

研究室だより

谷口高平

I. はじめに

2023年度は、新体制の中、論文業績の面でやや挑戦的な一年でした。そのような中、有馬純先生が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、microRNA (miRNA) の抗腫瘍効果に関する研究を進め、Molecular Therapy - Nucleic Acids (IF:8.8) でその成果を報告しました¹。この功績により学位を取得されるとともに、「学位論文審査成績優秀者賞」を受賞しました。昨年の猪俣陽介に続く成果です。おめでとうございます。

また、Roswell Park Comprehensive Cancer Center へのオンライン留学を通じてバイオインフォマティクス解析の技術を習得するとともに、がん免疫に関する共同研究にも取り組みながら、後輩たちの研究指導にも情熱を注いでいます。

臨床研究においても、教室は大きな進歩を遂げています。太田将仁は、腹腔鏡下腓体尾部切除術の術後短期成績を大規模リアルワールドデータ (RWD) を用いて検討し、その成果を学位論文として発表しました²。

本田浩太郎は、食道胃管再建の経路長とボディマス指数の関連を PLoS One (IF:3.7) に発表し、この成果で学位を取得しました³。

さらに、以前から検討を進めていた、SM 胃癌におけるリンパ節転移リスクの診断に対して、CRP 遺伝子多型解析の有用性を検討する研究についての報告を進めています。

<学位主論文の題名>

◆有馬 純

骨盤内大腸癌再発マウスモデルにおける化学修飾型 miR-143 リポプレックスの MARCKS の抑制による抗腫瘍効果

◆太田 将仁

リアルワールドデータを用いた傾向スコア分析による腓体尾部切除術における腹腔鏡下手術と開腹手術の術後短期成績の比較

◆本田浩太郎

胸骨後経路における再建距離は体格に関連する

2024 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いたします。

4 年生：吉本秀郎 先生、鈴木悠介 先生、坂根純奈 先生
3 年生：上田恭彦 先生、鈴木重徳 先生、重里親太朗 先生
2 年生：萩原精太 先生、高島祐子 先生
1 年生：沼本諒 先生、中西健輔 先生

II. 研究中テーマの紹介

4 年生

吉本秀郎（メタアナリシス / ビッグデータ解析 / コロナ関連の多施設共同研究）

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した。メタアナリシスやメディカルデータビジョン社の大規模 RWD を用いた検討の結果を既に報告しています^{4,5}。現在、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報告を進めています。今年度からは、上部班として臨床に携わっています。

これまで培ってきた技術を活かし、NCD データを活用した噴門側胃切除術の検討に関する申請を日本消化器外科学会に進めおり、受理されれば RWD のビッグデータを用いた研究が一層進展すると思います。

坂根純奈（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）

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。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、居住区などの地理的剥奪指標（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。本年度、成果をまとめる段階に到達しています。

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、がん患者の社会的要因（経済格差）が生存率や罹患率に及ぼす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（身体組成指標と大腸がんの予後の関連 / 無作為比較試験 / 細菌叢変化）

鈴木は、臨床と並行して研究を進めていました。4 月から一定期間、データの取得に専念しています。注力して進めているのは、3D 画像解析システムから骨格筋量や骨密度や、内臓脂肪量を産出し、サルコペニアやオステオペニア、肥満などの身体組成指標と大腸癌手術

症例の予後との関連を検討する臨床研究です。

また、これまで進めていた「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」と「人工肛門造設による細菌叢変化の検討」も着実に進め、いずれかの結果に基づいて学位論文の作成を計画しています。

一部の研究は、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。

3 年生

上田恭彦（LSEC の機能障害が NAFLD の病態進展に及ぼす影響／BNCT を用いた大腸癌肝転移への治療適応の検討）

上田は、川口直を中心に指導をしています。研究テーマの軸は、IL-6 トランスシグナルの、肝類洞内皮細胞（LSEC）に対する機能障害から、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や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にとって非常に重要です。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。

さらに、有馬純の指導下で、ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy: BNCT）を大腸癌肝転移に適応するためのプロジェクトも進めてくれています。現在、照射実験に向けて、肝転移モデルの作製に取り組んでいます。

鈴木重徳（PTBP1 標的 miRNA の膵癌への関与／組織由来細胞外小胞中の microRNA による新規バイオマーカーの検証）

鈴木は、猪俣陽介の指導下で、PTBP1 及び PTBP1 の発現を調節する miRNA を通じて膵がんの病態を解明するプロジェクトを進めています。PTBP1 は、がんのエネルギー代謝に関わる重要な分子で、その発現は特定の miRNA によって制御されています⁶。これらの miRNA は組織特異性を示すことが知られており、本研究では正常膵臓組織に特異的に発現している miRNA を使用し、PTBP1 の発現調節及び膵がんへの影響を調査しています。この研究は、科学研究費助成事業（PTBP1 を標的とした microRNA によるがん特異的エネルギー代謝機構の解明：基盤研究 C）の支援を受けています。

また、臨床検体から組織由来の細胞外小胞を抽出し、これらがバイオマーカーとして機能する可能性についても検討しています。この研究は、科学研究費助成事業（胃がん組織細胞外小胞の制御を通じたがん微小環境治療への基盤構築研究：基盤研究 C）で支援されています。

重里親太郎（吸収性組織補強材の組織接着促進作用の解明）

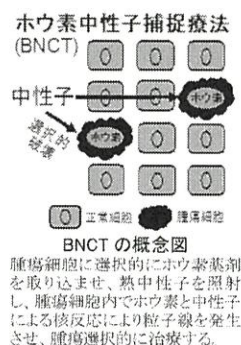
重里は、大学院創薬医学教室で高井真司教授のご指導のもと、吸収性組織補強材であるポリグリコール酸シート（PGA シート）の作用機序についての研究を行っています。消化管切除術後の吻合再建における縫合不全は、重大な術後合併症の一つです。PGA シートは、消化管吻合部の補強に利用されていますが、その癒着増強効果の分子学的機序の一部を明らかにすることを目指しており、論文の作成を完了した段階です。

2 年生

萩原精太（BNCT の臨床応用に向けた研究）

萩原は、有馬純の指導下で、BNCT に関する研究を進めています。研究は2つのテーマに分けられます。1つ目のテーマは、イマチニブ耐性を持つ消化管間質腫瘍（GIST）の治療法の開発を目指したものです。この研究では、GIST 細胞株移植マウスモデルに対し、中性子照射を中心にした実験が行われています。また島卓史によって樹立されたイマチニブ耐性 GIST 細胞株も使用しています⁷。目的は、イマチニブ耐性 GIST への新しい治療オプションを提案することです。

2つ目のテーマは、有馬の先行研究で効果が確認された直腸癌骨盤内再発モデルにおける BNCT の適応可能性をさらに検証することです⁸。特に、照射後の中長期的な副作用を詳細に調査しています。これまでのほとんどの実験が短期間のものであり、本研究では免疫応答を含めた骨盤内臓器への中長期的な副作用の評価を通じて、BNCT の臨床応用により近づけることを目指しています。



高島祐子（ビッグデータを活用した緩和ケア介入や自殺リスク因子に関する疫学研究）

高島は、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研究に着手しています。高島の興味があった緩和ケアに関する研究として、まずは、院内がん登録と DPC データを突合させ、緩和ケア介入の患者背景や社会的格差の実態状況を明らかにする疫学研究などを進めています。加えて、多目的コホート研究（JPHC Study）のデータを用いて、個人の属性・生活習慣・社会的背景などに焦点を当てた、がん患者の自殺リスク因子の解析を行っています。

1 年生

沼本諒（miRNA の創薬化に向けた検討）

沼本には、当教室の研究室で、miRNA を用いた創薬研究に取り組む予定です。研究の

焦点は、炎症性腸疾患に置かれています。がんの発生過程において、がん抑制作用を持つ miRNA の発現は低下することが知られています。これは、炎症に伴うエピジェネティックな変化が一因であるとされています⁹。さらに、多くのファイトケミカルに関する研究では、これらのがん抑制 miRNA の関与が示されています¹⁰。このような背景から、炎症抑制を目指した研究を進めることにしています。

中西健輔（病理学的知見を活用した臨床および基礎研究の統合的アプローチ）

中西には、病理学教室で、廣瀬善信教授、石田光明先生のご指導のもと病理学的な研究に携わってもらいます。石田先生は、研究の実施や指導に長けた実績をお持ちの先生で、これまでも TR 部門や当教室の研究をサポートしていただいています。まずは、膵腫瘍における Acinar to Ductal Metaplasia と tuft 細胞に関する病理学的検討から開始しています。病理学と外科学は、臨床でも基礎でも互いにリンクすべき重要な領域であり、病理学的な素養を身に着け、成長して欲しいと考えています。

III. おわりに

「働く」という言葉には「レイバー」、「ワーク」、「プレイ」という 3 つの形態が存在します。産業革命により、社会は肉体労働のレイバーから機械操作のワークへと移行しました。現在、技術革新やグローバル化によりワークが減少しつつありますが、これは「ワークの略奪」ではなく、新しい形態の働き方である「プレイ」への転換期と捉えるべきだと思います。

この新しい働き方を実践するためには、各個人が「プレイヤー」になる必要があります。プレイヤーになるために重要なことは、「能動的な姿勢」を持つことだと思います。教養は単なる知識の束ではなく、能動的な動きを伴うべきものであり、これが真のプレイヤーを形成する基盤となります。教養を身につけ、高めることは、大学院生の皆さんが目指す「学位取得」のための必須条件でもあります。時には勇気を持って新しい一歩を踏み出し、それを継続することで、プレイヤーとしての自己のストーリーが形成され、独自の強みや魅力となります。そのプロセスには、きっと多くの出会いによる支援があるでしょう。こうした出会いに感謝し、周囲から謙虚に学び続ける姿勢が大切です。

人間は AI に勝てなくても、チェスや将棋をやめず、速い乗り物が出現してもマラソンを止めません。それは、勝敗そのものだけでなく、プロセスを楽しむ能力があるからだと思います。研究も同様に、プレイすることが大きな動機となり、そのプロセスを楽しむことが原動力となります。大学院生の皆さんには、研究に能動的に取り組み、プレイヤーになって欲しいと思います。

組織内では、各人が役割を持ち、相互に影響を与える当事者です。プレイヤーが多い組織

は、個々が楽しみながら挑戦し、その精神が周囲の人々に良い影響を与え、新たな挑戦を生むサイクルを形成し、さらに多くのプレイヤーが誕生します。これが理想的な組織の姿だと私は思います。特に大学院の期間は、このようなマインドを育む絶好の機会です。この貴重な時間を有意義に活用してください。

最後に、消化器外科研究会を含む同門の先生方からの多大なる支援に感謝します。今後とも当科研究室を温かく見守り、引き続きのご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

参考文献

1. Arima J, Taniguchi K, Sugito N, et al: Antitumor effects of chemically modified miR-143 lipoplexes in a mouse model of pelvic colorectal cancer via myristoylated alanine-rich C kinase substrate downregulation. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;34:102079.
2. 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*. 2023; 278(4):e805-e811.
3. Honda K, Lee SW, Kawai M, et al. An individual's physique is associated with the length of the reconstruction route via the retrosternal approach. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283890.
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): 1346.
5. Yoshimoto H, Fukui S, Higashio K, et al: Optimal target blood pressure in critically ill adult patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2022;13:962670.
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. Shima T, Taniguchi K, Tokumaru Y, et al: Glucose transporter-1 inhibition overcomes imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumor cells. *Oncol Rep*. 2022;47(1).
8. 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.
9. 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): 5230.
10. Yuko Ito KT, Yuki Kuranaga, Nabil Eid, et al: Edible plant juice contains exosome-like nanovesicles that harbor microRNAs and are taken up by rat enterocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(7): 3749.