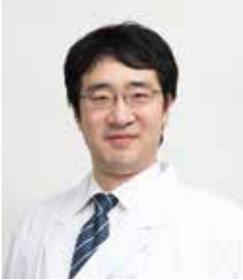


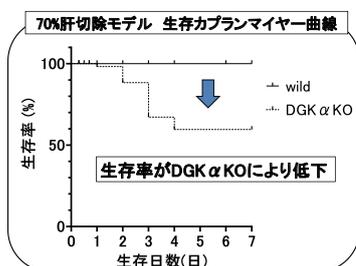
腫瘍（肝胆膵）グループ



中本 裕紀 (2014年卒)

肝再生機構におけるDiacylglycerol kinaseの機能解析

2021年度より研究に従事させて頂いております。肝切除は肝腫瘍の有効な治療法であります。術後肝不全 (post hepatectomy liver failure, PHLF) を生じ致命的経過を辿ることがあり、残肝率が低い症例では肝不全発症率・肝不全由来の死亡率が有意に高いdataがあります。そのため有効肝切除率などによる肝切除アルゴリズムが定められ、場合によっては門脈塞栓術、ALPPS等により残肝率増大を図る必要があります。このように肝再生を前提とした治療が普及しており、肝再生機能の詳細な機序解明は重要な課題であると考えます。今回私は細胞膜上の脂質メディエーターであり、肝悪性腫瘍の増殖・進展との関連性が研究されているDiacylglycerol (DAG) に着目し、肝再生との関連性についての検討を開始致しました。miceで70%肝切除 (PH) モデルを確立し、DGK knock out (KO) miceを用い各種解析を行っております。肝組織にはDGKサブタイプのうち、DGK α (アルファ)、DGK ζ (ゼータ) が特異的に発現しておりますが、現段階ではDGK α KO miceは野生型マウスに比して術後死亡率が有意に高く、PH後早期に肝胆道系酵素の上昇、著明な脂肪沈着等の所見を認め、DGK α が70%PH後の肝再生において重要な役割・機能を有している可能性が考えられました。DGKの機能解明のため、関与が想定されるカスケード・標的分子をwestern blottingやPCR法、免疫組織染色等で解析を行っております。



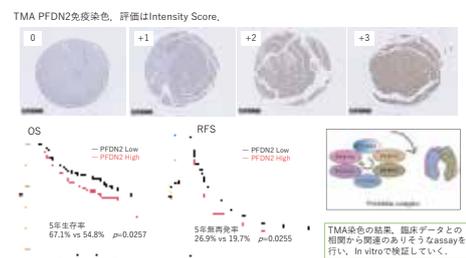
佐藤 彩 (2015年卒)

肝細胞癌進展における分子シャペロンPFDN六量体の各サブユニットの特異的機能の解析

HCCのヒト臨床検体を用いたプロテオーム解析により、HCC低分化群においてPrefoldin subunit2 (PFDN2) が高発現していることが同定された (Orimo T et al. Hepatology. 2008)。PFDNは1998年に初めて報告されたタンパク質の折り畳みを制御する分子シャペロンであり、1-6のサブユニットからなる六量体として機能している (Vainberg IE, et al. Cell. 1998)。近年、PFDNの各々のサブユニットがアルツハイマー病や2型糖尿病、または癌に対してモノマーとして関与しているという報告が散見される (Mo SH, et al. Cancer Manag. Res. 2020)。The Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org/>) を利用し肝臓についてPFDN 1-6各々の発現と予後を評価したところ、PFDN1-6それぞれでPFDN発現量が多い群は予後不良である傾向がみられた。PFDNサブユニットがHCCに対し何らかの形で関与している可能性が示唆された。

本研究では、HCCにおけるPFDNサブユニットの特異的機能の解明を通じて、新たな治療ターゲットやバイオマーカーとなる可能性を模索することを目的とする。先行研究でHCC低分化群において高発現が示唆されたPFDN2を中心として、PFDNの各サブユニットについて細胞実験によるIn vitro解析、HCC切除検体265例を対象とした臨床データ・免疫染色結果の解析を行う。

Tissue microarrayを用いて免疫染色し臨床データを解析したところ、PFDN2高発現群で脈管侵襲、低分化腫瘍の割合が有意に高く、OS・RFSともに有意に低く予後不良であった。In vitroではPFDN2高発現Huh7株で遊走能が向上している可能性もあり、既報検索も併せて更なる検証を予定している。



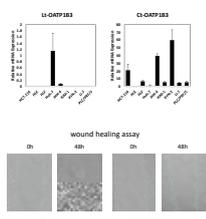


小林 正幸 (2015年卒)

肝細胞癌におけるEB1とOATP1B3の分子病理学的関連性の解明

当教室ではこれまで肝細胞癌（以下、HCC）において、微小管関連タンパク質の1つであるEnd-binding protein1（以下、EB1）が、予後及び再発予測バイオマーカーとして有用であることを報告してきました。また、肝癌細胞株から作成したEB1KO細胞株とEB1再導入株によるRNA microarray analysisの結果からEB1の発現と連動してOrganic Anion Transporting Polypeptide 1B3（以下、OATP1B3）発現が増減するという結果が先行研究から得られました。OATP1B3は種々の内因性、外因性物質の細胞内への取り込みを行っている輸送体であり、肝細胞に特異的に発現しています。例えば、HCCの診療で日常的に行われる画像検査であるEOB-MRIで使用されるGadoxetate sodiumはこの輸送体の基質です。OATP1B3のisoformの一つであるCt-OATP1B3は、結腸、肺、膵臓等、通常OATP1B3が発現していない臓器の癌細胞において発現が確認されています。また、非小細胞肺癌での研究からCt-OATP1B3の発現が癌細胞の増殖能、遊走能に関与していることが明らかとなっており、癌の発育・進展・転移に関与していることが考えられています。しかしながら、HCCにおいてはCt-OATP1B3に関して、その発現や機能等詳しいことはまだよくわかっておりません。

本研究ではEB1とOATP1B3の関連性を解明するべく、肝癌細胞株を用いた発現解析と、組織標本を用いた免疫組織化学染色を進めております。また、OATP1B3 Knockdown vector、Ct-OATP1B3 Expression vectorの作製により、肝癌細胞株を用いたCt-OATP1B3の機能解析も行っております。



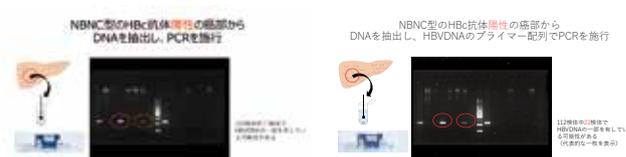
齋藤 智哉 (2015年卒)

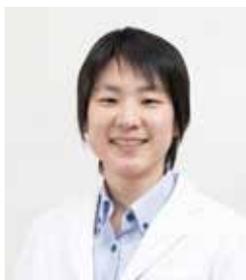
肝発癌におけるHBV既感染の臨床的意の解明

肝細胞癌の原因は従来ウイルス性肝炎を背景とするものが大半を占めていたが、近年ではB型肝炎ウイルス（HBV）に対する核酸アナログ製剤の投与や、C型肝炎ウイルス（HCV）に対する直接作用型抗ウイルス剤の投与により、ウイルス性肝炎を背景とする肝細胞癌の割合は減少している。一方でアルコール性肝障害や非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis : NASH）などが原因となる非B非C型肝炎細胞癌（non-B non-C hepatocellular carcinoma : NBNC-HCC）の割合は増加しているが、その腫瘍学的、臨床学的特徴は十分解明されていない。当科での肝切除例においてもNBNC-HCCの割合は増加しており、近年では半数以上を占める割合となっている。NBNC-HCCの臨床病理学的特徴を把握することは、今後さらに増加してくるNBNC-HCCの早期発見や治療に寄与する可能性があり、重要な課題である。

いわゆるNBNCはHBs抗原陰性かつHCV抗体陰性の症例と定義されているが、その中にはHBVに未感染のものも既感染のものも混在している。特に、HBV既感染（HBcAb陽性）が発癌に影響を与える可能性が知られているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。最近、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）症例におけるHCC発癌にHBcAb陽性が関連していることが報告されており（Am J Gastroenterol 2020）、NBNC-HCCでもHBVが潜伏している症例があることが注目されている。HBVの増殖および再活性化のメカニズムや、発癌に与える影響を明らかにすることは重要である。

そこで、NBNC-HCC・HBcAb陽性症例の癌組織にはHBVウイルス遺伝子が挿入されており、細胞レベルで肝発癌に関わっていることを明らかにすることを目的とする。





白川智斗 (2015年卒)

消化器がんに対するDGK ζ を標的とした核酸医薬の開発研究

本研究ではDiacylglycerol kinase (DGK) を標的とした新規がん免疫治療法の開発およびメカニズム解明を目的としています。DGKは細胞膜上の脂質メディエーターを調節することで生理機能を制御します。これまでの先行研究でDGK α を阻害することによる抗腫瘍効果およびT細胞を介した免疫賦活が示されました。また一方で、DGK α と同様にT細胞で発現するとされるDGK ζ に関する研究も進み、DGK ζ ノックアウトによる抗腫瘍効果に加え、DGK α より強力な抗腫瘍免疫応答を示すことがわかりました。がん免疫におけるDGKのメカニズムについてはまだ未解明なところも多く、その解明に取り組むことで今後の治療対象となる可能性があります。現時点でDGK ζ の特異的阻害剤は存在せず、各種がん細胞、免疫担当細胞でのDGK ζ の機能の解明および制御方法の探索によって、がん細胞および免疫担当細胞の双方へ作用し、より効果的な新規がん治療の発展につながる可能性があると考え、核酸医薬の一つであるsiRNAに注目し研究を行っています。培養細胞に加え、生体内におけるがん細胞、免疫担当細胞を標的としたDGK ζ siRNAによる抗腫瘍メカニズム、免疫担当細胞の発現や機能を解明することを目的としています。

本年の3月より当初所属していた遺伝子制御研究所免疫機能学教室の北村秀光先生の異動に伴い、消化器外科 I で継続して研究を行っております。宜しくお願い致します。

Effects of DGK ζ inhibition for anti-tumor

