

研究室だより

谷口 高平

I. はじめに

2024年度は、論文業績の面ではやや控え目な一年となりましたが、学位取得に結びつく重要な研究成果が得られた年でもありました。個々の研究が着実に進展しており、これらの蓄積が今後の成果発表へとつながることを期待しています。

碓絢菜先生は、CD44陽性細胞外小胞が前転移ニッチ形成に関与する機能の一部を明らかにし¹、この成果により学位を取得しました。私が研究室を担当してからは、乳腺外科所属の先生として初めての学位取得となります。ご指導いただいた伊藤裕子先生に、この場を借りて改めて感謝申し上げます。

吉本秀郎先生は、救急疾患に関する大規模リアルワールドデータ(RWD)を用いた研究を行い、日本における急性腹症の発症が夏季に多いことなどを明らかにしました²。この成果をもとに学位を取得し、現在は、研究をさらに発展させるべく、上部消化管疾患の手術症例に関する商用ビッグデータを活用した研究を進めています。

重里先生は、吸収性組織補強材であるポリグリコール酸(PGA)シートがMPO、TNF- α 、TGF- β 1の発現を持続的に亢進させることにより、術後癒着形成を促進させることを報告しました³。この成果をもとに、今後学位申請を予定しています。

<学位主論文の題名>

◆碓絢菜先生

高転移性マウス乳癌細胞由来CD44陽性EVsの前転移ニッチ形成における役割

◆吉本秀郎先生

急性腹症の発症頻度と重症度の季節性変動について:日本における9年間の後方視的研究

2025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:上田恭彦先生、鈴木重徳先生、重里親太郎先生

3年生:萩原精太先生、高島祐子先生

2年生:沼本諒先生、中西健輔先生

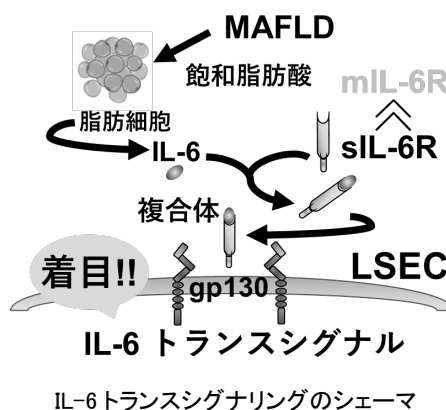
1年生:園村純先生、虫明修先生、渡邊創太先生、松谷歩先生

II. 研究中テーマの紹介

4年生

上田恭彦 先生(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)

上田先生は、川口直先生を中心に、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)の病態進展におけるIL-6トランスシグナルの関与について研究を進めています。特に、肝類洞内皮細胞(LSEC)に対する機能障害を介した病態メカニズムの解明をテーマに据え、多くの実験データが蓄積されており、現在は成果のとりまとめ段階に入っています。実験データの多さからも、意欲的な研究姿勢がうかがえます。本研究は、海外留学で得た知見を活かして継続・発展させており、科学研究費助成事業(若手研究)「肝類洞内皮細胞における飽和脂肪酸を介したIL-6増幅機構とMASLDの進展」として採択され、現在も継続的な支援を受けています。



さらに、有馬先生の指導のもと、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を大腸癌肝転移に適用することを目指したプロジェクトも並行して進行中です。すでに照射実験を実施しており、得られた知見を踏まえて今後の研究の方向性を検討している段階です。

鈴木重徳 先生(PTBP1 標的 microRNA 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)

鈴木先生は、猪俣陽介先生の指導のもと、スプライサー遺伝子である PTBP1 およびその発現を制御する microRNA(miRNA)⁴を通じて膵がんの病態を解明に取り組んでいます。大阪大学薬学研究所との共同研究により、プロテオーム解析を通じて PTBP1 の下流分子に関する有用なデータも得られており、現在はこれまでの成果を統合し、論文文化に向けたまとめの段階に入っています。

さらに、臨床検体から抽出した組織由来の細胞外小胞(extracellular vesicles: EV)について、バイオマーカーとしての有用性を検討する研究も並行して進めています。昨年は、日本癌学会での発表に加え、リキッドバイオプシー研究会からも発表依頼を受けるなど、本研究への注目も高まっています。

いずれの研究も、実験と学会発表を着実に積み重ねており、今後は論文文化を進め、さらなる成果発表につなげていく予定です。

重里親太朗 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にて高井真司教授のご指導のもと、前述のポリグリコール酸(PGA)シートの作用機序に関する研究を取りまとめ、報告を終えました。期間内に余裕をもって論

文化に至ったことは、日々の着実な努力の積み重ねが成果として結実したものといえます。今年度からは徳洲会岸和田病院に出向中ですが、学位申請についても引き続き順調に進めてくれるものと期待しています。

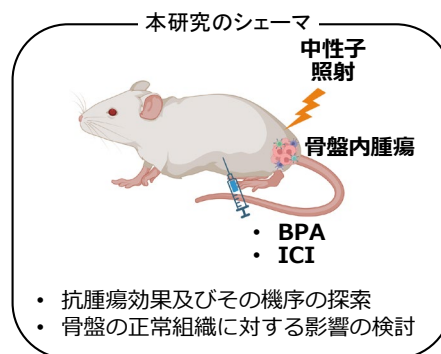
3年生

萩原精太 先生(BNCT の臨床応用に向けた研究)

萩原先生は、有馬先生の指導のもと、BNCT に関する研究を精力的に進めています。

1 つ目のテーマは、イマチニブ耐性を有する消化管間質腫瘍(GIST)に対する新たな治療法の開発です。照射実験の結果をもとに論文を進め、現在はリバイス実験の段階に入っています。同門会誌の刊行時には論文が受理されていることを期待しています。

2 つ目のテーマは、直腸癌骨盤内再発モデルに対する BNCT 後の中長期的な副作用の検討です。従来の研究では、短期的な抗腫瘍効果に焦点が当てられることが多い中、本研究では骨盤内臓器への中長期的影響を評価することで、BNCT の臨床応用により近けることを目指しています。すでに組織学的解析は完了し、今後は分子学的な検討を経て論文を進める予定です。熊取の原子炉に繰り返し足を運びながら取り組んできた成果が、確実に形になりつつあると感じています。



研究テーマ2のシエマ

高島祐子 先生(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)

高島先生は、総合医学研究センター医療統計室、伊藤ゆり先生のご指導のもと、ビッグデータを活用した研究に取り組んでいます。本人の関心の高い緩和ケアに関するテーマとして、まずは院内がん登録とDPCデータを突合せ、緩和ケア介入の実態や患者背景における社会的格差の可視化を目指した疫学研究を進めています。

さらに、多目的コホート研究(JPHC Study)のデータを活用し、個人の属性・生活習慣・社会的背景などに着目したがん患者の自殺リスク因子の解析にも着手しています。こうした取り組みを通じて、ビッグデータの取り扱いや解析手法を着実に習得しており、すでに学会発表も行っています。今後は、これらの成果を論文へとつなげていく予定です。

2年生

沼本諒 先生(腸炎関連大腸癌マウスモデルでの miRNA-143 の脱制御と治療応用への検討、食道神経内分泌癌におけるDLL3 の機能解析)

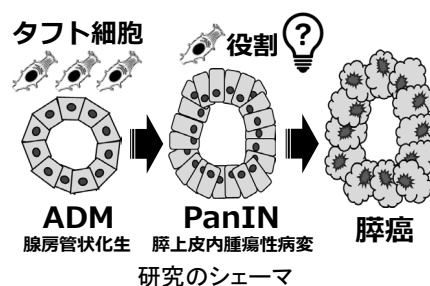
沼本先生は、腸炎関連大腸癌モデルを用いて、miRNA-143 の治療応用に関する研究に精力的に取り組んでいます。昨年度はマウスモデルの確立に注力し、モデルの構築を完了しました。本年度からは、いよいよ抗腫瘍効果および副作用の評価に着手し、治療法の実用化に向けた検証を進めていきます。本プロジェクトは、科学研究費助成事業(基盤研究B「多分子制御を基盤とした難

治性固形癌に対する化学修飾型 miRNA-143 補充療法の探求」)に採択され、継続的な支援を受けています。

また、松尾先生の指導下で、食道神経内分泌癌(NEC)における Delta-like-3(DLL3)の機能解析にも取り組んでいます。DLL3 は、かつて解剖学教室に在籍していた前村憲太朗先生が目撃した分子であり、これまでに濱元先生が肝細胞癌、松尾先生が胃・大腸の NEC においてその機能を報告しています^{5,6}。DLL3 は、特に NEC に深く関与することがわかっており⁷、今回の食道 NEC を対象とした検討により、DLL3 の普遍的な役割を示すことが期待されます。この研究は、科学研究費助成事業(若手研究「Delta-like-3 を標的とした食道神経内分泌細胞癌に対する新規治療薬の開発」)による継続的な支援を受けています。これらの研究活動に先立ち、昨年度は、関連病院での臨床経験も症例報告としてまとめており⁸、研究・臨床の両面において着実な歩みを重ねています。1年前と比べて、確かな成長を実感できる年となったのではないのでしょうか。

中西健輔 先生(タフト細胞に着目した膵癌発症メカニズムの探求)

中西先生は、病理学教室にて廣瀬善信教授および石田光明先生のご指導のもと、ヒト膵腺房細胞の Acinar to Ductal Metaplasia (ADM)や膵上皮内腫瘍(PanIN)におけるタフト細胞の病理学的検討を進めています。



タフト細胞は、消化器や呼吸器の上皮に存在し、IL-17 やプロスタグランジン D2 などの分泌を通じて感染防御や組織修復に関与する化学受容体上皮細胞として知られています。近年では、一部の肺小細胞癌や胸腺癌におけるタフト細胞の発現も報告されており、注目を集めているテーマです。本研究では、まず ADM および PanIN におけるタフト細胞の存在とその意義を検討しており、すでに得られた成果については論文として投稿を済ませています(現在、査読中)。

病理学と外科学は、臨床・基礎の両面で密接に連携すべき領域であり、中西先生の取り組みを起点に、今後の学術的な発展につながることを期待しています。

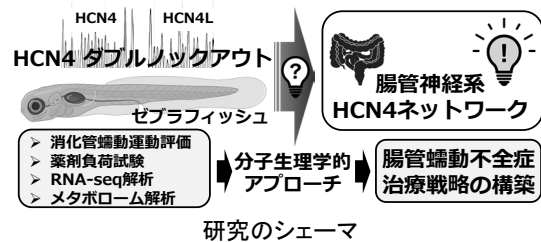
1年生

園村純 先生(膵癌に対する miRNA-143 の治療応用の検討、PTBP1 の下流遺伝子の機能解析)

園村先生は、難治性の高い膵癌に対して、microRNA(miRNA)の治療応用を目指した研究を計画しています。まずは、研究の基盤となる最適な動物モデルの作製に着手する予定です。本プロジェクトは、科学研究費助成事業(基盤研究 B「多分子制御を基盤とした難治性固形癌に対する化学修飾型 miRNA-143 補充療法の探求」)に採択されており、継続的な支援を受けながら推進していきます。また、鈴木重徳先生の研究により同定された PTBP1 の下流分子のうち、未解析の候補分子に関しても、猪俣先生の指導のもと、その機能解析を進める計画です。

虫明修 先生(ゼブラフィッシュを用いた腸管神経ネットワークと蠕動不全症の解明)

虫明先生は、現在、八尾総合病院で外科修練を継続していますが、本学・生理学教室でゼブラフィッシュを用いた腸管神経ネットワークの研究



に従事してもらう予定です。本研究は、かつて藤井研介先生によって、心臓ペースメーカー遺伝子 HCN4 が腸管のセロトニン神経にも発現し、逆蠕動運動の制御に関与することが報告されたこと⁹を起点としています。その後、生理学教室で研究を継続していただき、HCN4 のノックアウトモデルの作製や機能解析が進められてきました。虫明先生には、この研究をさらに展開してもらう計画です。本プロジェクトは、科学研究費助成事業(基盤研究 C「ゼブラフィッシュで探る腸管神経 HCN4 ネットワークと蠕動不全症の治療戦略」)により支援されています。

渡邊創太 先生(肝内胆管癌におけるリンパ管異常の臨床病理学的解析)

渡邊先生は、現在、守口敬仁会病院で外科修練を継続していますが、今後は肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC)におけるリンパ管侵襲および異常肝内リンパ管構築に関する臨床病理学的研究などに取り組む予定です。現在、川口先生と具体的な研究内容について議論を重ねています。大学院での研究を通じて、独自性のあるテーマに真摯に取り組み、学術的な成長を遂げてほしいと期待しています。

松谷歩 先生(乳癌に対する BNCT の研究)

松谷先生は、本人の希望により、乳癌を対象とした BNCT の研究を実施する計画を進めています。乳癌に対する新たな治療選択肢の創出を目指すための研究体制の整備を進めている段階です。今後の展開として、脳神経外科学教室との連携も視野に入れながら、より実効性の高い研究計画の立案に取り組んでいます。

III. おわりに

今年の東京大学大学院の入学式式辞では、「独創性」について述べられていました(https://www.u-tokyo.ac.jp/ja/about/president/b_message2025_05.html)。式辞では、免疫系における「自己」や「寛容」、さらには耐性菌の進化の歴史などを例に挙げながら、他者との対話や多様性の受容を通じて「自己」が動的に形成されていく過程こそが、真の独創性を育む基盤であることが説かれていました。

確かに、独創性は研究に携わるすべての人にとって、避けては通れない重要なテーマです。独創的であるということは、単なる既存知の模倣ではなく、自らの視点や経験、発想をもとに新たな価

値を創出することだと考えます。いわば「ノイエス(Neues)」「ノヴァス(Novus)」の精神です。ただし、それは決して突飛で前例のないアイデアである必要はありません。むしろ、自分自身の経験や問い、そして他者との丁寧な対話の積み重ねの中から深く掘り下げられ、自然に立ち現れてくるものこそが、本質的な独創性なのではないでしょうか。

私自身も、「対話」こそが独創性を育む鍵のひとつだと考えています。他者との対話、社会との対話、そして自己との対話。研究の現場では、対象の観察、実験結果の考察、先行研究との照合といった営みの中で、自然と対話のプロセスが積み重ねられます。その中で、自らが何に疑問を抱き、どこに魅力を感じ、何を明らかにしたいのかという自己理解が少しずつ形づくられていきます。

また、他者との出会いは、しばしば自分の思考の枠組みを揺さぶり、視野を広げてくれます。異なる価値観や背景をもつ人との対話を通じて、これまで気づけなかった問題意識や新たな可能性が開かれることもあるでしょう。こうした出会いに真摯に向き合い、自分自身や他者との対話を重ねていく中で、唯一無二の自己が形成されていくのだと思います。

つまり、独創性とは、決して天からのひらめきによって突然生まれるものではなく、日々の観察、試行錯誤、そして丁寧な対話の積み重ねの中から育まれるものです。皆さん一人ひとりが、自分の中にある問いを大切に、出会いや対話に開かれた姿勢で研究生活を歩むことで、それぞれの中にある「免疫・寛容システム」が動き出すはずですよ。どうかこの先の研究の日々の中で、自分自身との真摯な対話を楽しみながら、それぞれの独創的な道を切り拓いていってください。

最後に、消化器外科研究会をはじめ、同門の先生方からの多大なるご支援に心より感謝申し上げます。今後とも当科研究室を温かく見守っていただき、引き続きご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

参考文献

1. Ikari A, Ito Y, Taniguchi K, et al. Role of CD44-Positive Extracellular Vesicles Derived from Highly Metastatic Mouse Mammary Carcinoma Cells in Pre-Metastatic Niche Formation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17).
2. 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).
3. Shigesato S, Jin D, Osumi W, et al. Mechanisms of polyglycolic acid sheet-induced abdominal wall adhesions in hamsters. *Surg Today.* 2024.
4. 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.
5. Hamamoto H, Maemura K, Matsuo K, et al. Delta-like 3 is silenced by HBx via histone acetylation

- in HBV-associated HCCs. *Sci Rep.* 2018;8(1):4842.
6. Matsuo K, Taniguchi K, Hamamoto H, et al. Delta-like 3 localizes to neuroendocrine cells and plays a pivotal role in gastrointestinal neuroendocrine malignancy. *Cancer Sci.* 2019;110(10):3122-3131.
 7. Matsuo K, Taniguchi K, Hamamoto H, et al. Delta-like canonical Notch ligand 3 as a potential therapeutic target in malignancies: A brief overview. *Cancer Sci.* 2021;112(8):2984-2992.
 8. Numoto R, Taniguchi K, Imai Y, et al. Treatment of a left inguinal hernia with incarceration of the scope during colonoscopy: a case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2024;10(1):270.
 9. Fujii K, Nakajo K, Egashira Y, et al. Gastrointestinal Neurons Expressing HCN4 Regulate Retrograde Peristalsis. *Cell Rep.* 2020;33(3):108314.