

消化器内科学講座

私たちの講座では、「独創的で臨床に役立つ研究」をモットーとしており、そのためには**基礎と臨床の融合が重要**と考えています。例えば、テーラーメイド治療への応用です。私たちは一人でも多くの国民に還元できる医療を目指して、各臓器相関も考慮した**消化器疾患全般にわたる基盤研究(オミックス研究)**から**トランスレーショナルリサーチ**を実践します。

本講座の田中靖人教授は、現在、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班の代表として、全国多施設共同研究を展開して医学研究を推進しています。特に、私たちが取り組んでいる創薬研究は国家戦略の1つであり、企業との連携・医師主導の臨床治験を熊大病院及び関連施設の協力のもと実施します。同時に、これらの研究ネットワークを活用して新たな**基礎・臨床研究**を展開します。

研究ははじめてという方も多いですが、心配はいりません。当講座は充実した研究体制・きめ細かな指導体制を備え、経験豊かな教官により、基礎研究、臨床研究の双方において国際的な視野を持った研究マインドを育みます。

私たちは患者様から提供いただいた**臨床検体を用いた研究を重視**しています。基礎実験では実験器具の扱い方、研究設備の使い方にはじまり、細胞培養、遺伝子組換え、臨床検査 (PCR、糖鎖修飾解析) の実践および解析法の学習を経て、より専門的で大規模な研究 (次世代シーケンサー、ゲノムワイド関連解析など) とその応用を指導します。また、臨床研究でも、実際の臨床症例のデータ管理、統計手法、解析ソフトウェアの使用法を習得します。これらの研究結果を基に、活発な議論を行い、臨床応用を目指すと同時に、高インパクトな論文作成に努めます。当講座では医学部以外の大学出身の教官も活躍しており、他学部卒業の博士課程入学も歓迎します。

【研究プロジェクト名および概要】

1) B型肝炎創薬研究の臨床応用

田中教授は AMED が進める B 型肝炎創薬実用化等研究事業「実用化に向けた B 型肝炎(HBV)新規治療薬の探索及び最適化」の研究代表者として、WHO が掲げる 2030 年までにウイルス性肝炎撲滅に向けた開発研究を展開しています。これまでの研究で HBV 持続感染モデル (培養系及びヒト肝臓キメラマウス) を構築しており、本プロジェクトではこれらのモデルを活用して、①富士フィルムとの共同研究による化合物ライブラリー及びドラッグリポジショニングから得られたヒット化合物の最適化・前臨床試験の実施。②独自の海洋及び微生物抽出物ライブラリーなどを利用したスクリーニングの実施や、新規メカニズムに基づく HBV 阻害薬の同定を目指します。創薬研究は国家戦略の1つであり、企業との連携・企業治験(Phase II/III)、あるいは医師主導の臨床治験を熊本大学病院及び関連施設の協力のもと実施すると同時に、これらの研究ネットワークを活用して新たな研究を展開したいと考えています。

2) 個別化・先制医療を目指したゲノムワイド(オミックス)研究

田中教授は AMED の肝炎等克服事業の研究代表者として、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 研究を継続しています。2009 年 GWAS 解析により、C 型慢性肝炎 (HCV) に対する当時の標準治療であったペグインターフェロン+リバビリン併用療法の有効性に関連する IL28B 遺伝子多型を同定し (Nat Genet 2009, Scopus 被引用数 1,986 回)、C 型肝炎の個別化治療の道を開きました。また、HCV 排除後発癌に関連する TLL1 遺伝子多型を発見し (Gastroenterology 2017)、既存の因子と組み合わせることで、肝癌リスクの高い患者群を絞り込むことが可能となりました。がんゲノム医療が進む中、引き続き AMED の研究代表者として、臓器相関も考慮した消化器疾患全般にわたる基盤研究 (オミックス研究) からトランスレーショナルリサーチを実践し、「Precision Medicine」への応用を目指します。

3) 免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連有害事象に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS)

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor) は、様々ながんに対する治療効果が示されています。一方で、全身のあらゆる臓器に自己免疫疾患様の副作用である、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events: irAE) を発症することがあります。私たちは GWAS の手法を用い、irAE 発現に関するバイオマーカーを確立する全国規模の多施設共同研究を開始しました。その成果により、免疫チェックポイント阻害剤の患者選択への臨床的応用を目指しています。

4) 消化器疾患における空間的シングルセル解析: VISIUM+CODEX の統合解析

5) 体液由来エクソソーム中の miRNA・cfDNA の解析

6) HBV 既往感染歴を有する造血器腫瘍における iTACT-HBcrAg モニタリングによる HBV 再活性化対策

7) 不顕性肝性脳症に対するリファキシミンの有効性に関する前向き研究

8) C型肝炎解除 (SVR) 後の発癌に関連するバイオマーカー探索

9) AI による食道がん予測

10) 食道がんと口腔内細菌叢との関連性

11) 肝臓がん、膵臓がん、腸内細菌叢との関連性

12) 免疫チェックポイント阻害薬関連腸炎

13) 肝炎ウイルス検査陽性者に対する病病（病診）連携システム構築および院内 HBV 再活性化防止への取り組み

14) FIB-4 index を用いた肝硬変・肝がんハイリスクグループの拾い上げ事業

熊本肝炎・脂肪肝プロジェクトとして、啓発活動を行うと同時に、患者拾い上げから受診・受療につながるシステムを開発し、熊本県の肝疾患・肝がん患者様の早期発見・早期治療に貢献しています。

15) 抗 HBV 治療薬に対する不応症例におけるウイルス学的特徴

【教職員および大学院学生】

教授	田中 靖人	特任助教	林 佐奈衣
准教授	直江 秀昭	特任助教	小川慎太郎
助教	瀬戸山博子	大学院生（博士課程）	蔵野宗太郎
助教	渡邊 丈久	大学院生（博士課程）	久木山直貴
助教	長岡 克弥	大学院生（博士課程）	鶴田 結子
特任助教	吉丸 洋子	大学院生（博士課程）	Elgeshy Khaled Mohamed
講師	具嶋 亮介	大学院生（博士課程）	Yan Zhaoyu
助教	宮本 英明	大学院生（博士課程）	中島 昌利
特任助教	古田 陽輝	大学院生（博士課程）	牛嶋 真也
特任助教	山崎 明	大学院生（博士課程）	Wu Chang
特任助教	飯尾 悦子	大学院生（博士課程）	大塚 郁弥
特任助教	徳永 堯之	大学院生（博士課程）	大野 健翔
特任助教	松野 健司		

【連絡先】 TEL: 096-373-5150、FAX: 096-371-0582

e-mail knagaoka@kumamoto-u.ac.jp（長岡克弥）

【ホームページ】 <https://gastro-kumamoto-u.com/>

ホームページリンク →



【特殊技術・特殊装置】

1. ゲノムワイド関連解析
2. 糖鎖マーカー解析
3. Microbiome 解析
4. エクソソーム抽出・解析
5. 高感度 HB コア関連抗原測定
6. 空間的遺伝子発現解析 (VISIUM)
7. 腸管上皮機能解析
8. エピゲノム解析
9. レーザーマイクロダイセクション
10. AI を用いた内視鏡診断
11. ダイレクトリプログラミング法によるヒト肝前駆細胞作製

【2022 年度の研究業績】

【英文論文】原著

1. Inoue T, Funatsu Y, Ohnishi M, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka M, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Iio E, Nakagawa H, Suzuki Y, Matsuura K, Fujiwara K, Nakajima A, Yoshiji H, Nakayama J, Tanaka Y: Bile acid dysmetabolism in the gut-microbiota-liver axis under hepatitis C virus infection. *Liver Int.*42(1)124-134, 2022
2. Abounouh K, Kayesh MEH, Altawalrah H, Kitab B, Murakami S, Ogawa S, Tanaka Y, Dehbi H, Pineau P, Kohara M, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K, Ezzikouri S: Blocking neddylation elicits antiviral effect against hepatitis B virus replication. *Mol Biol Rep.*49(1)403-412, 2022
3. Kayesh M-E-H, Hashem M-A, Sanada T, Kitab B, Rashid M-H-O, Akter L, Ezzikouri S, Murakami S, Ogawa S, Tanaka Y, Kohara M and Tsukiyama-Kohara K: Characterization of innate immune response to hepatitis B virus genotype F acute infection in tree shrew (*Tupaia belangeri*) model. *Front Virol.* 2:92683, 2022. doi: 10.3389/fviro.2022.926831.
4. Suzuki T, Inoue T, Matsuura K, Kusumoto S, Hagiwara S, Ogawa S, Yagi S, Kaneko A, Fujiwara K, Watanabe T, Aoyagi K, Urata Y, Tamori A, Kataoka H, Tanaka Y.(Corresponding): Clinical usefulness of a novel high-sensitivity hepatitis B core-related antigen assay to determine the initiation of treatment for HBV reactivation. *J Gastroenterol.*57(7)486-494,2022
5. Matsui T, Hamada-Tsutsumi S, Naito Y, Nojima M, Iio E, Tamori A, Kubo S, Ide T, Kondo Y, Eguchi Y, Komori A, Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Shirabe K, Kimura K, Hiasa Y, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Ito-Naiki A, Takahashi S, Ochiya T, Tanaka Y: Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.*52(1)93-104, 2022
6. Matsuno K, Sonoda T, Tanaka Y: Ischemic change in gastric mucosa due to gastric wall expansion with air supply: Real-

- time capture in upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc.* e113-e114, 2022
7. Nakanishi A, Okumura H, Hashita T, Yamashita A, Nishimura Y, Watanabe C, Kamimura S, Hayashi S, Murakami S, Ito K, Iwao T, Ikeda A, Hirose T, Sunazuka T, Tanaka Y. (Corresponding) and Matsunaga T: Ivermectin Inhibits HBV Entry into the Nucleus by Suppressing KPNA2. *Viruses.*14(11)2468, 2022
 8. Shao X, Uojima H, Arai T, Ogawa Y, Setsu T, Atsukawa M, Furuichi Y, Arase Y, Horio K, Hidaka H, Nakazawa T, Kako M, Kagawa T, Iwakiri K, Nakajima A, Terai S, Tanaka Y, Koizumi W: The risk of cirrhosis and its complications based on PNPLA3 rs738409 G allele frequency. *Dig Dis.*40(5)625-634, 2022
 9. Vincent JP, Ndow G, Ogawa S, Ceesay A, Njie R, Sanneh B, Baldeh I, D' Alessandro U, Mendy M, Thursz M, Chemin I, Tanaka Y, Lemoine M, Shimakawa Y: Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer (M2BPGi) to evaluate liver fibrosis and cancer in HBV-infected patients in West Africa. *J Glob Health.*12:04076, 2022
 10. Kawata K, Atsukawa M, Ohta K, Chida T, Noritake H, Arai T, Iwakiri K, Yasuda S, Toyoda H, Okubo T, Hiraoka A, Watanabe T, Uojima H, Nozaki A, Tani J, Morishita A, Kageyama F, Sasada Y, Nagasawa M, Matsushita M, Oyaizu T, Mikami S, Ikegami T, Abe H, Matsuura K, Tanaka Y, Tsubota A: Mac-2-Binding Protein Glycan Isomer Predicts All Malignancies Post-sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C. *Hepato Comm.* 6(8):1855-1869, 2022
 11. Hagiwara S, Kusumoto S, Inoue T, Ogawa S, Narita T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Suzuki T, Matsuura K, Yagi S, Kaneko A, Aoyagi K, Iida S, Tanaka Y. (Corresponding): Management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with resolved HBV infection based on a highly sensitive HB core-related antigen assay. *Hepato Res.* 52(9)745-753, 2022
 12. Tokunaga T, Tateyama M, Tanaka K, Narahara S, Inada H, Kurano S, Hayashi S, Yoshimaru Y, Nagaoka K, Watanabe T, Setoyama H, Tanaka M, Tanaka Y.(Corresponding): Optimal management of lenvatinib therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma by balancing the therapeutic effect with the relative dose intensity. *Hepato Res.*52(1)105-119,2022
 13. Yuen M-F, Heo J, Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Xie Q, Jia J, Karino Y, Hou J, Chayama K, Imamura M, Lao-Tan J-Y, Lim S-G, Tanaka Y, Xie W, Yoon J-H, Duan Z, Kurosaki M, Sung-Park J, Labio M-E, Kumar R, Kweon Y-O, Yim H-J, Tao Y, Cremer J, Elston R, Davies M, Baptiste-Brown S, Han K, Campbell F-M, Paff M, Theodore D: Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy. *J Hepato.*S0168-8278(22)00351-8, 2022
 14. Sonneveld M-J, Chiu S-M, Park J-Y, Brakenhoff S-M, Kaewdech A, Seto W-K, Tanaka Y, Carey I, Papatheodoridi M, Bömmel F-V, Berg T, Zoulim F, Ahn S-H, Dalekos G-N, Erler N-S, Siederdisen C-H-Z, Wedemeyer H, Cornberg M, Yuen M-F, Agarwal K, Boonstra A, Buti M, Piratvisuth T, Papatheodoridis G, Chen C-H, Maasoumy B, CREATE study group: Probability of HBsAg loss after nucleo(s)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. *J Hepato.*76(5)1042-1050, 2022
 15. Park J, Le AK, Tseng TC, Yeh ML, Jun DW, Trinh H, Wong G LH, Chen CH, Peng CY, Kim SE, Oh H, Kwak MS, Cheung KS, Toyoda H, Hsu YC, Jeong JY, Yoon EL, Ungtrakul T, Zhang J, Xie Q, Ahn SB, Enomoto M, Shim JJ, Cunningham C, Jeong SW, Cho YK, Ogawa E, Huang R, Lee DH, Takahashi H, Tsai PC, Huang CF, Dai CY, Tseng, Yasuda S, Kozuka R, Li J, Wong C, Wong CC, Zhao C, Hoang J, Eguchi Y, Wu C, Tanaka Y, Gane E, Tanwandee T, Cheung R, Yuen MF, Lee HS, Yu ML, Kao JH, Yang HI, Nguyen MH: Progression Rates by Age, Sex, Treatment, and Disease Activity by AASLD and EASL Criteria: Data for Precision Medicine. *Clin Gastroenterol Hepato.*20(4)874-855.e4, 2022
 16. Shimakawa Y, Ndow G, Cerceau T, Ceesay A, Kaneko A, Hasegawa A, Yamamoto N, Aoyagi K, Vincent J-P, Watanabe T, Baba M, Sanneh B, Baldeh I, Njie R, D' Alessandro U, Mendy M, Chemin I, Thursz N-R, Lemoine M, and Tanaka Y: Rapid point-of-care test for hepatitis B core-related antigen to diagnose high viral load in resource-limited settings. *Clin Gastroenterol Hepato.* S1542-3565(22)00554-7, 2022
 17. Atsukawa A, Tsubota A, Kondo C, Koyano K-S, Ishikawa T, Toyoda H, Takaguchi K, Watanabe T, Matsuura K, Ogawa C, Hiraoka A, Okubo H, Tateyama M, Uojima H, Nozaki A, Chuma M, Kato K, Mikami S, Tani J, Morishita A, Kawata K, Tada T, Furuichi Y, Okubo T, Kawano T, Arai T, Naoto Kawabe N, Kawamura N, Ikegami T, Nakamuta M, Shigefuku R, Iwasa M, Tanaka Y, Hatano M, Iwakiri K: Risk factors for portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis: a prospective, multicenter study. *Hepato Int.* Dec 7. doi: 10.1007/s12072-022-10456-y. Online ahead of print. 2022
 18. Nagura Y, Matsuura K, Iio E, Fujita K, Inoue T, Matsumoto A, Tanaka E, Nishiguchi S, Kang J-H, Matsui T, Enomoto M, Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Tsuge M, Atsukawa M, Tateyama M, Kataoka H, Tanaka Y: Serum miR-192-5p levels predict the efficacy of pegylated interferon therapy for chronic hepatitis B. *PLoS One.*17(2)e0263844, 2022
 19. Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Toyoda H, Nakamuta M, Takaguchi K, Watanabe T, Hiraoka A, Uojima H, Ishikawa

- T, Iwasa M, Tada T, Nozaki A, Chuma M, Fukunishi S, Asano T, Ogawa C, Abe H, Kato K, Hotta N, Shima T, Matsuura K, Mikami S, Tachi Y, Fujioka S, Okubo H, Shimada N, Tani J, Morishita A, Hidaka I, Moriya A, Tsuji K, Akahane T, Okubo T, Arai T, Kitamura M, Morita K, Kawata K, [Tanaka Y](#), Kumada T, Iwakiri K; KTK49 Liver Study Group: Time-course changes in liver functional reserve after successful sofosbuvir/velpatasvir treatment in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res.*52(3)235-246, 2022
20. Nakano M, Yatsushashi H, Bekki S, Takami Y, [Tanaka Y](#), [Yoshimaru Y](#), Honda K, Komorizono Y, Harada M, Shibata M, Sakisaka S, Shakado S, Nagata K, Yoshizumi T, Itoh S, Sohda T, Oeda S, Nakao K, Sasaki R, Yamashita T, Ido A, Mawatari S, Nakamuta M, Aratake Y, Matsumoto S, Maeshiro T, Goto T, Torimura T: Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019. *Sci Rep.*12(1)1517, 2022
21. Hayama K, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Iwasa M, Hasegawa H, Takaguchi K, Tsutsui S, Uojima H, Hidaka H, Okubo H, Suzuki T, Matsuura K, Tada T, Kawabe N, Tani J, Morishita A, Ishikawa T, Arase Y, Furuichi Y, Kato K, Kawata K, Chuma M, Nozaki A, Hiraoka A, Watanabe T, Kagawa T, Toyoda H, Taniai N, Yoshida H, [Tanaka Y](#), Iwakiri K, Ktk Liver Study Group: Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study. *Hepatol Res.*53(1) 51-60, 2023
22. [Matsuno K](#), [Miyamoto H](#), Kitada H, Yoshimatsu S, Tamura F, Sakurai K, Fukubayashi K, Shono T, [Setoyama H](#), Matsuyama T, Suko S, Narita R, [Honda M](#), [Tateyama M](#), [Naoe H](#), Morinaga J, [Tanaka Y](#), Gushima R: Comparison of endoscopic submucosal resection with ligation and endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: A multicenter retrospective study. *DEN Open.* 3, e163, 2023
23. Sugahara G, Yuji Ishida Y, Lee J-J, Li M, [Tanaka Y](#), Eoh H, Higuchi Y, and Saito T: Long-Term Cell Fate and Functional Maintenance of Human Hepatocyte through Stepwise Culture Configuration. *FASEB J.* 37(2) e22750, 2023
24. Janssen H-L, Hou J, Asselah T, Chan H-LY, Zoulim F, [Tanaka Y](#), Janczewska E, Nahass R G, Bourgeois S, Buti M, Lampertico P, Lenz O, Verbinnen T, Vandebossche J, Talloen W, Kalmeijer R, Beumont M, Biermer M, Shukla U: A Randomized Phase 2 Study (JADE) of the HBV Capsid Assembly Modulator JNJ-56136379 With or Without a Nucleos(t)ide Analogue in Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Gut.* 23 Jan 2023, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328041>

最新の研究活動・研究業績の詳細はこちら →

