

平成26年8月25日

～広島大学研究拠点（自立ステージ）紹介～
広島肝臓プロジェクト研究センター

[研究機能]

先月の定例記者会見に引き続き、広島大学研究拠点紹介第2回目として、今回は「広島肝臓プロジェクト研究センター」の研究概要についてご紹介いたします。

※ 広島大学研究拠点

広島大学では、研究において既に世界的水準にある自立型の研究拠点を含め、世界トップクラスの研究大学として、国際展開力・発信力を強化していくため、その中心的役割を担う「研究拠点」、10拠点を選定しています。これらの研究拠点には重点支援を行い、特に、活発な国際研究活動を通じた国際研究ネットワークの形成により国際発信力を向上し、本学の国際的評価の向上に寄与することを期待しています。

【お問い合わせ先】

（本拠点に関すること）
大学院医歯薬保健学研究科
教授 茶山 一彰
TEL: 082-257-5190

（研究拠点紹介に関すること）
学術・社会産学連携室広報グループ 楠本
TEL:082-424-6762 FAX:082-424-6040

広島肝臓プロジェクト研究センター

新着情報

研究拠点リーダー： 茶山 一彰(医歯薬保健学研究院)

ホーム

沿革

ニュース

メンバー

研究内容

業績

求人情報

世界の肝臓研究を牽引-新規治療法の開発と世界で活躍する高度医療人育成を目指して-

[広島大学](#)

[広島大学病院](#)

[消化器・代謝内科学](#)

広島大学大学院

〒734-8551
広島市南区霞1-2-3
TEL 082-257-5190
FAX 082-257-5194

お問い合わせは
こちらから



広島大学は研究大学に認定されました

国立大学

	機関名	配分予定額
1	北海道大学	2億円
2	東北大学	4億円
3	筑波大学	3億円
4	東京大学	4億円
5	東京医科歯科大学	3億円
6	東京工業大学	3億円
7	電気通信大学	3億円
8	名古屋大学	4億円
9	豊橋技術科学大学	2億円
10	京都大学	4億円
11	大阪大学	3億円
12	神戸大学	2億円
13	岡山大学	2億円
14	広島大学	3億円
15	九州大学	3億円
16	熊本大学	2億円
17	奈良先端科学技術大学院大学	3億円

私立大学

	機関名	配分予定額
1	慶應義塾大学	2億円
2	早稲田大学	3億円

大学共同利用機関法人

	機関名	配分予定額
1	自然科学研究機構	3億円
2	高エネルギー加速器研究機構	3億円
3	情報・システム研究機構	3億円

広島肝臓プロジェクト研究センターが広島大学の自立型の研究拠点に認定されました

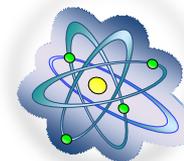
○平成 25 年度選定拠点

【インキュベーション研究拠点】

拠点名称	拠点リーダー	分野
統計科学研究拠点	社会科学部研究科 教授・山田 宏	A
学習システム促進センター(仮称)	教育学部研究科 教授・池野 範男	A
キラル物性研究拠点	理学部研究科 教授・井上 克也	B-1
極限宇宙研究拠点(仮称)	理学部研究科 教授・深沢 泰司	B-1
基礎研究を畜産技術開発につなげるトランスレーショナル型研究拠点	生物圏科学研究科 教授・吉村 幸則	B-2
広島大学健康長寿研究センター	先端物質科学研究科 教授・平田 大	C
緊急被ばくに即時対応できる再生医療研究拠点	原爆放射線医科学研究所 教授・東 幸仁	C

【研究拠点(自立ステージ)】

拠点名称	拠点リーダー	分野
クロマチン動態数理研究拠点	理学部研究科 教授・楯 真一	B-2
ゲノム編集研究拠点	理学部研究科 教授・山本 卓	B-2
革新的治療法開発と人材育成拠点としての 広島肝臓プロジェクト研究センター	医歯薬保健学研究院 教授・茶山 一彰	C



▶ [学長定例記者会見](#)

▶ [日系バイオ
テクオンライン記事](#)

広島肝臓プロジェクト研究センターの沿革

[ホーム](#)[沿革](#)[ニュース](#)[メンバー](#)[研究内容](#)[業績](#)[求人情報](#)

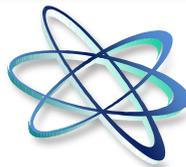
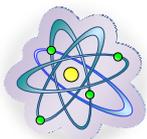
理学研究科 吉里勝利
外科 浅原利正
内科 茶山一彰

広島肝臓プロジェクト研究センター
平成15年設立

フェニックスバイオ 立野知世
外科 大段秀樹
内科 茶山一彰

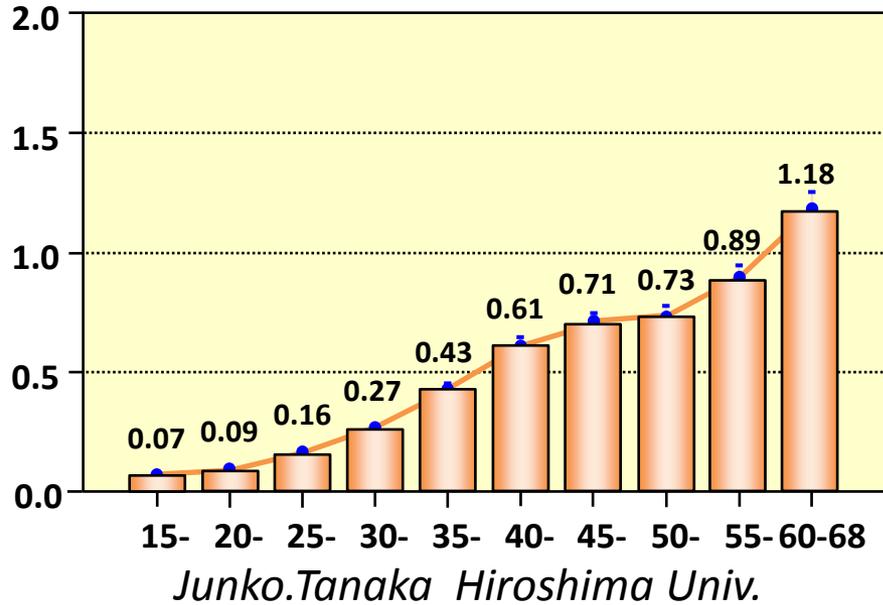
広島肝臓プロジェクトセンターは平成15年に理学研究科の吉里勝利教授、医歯薬学総合研究科の浅原利正外科学教授(現広島大学学長)、茶山一彰消化器・代謝内科学教授の3名により、肝臓に関する研究、知識の共有を目的に設立されました。設立当初は吉里勝利教授、立野知世博士により作製されたヒト肝細胞を移植したキメラマウスを利用した、再生、ウイルス感染などに関する研究を行うことを主な目的としていました。平成16年には広島大学のプロジェクト研究センターの一つとして認定され、現在に至っています。吉里先生が定年退官された後の後任にはフェニックスバイオ株式会社の立野知世部長が、浅原利正教授が学長に就任され、その後は後任の大段秀樹教授が引き続き研究活動を行っています。

センターの目指すところは、近未来に世界的に急増する肝不全・肝癌死に対して、世界でも広島大学肝臓プロジェクト研究センターにしかない技術を生かし、各方面との共同研究体制を強化して、肝疾患に対する新規治療を開発することです。又、研究の過程を通じ医師、大学院生、外国人ポスドク、コーディネーターの教育を行い、研究科の教育にフィードバックすることで、世界的な研究拠点を形成し研究マインドを有する医療関係者の育成も行っています。

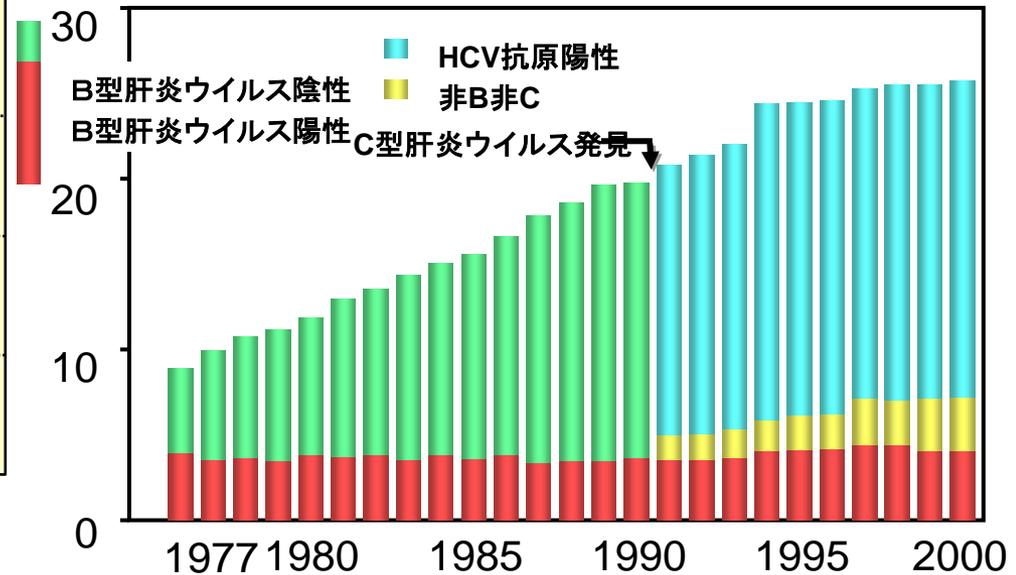


世界・日本の肝臓死亡は将来著増する

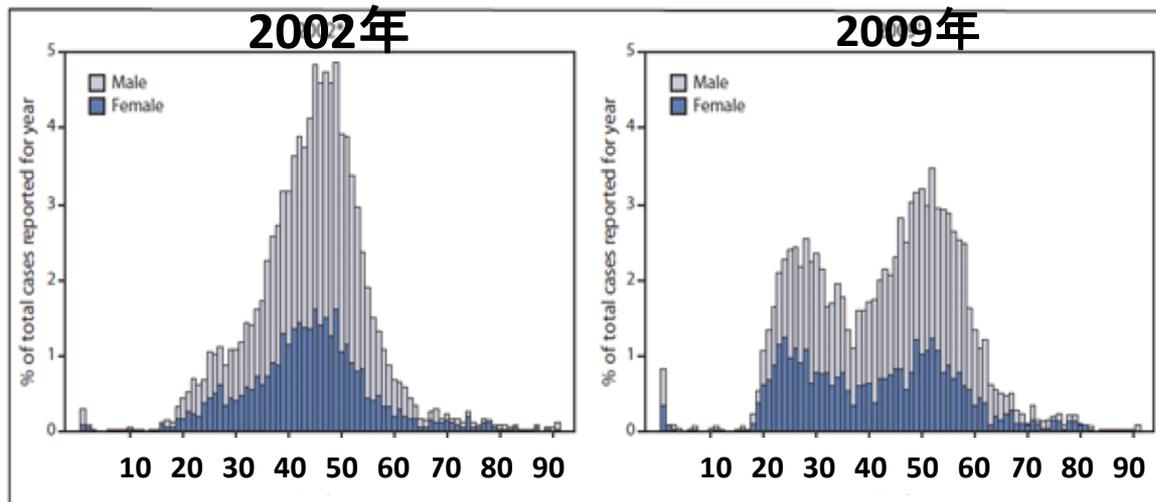
年齢別C型肝炎ウイルス陽性率



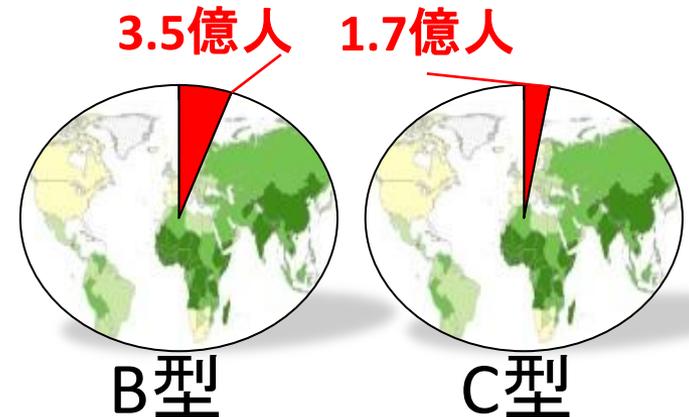
肝臓死亡数(人口10万人対)



米国年齢別C型肝炎ウイルス感染者分布



世界の肝炎ウイルスキャリア



肝臓病で亡くなる人の病態

肝臓癌---癌による死亡(転移、衰弱)

肝不全(肝硬変末期)---腹水、黄疸、肝性脳症

肝臓癌の治療

手術による切除

ラジオ波焼灼

放射線

化学療法



非癌部の減少



肝不全へと進行
(病的肝臓は再生しない)



肝移植しか救う手がない

肝炎、肝癌、肝不全に対する夢の治療は？

肝細胞移植による肝不全の治療

免疫細胞移植による癌の治療

免疫細胞移植による肝炎、繊維化の治療

遺伝子、細胞治療による肝炎ウイルスの根絶

【第三種郵便物認可】

GLOBAL DATA MAP グローバルデータマップ

iPS治療元年

眼で移植開始、臓器でも期待

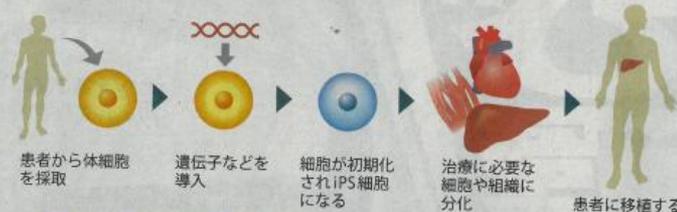
京都大学の山中伸弥教授が開発したiPS細胞による患者治療が今年からいよいよ始まる。理化学研究所などが計画する加齢黄斑変性(眼の病気)の治療で、夏にも患者へ移植する。2014年は「iPS細胞元年」になりそうだ。その後も、心臓や神経、肝臓などで治療が期待されている。これまでの再生医療は皮膚などを移植する治療が主力だったが、iPS細胞の登場で市場は大きく成長しそうだ。2050年の国内市場は2兆5000億円になるとの試算もあり、患者だけでなく産業界からも注目が集まる。

iPS細胞とは

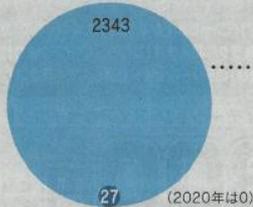
人工多能性幹細胞(Induced Pluripotent Stem Cell/iPS)の略。体の皮膚細胞などを取り出して遺伝子などを導入して作製する。

体のあらゆる細胞や組織に成長できる万能性を持った細胞で、病気やケガで失われた身体の機能を回復する再生医療に利用する。

角膜や赤血球など目的となる細胞に分化してから、体内に戻して治療する。自分の体から作った細胞のため、体に戻しても拒絶反応が起きず、治療の安全性が高い。



再生医療の国内市場規模予想



臓器名 治療開始年 (最も早い場合)

作製する細胞 臨床研究開始時期の見通し

神経 2016

中枢神経系
ドーパミン産生神経細胞 2-4年後
神経幹細胞 4年以内

心臓 2016

心筋 2-4年後

膵臓 2018

膵β細胞 4年後以降

眼 2014年

網膜色素上皮細胞 1年以内 (理化学研究所などが計画)
視細胞 2-3年後
角膜 3年以内

肝臓 2018

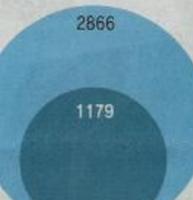
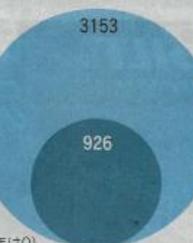
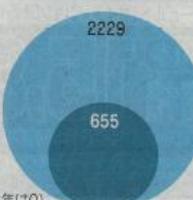
肝細胞 4年後以降

腎臓 2023

腎臓細胞 9年後以降

血液 2016

造血幹細胞 6-9年後
赤血球 4年後以降
血小板 2-3年後



再生医療の対象となる主な病気

対象組織・臓器	疾患
	加齢黄斑変性(滲出型)
眼	加齢黄斑変性(萎縮型) 上皮疲弊症 内皮性疾患等 網膜色素変性症
歯槽骨	歯周組織再生
心臓	虚血性心疾患・拡張型心筋症
肝臓	肝移植代替
膵臓	膵移植代替(1型糖尿病) 2型糖尿病
腎臓	腎移植代替
神経	脊髄損傷 脳梗塞 パーキンソン病 多発性硬化症
皮膚	重症熱傷 その他熱傷および腐食 表皮水疱症 色素異常・母斑 潰瘍 美容

バイオリソースレポジトリの設立と教育 研究拠点の形成

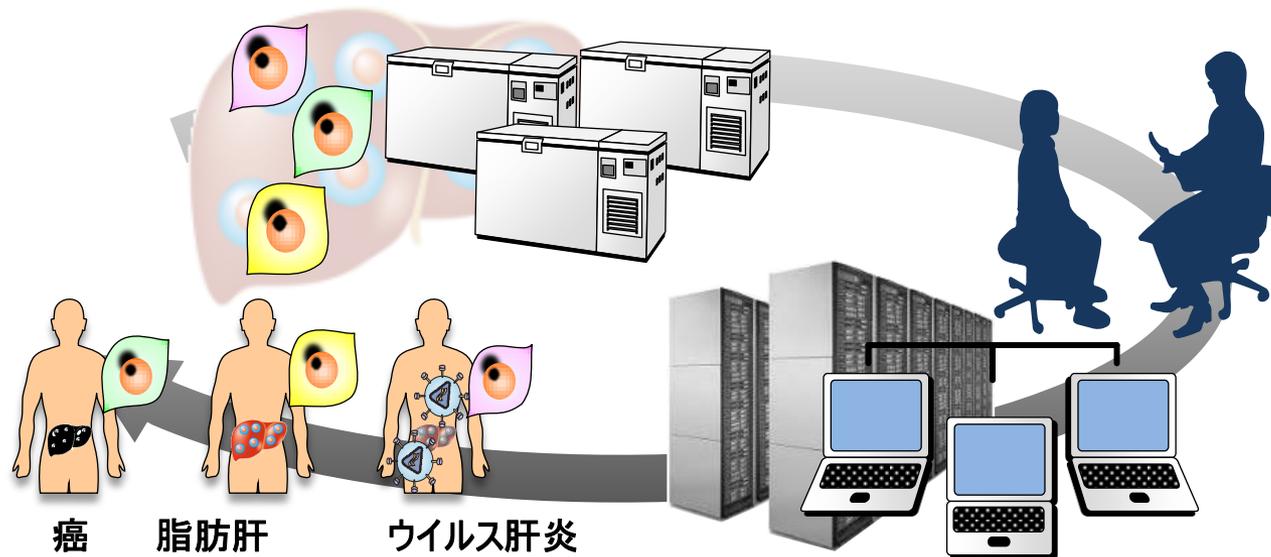
バイオリソースレポジトリの設立の意義

iPS細胞、STAP細胞へ導入の準備

研究材料のタイムリーな提供

細胞工学士の育成

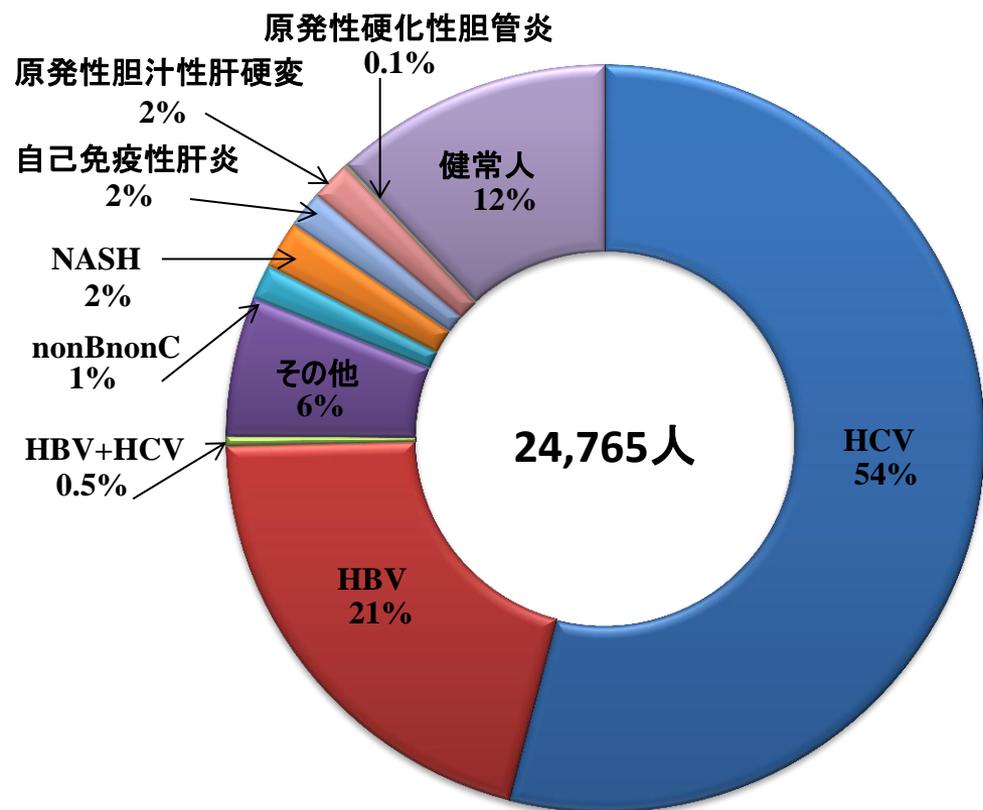
今後重要になるコーディネーターの育成



肝疾患のサンプル収集状況

ゲノムDNA約2.5万例
血清24万本
肝炎組織550検体
肝癌組織450検体

移植可能(iPS細胞作製可能)
肝細胞(液体窒素保存)
70例



■ HCV	13,384
■ HBV	5,103
■ HBV+HCV	112
■ その他	1,490
■ nonBnonC	371
■ NASH	508
■ 自己免疫性肝炎	394
■ 原発性胆汁性肝硬変	426
■ 原発性硬化性胆管炎	29
■ 健常人	2,948
■ 合計	24,765

広島肝臓プロジェクト研究センターの研究力

nature
genetics

Variation in the *DEPDC5* locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus carriers

Y. Ochi^{1,2,10}, C Nelson Hayes^{1,2}, Hiromi Abe¹, Masahiro Hosoda⁴, Joji Toyota⁵, Takashi Morizono⁶, T. Takahashi⁷, T. Taniguchi⁸, T. Taniguchi⁹ & Kazuaki Chayama^{1,2}

nature
genetics

LETTERS

Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators

nature
genetics

Akihiro Fujimoto^{1,16}, Yasushi Totoki^{2,16}, Tetsuo Abe¹, Keith A Borevich¹, Fumie Hosoda², Ha Hai Nguyen¹, Masayuki Aoki¹, Naoya Hosono¹, Michiaki Kubo¹, Fuyuki Miya¹, Yasuhito Arai², Hiroyuki Takahashi², Takuya Shirakihara², Masao Nagasaki³, Tetsuo Shibuya³, Jun Kusuda⁴, Kaoru Nakano¹, Kumiko Watanabe-Makino¹, Hiroko Tanaka³, Hiromi Nakamura², Jun Kusuda⁴, Hidenori Ojima⁵, Kazuaki Shimada⁶, Takuji Okusaka⁷, Masaki Ueno⁸, Yoshinobu Shigekawa⁸, Yoshiiku Kawakami⁹, Koji Arihiro¹⁰, Hideki Ohdan¹¹, Kunihito Gotoh¹², Osamu Ishikawa¹², Shun-ichi Arizumi¹³, Masakazu Yamamoto¹³, Terumasa Yamada¹⁴, Kazuaki Chayama^{1,5}, Tomoo Kosuge⁶, Hiroki Yamaue⁸, Naoyuki Kamatani¹, Satoru Miyano³, Hitoshi Nakagama^{2,14}, Yusuke Nakamura^{1,15}, Tatsuhiko Tsunoda¹, Tatsuhiro Shibata² & Hidewaki Nakada¹

LETTERS

Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 receptor as a new hepatitis C virus entry receptor

Naina Barretto¹, Danyelle N Martin², Nobuhiko Hiratake³, Xuemei Yu^{1,5}, Kazuaki Chayama³, Waddah Al-Juburi⁴, Kiyoshi Nagata⁵, Nobuhiko Hiratake³, Waddah Al-Juburi⁴, Kiyoshi Nagata⁵, Nobuhiko Hiratake³, Waddah Al-Juburi⁴, Kiyoshi Nagata⁵

Conditional ablation of HMGB1 in mice reveals its protective function against endotoxemia and bacterial infection

Hideyuki Yanai^{a,b,1}, Atsushi Matsuda^{a,1}, Jianbo An^a, Ryuji Koshiba^a, Junko Nishio^{a,b}, Hideo Negishi^{a,b}, Hiroaki Ikushima^a, Takashi Onoe^c, Hideki Ohdan^c, Nobuaki Yoshida^d, and Tadatsugu Taniguchi^{a,b,2}

GENAS

広島肝臓プロジェクト研究センターの研究力

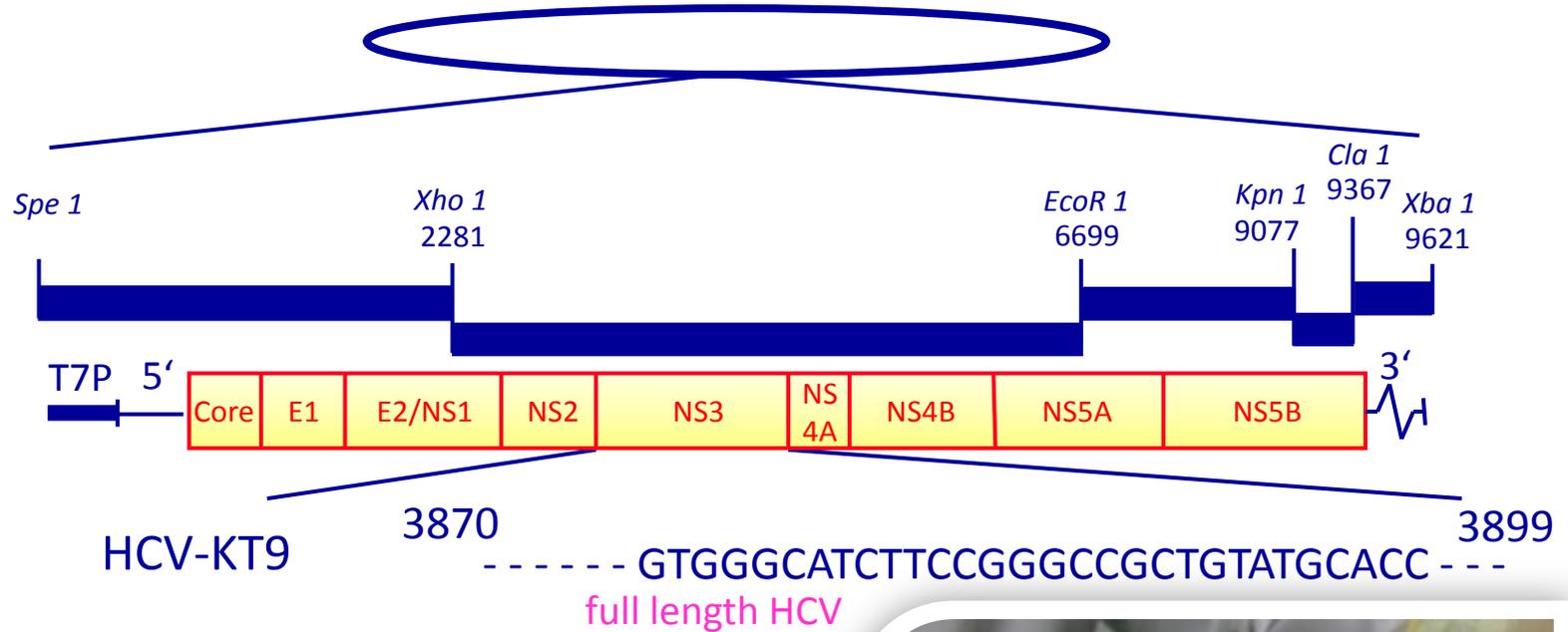
最近5年間の主要な論文

雑誌名	Impact Factor	論文数
Nature Genetics	35.209	4
Nature Medicine	24.302	1
Gastroenterology	12.821	3
Journal of Clinical Investigation	12.812	1
Hepatology	12.003	7
Gut	10.732	1
Journal of Hepatology	9.858	11
Proc Natl Acad Sci USA	9.737	2

HCVのreverse genetics

世界で広島大学のみ実施可能な技術

Genotype 1b HCV感染性クローン



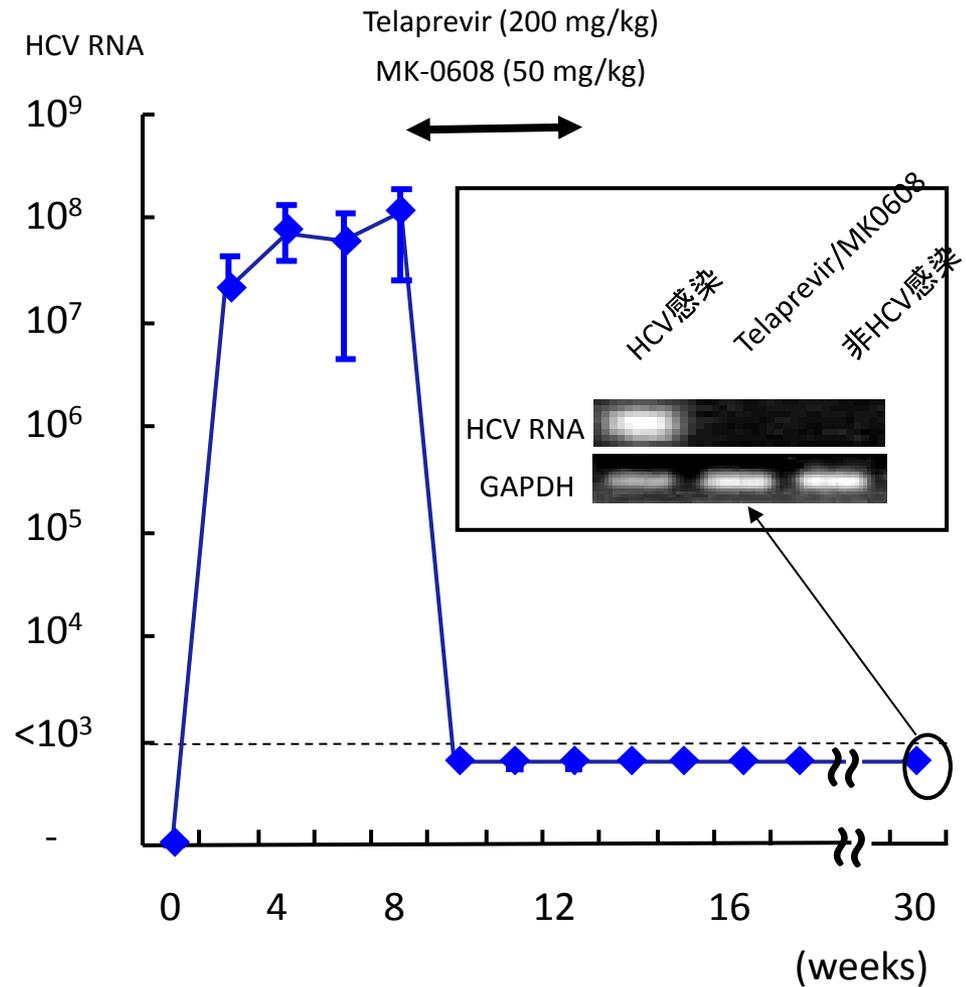
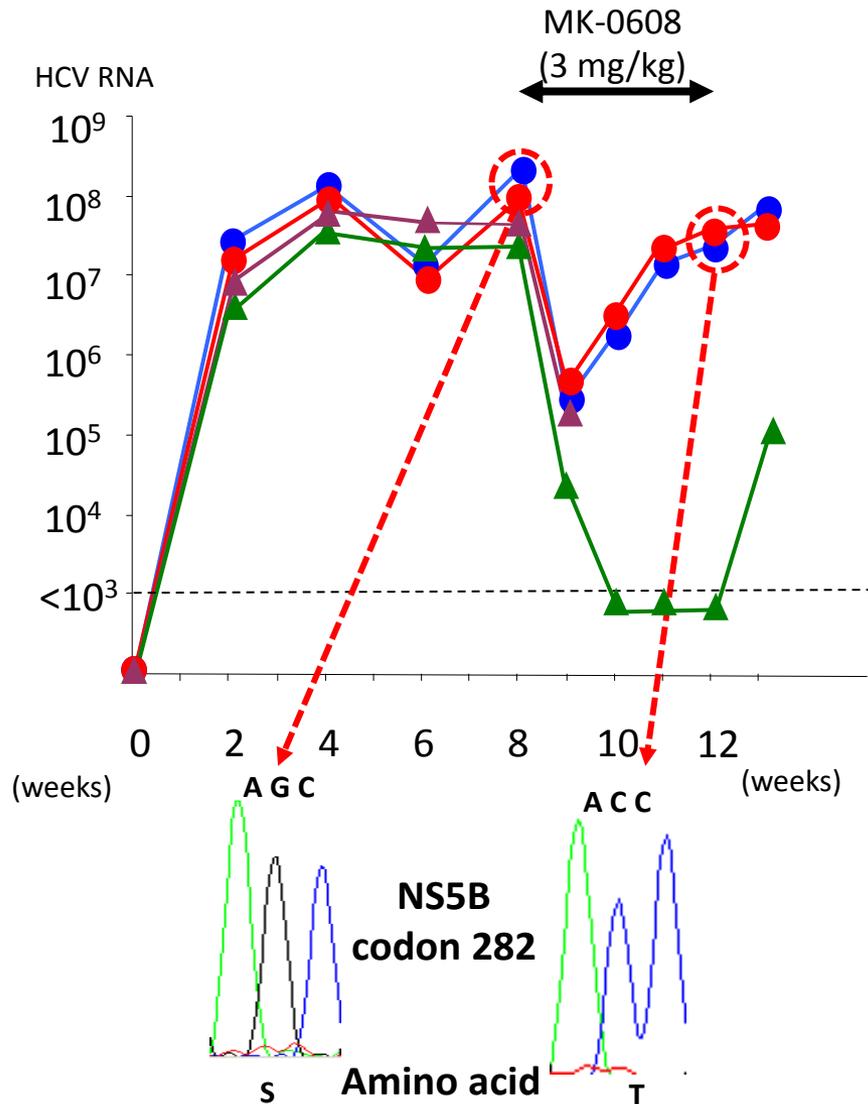
in vitro
transcription

30 ugのRNAを
ヒト肝細胞キメラマウスの
肝臓内に直接注入



キメラマウスを使用した研究成果

抗ウイルス薬は単剤では容易に耐性を生じるが併用でウイルスを排除できる



Natureのニュースに取り上げられたマウス

ヒトへの経口剤のみの治療への応用

The screenshot shows the Nature journal website interface. At the top, there is a search bar and navigation links for Home, News & Comment, Research, Careers & Jobs, Current Issue, Archive, Audio & Video, and For Authors. Below this, there are tabs for Archive, Volume 474, Issue 7350, Outlook, and Article. The main content area displays the article title 'Research technique: The murine candidate' by Elie Dolgin. On the right side, there are links for Journal home, Current issue, For authors, Subscribe, E-alert sign up, and RSS feed.

Elie Dolgin

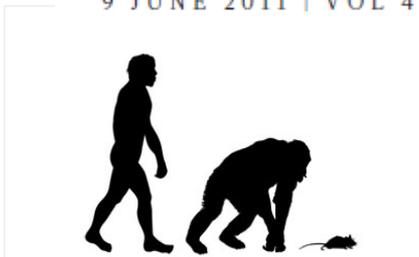
Nature 474, S14–S15 (09 June 2011) | doi:10.1038/nature.2011.22000
Published online 08 June 2011

Small animals that mimic human hepatitis C the viral life cycle.

Subject terms: [Drug discovery](#)

The hepatitis C virus (HCV) is hard to study. Mo about how it multiplies comes from cell-culture s ups have proven invaluable for developing new dr inhibitors and polymerase inhibitors, which preve its components inside the cell. Yet these cell-b; other important parts of the viral life cycle, such replication, when the virus attaches to liver cells more, cell-culture systems cannot reproduce th immune system and the virus nor can they reca liver pathology can be studied. For these reason how the virus causes disease have long sought a small-animal model.

Common laboratory animals, including rodents and most primates, are not susceptible hosts for HCV. Scientists have therefore had to settle for chimpanzees, which, like humans, are vulnerable to chronic HCV infections. However, “for ethical and economic reasons, the chimp is a terrible model,” says Matthew Evans, an HCV researcher at the Mount Sinai School of Medicine in New York. Research involving chimpanzees is banned in many parts of the world, including Europe. And in most places where experimentation with great apes is allowed, laws against euthanizing chimps require investigators to fund the animals’ long-term care — a prohibitively expensive commitment.



Elie Dolgin is a news editor with Nature Medicine in New York.

1. Brenndörfer, E. D. *et al. Hepatology* **52**, 1553–1563 (2010).
2. Mercer, D. F. *et al. Nature Med.* **7**, 927–933 (2001).
3. Ohara, E. *et al. J. Hepatol.* **54**, 872–878 (2011).
4. Bissig, K. D. *et al. J. Clin. Invest.* **120**, 924–930 (2010).
5. Washburn, M. L. *et al. Gastroenterology* **140**, 1334–1344 (2011).
6. Ploss, A. *et al. Nature* **457**, 882–886 (2009).
7. Amako, Y. *et al. J. Virol.* **84**, 303–311 (2010).

9 JUNE 2011 | VOL 474 | NATURE | S15

Seeking Spiro-fused beta-Lactones

Deadline: Jul 24 2011
Reward: Varies

Material supply of non-commercial compounds matching the shown core structure is desired. &n...

Synthetic Route to Sodium Pyrrithione

Deadline: Aug 17 2011
Reward: \$10,000 USD

The Seeker desires a novel, more efficient synthesis of sodium pyrrithione for use on multi-kilogra...

Powered by: **INNOCENTIVE** More challenges >

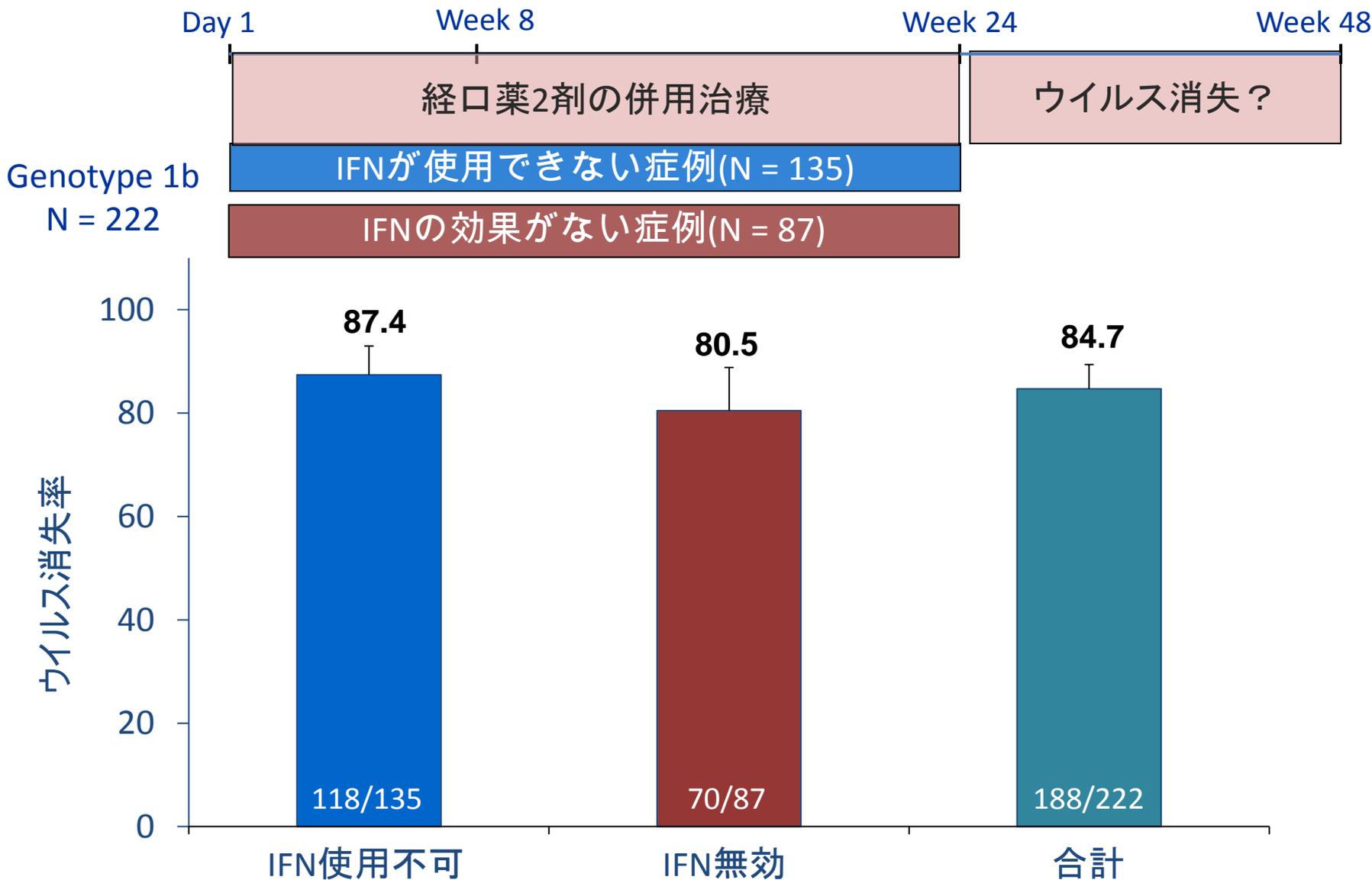
All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Interferon-Ineligible Naïve/Intolerant and Nonresponder Japanese Patients Chronically Infected With HCV Genotype 1b: Results From a Phase 3 Trial

Chayama K,¹ Suzuki Y,² Ikeda K,² Toyota J,³ Karino Y,³ Kawakami Y,¹ Ido A,⁴ Yamamoto K,⁵ Takaguchi K,⁶ Izumi N,⁷ Koike K,⁸ Takehara T,⁹ Kawada N,¹⁰ Sata M,¹¹ Miyagoshi H,¹² Eley T,¹³ McPhee F,¹³ Wenhua Hu,¹³ Ishikawa H,¹² Hughes E,¹³ Kumada H²

¹Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ²Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; ³Sapporo-Kousei General Hospital, Sapporo, Japan; ⁴Kagoshima University, Kagoshima, Japan; ⁵Okayama University, Okayama, Japan; ⁶Kagawa Prefectural Hospital, Kagawa, Japan; ⁷Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan; ⁸University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁹Osaka University, Osaka, Japan; ¹⁰Osaka City University, Osaka, Japan; ¹¹Kurume University, Fukuoka, Japan; ¹²Bristol-Myers KK, Tokyo, Japan; ¹³Bristol-Myers Squibb Research & Development, Princeton, NJ, USA

The Liver Meeting® 2013:
The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases
Washington, DC, November 1–5, 2013

C型肝炎に対するNS3阻害剤とNS5A阻害剤の併用臨床試験の成績



November 5, 2013, 10:58 AM

Bristol-Myers Set to Bring New Hepatitis C Treatment to Japan

Search Japan Real Time

SEARCH

Article

Comments

JAPAN REAL TIME HOME PAGE »

Email Print



By PETER LANDERS [CONNECT](#)

Bristol-Myers Squibb Co. [BMY +2.05%](#) is set to bring a new hepatitis C treatment that doesn't require drug injections to Japan as soon next year, where the virus has long been a divisive issue because of allegations the government failed to keep it out of the blood supply decades ago.



Peter Landers/The Wall Street Journal

Kazuaki Chayama, director of the University Hospital at Hiroshima University, in a Nov. 4, 2013 photo.

Bristol-Myers said over the weekend it had applied to sell a two-pill combination treatment for hepatitis C in Japan, following a clinical trial that found it cleared the virus in 85% of patients after 24 weeks.

"This is a path-breaking case because Japan is the first in the world" to get the new drug, said Kazuaki Chayama, head of Hiroshima University Hospital, in an interview.

Find out how you can expand your business into new markets.

Learn more

accenture

Don't Miss

[?]



No, Please Don't

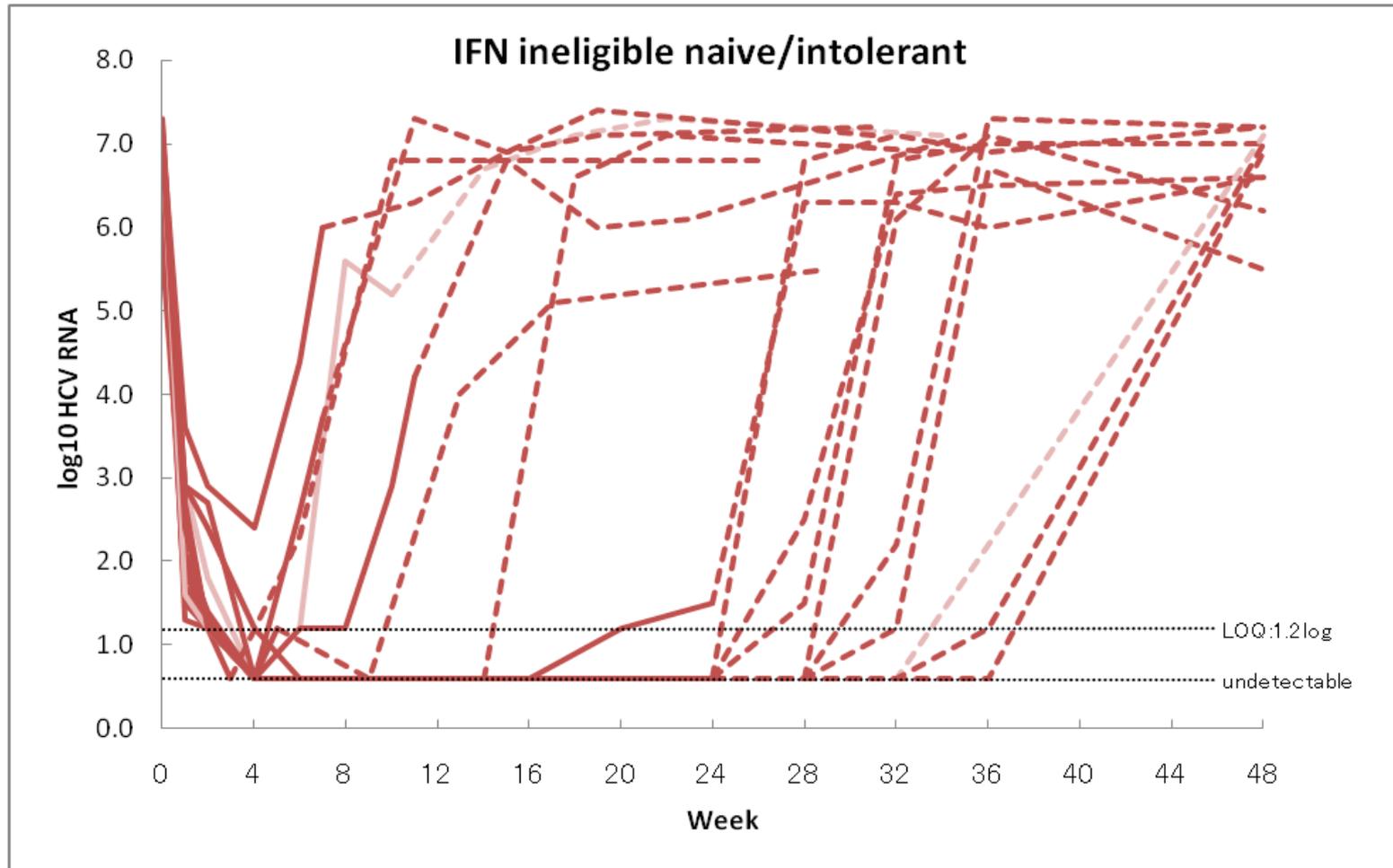


Twitter: How \$1,000



Will SeaWorld Tank

耐性ウイルスの出現と治療の無効化



Reverse Geneticsを用いた多剤耐性ウイルス出現の証明

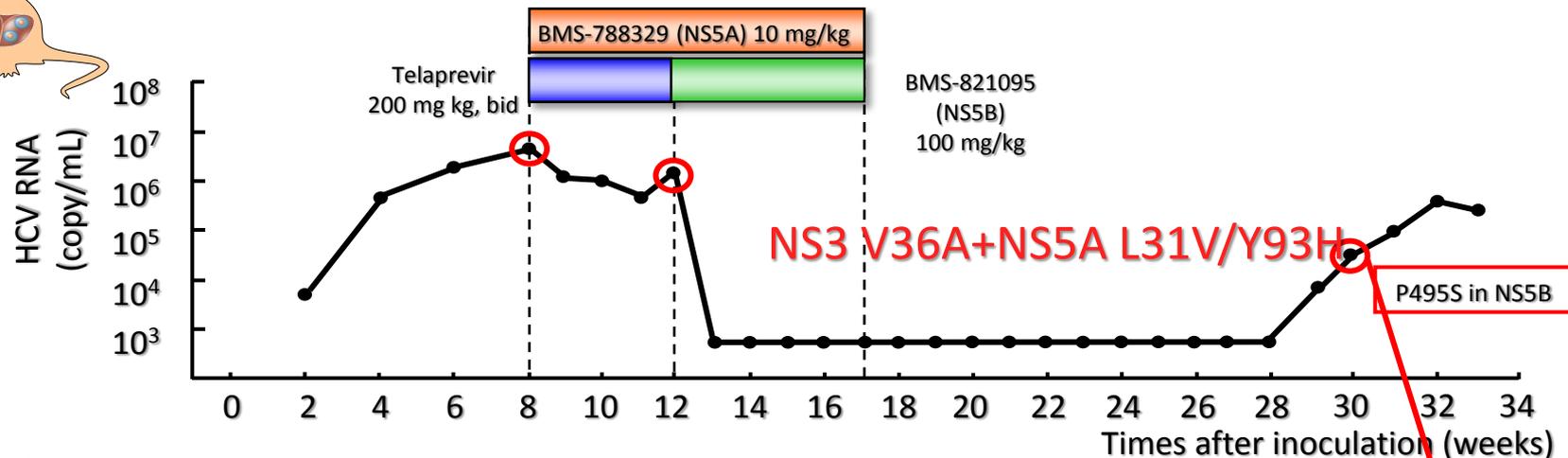
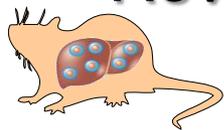
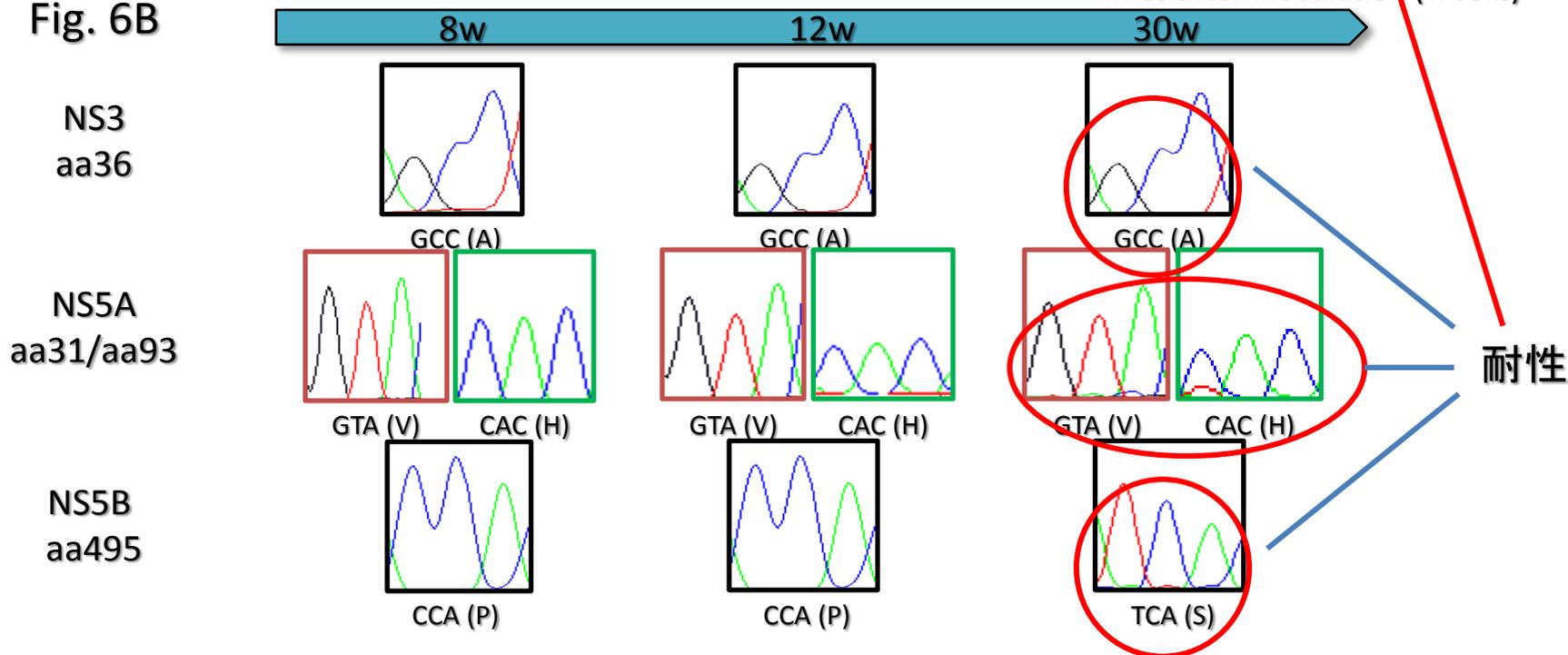


Fig. 6B



ウイルス研究への応用



MAKOKHA,
GRACES
NASWA(Kenya)

新しいウイルス性疾患モデル

免疫

分子生物

新しい免疫疾患モデル

免疫研究への応用



OMOKOKO,
MAGOT
DIATA(Kongo)



張奕宙(中国)

ウイルス

ヒト肝細胞キメラマウス

ゲノムコホート

iPS細胞

新しい代謝疾患モデル

代謝性疾患への応用



HAYES
C. Nelson
(USA)

癌研究への応用

新しい癌モデル

ヒトゲノム

ゲノム編集

新しい遺伝疾患モデル

遺伝性肝疾患への応用



HASAN, Md.
Zobaer
(Bangladesh)

拠点の機能

生体材料の備蓄(レポジトリ形成)と研究、人材育成



広大センターでのみ可能な
マウスの感染実験系

広島大学

肝臓プロジェクト研究センター

インプットされる人材

医師、歯科医師

国内外ポスドク、
大学院生

看護師、薬剤師

育成される人材

研究マインドを持った
医師、歯科医師

研究力のある技術系職員、
教員、研究者

クリニカルコーディネーター



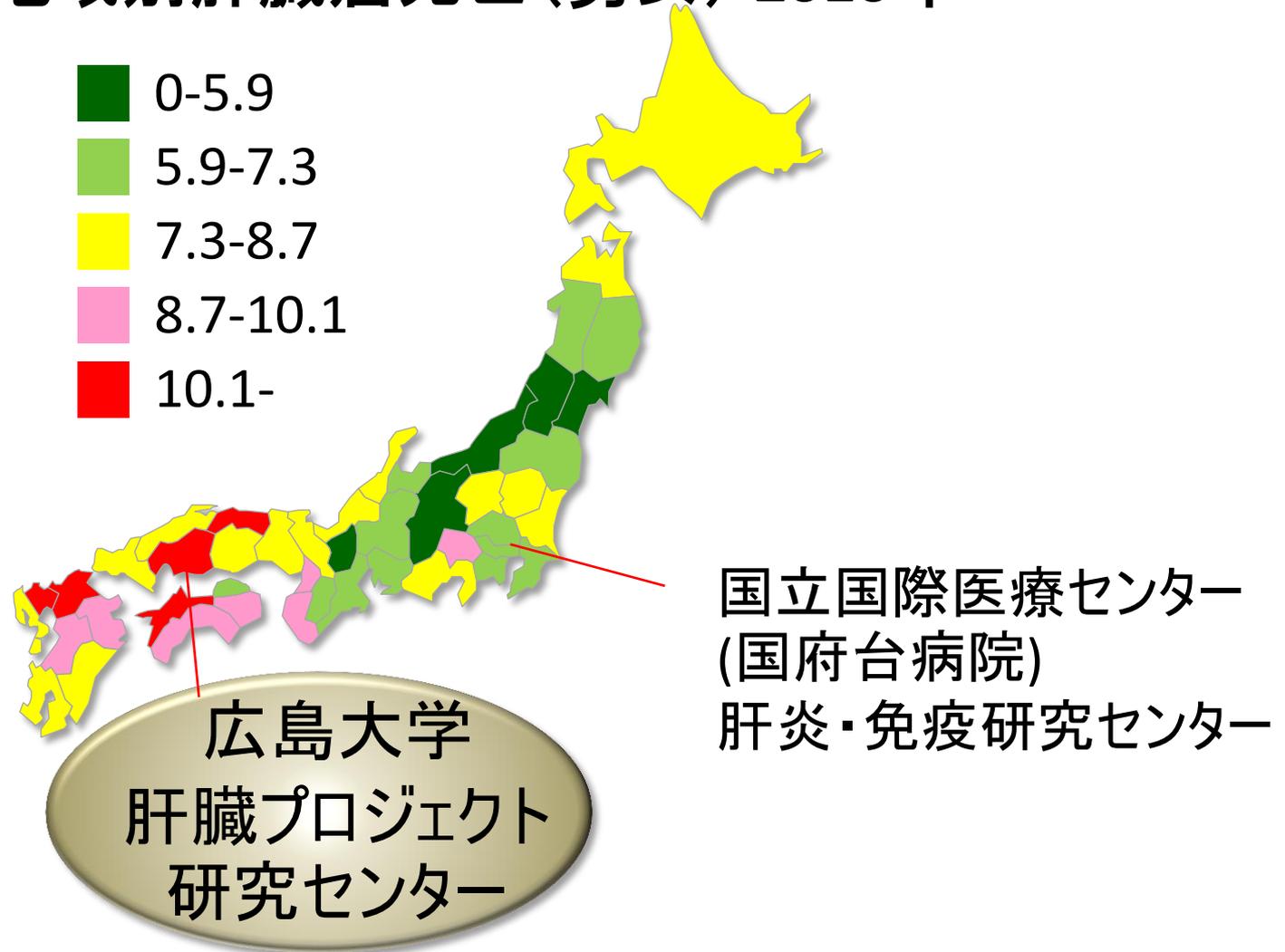
新規治療開発

世界的ネットワーク形成

広島大学の研究機能の強化、国際化、国際的求心力強化

将来構想

地域別肝臓癌死亡(男女) 2010年



肝疾患死亡の多い西日本にこそ肝臓研究の拠点を！
ナショナルセンター化を目指す。