

研究室だより

谷口 高平

I. はじめに

2022年度は、猪俣陽介先生が NASH 発生の機序に、Warburg 効果関連遺伝子および、それを制御する microRNA(miRNA)の発現異常が関与することを明らかにし、その結果が *International Journal of Molecular Sciences* (IF:6.2)に掲載されました¹。また、有馬純先生は、当教室で作製を進めた大腸癌骨盤内再発モデルを用いて²、BNCTの有効性を示し、その結果を *Biomedicine & Pharmacotherapy* (IF:7.4)に報告しました³。猪俣先生は無事に学位審査を終え、有馬先生は次回の審査にむけて申請の準備をされています。猪俣先生は「学位論文審査成績優勝者賞」を受賞されました。おめでとうございます。両名とも熱心に基礎研究に打ち込んでおり、今後も自身の研究を継続すると共に後進の指導にも力を発揮していただきたいです。

またここ数年、臨床研究の強化にも努めてきました。太田将仁先生は、医療統計室と大規模リアルワールドデータ (RWD) を用いた解析を進めてきました。膵切除の大規模 RWD を用いて、腹腔鏡下膵体尾部切除術の術後短期成績の有用性を示し、その結果が *Annals of Surgery* (IF:13.8) に掲載されました⁴。このテーマで、令和4年度の大阪医科薬科大学医学会「研究奨励賞」を受賞されました。おめでとうございます。また、血清マーカーを用いた肝細胞癌のリスク分類に関して、ツリーモデル (classification and regression tree) を用いた解析を実施されています⁵。吉本先生は、血管拡張性ショックに対する至適血圧に関するメタアナリシスを実施し、結果を *Frontiers in Physiology* (IF:4.8) に報告されています⁶。これらの研究活動を経て、教室に新しい臨床研究の技術を有した先生が輩出されることで、教室の学術面が底上げされることを期待しています。

研究生として、教室で研究活動を進めていた河野恵美子先生は、National Clinical Database を用いて、女性外科医が執刀した手術数や難易度を経験年数別に明らかにし、その結果が *JAMA Surgery* (IF: 16.7) に掲載されました⁷。この研究テーマで、2022年度、無事に学位審査を終えられています。女性外科医の労働環境の改善の為に、今後もご尽力いただきたいと思います。

太田先生や河野先生の成果から、大規模 RWD を用いた検討が臨床研究の時代の趨勢であることが伺え、その潮流に取り残されないように研究をアップデートしていくことも重要であると考えております。

私事で恐縮ですが、本学から第6回盛記念学術賞を受賞させていただきました。これ

は、昭和7～45年の間、本学の外科学講座（胸部外科）を務められた盛彌壽男教授からの寄附金により設立された基金です。第1回は1993年に公募されている、歴史のある基金です。受賞に関しては、決して私個人の業績が評価されたわけではなく、ご指導いただいた先生方、共同研究者の先生方のお陰だと思っております。そして申請を勧めていただいた李相雄教授にこの場を借りて、改めて感謝申し上げたいと思います。

2023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：太田将仁 先生、有馬純 先生
3年生：吉本秀郎 先生、鈴木悠介 先生、坂根純奈 先生
2年生：鈴木重徳 先生、上田恭彦 先生、重里親太郎 先生
1年生：萩原精太 先生、高島祐子 先生</p> |
|--|

II. 研究中テーマの紹介

4年生

太田将仁 先生（消化器外科に関する臨床大規模データベースを活用した研究）

太田先生は、本学、医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瘻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。前項で述べた成果は②の成果であり⁴、それ以外にも①、③に対する研究結果の論文化を進めています。成果報告の数からも非常に積極的な姿勢が伺えます。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、今後の活躍に大いに期待しています。本研究は科学研究費助成事業（がんサバイバ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）で支援されています。

有馬純 先生（大腸癌骨盤内再発に対する新規治療法の確立に向けた研究）

有馬先生は、教室の山本誠士先生と作製した大腸癌骨盤内再発マウスモデル(図1)を使い、新たな治療法の確立に向けた検証を進めています。前項に述べた、BNCTを用いた検証で既に抗腫瘍効果を示してくれました³。もう一つのプロジェクトとして、化学修飾型 miRNA-143 を用いて miRNA 創薬の可能性を検証しており、有効性が確認されています。現在、論文化の作業を進めていますが、非常にインパクトのある結果であり、リバイス過程を経てど



図1:大腸癌骨盤内移植モデル
新規抗がん作用を持つシーズ
や治療法の効果を検証するこ
とが可能動物モデル。

のようなジャーナルに受理されるか非常に楽しみです。本研究は**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）**で支援されています。また、2023 年度から、Roswell Park Comprehensive Cancer Center の高部和明教授のご指導のもと、バイオインフォマティクス解析を進めていく計画です。まずは、オンラインで共同研究を開始し、留学する予定です。さらなる飛躍を期待しています。

3 年生

吉本秀郎 先生（メタアナリシス/ビッグデータ解析/多施設共同研究/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。冒頭に記載したメタアナリシスの結果は、既に成果報告されています。またこれまでに、メディカルデータビジョン社の大規模 RWD を用いて約 25000 例の急性腹症患者の季節性についての解析結果を報告しています⁸。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対する結果の論文化を進めています。また、基礎研究として、重症敗血症・熱傷動物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。

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。当院の院内がん登録データや DPC および、全国がん登録のデータを使用して、居住区といった地理的剥奪指標（地理的な貧困水準を示す指標）に関する解析を実施しています。NCD 乳癌登録データを利用した研究課題の公募に採択され、これまでのデータに加え、NCD データも活用して、がん患者の社会的因子（経済格差）の生存率や罹患率に対する影響を明らかにしていく計画です。本研究は**科学研究費助成事業（がんサバイバ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）**で支援されています。

鈴木悠介 先生（無作為比較試験/細菌叢変化）

鈴木先生は、臨床と並行して研究を進めています。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、排液量、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。症例の集積に時間を要する状況であり、追加の研究として、「人工肛門造設による細菌叢変化の検討」を新たに実施することにしました。これは、大住渉先生が実施していたプロジェクトを引き継ぐ形で進めており、**科学研究費助成事業（メタゲノム解析を用いた大腸癌集学的治療が口腔内・腸内細菌叢に及ぼす影響の検討：若手研究）**で支援されています。上部班で進めていた胃切除後の胃液細菌叢の変化では、興味深い結果も出ていること⁹、肝癌・胃癌・子宮頸癌・咽頭癌など多くの発癌にウイルスを中心とした微生物が関わっていることから、細菌叢という切り口からがんを眺めることは理にかなっていると考えています。

2年生

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

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 miRNA によって調節されていますが、そこには miRNA の特徴でもある組織特異性が強く出ています¹⁰。今回の検討では、PTBP1 を標的とする miRNA の内、正常膵臓組織に特異的に発現している miRNA を用いて PTBP1 の発現調節と膵癌への寄与を検証する計画で実験を進めています。この研究は、**科学研究費助成事業（PTBP1 を標的にした miRNA 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っています。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。COVID-19 に関連する肝障害において、LSEC に対する IL-6 トランスシグナルが好中球の肝内浸潤や類洞内血栓を介して重要な役割を果たしている可能性を見出したところから本研究の着想に至っています¹¹。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。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（吸収性組織補強材の組織接着促進作用の解明）

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、吸収性組織補強材（ポリグリコール酸シート：PGA シート）の作用機序を解明する研究を進めています。消化管切除術の吻合再建において、縫合不全は重大な術後合併症の一つであり、消化管吻合部の補強材として PGA シートが使用されていますが、その癒着増強作用の分子学的機序を検討中です。

1 年生

萩原精太 先生

萩原先生には、当教室で基礎実験に従事してもらう予定です。具体的な研究内容に関しては、いくつかの予備検討を実施中であり、着任後、プロジェクト内容を選定していく計画です。

高島裕子 先生

坂根先生と同様に、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。緩和ケアに関する研究内容なども検討しております。統計学の知識をしっかりと学習し、今後に生かせる研究テーマを立案中です。

III.おわりに

李相雄教授のもと新体制が始まり1年が経ちました。大学院生の研究成果としては、新しい取り組みの成果が出始めた年であり、比較的実りある年であったと思います。この様に成果だけを取り上げると、一見、順風満帆に見えますが、必ずしも全員がスムーズに期間内に成果を出せているというわけではありません。大学院期間を延長して研究に取り組んでいる院生も多くいることを申し上げておきます。また各人の成果が出次第、この場で報告させていただきます。理想的には、期間内に論文が受理され学位審査を終了することが望ましいですが、残念ながら、研究開始時に終着点が見えていることは殆どありません。研究は仮説を立て、それを証明する検討や実験を計画・実施し、結果を考察して次の仮説を立てることの繰り返しです。つまり、仮説と検証をどれだけ繰り返し一つの真実に一早く近づくかが鍵になります。与えられたテーマや実験系によっては、一つ一つの実験に時間のかかるものもありますし、想定した結果が出ないことも多々あります。しかし、苦勞して結果が出た時の喜びは、やった本人にしかわからず、その瞬間に靄が晴れ、視界が開ける感覚を体感した先生も多いと思います。その過程を楽しめるかどうかは研究の向き不向きなのかもしれません。

2019年12月初旬に、中国の武漢市で新型コロナウイルス感染症の1例目が報告されてから、約3年が経ち、ようやく5類感染症への移行がなされようとしています。時代は常に変化をしています。この期間で特に大きく社会は変貌を遂げたのではないかと思います。また、その社会の変化が個人の思考や感覚に与えた影響も大きかったと思います。また、最近、OpenAIが開発した人工知能チャットボットであるChatGPTが世間を賑わせています。昨今の今頃には話題にすらなっておらず、近年、この手のツール開発の進化には目を見張るものがあり、我々の生活が本当に豊かになるのか見ものです。

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いただくと同時に、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. Inomata Y, Oh JW, Taniguchi K, et al. Downregulation of miR-122-5p Activates Glycolysis via PKM2 in Kupffer Cells of Rat and Mouse Models of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9).
2. 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.
3. Arima J, Taniguchi K, Yamamoto M, et al. Anti-tumor effect of boron neutron capture therapy in pelvic human colorectal cancer in a mouse model. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113632.
4. Ota M, Asakuma M, Taniguchi K, et al. Short-Term Outcomes of Laparoscopic and Open Distal Pancreatectomy Using Propensity-Score Analysis: A Real-World Retrospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2022.
5. Ota M, Komeda K, Iida H, et al. The Prognostic Value of Preoperative Serum Markers and Risk Classification in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2023.
6. Yoshimoto H, Fukui S, Higashio K, Endo A, Takasu A, Yamakawa K. Optimal target blood pressure in critically ill adult patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2022;13:962670.
7. Kono E, Isozumi U, Nomura S, et al. Surgical Experience Disparity Between Male and Female Surgeons in Japan. *JAMA Surg.* 2022;157(9):e222938.
8. 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).
9. Imai Y, Lee SW, Sakaguchi S, et al. Comparison of the gastric microbiome in Billroth I and Roux-en-Y reconstructions after distal gastrectomy. *Sci Rep.* 2022;12(1):10594.
10. 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.
11. McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J Hepatol.* 2021;75(3):647-658.