

金沢大学病態検査学講座

メンバー

- 教授 本多政夫 mhonda@m.kanazawa.jp
- 助教 白崎尚芳 (米国留学中) takayoshi.shirasaki@gmail.com
- 助教 村居和寿 kmurai@staff.kanazawa-u.ac.jp
- 協力研究者 (医学): 岡田光 okada0922@gmail.com
- 協力研究者 (医学): 李影奕 liyingyi@staff.kanazawa-u.ac.jp
- 協力研究者 (保健): 黒木和之 kkuroki@staff.kanazawa-u.ac.jp
- 協力研究者 (保健): 永島田まゆみ nakanaga@staff.kanazawa-u.ac.jp
- 大学院生 (博士後期)
 - 清水良悟 (3年)、吉田美華 (3年)、王頌 (2年)
 - 呂俊衍 (2年)、石田敦也 (1年)、孔梁好 (1年)
- 大学院生 (博士前期)
 - 田中健介 (2年)、田村優奈 (2年)、安川莉央 (2年)、吉村佳子 (2年)、川崎成美 (1年)、
 - 角出彩季 (1年)、佐藤悠雅 (1年)、高良紅羽 (1年)、中村明日香 (1年)



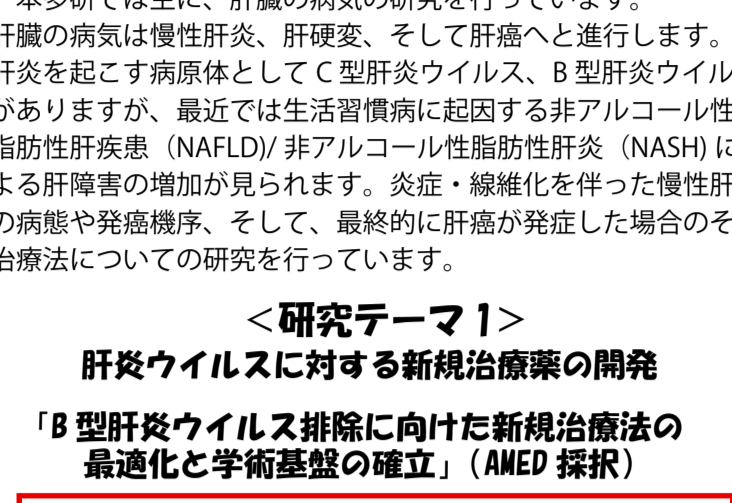
金沢大学医学部卒・医学博士
総合学専門医
肝臓学専門医・指導医
消化器病学専門医・指導医
内視鏡学専門医
日本医師会認定産業医

- 荒井雄大、川人清玄、北村萌、鈴木 昴旺、武田 菜穂、三浦悠太郎、山田 雄介

秘書

林佳子 yhayashi@mhs.mp.kanazawa-u.ac.jp

<本多研の紹介>

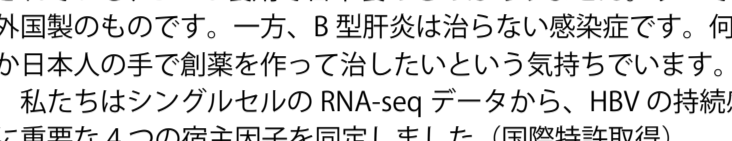


本多研では主に、肝臓の病気の研究を行っています。肝臓の病気が慢性肝炎、肝硬変、そして肝癌へと進行します。肝炎を起こす病原体としてB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスがあります。最近では生活習慣病に起因する非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)/非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) による肝臓癌の増加が見られます。炎症・線維化を伴った慢性肝炎の病態や発症機序、そして、最終的に肝癌が発症した場合のその治療法についての研究を行っています。

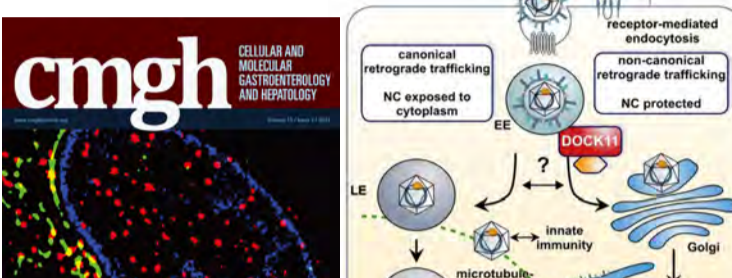
<研究テーマ1>

肝炎ウイルスに対する新規治療薬の開発

「B型肝炎ウイルス排除に向けた新規治療法の最適化と学術基盤の確立」(AMED 採択)



C型肝炎は直接作用型抗ウイルス剤 (DAA) の登場によりウイルス駆除が行われるようになりました。しかし、現在使用されている、DAA製剤が日本製のものはありません。すべて外国製のものです。一方、B型肝炎は治らない感染症です。何とか日本人の手で創薬を作って治したいという気持ちです。私たちはシングルセルのRNA-seq データから、HBVの持続感染に重要な4つの宿主因子を特定しました (国際特許取得)。それらの宿主因子に対する創薬開発はAMEDのB型肝炎創薬実用化等研究事業に採択され、「B型肝炎ウイルス排除に向けた新規治療法の最適化と学術基盤の確立」のため、大型予算の支援を受け、創薬の実現化に向けた研究に取り組んでいます。



Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(3):533-558.

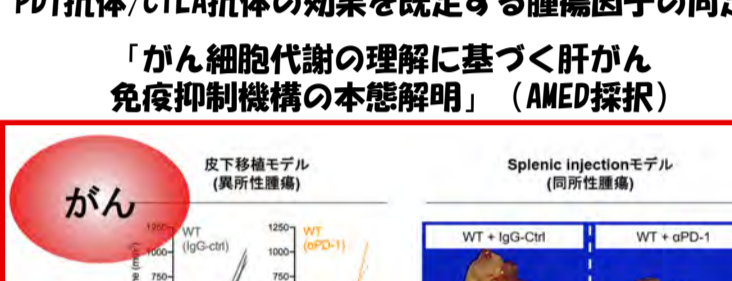
私たちは細胞内に侵入したHBVは従来の系路に加えて、初期エンドソーム (EES) からトランスゴルジネットワーク (TGN)、次いで小胞体 (ER) を経て、核内に侵入するゴルジ逆行性輸送系路を利用していることを発見しました (図右)。この系路を利用することにより、リソソームからの分解を回避しながら効率的に核内に侵入でき、HBVの持続感染機構の一つと考えられます。さらに、私たちはHBVのゴルジ逆行性輸送系路がアンチヌクレオチド交換因子 (GEF) 活性を有するDOKファミリー分子の一つDOK11 (Dedicator of Cytokinesis 11) によって制御されていることを突き止めました。DOK11を標的とした新たな抗HBV薬の開発に繋がることが期待されます。本成果はアメリカ消化器学会 (AGA) 機関誌 CMGH の editorial で紹介され、雑誌の cover を飾りました (図左)。また、金沢大学の研究トピックにもプレスリリースされました (2022-11-2)。

また、4因子の1つであるLIPG (Lipase G, Endothelial Type) がHBVの細胞内侵入を促進することを発見し、治療法標的として有用である事を見入れています (Hepatol Commun. 2023, in press)。

<研究テーマ3>

PDI抗体/CTLA抗体の効果を既定する腫瘍因子の同定

「がん細胞代謝の理解に基づく肝がん免疫抑制機構の本態解明」(AMED採択)

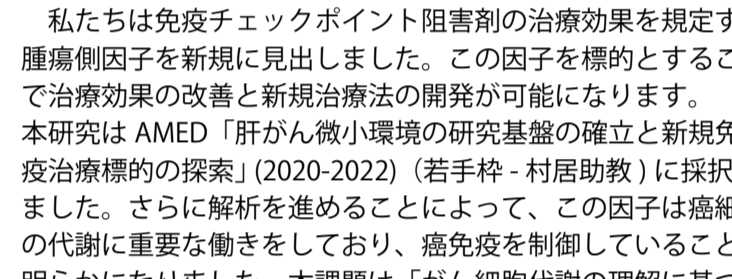


免疫チェックポイント分子の発見は2018年本原佑とJames P. Allison氏にノーベル賞をもたらしました。現在、阻害剤であるPDI抗体、CTLA抗体が各種の癌治療で用いられています。私たちは免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を規定する腫瘍因子を新規に見出しました。この因子を標的とすることで治療効果の改善と新規治療法の開発が可能になります。本研究はAMED「肝がん微小環境の研究基盤の確立と新規免疫治療法の探索」(2020-2022) (若手枠・村居助学) に採択されました。さらに解析を進めることによって、この因子は癌細胞の代謝に重要な働きをしており、癌免疫を制御していることが明らかになりました。本課題は「がん細胞代謝の理解に基づく肝がん免疫抑制機構の本態解明」として新たにAMEDに採択されました (2023-)。

<研究テーマ5>

新規再生因子c19orf10は肝再生に有用か

心筋再生因子c19orf10 (MYDGF) と肝再生



私たちは肝癌症例の血清から新規分泌タンパク質 c19orf10 を同定しました (Int J Cancer. 2011 Oct 1;129(7):1576-85)。興味深いことにその分泌量は後に心筋再生に重要な働きをしていることが明らかにされました。c19orf10(MYDGF) により心筋梗塞の病変が著明に縮小することが解り、心筋再生因子として現在注目されています (Nat Med. 2015)。

私たちはc19orf10(MYDGF) が肝再生や肝線維化の改善にも有用ではないかと考え、研究を開始しています。

<国際学会発表>



研究成果は積極的に海外の国際学会で発表。

<集合写真>



2021年度卒業生と本多研メンバー。

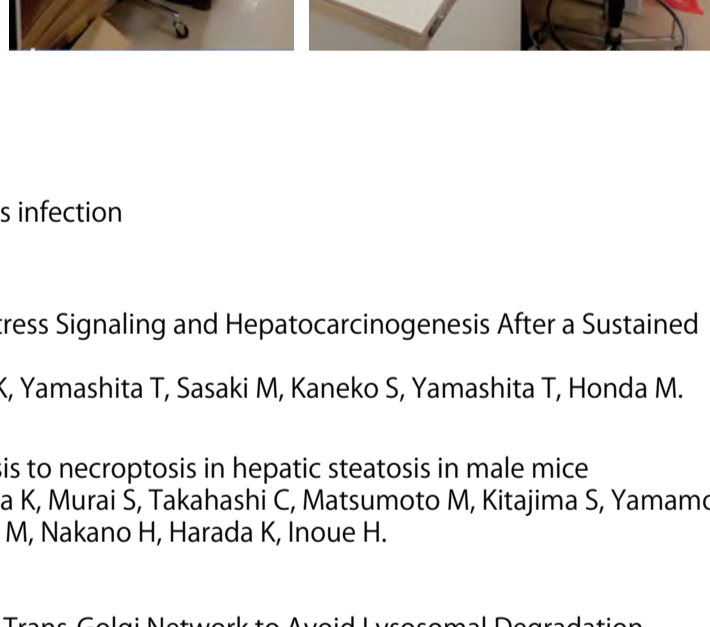
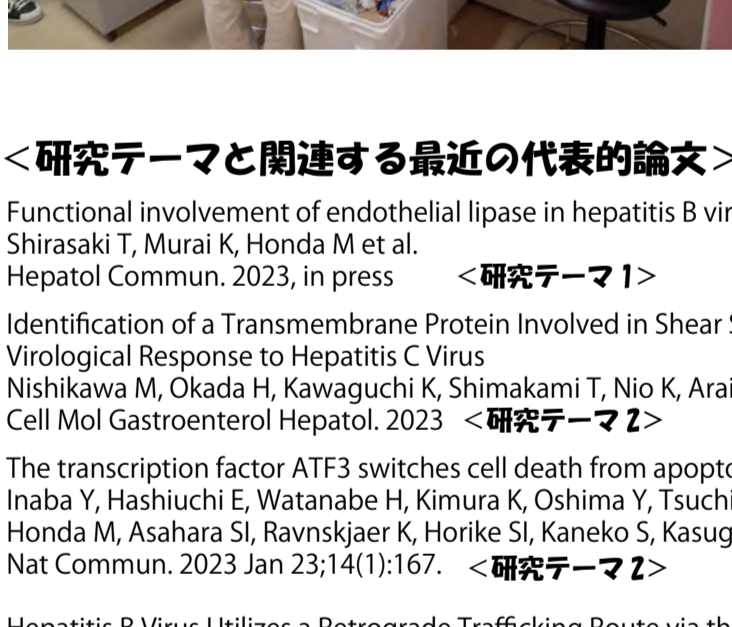


2022年度卒業生と本多研メンバー。

<院生室>



<実験室>



<研究テーマと関連する最近の代表的論文>

Functional involvement of endothelial lipase in hepatitis B virus infection Shirasaki T, Murai K, Honda M et al. Hepatol Commun. 2023, in press <研究テーマ1>

Identification of a Transmembrane Protein Involved in Shear Stress Signaling and Hepatocarcinogenesis After a Sustained Virological Response to Hepatitis C Virus Nishikawa M, Okada H, Kawaguchi K, Shimakami T, Nio K, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Kaneko S, Yamashita T, Honda M. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023 <研究テーマ2>

The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Oshima Y, Tsuchiya K, Murai S, Takahashi C, Matsumoto M, Kitajima S, Yamamoto Y, Honda M, Asahara H, Ravnskjaer K, Honore SJ, Kaneko S, Kaneko M, Nakano H, Harada K, Inoue I. Nat Commun. 2023 Jan 23;14(1):167. <研究テーマ2>

Hepatitis B Virus Utilizes Retrograde Trafficking Route via the Golgi Shirasaki T, Murai K, Kawaguchi K, Shirasaki T, Nio K, Sugimoto S, Nishikawa T, Okada H, Orita N, Takayama H, Wang Y, Thi Binh PD, Ishida A, Iwabuchi S, Hashimoto S, Shimaoka T, Tabata N, Watanabe-Takahashi M, Nishikawa K, Yanagawa H, Seiki M, Matsushima K, Yamashita T, Kaneko S, Honda M. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(3):533-558. <研究テーマ1>

Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Iida N, Arai K, Yamashita T, Mizukoshi E, Nakamura H, Kaneko S, Takamura T. Diabetes Care. 2022 Sep 1;45(9):2064-2075. <研究テーマ2>

A single hepatitis B virus genome with a reporter allows the entire viral life cycle to be monitored in primary human hepatocytes Sumiyadori A, Murai K, Shimakami T, Kuroki K, Nishikawa T, Kakuya M, Yamada A, Wang Y, Ishida A, Shirasaki T, Kawase S, Li YY, Okada H, Nio K, Kawaguchi K, Yamashita T, Sakai Y, Duger D, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Hepatol Commun. 2022 Sep;9(9):2441-2454. <研究テーマ1>

Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET Takayoshi Shirasaki, Masao Honda et al Nat Commun. 2022 Jun 8;13(1):3176. <研究テーマ6>

MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus Replication Through Deregulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1. Horii R, Honda M, Shirasaki T et al. Hepatol Commun. 2019 Sep 26;13(12):1687-1703. <研究テーマ4>

Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. Murai K, Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Omura H, Misu H, Kita Y, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S. Cell Host Microbe. 2019 Apr 10;25(4):588-601 <研究テーマ6>

Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid. Qin XY, Suzuki H, Honda M, Okada H, Kaneko S, Inoue I, Ebisui E, Hashimoto K, Carninci P, Kanki K, Tatsukawa H, Ishibashi N, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 May 8;115(9):4969-4974. <研究テーマ3>

Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y, Honda M, et al. Nat Med. 2017 Apr 23;4(4):508-516 <研究テーマ6>

Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. Takegoshi K, Honda M, Okada H, Takabatake R, Matsuzawa-Nagata N, Campbell JS, Nishikawa M, Shimakami T, Shirasaki T, wt al. Oncotarget. 2017 Mar 14;8(11):18191-18205. <研究テーマ2>

Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. Matsuura K, Sawai H et al. Gastroenterology. 2017 May;152(6):1383-1394. <研究テーマ4>

Induction of IFN-λ3 as a potential effect of nucleoside, not nucleoside analogues: a new potential target for HBV infection. Murata K et al. Gut. 2018 Feb;67(2):362-371. <研究テーマ1>

Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, Wang X, Shimakami T, Okada H, Arai K, Yamashita T, et al. J Infect Dis. 2016 Apr 1;213(7):1096-1106. <研究テーマ1>

Inhibition of microRNA-214 ameliorates hepatic fibrosis and tumor incidence in platelet-derived growth factor C transgenic mice. Okada H, Honda M, et al. Cancer Sci. 2015 Sep;106(9):1143-52. <研究テーマ4>

Impaired Signaling in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis via the transforming growth factor beta signaling pathway. Shirasaki T, Honda M et al. Hepatology. 2014 Nov;60(5):1519-30. <研究テーマ4>

Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin-28B genotypes. Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Sakai A, Horii R, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Sakai Y, Nakamura M, et al. Hepatology. 2014 Mar;59(3):828-38. <研究テーマ4>

MicroRNA-27a regulates lipid metabolism and inhibits hepatitis C virus replication in human hepatoma cells. Shirasaki T, Honda M et al. J Virol. 2013 May;87(9):5270-86. <研究テーマ1>

Association of interleukin-28B genotype and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C. Hodo Y, Honda M et al. Clin Cancer Res. 2013 Apr 1;19(7):1827-37. <研究テーマ3>

Discrete nature of EpCAM+ and CD90+ cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. Yamashita T, Honda M et al. Hepatology. 2013 Apr;57(4):1484-97. <研究テーマ3>

Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, et al. Gastroenterology. 2011 Jul;141(1):128-40 <研究テーマ2>

Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma. Sunagozaka H, Honda M et al. Int J Cancer. 2011 Oct 1;129(7):1576-85. <研究テーマ5>

Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development. Okada H, Honda M et al. Cancer Res. 2012 Sep 1;72(17):4459-71. <研究テーマ4>

Liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. Misu H, Takamura T et al. Cell Metab. 2010 Nov 3;12(5):483-95. <研究テーマ6>

Differential interferon signaling in liver lobule and portal area cells under treatment for chronic hepatitis C. Honda M, Nakamura M et al. J Hepatol. 2010 Nov;53(5):817-26. <研究テーマ1>

Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. Honda M, Sakai A et al. Gastroenterology. 2010 Aug;139(2):499-509. <研究テーマ1>

Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C Tanaka Y et al. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1105-9. <研究テーマ1>

<公的資金獲得状況 過去5年間 代表のグ>

- 肝臓洞内皮のバリア破綻を契機とする非アルコール性脂肪性肝炎の発症と肝臓がん機序の解明(2023-)
- B型肝炎ウイルス排除に向けた新規治療法の最適化と学術基盤の確立 (AMED) (2022-)
- 肝臓微小環境の構造理解に基づく新たな代謝性肝疾患治療の確立 (基盤研究A) (2021-)
- 肝臓洞内皮のバリア破綻と生活習慣病に起因する非B非C型肝炎・肝がん発症機序の解明 (AMED) (2020-)
- NAFLD/NASH肝組織リン酸化活性化プロファイリングと新規治療標的分子の同定 (基盤研究B) (2018-2020)
- IFN λ4の機能的役割の解明及び新規診断法・治療法の開発 (AMED) (2016-2018)
- 肝炎ウイルス治療後の肝発症機序とバイオマーカーの同定に関する研究 (基盤研究B) (2015-2017)
- 包括的1細胞遺伝子発現解析を用いたB型肝炎ウイルス感染機構の解明 (挑戦的萌芽研究) (2016)
- 肝炎ウイルス複製を支持する新規肝癌由来培養細胞の樹立 (挑戦的萌芽研究) (2015)