## What's new？ ―研究室探訪―

信州大学医学部外科学教室乳腺内分泌外科学分野　　伊藤　研一

当教室では乳癌と甲状腺癌を中心に，臨床での課題の解決と新たな治療戦略の創出を目指した研究を行っている。本稿では，最近の成果と現在進行中の研究について紹介する。

### 1．抗悪性腫瘍薬耐性に関する研究

悪性腫瘍に対する薬物療法の進歩は目覚ましく，進行・再発癌患者の予後は改善している。しかし，抗腫瘍薬耐性は依然として大きな課題である。当教室では以前から薬剤耐性機構の研究に取り組んできたが，近年は以下の分野に注力している。

① 乳癌の CDK4/6阻害薬耐性機構

エストロゲン受容体陽性の進行・再発乳癌に対して広く使用されている CDK4/6阻害薬 palbociclib の耐性株を樹立して解析を行い，*RB* 遺伝子の変異やコピー数の減少が耐性に関与することを明らかにした[1]。さらに，樹立した耐性株を用いた新規薬剤開発に関する共同研究を国内企業と進めている。

② 甲状腺癌の分子標的薬耐性機構

長らく有効な治療薬が存在しなかった進行甲状腺癌に対し，2014年にマルチキナーゼ阻害薬（MKI）が承認され，さらに近年は複数の選択的キナーゼ阻害薬が使用可能になった。我々は，代表的な MKI である lenvatinib に耐性を示す細胞で EGFR の活性化が起こることを見出し，EGFR 阻害薬の併用により耐性を克服できる可能性を報告した[2]。さらに，RET 選択的阻害薬 selpercatinib に対する耐性に Akt-mTOR 経路の活性化が関与している可能性を最近報告した[3]。

### 2．甲状腺癌の未分化転化の機序の解析

甲状腺癌では分化癌が悪性度の高い未分化癌[4]に転化する臨床経過が知られているが，その分子機序の詳細はいまだ十分に解明されていない。我々はこの機序の解明を目指して研究を継続してきた。現在は，未分化転化を示す手術検体を用いて，空間的遺伝子発現解析による腫瘍微小環境の遺伝子発現変化の解析に取り組んでおり，さらなる知見の集積に努めている。

### 3．骨格筋量・栄養指標に着目した乳癌・甲状腺癌の臨床研究

がん患者の予後に影響する宿主因子として，患者の骨格筋量や栄養状態に着目した研究を行っている。CT 画像で評価する skeletal muscle index（SMI）と，血清アルブミン値および末梢血リンパ球数から算出する prognostic nutritional index（PNI）を用いて，乳癌および甲状腺癌患者の予後や治療関連合併症との関連を解析してきた。その結果，治療前の SMI・PNI 低値や治療中のこれらの低下が予後不良因子であること，さらに術後合併症のリスクと関連することを報告した[5)-7)]。現在は，体組成を非侵襲的に定量可能な InBody970®を用い，乳癌患者の周術期化学療法期間中の体組成変化を解析する前向き臨床研究を進めている。

### 4．化学療法が宿主免疫に及ぼす影響に関する研究

化学療法薬が宿主の免疫環境に及ぼす影響に着目し，これまでに微小管阻害薬 eribulin が乳癌患者の末梢血中 CD8＋T 細胞の増殖を促進し，分化を抑制することを明らかにした[8]。現在は eribulin 治療中の患者の末梢血 CD8＋T 細胞の phenotype 変化を解析しており，免疫チェックポイント阻害薬との併用や新規治療戦略への応用を目指して研究を進めている。

### 5．本邦の進行甲状腺癌における遺伝子変異頻度解析

甲状腺癌ではドライバー遺伝子変異の頻度が高いことが海外から報告されているが，本邦における大規模な解析は限られていた。2022年に RET 阻害薬 selpercatinib の承認に伴い，46遺伝子を対象とする Oncomine Dx Target Test がコンパニオン診断薬として全国で実施されるようになった。そこで当教室が主任研究施設となり多機関共同集積研究を開始し，全国から500例を超える症例データを集積した。解析結果の一部を2024年の米国甲状腺学会で報告し，現在も解析を継続している。

研究成果を臨床に還元することは容易ではないが，得られた知見の実装を目指すとともに，若手医師が生涯にわたり physician-scientist として活躍できる契機となるよう，今後も研究を展開していきたい。

### 文　献


1） Ono M, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 ; 147 : 3211-3224.
2） Ohno K, et al. Cancer Sci. 2022 ; 113 : 3193-3210.
3） Amitani M, et al. Biochem Biophys Rep. 2025 ; 43 : 102136.
4） Kanai T, et al. Surgery Today. 2022 ; 52 : 1620-1626.
5） Oba T, et al. BMC Cancer. 2020 ; 20 : 160.
6） Oba T, et al. Endocr J. 2021 ; 68 : 1329-1336.
7） Amitani M, et al. Breast Cancer Res Treat. 2025 ; 214 : 419-429.
8） Shimizu T, et al. Breast Cancer Res Treat. 2024 ; 203 : 57-71.