

 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治療法の確立を目指し、研究を行っています。以下に現在当教室で行っている研究内容を紹介いたします。

1：膵癌に対する Mitochondrial dynamics を標的とした新規抗癌剤の開発

我々の研究室では、膵癌の化学療法耐性とミトコンドリアの関係を研究しています (Masuo H et al. Cancer Sci. 2023; 114: 4388-4400)。膵癌細胞が Gemcitabine (GEM) 耐性を獲得する過程でミトコンドリアが増加し、それががん微小環境に与える影響を明らかにしています。膵癌は予後不良ながんであり、手術が可能な症例は少なく、多くの患者は化学療法を受けます。しかし、時間とともに薬剤耐性が生じ、治療効果が低下します。我々は GEM 耐性を獲得した膵癌細胞でミトコンドリアの量が増加し、細胞の生存や増殖を促進するとともに、周囲の微小環境に影響を与える可能性を研究しています。

特に、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の細胞外放出が、免疫細胞を活性化し炎症を誘導するメカニズムに注目しています。mtDNA が DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) として機能し、マクロファージや樹状細胞を刺激する可能性があり、これにより NLRP3 インフラマソームが活性化され IL-1 β を放出し、がん微小環境の形成に関与するかを解析しています。また、ミトコンドリアの動態 (Mitochondrial dynamics) を制御することで GEM 耐性を克服できるか検証し、IL-1 β 阻害剤 (Canakinumab) を用いた、がん微小環境の制御による新規膵癌治療の開発を目指しています。

2：KRAS 変異を標的とした新規治療戦略の開発と消化器癌治療への応用

KRAS を標的とした治療は近年大きな注目を集めており、我々の研究でもその臨床応用の可能性を強く示唆する結果を得ています。KRAS 変異の頻度が高い消化器癌において、大腸癌では KRAS G12C 変異を有する腫瘍細胞に対し、KRAS 阻害剤 AMG510 単独では効果が限定的であるが、MEK および BCL-XL 阻害剤との併用により、強力な増殖抑制効果を示すことを明らかにしました (Kitazawa M et al. Mol Clin Oncol. 2021; 15: 148)。また、KRAS G12C, G12D 変異大腸癌においては、KRAS 阻害剤と MEK 阻害剤に加え、抗 EGFR 抗体薬セツキシマブを併用することで、KRAS 阻害剤単独では克服できない耐性を抑制し、腫瘍増殖を著しく抑えることを示しました (Hondo N. Cancer Lett. 2023; 28: 567, Kataoka M. Anticancer Res. 2023; 43: 4341-4348)。一方、膵癌では KRAS 変異の頻度が特に高く、KRAS 阻害剤の耐性機構として STAT3 および ERK の再活性化に関与することを確認し、JAK2 および MEK 阻害剤との三剤併用により耐性を克服できることを示しました (Miyazaki S. Mol Oncol. 2025; 19: 377-390)。これらの成果は、KRAS 変異を有する消化器癌の治療戦略を大きく前進させるものであり、今後も KRAS 標的療法のさらなる発展を目指し、研究を推進していきます。

3：代謝機能障害関連脂肪性肝疾患における肝細胞-樹状細胞間クロストークに着目した診断マーカーの樹立ならびに新規治療の開発

慢性肝疾患を背景に発症する肝細胞癌は、年間約25,000人が死亡しており、本邦では5番目に死亡数が多い悪性腫瘍です。肝細胞癌の成因としては、かつてウイルス性肝炎がそのほとんどを占めていましたが、直接作用型抗ウイルス薬などによりウイルス性肝炎を背景とする肝細胞癌は減少傾向となり、代謝性疾患を背景とする MASH ならびに MASLD が増加、社会的な注目を集めています。我々の研究室では、MASLD のシングルセル RNA シークエンスデータを解析し、肝細胞と樹状細胞のクロストークにより正常肝から MASLD, MASH への進展が誘導されている可能性が考えられたため、同クロストークに着目した研究を行っています。今後特殊な食餌を用いたモデルマウスや KO マウスも使用し、より臨床応用に近い診断マーカーの樹立および新規治療の開発を目指しています。

4：肝胆膵領域悪性腫瘍における driver の同定と作用機序の解明

近年のシークエンス技術の向上により悪性腫瘍の大規模公共データが充実し、それらを用いた研究が注目を集めています。当研究室では公共データの解析から driver 候補を同定し、その作用機序の解明を in vitro, in vivo で行い、ドラッグリポジショニングを含む新規治療薬の開発を進めています。