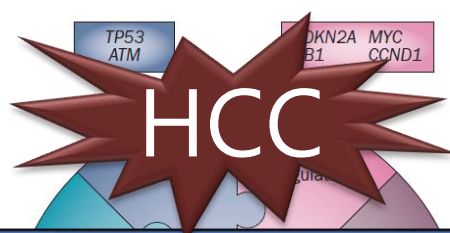


研究 森川team

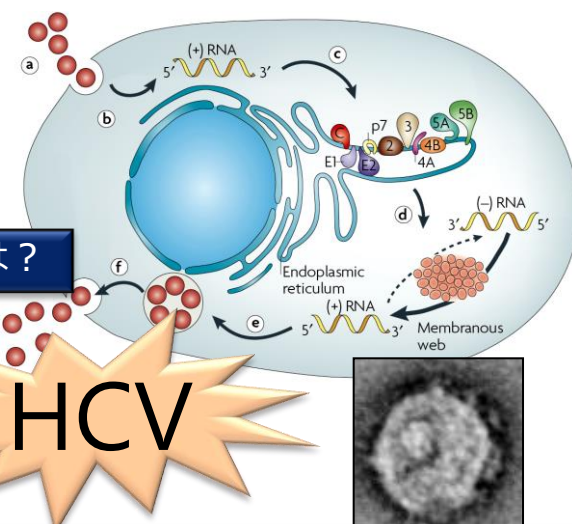
“臨床で得た疑問を実験室で解明し、患者さんのもとへ還元できるように研究しています”



HBV



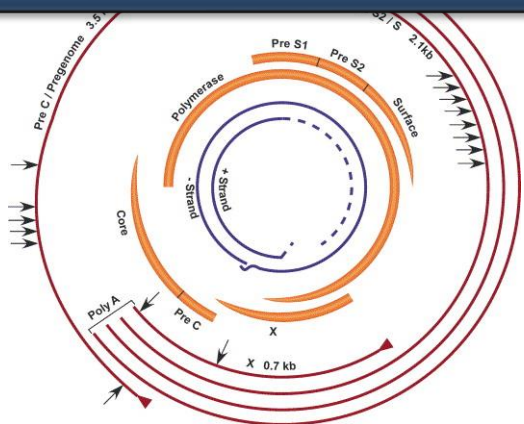
ウイルスがHijackして発癌に関与する細胞因子は？



HCV

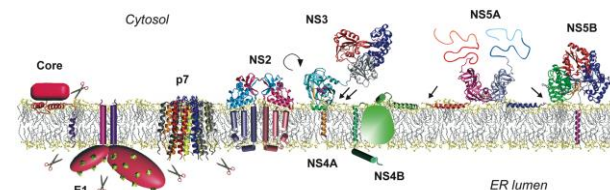
どうして遺伝子型AのHBVは慢性化しやすいのか？
どうして遺伝子型CのHBVから発癌が多いのか？
HBVは生体内で何を起こしているのか？

HCVが高率に慢性化する理由は？
HCV感染により何が肝臓の中で起こっているのか？
HCV排除後肝臓は元通りに戻るのか？



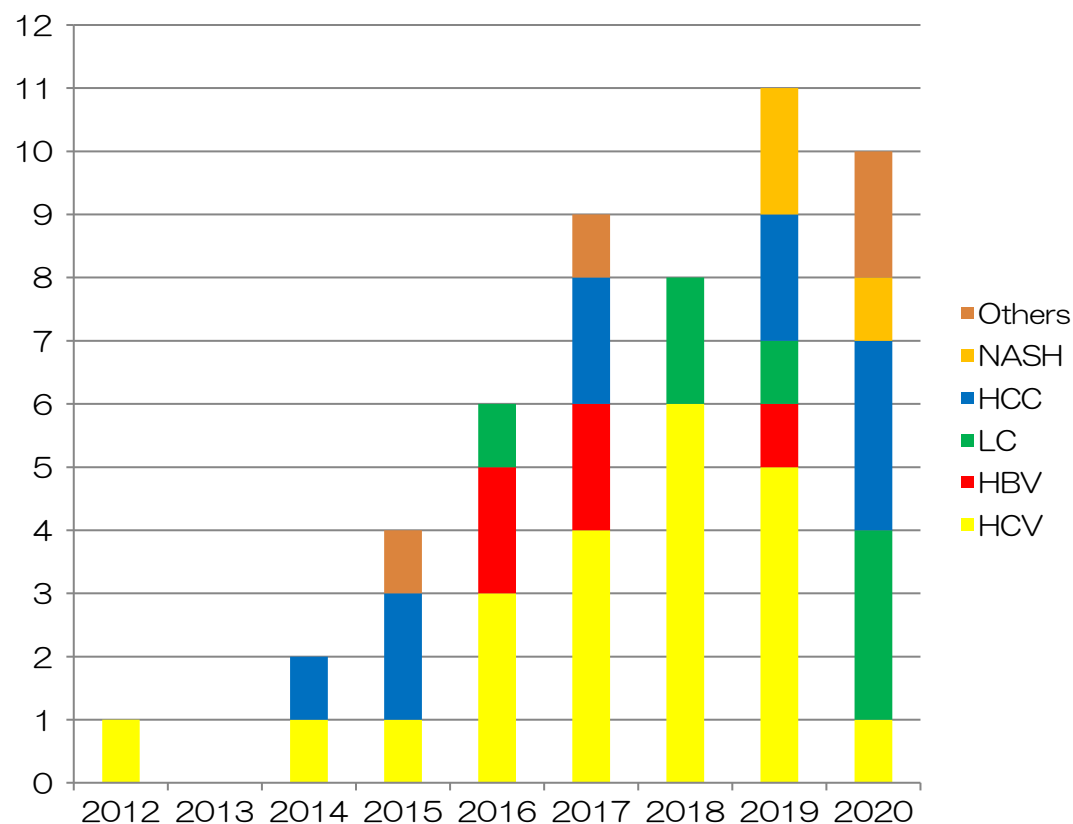
NASH

NASHと腸内細菌の関与は？
NASHと自然免疫系の関与は？



英語論文（2012年以降）

肝臓グループの論文報告数



IF3点以上の医学雑誌

J Hepatol.	18.95	1
Hepatology	12.80	1
Anal Chem.	6.35	1
J Gastroenterol.	5.13	9
J Viral Hepat.	4.02	2
Sci Rep.	4.01	2
Proteome Res.	3.78	1
Ann Transl Med.	3.69	1
J Gastroenterol Hepatol.	3.63	3
Carcinogenesis.	3.56	3
Hepatol Res.	3.44	15
Drug Des Devel Ther.	3.21	1

2012年以降
57本の英語論文（19本は大学院生）

肝臓グループ

その病態に応じて様々な治療法を
駆使しています

ウイルスの克服の時代になりました

今後はNASHや肝硬変、肝癌の時代です。

臨床と研究が連携して診療しています

是非皆さんも一緒にやりましょう

