

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部外科学第一教室

宮川 眞一

外科学第一教室では、移植・再生医療と癌に関する研究を教室の二大研究テーマとしております。

移植・再生医療に関する研究では、2013年9月に日本膵・膵島移植研究会から膵島移植実施施設として認定され、2014年4月より臨床研究として1型糖尿病に対する膵島移植を開始しております。膵島移植の主たる対象は、インスリンを分泌する膵β細胞が自己免疫機序等によって破壊されて発症する1型糖尿病です。著しい高血糖になり、インスリン治療を行っても血糖コントロールが不安定な患者さんが少なくありません。そのような重症1型糖尿病患者さんに対し、膵島を移植することで糖尿病の改善を目指す治療が「膵島移植」です。具体的には臓器提供者(ドナー)から頂いた膵臓から膵島だけを単離し、肝臓内の門脈内に注入します。移植後に免疫抑制剤の投与が必要となりますが、膵島グラフトが患者の門脈内に生着すると、血糖の上昇に応じてインスリンを分泌するようになり、血糖コントロールが改善されます。

一方で、移植医療の問題点である臓器不足と免疫抑制剤使用の回避を目指し、再生医療技術を用いて自己組織から膵β細胞を作成し、自家移植を目指し、「リプログラミングによる膵β細胞作成」に関する研究を行っております。2008年、我々は成熟肝臓から得られた肝幹細胞に対し膵臓発生特異的転写因子(Pdx1, Ngn3等)を異所性発現させインスリン産生細胞を誘導に成功しております。現在、このリプログラミング細胞を用いて導入転写因子および培養条件の最適化をすすめてつつ、この細胞を糖尿病誘導ラットに移植し、インシュリン分泌能を検証し、臨床応用の可能性を摸索しております。

癌に関する研究の1つは、大腸癌細胞の遺伝子変異と薬剤耐性についての研究です。大腸癌化学療法は分子標的薬の登場により急速に進歩し、ステージⅣ大腸癌患者の生存期間中央値は30カ月に到達しました。キードラッグである分子標的薬の抗EGFR抗体薬はKRAS遺伝子の変異を有する癌には効果がないことが明らかになり、KRASは重要なバイオマーカーとなりました。教室では、大腸細胞株を用いたレトロウイルスによる遺伝子導入、フローサイトメータによる安定した増殖および細胞死のアッセイ系を確立し、細胞レベルでも、変異型KRASは抗EGFR抗体薬の耐性を示すことを確認し、今後急速に加速すると予想される癌の遺伝子変異型に応じたPersonalized therapy(個別化治療)の基盤となるデータを得るため、変異型KRAS(G12D, G12V, G13D, G12CおよびQ61H)の薬剤耐性を中心とした機能解析を詳細に行い、さらには変異型KRASにも有効な新薬の開発を目指し、研究を行っております。

肝胆膵領域においては、膵臓癌はgemcitabineにより予後が改善されましたが、胆道癌は切除以外に有効な治療法がなく、切除率は50%程度であり、たとえ切除しえても術後5年生存率は30%程度と予後不良な疾患であり、術後補助および切除不能例に対する化学療法は未だ確立されていません。教室では胆管癌細胞を用いた*in vitro*の研究を行い、抗癌剤治療抵抗性とオートファジー、mTORシグナル伝達の関連性を研究し、新たな治療法の開発を目指しております。