



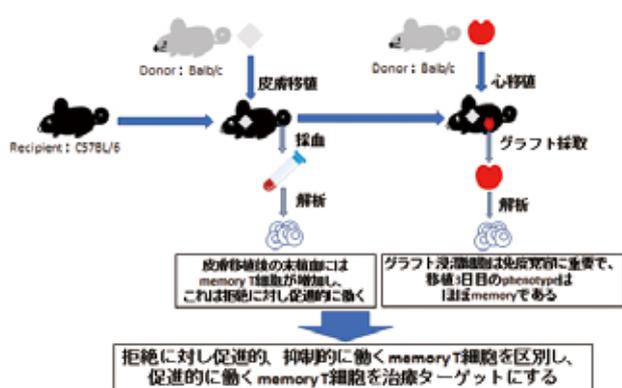
金沢 亮 (2011年卒)

早期グラフト浸潤Memory T細胞を標的にした新しい免疫寛容誘導法の確立

概要：臓器移植後は生涯の免疫抑制剤の服用が必要であるが、その弊害として高頻度の悪性新生物の発生、易感染性がある。免疫抑制剤を中止できる免疫寛容の誘導はこれらの解決策になるが、臨床において免疫寛容の誘導法は確立されておらず、その原因としてMemory T細胞の存在がある。一方、臓器グラフトの生着には局所の免疫コントロールが必要であり、グラフトへの浸潤細胞が重要な役割を担っている。最近我々は移植後早期の浸潤細胞はmemory phenotypeであることを見出したが、グラフト拒絶に関与するmemory T細胞と、グラフト保護に働く細胞集団を見分けることで臨床にも応用しえる新しい免疫寛容誘導方法を提示することができると考え、研究を進めている。

結果：進捗状況：MHCが異なるマウス間で皮膚移植を行いmemory T細胞を誘導している。また、免疫寛容誘導法をマウスで検討するためマウス異所性心移植のモデルを構築すべく練習している。

今後の見通し：マウス心移植モデルにおける免疫寛容誘導プロトコルを確立する。memory T細胞存在下での心移植におけるグラフト浸潤細胞を検索し、拒絶に関与するmemory T細胞の特徴を検索する。



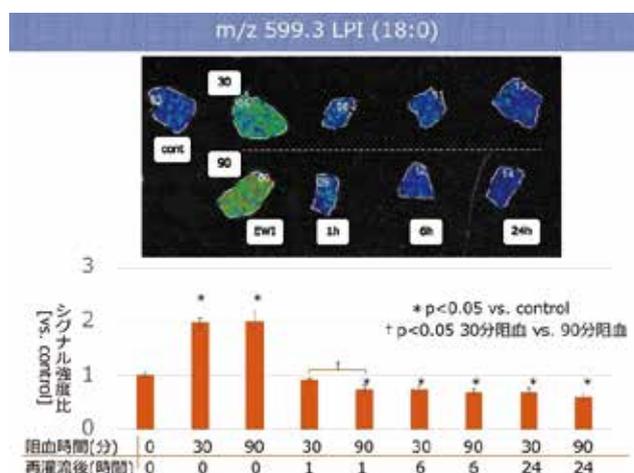
柴田 賢吾 (2010年卒)

正常肝・脂肪肝温虚血再灌流障害におけるリゾリン脂質の役割に関する基礎的研究 -質量分析イメージング法による解析

概要：脂肪肝では温虚血再灌流障害 (ischemia/reperfusion injury; IRI) が増強され、術後の肝再生不良、肝不全のリスク因子となり、その病態解明と治療・予防法の確立は急務とされています。酸化ストレスと脂質の変動がIRIを増悪させる様々なカスケードの促進要因となる可能性があります。脂肪肝に特有のIRIの進展要因、傷害の程度、様式は完全には解明されていません。したがって、メカニズム解明と障害を予測し得るバイオマーカーの確立が望まれております。

イメージング質量分析 (imaging mass spectrometry; IMS) は、凍結切片からマトリックスレーザー支援型レーザー脱離イオン化法でイオン化した分子を、質量分析によって解析し、その局在情報が得られる手法です。標的となる抗体や染色剤などの特殊な前処理が不要であり、注目する分子のシグナルを選択するだけで、一枚の切片から一度の測定で複数の標的物質の局在を解析できることがIMSのメリットとされます。

本研究の目的は、IMSにより脂肪肝の温虚血再灌流で変動する脂質の時間的、空間的な変化を検出し、早期に評価可能な障害予後を予測し得るバイオマーカーを確立することと、その治療標的分子を絞り込むこととしました。現在条件検討を終え、得られたデータの解析を行い始めたところです。来年の卒業へ向けて解析を進めていきます。

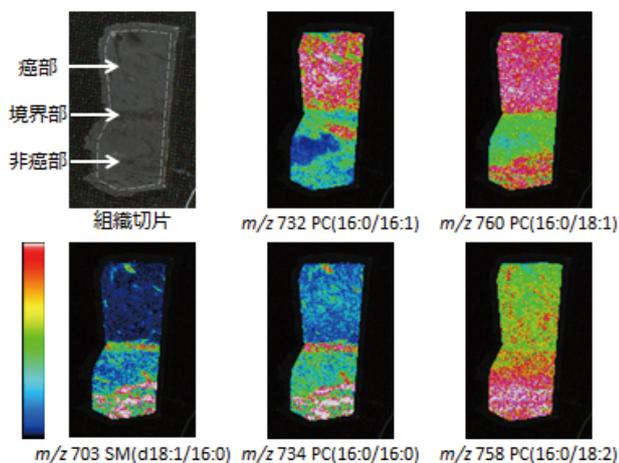




早坂 孝宏 (2003年卒)

ヒト肝がん組織及び血液特異的変動分子の探索

概要:平成29年から消化器外科学教室 I にて研究を進めさせていただいております。私の専門は分析化学であり、その中でも質量分析技術を用いたイメージング解析を行ってきました。この手法を用いて進めている研究テーマは、ヒト肝がん組織及び血液特異的変動分子の探索です。肝がんは世界5位の発症率の統計結果が示されており、本邦においても発症率の高い疾患です。近年、抗ウイルス薬の効果によりHCVの割合が減少していますが、一方で生活習慣の変化からNBNC-HCCの発症率が上昇しています。よってチロシナーゼ阻害に限らない奏効率の高い分子標的薬の新規開発が期待されています。これまでにNBNC-HCC組織を対象とした脂質のイメージング解析を実施してきました。その結果、16:1や18:1のような単価不飽和脂肪酸を有するホスファチジルコリン (PC) は癌部、多価不飽和脂肪酸や飽和脂肪酸で構成されるPCやスフィンゴミエリン (SM) は非癌部や境界部に多く存在する傾向が見えてきました。現在は解析検体数を増加させるとともに、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) を用いて組織から抽出した脂質を測定することによって量的な変動を解析しています。今後については癌細胞悪性度との関係から癌進展に影響を及ぼす脂質を明らかにし、さらには血液を対象とした解析により予後予測に利用可能なバイオマーカーの探索に取り組みたいと考えています。



岡田 尚樹 (2009年卒)

Diacylglycerol kinase (DGK) α 阻害剤を用いた消化器がん分子標的治療の基礎的研究

概要: DGKは膜リン脂質であるDiacylglycerolをリン酸化し Phosphatidic acidへと変換する脂質変換酵素で、これらの脂質メディエーター分子のバランスを制御し、様々な細胞内情報伝経路を調整しています。今回注目しておりますDGK α はこれまで、HCCの増殖制御や臨床的予後との相関、ならびにT細胞の免疫不応答状態への関与が報告されており、DGK α 阻害はがん細胞増殖抑制だけではなくT細胞の活性化という2方向性の抗腫瘍効果を発揮することが期待されています。本研究では、DGK α 阻害剤を用いて、肝がん細胞への増殖抑制効果および腫瘍免疫賦活効果をin vitroおよびin vivoで検討してきました。in vivoのモデルとして、mCherry蛍光タンパクを導入したマウスの肝がん細胞株を肝臓へ担がんさせるマウスモデルを作成し、生体内におけるDGK α 阻害剤の抗腫瘍効果の検討を行いました (Fig.1)。in vitro, in vivoにおいて、DGK α 阻害剤の肝がん細胞増殖抑制効果および免疫賦活効果が確認され、そのキラーT細胞を介したメカニズムが明らかとなってきました。現在は結果をまとめて論文を作成中です。

Fig.1: マウス肝がん細胞株(Hepa1-6/mCherry)を用いた肝がん治療モデルにおけるDGK α 阻害剤の抗腫瘍効果の検討

