

研究室だより

谷口 高平

I. はじめに

昨年度は、島卓史 先生が GIST のイマチニブ耐性獲得に解糖系関連分子が関与することを同定し、その結果が *Oncology Reports* (IF : 3.906) に受理されました。また、庫本達 先生は、急性膵炎に対するキマーゼの機能解析および、Chymase 阻害剤の効果を検討し、その結果を *International Journal of Molecular Sciences* (IF : 5.924)に報告しました。島先生は無事に学位を取得されました。庫本先生は次回の審査に申請の準備をされています。両名とも、学位論文の受理おめでとうございます。

また松尾謙太郎 先生は、自身が大学院生時代に同定した DLL3 という分子の創薬化研究を継続しており、DLL3 を標的とした創薬開発の現状と、標的疾患になりうる癌腫について調査し、総説として *Cancer Science* (IF : 6.716) に報告しました。大学院で実施した研究を継続展開させることは、時間的制約も考慮すると中々困難ではありますが、非常に重要です。是非、頑張ってくださいと思います。昨年、Yale 大学から帰学された川口直 先生も救急医学教室への出向を終え、当教室に戻ってこられましたので、是非、大学院生の指導にあたって欲しいと思っています。

その他にも臨床の先生方と協力し進めてきた消化器癌手術による細菌叢変化の解析や CRP 遺伝子多型とリンパ節転移に関する研究も順調に進んでおり、データも蓄積されてきたため、成果をまとめていく段階に来ています。

4月から李相雄 教授のもと新体制が始まりますが、研究室も一丸となり、これまでの研究を継続させると共に、新たな取り組みにも積極的にチャレンジしていきたいと思っています。

2022 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。

- | |
|--|
| <p>4年生：北田和也 先生、前沢早紀 先生、碓絢菜 先生、高野義章 先生、
3年生：太田将仁 先生、有馬純 先生
2年生：吉本秀郎 先生、鈴木悠介 先生、坂根純奈 先生
1年生：鈴木重徳 先生、上田恭彦 先生、重里親太郎 先生</p> |
|--|

II. 研究中テーマの紹介

4年生

* 北田和也 先生 (Zebrafish がん細胞移植モデルによる膵癌神経浸潤機構の解明)

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います。これまでの取り組みから、ゼブラフィッシュ神経管内にがん細胞を移植するモデルの作製に成功しました(図1)。ゼブラフィッシュは透明な体内を観察できるため、移植片の動的变化を経時的に観察することができます。今後は、タイムラプスを活用し、神経浸潤に伴う詳細な形態変化を観察していく計画で、成果が非常に期待される状況になってきました。

本研究は科学研究費助成事業(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)に支援されています。

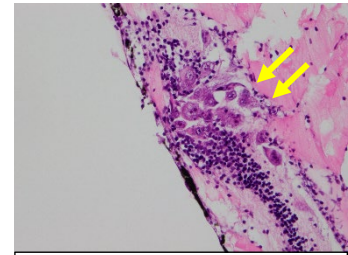
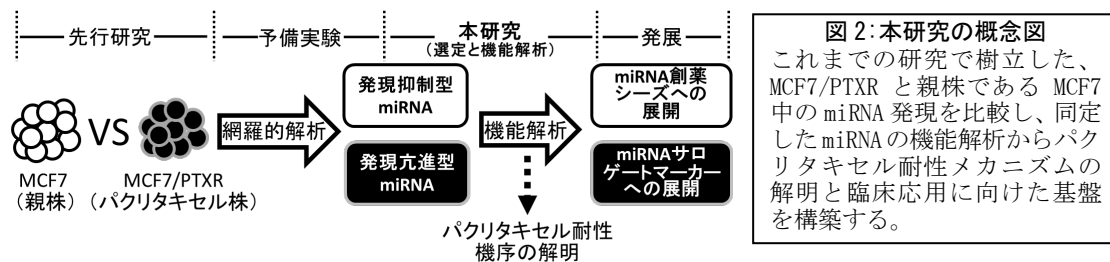


図1: 膵癌細胞株の神経管移植後3日目の HE 染色写真。黄色→: 移植した膵癌細胞

* 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、昨年度に引き続き、仮説を立証するために必要なデータを蓄積している状況です。今年度、成果をまとめていく段階になることを期待しています(図2)。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)に支援されています。



* 碓絢菜 先生 (高転移マウス乳癌細胞株由来細胞外小胞の生物学的特徴の検討)

伊藤裕子先生の御指導のもと、本学で樹立された、リンパ節・肺に高率で転移するマウス乳がん細胞を用いて実験を進めています。体内でがんが生存している低酸素状態を再現し、microRNA を中心とした 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。研究の軸となるデータを固めることが重要事項となります。本年度、研究が大きく進行することが望まれます。

* 高野義章 先生（大腸がんにおける CRP 遺伝子多型の意義）

高野先生は新たなプロジェクトとして、CRP の遺伝子多型に関する研究に従事しています。CRP1846 C>T 多型には C/C, C/T, T/T と 3 つの遺伝子多型があり、T/T 型では食道がん、非小細胞肺癌などでリンパ節転移のリスクが高くなることが報告されています^{1,2}。この背景には、食道はリンパ節転移のリスクが高いが、食道癌に対する手術加療は侵襲が高く患者負担が大きいいため、術前にリンパ節転移リスクを予測する補助診断として CRP 遺伝子多型解析を用いることができないか？という学術的問いが存在します。本研究ではこの診断システムを他の消化器癌に応用する可能性を探索しています。既に対象となる患者さんの血液検体は収取されており現在、解析作業を進めている段階です。このプロジェクトは AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムで食道がんについて御検討を進められている、秋田大学、医学系研究科、本山 悟 先生にもスーパーバイザーとしてご指導頂いており、今年度、共同研究としての成果を報告したいと考えています。

3 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膵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います。何れも大規模データベースを用いた解析でリアルワールドデータを活用したホットな研究です。②のプロジェクトでは、約 8000 例の膵尾部切除症例の解析も終了し、現在論文を投稿する準備に取り掛かっています。また太田先生は昨年、2021 年度がん研究助成奨励金（住民ベースのがん登録資料による大腸がんの治療と生存率の変遷）を受賞されました。これらの研究に用いる解析手法は次世代の臨床研究の柱となる内容であり今後の活躍に期待しています。

* 有馬純 先生（化学修飾型 microRNA の大腸がん骨盤内再発に対する作用の検証）

有馬先生は、microRNA 創薬化に向けた研究を進めています。具体的には、教室の山本誠士 先生と開発に着手した大腸がん骨盤内再発モデル³（図 3）に対する化学修飾型 microRNA-143 の抗がん作用を検証しています。癌細胞の骨盤内移植手技、薬剤の尾静脈投与、マウス CT 撮影の手技など、沢山の細かい手技が求められる研究ですが、熱心に取り組んでおられ、手技を確実に習得し、化学修飾型 microRNA-143 の投与により抗腫瘍効果が生じることを見事に同定してくれています。現在、その分子学的機序や、成果報告に必要な種々の実験



図 3: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。

結果を蓄積している状況です。この成果は、非常にインパクトのある結果となることが感じられ、私自身も刺激をもらっています。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、科学研究費助成事業（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）で支援されており、このまま大いに実験に励んで欲しいです。

2 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一馬 先生のご指導のもと、臨床研究と基礎研究を進めています。昨年度、既に大規模データベース（メディカルデータビジョン：MDV）を用いた臨床研究に着手し、約 25000 例の急性腹症患者の季節性について解析を実施し成果を報告しました *Journal of Personalized Medicine* (IF : 4.945)⁴。また血管拡張性ショックの治療における至適血圧に関するメタアナリシスを実施し、現在結果を投稿中です。さらに COVID-19 重症度・感染時相別のレムデシビルの有効性の評価に関する多施設共同研究についても解析を進めています。インパクトのある多彩な臨床研究に触れ、論文化へのプロセスを十分に経験されていると思います。自身で研究テーマを立案しプロダクトを産出できるように成長して欲しいと考えています。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）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実施中です。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⁵。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、免疫反応の影響を含めた検討を進めてくれています。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泄過多による脱水・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」を進めています。この検討では、回腸人工肛門造設症例に対してビオスリーのみを内服する群と、ビオスリーおよび五苓散を内服する群の 2 群に分け、HOS の発生率、排泄量、必要とした補液量などの臨床症状を評価する内容で現在症例を登録中です。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記述疫学研究）**

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た乳腺外科に関するテーマで研究を進めています。昨年は、2008～2020年の当院院内がん登録データを用いた生存時間解析と、地理的剝奪指標（地理的な貧困水準を示す指標）に関する解析を実施しました。今後は、全国がん登録を使用した解析などを実施していく計画です。統計学の知識をしっかりと習得し、今後の研究に活かして欲しいと思います。

1 年生

*** 鈴木重徳 先生（PTBP1 標的 microRNA の組織特異性と発がん過程の挙動）**

鈴木先生には、上記テーマで研究を実施してもらおう計画にしております。PTBP1 はがんのエネルギー代謝を司る重要な分子です。PTBP1 の発現は一部 microRNA によって調節されていますが、そこには microRNA の特徴でもある組織特異性が強く出ています⁶。鈴木先生には生体内の神秘ともいえるこの規則性に近づく研究を実施してもらいたいと考えています。この研究では新たな実験系の構築なども必要で、手法が確立されれば教室の研究に色々な展開をもたらすことが出来る内容です。是非、頑張ってください。この研究は、**科学研究費助成事業（PTBP1 を標的にした microRNA による癌特異的エネルギー代謝機構の解明：基盤研究 C）** で支援されています。

*** 上田恭彦 先生**

上田先生は、留学から帰学された川口直 先生に指導をしてもらいます。研究テーマの軸は、IL-6 トランスシグナルが、肝類洞内皮細胞（LSEC）の機能障害や、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）の病態進展に対する関与を検証することです。留学先で培った技術、テーマを教室に持ち帰り融合発展させることは教室の研究発展に対して非常に重要な活動になると考えています。川口直 先生の指導のもと頑張ってください。この研究は**科学研究費助成事業（非アルコール性脂肪肝における IL-6 トランスシグナルを介した類洞内皮細胞の役割：若手研究）** で支援されています。

*** 重里 親太郎 先生**

重里先生は、大学院 創薬医学教室で高井真司教授のご指導のもと研究を進めてもらう予定です。テーマとして吸収性組織補強材ネオバールシートの癒着増強の作用機序を解明する研究と、消化管吻合狭窄モデルの作製による研究計画を立案しています。動物実験が中心となるので、外科医の素養を活かし積極手に取り組んで欲しいと思います。

III.おわりに

さて、冒頭でも述べた様に4月から李相雄 教授のもと新体制が始まりました。李教授が所信表明で述べられたチームルールは、①挨拶、②時間厳守、③根幹となる優先順位、④役割（報連相）の4つです。この4つは、私自身何れも重要だと考えている事項であり、少し私見を述べさせて頂きたいと思います。

挨拶に類似することで大事にしていることは感謝と謝罪の言葉です。臨床も研究もプライベートも周囲の支援なくては何事も無し得られません。小さなことから感謝し「ありがとう」と表現することを心掛けてきたつもりです。一方で、人間誰も完璧でなく、過ちを犯した時は、素直に認め「すみません」と謝罪し、悔い改めることで成長するはずです。失敗を成功体験に代えることができれば強い人間になれると信じています。

時間厳守に関しては、私自身怠慢な人間です。時に研究は時間の自由な采配を与えてくれる面があり、その制約から解き放たれ真理の探究に没頭するのが個人研究の理想ではあります。一方で、その成果は論文報告と研究費の獲得状況でしか評価せざるを得ず、確固たる成果を求められます。実際には研究を長く続けるほど、研究継続の為の研究費獲得作業や報告書の作成、論文投稿後の期間内のリバイス実験、共同研究者との定期的なミーティングによる情報共有など時間的制約を強いられるのが現実です。私も、もう一度、禪を締めてかかろうと思います。

根幹となる優先順位に関しては、実直に真理を探究することであると思います。そこに至るために、同じ実験や類似実験を幾度となく行い、多角的な検証と再現性を重視しなければなりません。研究はアイデアから仮説を立てる時が一番楽しい瞬間であると自覚しています。自身の知識、経験から浮かんだ点と点のアイデアが線で結ばれた時の快感と、その仮説（興味）を満たすところに研究の醍醐味があります。一方で、それを公表する為には、幾つもの必要な証拠を提示しなければならず、その過程が試練です。しかしこれを乗り越えてこそ研究として認められ、研究者として成長していくのだと思います。大学院生の先生にはそのプロセスを十分に体感して医師として外科医として成長して欲しいと考えています。

最後の役割（報連相）に関しては、研究室はあくまで教室の一部分（セクター）であり調和しなければなりません。調和することで融合した文化が生まれ、その継続が文化を発展させ、教室の力となると考えています。時間は万人に平等で有限であるため自身で創り出す必要があります。だからこそその時間厳守であり、根幹となる優先順位で、これらは全て繋がっていると思います。大学院生の先生方も教室員の一員であるという自覚をより強く持ち、自身の行っている研究が教室にどのような影響を及ぼすのかということにも意識を向けて欲しいと思います。その意識が教室での立場を造り、その集合体が盤石な教室を形成するのだと思います。また、良いデータも悪いデータも教えて欲しい

いですし、うまくいかない状況からどう脱却するかを提案するところに私の手腕が試されているのだと思います。その点で私自身、未だ発展途上であると考えていますので、大学院生の先生方と一緒に成長させて欲しいと思っています。

最後になりましたが、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. Motoyama S, Mori K, Kamei T, et al. Evaluation of the risk of lymph node metastasis using CRP 1846C>T genetic polymorphism in submucosal thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1978-1984.
2. Minamiya Y, Miura M, Hinai Y, et al. The CRP 1846T/T genotype is associated with a poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2010;31(6):673-679.
3. 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.
4. Yoshimoto H, Yamakawa K, Umemura Y, et al. Seasonal Variation and Severity of Acute Abdomen in Japan: A Nine-Year Retrospective Analysis. *J Pers Med.* 2021;11(12).
5. 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 Science.* 2020;112(2):774-780.
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.