

研究室だより

谷口 高平

1. はじめに

昨年度は、出原啓介 先生がミスマッチ修復遺伝子の中心的酵素である MutL の構造解析に基づいた機能を検討し、その結果が *Journal of Biological Chemistry* (IF : 4.238) に受理されました¹。JBC は研究者の登竜門として知られている歴史のある雑誌です。また、本論文が本年度の大阪医大医学会 研究奨励賞を受賞しました。この場を借りてご指導頂いた生化学教室の矢野教授に感謝致します。出原先生、誠におめでとうございます。富岡淳 先生は、膝頭十二指腸切除術後の早期に発症する難治性の漿液性腹水に関する危険因子を臨床的な視点から解析し、その結果を *Annals of Surgical Oncology* (IF: 4.061) に報告しました^{2,3}。また、昨年、この時期にリバイス中でありました革島悟史 先生の直腸癌放射線感受性と γ -H2AFX 発現の関連性についての研究結果も無事に *Oncology Letters* (IF: 2.311) に受理されました⁴。

解剖学教室の功労教授であります、伊藤裕子 先生には、継続して電子顕微鏡を中心とした実験のサポートや技術指導を行って貰っています。また、先日ご自身の研究結果（フルーツに含有される細胞外小胞に関する研究です）を *International Journal of Molecular Sciences* (IF : 4.602) にご報告されました⁵。尽きることのない探求心に頭が下がります。また、僭越ながら私が実施してきた研究内容（臓器特異的に発現する microRNA が癌細胞特異的エネルギー代謝機構の律速遺伝子を調節する機構に関して）の総説を *Cancer Science* (IF : 4.966) に報告しました⁶。私的な見解ですが、時折、自身の行ってきたことを振り返ると共に周辺事項がどのような状況に至っているかをまとめることは重要であると考えております。この作業から新たな着眼点・発想に至ることで、研究を長く深く発展させることに繋がります。学位取得だけを目的とした一過性の研究にならない様に指導する側としても気を付けたいと思っています。

2021 年度、現在下記の先生方が研究に励んでおりますのでご紹介致します。

4 年生：猪俣陽介 先生、島卓史 先生（三島救命）、富永智 先生
3 年生：高野義章 先生、北田和也 先生、前沢早紀 先生、碓絢菜 先生、庫本達 先生
2 年生：太田将仁 先生、有馬純 先生
1 年生：吉本秀郎 先生、鈴木悠介 先生、坂根純奈 先生
研究生：河野恵美子 先生
学生研究員：馬場友樹 君

11. 研究中テーマの紹介

4 年生

* 猪俣陽介 先生（がん特異的エネルギー代謝関連遺伝子による NASH 病態の解明）

本研究は nonalcoholic steatohepatitis (NASH) とワールブルグ効果の関連性を検証する研究です。研究結果から、NASH の早期にワールブルグ効果関連遺伝子の発現が亢進していることを明らかとし、更にその機序や担当細胞を深く追求してくれました。論文の執筆がやっと終わりそうな状況であり、ここから投稿、リバイス対応へと進んでいきます。本研究は韓国 Kyung Hee University 及び、岐阜大学連合創薬医療情報研究科赤尾研究室と共同で進行しています。

また、本研究を発展させた内容で、**科学研究費助成事業（メタボローム解析による Kupffer 細胞代謝を標的とした NASH 肝細胞癌の治療：基盤研究 C）** の採択に貢献してくれました。更なる飛躍を期待しています。

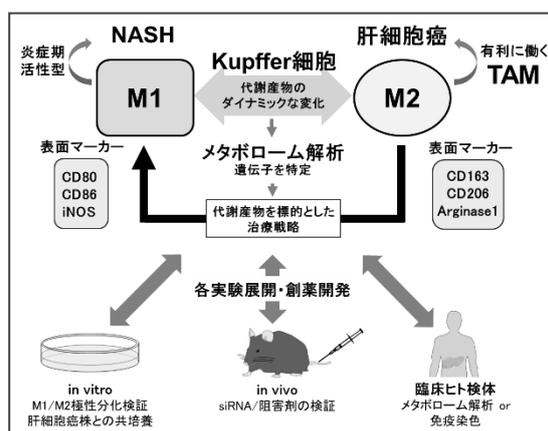


図 1：本研究の概念図
肝細胞癌発癌性 NASH モデルでメタボローム解析を行い、発癌過程で発現変化を認める代謝産物の調節遺伝子を同定する。それらを *in vitro*・*in vivo*・臨床研究へと展開し創薬へと繋げることを目的とする。

* 島卓史 先生（GIST に対するイマチニブ耐性とワールブルグ効果の関連性について）

島先生は、GIST のイマチニブ耐性とワールブルグ効果関連遺伝子の関連性を明らかにしてくれました。GIST イマチニブ耐性株ではイマチニブ投与による、解糖系分子の反応性が親株と異なります。研究成果をまとめ、論文を投稿中です。厳しい批評を貰う結果が続いていますが、出来る範囲の実験を実施した上で投稿しているので、個人的には心配していません（初稿で完璧な論文など無いと思っています）。リバイスに至った縁のあるジャーナルで、適切な追加実験を経て受理に至って欲しいと考えています。

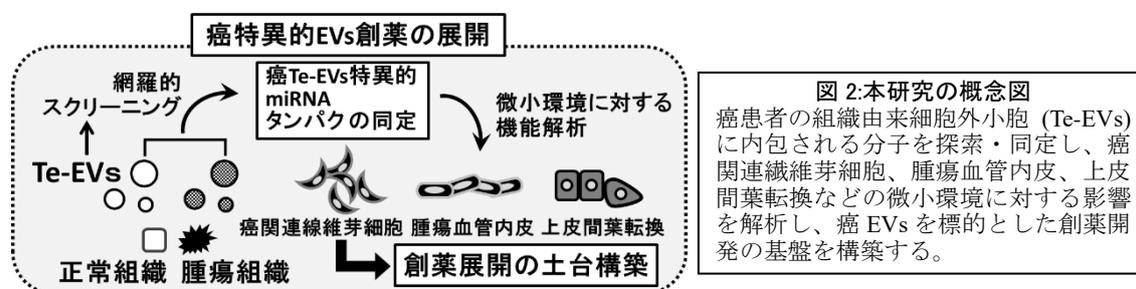
* 富永智 先生（乳癌細胞に対する合成 microRNA-145-5p の抗癌効果の検証）

microRNA を含めた核酸医薬が次世代がん治療として期待されていますが、有効な薬剤運搬システムの確立が核酸医薬の律速となっています。そのためには、医学・工学・薬学の知見を集約し課題克服を目指す必要があります。富永先生は、高転移性乳がん細胞を用いて、その一部の検証を行っています。本研究は学内助成（大阪医科大学 研究拠点育成奨励助成金）や公的助成（難治性固形癌に対する癌抑制型 microRNA 補充療法の実現に向けた治療戦略の構築：基盤研究 B）など多数の研究支援を受けており、確実な成果の産出が強く望まれます。

3年生

* 高野義章 先生（組織由来細胞外小胞による消化器がんの病態解析）

がん細胞が周囲に放出する小胞物質として、エクソソームやマイクロベジクルといった細胞外小胞（Extracellular Vesicles：EVs）の研究が盛んに行われています。一方で、現在の EVs 研究全体における最も大きな課題は「多くの実験が細胞株を用いた実験であり、真に臨床を反映しているか疑問である」という点です。そこで、新たな研究として、同一手術症例のがん部、非がん部組織から EVs を抽出する研究を開始しました。組織由来 EVs は、Tissue-exudative extracellular vesicles: Te-EVs と命名されています。非常に先駆的な研究でバイオマーカーへの展開や、がん組織由来 Te-EVs の特異的分子を標的とした創薬開発への展開が期待できます（図 2）。まずは、電子顕微鏡を中心とした形態から Te-EVs の特徴を解明する方針で研究を進めています。



本プロジェクトは、科学研究費助成事業（胃癌組織細胞外小胞の制御による癌微小環境治療のための基盤構築研究：基盤研究 C）、公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究奨励金、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）からの支援を受けており、研究の遂行に拍車がかかることが期待されます。

* 北田和也 先生

1：(Zebrafish セロトニン神経の機能解析による消化管運動機構の解明)

2：(Zebrafish がん細胞移植モデルの確立と有用性の検証)

本学の生理学教室では Zebrafish を用いた研究が進められています。Zebrafish は哺乳類動物との組織学的類似性も高く、マウス、ラットに次ぐ第 3 のヒト疾患動物モデルとなっています。本研究は生理学教室、小野富三人先生の指導下で研究を進めており、消化管蠕動機能の解明と、がん研究への応用の 2 点を軸に研究を進めています。テーマ 1 は藤井研介先生の研究⁷を発展させた内容で、消化器難治性疾患への応用が期待できる研究です。テーマ 2 はがん研究に新しい展開を付与してくれる内容（図 3）であり独創性を有する研究成果を期待しています。

本研究は科学研究費助成事業（可視化モデルによるセロトニン神経の機能解析と小児腸管蠕動不全症への挑戦：基盤研究 C）、(がん細胞ゼブラフィッシュ移植モデルによる

アッセイ系の構築～膵癌克服への布石～：基盤研究 C) に採択されています。

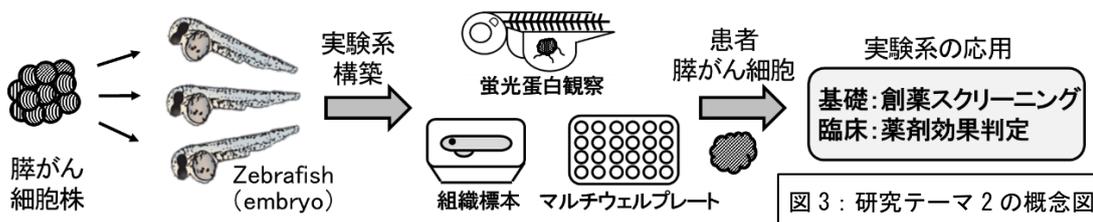


図 3：研究テーマ 2 の概念図

*** 前沢早紀 先生 (microRNA 解析による乳癌 Paclitaxel 耐性機構の解明)**

先行研究で作製したパクリタキセル耐性乳がん細胞株の microRNA 発現変化に着目し、パクリタキセル耐性機序の解明と不応性の克服に向けた検証を行うことにしました。着目する microRNA と標的遺伝子も選定され、本年度は、詳細な機能の解明と成果をまとめていく段階になると想定しています (図 4)。

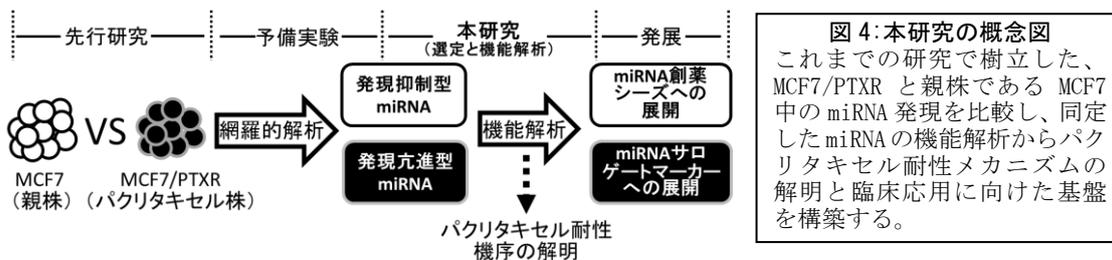


図 4:本研究の概念図
 これまでの研究で樹立した、MCF7/PTXR と親株である MCF7 中の miRNA 発現を比較し、同定した miRNA の機能解析からパクリタキセル耐性メカニズムの解明と臨床応用に向けた基盤を構築する。

本研究は科学研究費助成事業 (microRNA 機能解析によるパクリタキセル耐性機序の解明と不応性克服に向けた研究：基盤研究 C) に採択されています。

*** 碓絢菜 先生 (細胞外小胞中の情報伝達物質による乳癌転移機構の解明)**

伊藤先生の御指導のもと、本学で樹立された、同系のマウス由来で転移能の異なる 2 種のマウス乳がん細胞を用いて EVs の遺伝子産物やリンパ管内皮細胞増殖因子の発現に着目し、研究を進めています。本年度の研究が大きく進行することが望まれます。

*** 庫本達 先生 (急性膵炎におけるキマーゼの病態生理学的役割)**

本学創薬医学教室では様々な疾患モデルに対し、キマーゼの観点から研究を進めてきました^{8,9}。庫本先生は高井先生の御指導のもと、急性膵炎に対するキマーゼの機能解析に着手しています。本研究は科学研究費助成事業 (Chymase による急性膵炎の病態解明と Chymase 阻害剤の急性膵炎に対する創薬化研究：基盤研究 C) に採択されています。データも揃ってきており順調に実験が進んでいる様です。

2 年生

*** 太田将仁 先生 (消化器外科に関する医療系データベースを活用した研究)**

本学、研究支援センターの医療統計室、伊藤ゆり先生のご指導を仰ぎ、主に3つのテーマ（①住民ベースの都道府県がん登録データを用いた大腸癌の診療動向把握の研究、②膣体尾部切除術における開腹手術と腹腔鏡下手術の短期成績比較に関する研究、③がん診療連携拠点病院の実態把握とがん医療提供体制における均てん化と、集約化のバランスに関する研究）についての研究を進めてきています。何れも大規模データベースを用いて解析を進めてきています。昨年、私もDPCを活用した大規模データベース研究を少し経験をさせて頂きました¹⁰⁻¹³。統計学の知識の習得と共に、統計解析ソフト（STATA）による解析技術を習得してきています。教室の臨床研究の質の向上に繋がる研究であると考えています。

またこれまでの取り組みから、指導先の研究室で、**科学研究費助成事業（がんサイバターのライフコース疫学研究：人生のアウトカムに対する要因分析：基盤研究B）**が採択されました。今後も連携を深め、新たな臨床研究の取り組みを進めていきたいと考えています。

* 有馬純 先生（microRNA 創薬化に向けた動物実験に関する研究）

有馬先生は、microRNA 創薬化に向けた研究を進めてきています。具体的には、教室の山本先生と開発に着手した大腸がん骨盤内再発モデル¹⁴（**図5**）に対する化学修飾型 microRNA の抗がん効果を検証しています。積極的に自身で考え、手技を習得し実験を進めてきています。研究期間を通じて飛躍してくれることを期待しています。本研究は学内助成（大阪医科大学 研究拠点育成奨励助成金）や公的助成（難治性固形癌に対する癌抑制型 microRNA 補充療法の実現に向けた治療戦略の構築：基盤研究B）で支援されているので資金を気にすることなく大いに実験に励んで欲しいです。



図5:大腸癌骨盤内移植モデル
新規抗がん作用を持つシーズの
効果の検証が可能なモデル。

1 年生

* 吉本秀郎 先生（メタアナリシス/ビッグデータ解析/重症敗血症マウスにおける筋力低下の改善に関する基礎研究）

吉本先生は、救急医学教室の山川先生のご指導のもと、臨床研究と基礎研究を進める計画です。臨床研究では、山川先生がこれまで継続的に実施されているシステムティックレビューとメタアナリシス¹⁵の技法の習得を目指します。また、太田先生と同様に、大規模データベースを用いた臨床研究にも着手してもらいます。こちらのテーマは、「急性腹症の季節性」を疫学的に探索することから開始しています。また、基礎研究として、重症敗血症動物モデル（盲腸結紮穿刺や、熱傷モデル）のフレイルに対する漢方薬の効果を検証する内容の動物実験を計画しています。臨床・基礎と幅広く研究を実施し、科

学的視点を有した医師に成長して欲しいです。基礎実験は、**科学研究費助成事業（高齢者重症患者に対する漢方を併用した経腸栄養療法：骨格筋維持を目指す基礎研究：若手研究）**で支援されています。

*** 鈴木悠介 先生（ICG 術中ナビゲーションに関する基礎研究/無作為比較試験）**

鈴木先生には、リンパ節転移に対する ICG を用いた術中ナビゲーションの有効性を基礎的な視点から検証してもらいます。先行研究で高転移乳癌細胞株を用いて ICG は転移リンパ節を通過し、リンパ流に変化は生じないことを同定しました¹⁶。しかしこの研究はヌードマウスを用いて実施したため、免疫反応の関与が未検討です。鈴木先生には、免疫反応の影響を含めた検討をしてもらう計画です。また、臨床研究として、大腸グループで実施している「**回腸人工肛門造設術後の排液過多による脱水・電解質異常に対する五苓散の有効性に関する無作為比較試験**」を担当してもらいます。現在、臨床の現場にある課題に対して、基礎・臨床の観点から課題解決の糸口をたどり、そこで得た知識を今後活かして欲しいと思います。

*** 坂根純奈 先生（乳腺外科に関する医療系データベースを活用した研究）**

太田先生と同様に、本学、研究支援センターの医療統計室、伊藤ゆり先生のご指導のもと、ビッグデータを用いて乳腺外科に関するテーマで研究を進めてもらいます。統計学の知識をしっかりと学習し、今後生かせる研究テーマを立案中です。

研究生

*** 河野恵美子 先生（女性外科医にも使用し易い手術機器の開発）**

河野先生は、一昨年度から研究生として研究を実施しています。主要テーマは、「**女性が外科医として働ける環境づくりに関する活動**」です。これまでの研究活動から、アンケート調査の結果や¹⁷、**purse-string suture instrument (PSI)**の開発に関する概要¹⁸を報告して貰いました。現在、昨年とは異なるアンケート調査（ヘルニアのメッシュ固定デバイスに関する内容）の解析結果を投稿中です。また、開発した PSI を用いて取得したデータの解析と結果をまとめている状況です。東京大学物性研究所 大平猛先生の継続的サポートのもと、研究を継続しています。本年度、学位論文の完成を目標にしています。

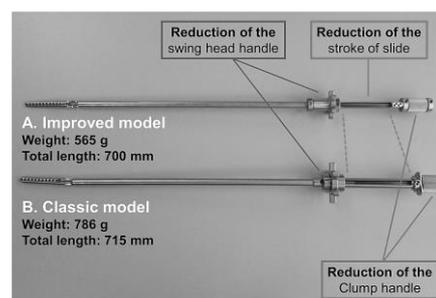


図 6: 開発した PSI

現在、外科医に対してドライラボで使用し、取得データを解析中。写真は文献 18 より引用

III. おわりに

研究室だよりを執筆している今、新型コロナウイルス感染の第4波に対する緊急事態宣言が再び発令されようとしています。もうかれこれ、with コロナの生活様式が1年以上経過しており、新様式として定着してしまった感じすらあります。確かに働き方改革の方策のヒントはこのような中にあるのかもしれませんが、社会的束縛下に対する迎合的な面もあり、真の自由からは些か距離があるように感じ、ヒトの慣習の脆弱性をも感じます。しかし、シェイクスピアの「マクベス」の一節が示す“The night is long that never finds the day.”にある様に、「明けない夜、止まない雨はない」と思います。大学院生の先生方には、しっかりとアフターコロナに備えて欲しいと思います。

とあることから毎年、東京大学学部入学式や大学院入学式の祝辞に関する Web ページを拝読することが習慣になっています。今年は、学部入学式の祝辞の中で論語の「君子和而不同、小人同而不和」について言及されていました。この言葉の前半は、「立派な人は、いつも協調的であるが、大事な局面では自分自身の意見をしっかりと述べる事が出来る」ということですが、要するに「しっかりと学び、自分の意見を持ちなさい」ということだと思います (https://www.u-tokyo.ac.jp/ja/about/president/b_message2021_04.html)。私が大学院生の皆さんに期待することも正にこの言葉に集約されており、様々な共同研究者や、技術員の方々のサポートに感謝して実験を進めると共に、自身の実施している研究テーマや実験結果に関して、独自の見解を持って欲しいです。また、その見解に基づく研究の計画・展開を私にぶつけて欲しいと思います。それが私としても刺激になり、大学院生と共に成長し続けられる機会であると考えています。

おかげ様で研究費に関しては現在、潤沢な状況を維持出来ています。しかし、いつまでこの状況が継続出来るかに関しては若干の不安もあります。研究遂行・発展のためには、期間内に確実に成果を産出することや、新しい技術の習得および、先進的な発想が常に求められます。冒頭にも述べましたように、一過性の研究に陥らない様にしたいと思います。

消化器外科研究会を含め、同門の先生方には多大なるご支援を頂き、感謝の念に堪えません。この場を借りて、深謝申し上げます。引き続き、当科研究室を温かく見守って頂くと同時に、ご指導、ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

参考文献

1. Izuhara K, Fukui K, Murakawa T, et al. A Lynch syndrome-associated mutation at a Bergerat ATP-binding fold destabilizes the structure of the DNA mismatch repair endonuclease MutL. *J Biol Chem*. 2020;295(33):11643-11655.
2. Tomioka A, Shimizu T, Kagota S, et al. Association Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Intractable Serous Ascites After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020.
3. Tomioka A, Uchiyama K. ASO Author Reflections: Association Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Intractable Serous Ascites After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020.
4. Kawashima S, Kawaguchi N, Taniguchi K, et al. γ -H2AX as a potential indicator of radiosensitivity in colorectal cancer cells. *Oncol Lett*. 2020;20(3):2331-2337.
5. Ito Y, Taniguchi K, Kuranaga Y, et al. Edible Plant Juice Contains Exosome-like Nanovesicles that Harbor MicroRNAs and Are Taken up by Rat Enterocytes. *Int J Mol Sci*. 2021 (*in press*).
6. Taniguchi K, Uchiyama K, Akao Y. PTBP1-targeting microRNAs regulate cancer-specific energy metabolism through the modulation of PKM1/M2 splicing. *Cancer Sci*. 2021;112(1):41-50.
7. Fujii K, Nakajo K, Egashira Y, et al. Gastrointestinal Neurons Expressing HCN4 Regulate Retrograde Peristalsis. *Cell Rep*. 2020;33(3):108314.
8. Masubuchi S, Takai S, Jin D, et al. Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet. *Hepatol Res*. 2013;43(9):970-978.
9. Imai Y, Takai S, Jin D, et al. Chymase inhibition attenuates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure in hamsters. *Pharmacology*. 2014;93(1-2):47-56.
10. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, et al. Recombinant Thrombomodulin in Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Stage IV Solid Tumors: A Nationwide Observational Study in Japan. *Thromb Haemost*. 2021;121(1):36-45.
11. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, et al. Antithrombin use and mortality in patients with stage IV solid tumor-associated disseminated intravascular coagulation: a nationwide observational study in Japan. *BMC Cancer*. 2020;20(1):867.
12. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, et al. Time Trends of the Outcomes and Treatment Options for Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study in Japan. *Jma j*. 2020;3(4):313-320.

13. Ohbe H, Yamakawa K, Taniguchi K, et al. Underlying Disorders, Clinical Phenotypes, and Treatment Diversity among Patients with Disseminated Intravascular Coagulation. *Jma j.* 2020;3(4):321-329.
14. Yamamoto M, Taniguchi K, Masubuchi S, et al. An In Vivo Mouse Model of Pelvic Recurrence of Human Colorectal Cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):19630.
15. Yamakawa K, Levy JH, Iba T. Recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy (SCARLET): an updated meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):302.
16. Yamamoto M, Taniguchi K, Tominaga T, et al. Evaluation of lymphatic flow pattern using indocyanine green fluorescence imaging in a highly metastatic mouse model. *Cancer Sci.* 2020 (*in press*).
17. Kono E, Taniguchi K, Fukui K, et al. Preference for Powered Versus Manual Endoscopic Linear Staplers Based on Surgeon's Sex. *Am Surg.* 2020:3134820950689.
18. Kono E, Taniguchi K, Lee SW, et al. Laparoscopic instrument for female surgeons: an innovative model for endoscopic purse-string suture. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2020:1-4.