

What's new? —研究室探訪—

信州大学医学部外科学教室消化器・移植・小児外科学分野

副島 雄二

当教室では、消化器疾患に関連した新たな術式や治療法の確立を目指し、研究を行っています。消化器癌と移植・再生医療に関連した研究を教室の二大研究テーマとしております。以下に当教室で取り組んでいる研究内容を紹介します。

1. 解糖系とミトコンドリア呼吸代謝経路に基づく癌研究

癌細胞における代謝経路は、正常のそれとは大きく変化しています。腫瘍において PET 検査が導入されたことは、誰もが知るところですが、これはワールブルグ効果と呼ばれがん細胞特有の代謝様式として知られています。実際には KRAS 等を遺伝子導入した様々な細胞株に対して、抗癌剤への感受性を調べ、細胞外フラックスアナライザーを用いて、解糖系とミトコンドリア呼吸の関係を解析しております。さらに、今まではほとんど解析されていない長鎖脂肪酸の役割を解明し、新薬の創生に取り組んでおります。

2. びまん性胃癌における RhoA 変異を標的とした新たな治療法の確立

びまん性胃癌はスキルス胃癌とも言われ、若い女性に多く、胃壁にびまん性に浸潤し、腹膜播種を起しやすく、極めて予後不良です。びまん性胃癌の原因遺伝子として CDH1 や RhoA が報告されていますが、その詳細は不明です。我々は RhoA 変異 (G17E) が胃癌細胞の遊走能、浸潤能を亢進させ、ヌードマウスを用いた腹膜播種実験にて播種形成を増加させることを明らかにしました。さらに、この RhoA 変異の機能は Vav1 という分子により制御されていることを突きとめました。予後不良のびまん性胃癌に対して、RhoA や Vav1 が新たな治療標的になり得ると考え、更なる研究を行っています。

3. 大腸癌 KRAS 変異を標的とした MEK 阻害剤, BCL-XL 阻害剤併用療法の確立

KRAS は30年以上前に、発見された癌遺伝子ですが、その変異は治療標的にはならず、Undruggable ターゲットと言われてきました。我々は KRAS 変異に対して、MEK 阻害剤と BCL-XL 阻害剤の併用が有用であることを明らかにし、その詳細は2020年9月の International Journal of Oncology に掲載されました。今後、同治療法の臨床応用や膵癌や胆管癌への応用を目指します。また、新規薬剤である KRAS G12C 選択阻害剤 AMG510 の大腸癌細胞に対する効果や耐性機構についても研究を進めています。

4. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 介した新たな肝再生治療法の確立

肝臓外科領域の実臨床では、ALPPS 手術という門脈結紮と肝離断を併用した手術手技が従来の門脈塞栓術と比較してより早期により大きな肝再生を惹起することが知られていますが、その機序は明らかになっていません。当教室ではそのメカニズムを、ラットモデルを用いて探索し、肝内血流動態の変化と eNOS 活性化が関連していることを突きとめました。現在、eNOS 活性化をもたらす薬剤を用いて ALPPS 手術と同様の現象が再現できるかを検証しており、将来的には門脈塞栓術や ALPPS 手術に代替するような肝再生治療方法の確立を目指しています。

5. 移植臓器に対するアンチエイジング技術の応用

現在までに数多くの肝移植を実施してきていますが、ドナー不足は深刻です。一方で社会の高齢化が進む中、脳死に至る症例にも高齢化が進行しています。脳死肝移植が多い欧米では、80歳以上のドナーから提供された肝臓が正常に機能し、臓器年齢が100歳を超えているという報告もあります。一方で、髒島移植や髒移植ではそうはいきません。臓器ごとに、年齢による機能や生着能力の差があるようです。そこで我々は、臓器ごとの年齢による代謝の変化に着目しました。老齢 C57BL/6J マウスを用いて、ドナー年齢層が各臓器移植にどのような影響を与えるのか、それに伴い臓器の代謝 (mitogenesis と glycolysis) がどのように変化しているのかを検証しており、アンチエイジング技術への応用を目指しています。