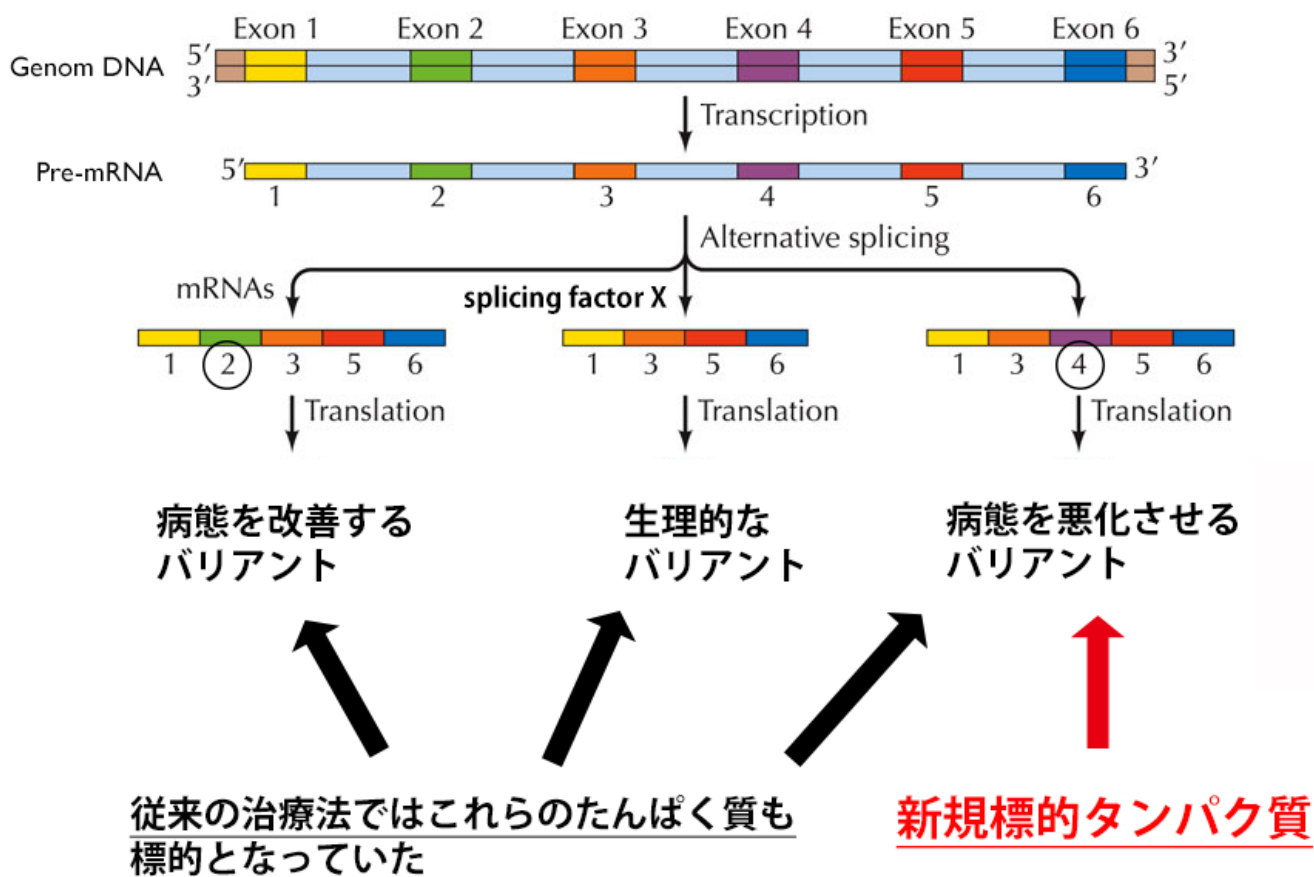


講座名（専門科目名）	先端分子治療学共同研究講座	教授氏名	谷山 義明
学生への指導方針	教官が基礎的実験を指導します。成果ができれば学会への参加も検討します。		
学生に対する要望	自分の言葉で背景に加えて仮説と手法・結果を論理的に説明できるようになって下さい。		
問 合 せ 先	(Tel) 06-6210-3409 (Email) taniyama@cgt.med.osaka-u.ac.jp	担 当 者	谷山義明
その他出願にあたっての注意事項等	医学部編入試験も含めた卒後の様々な進路相談に対応します。		

◎Alternative splicing variant (ASV: 選択的スプライシングバリエント)

ひとつの遺伝子から Variant Switch によって複数の産物を生み出す機構“Alternative splicing variant (ASV)”は多細胞生物の複雑な形態や細胞機能獲得を可能にするだけでなく、いくつかの病態形成に深く関わっています。この研究では、癌、心不全、動脈硬化、腎不全、糖尿病性網膜症等の慢性疾患において、生理的な ASV を阻害することなく、選択的に病態形成に関与する ASV のみ阻害することを目的としています。この選択的 ASV 阻害により、安全かつ効率の良い治療法を提供できるものと考えています。

下図の例では、エクソン 4 を抑制すれば病態を改善する ASV や生理的な ASV を抑制せずに、病態を悪化させる ASV を抑制できる可能性が生まれます。このような特定のエクソンは進化の過程の中でもほぼ配列が変わらず維持されており重要な機能を持っていると考えられます。我々の解析ではこういったエクソンが複数の蛋白と結合して特殊な機能を有していることを解明しています。

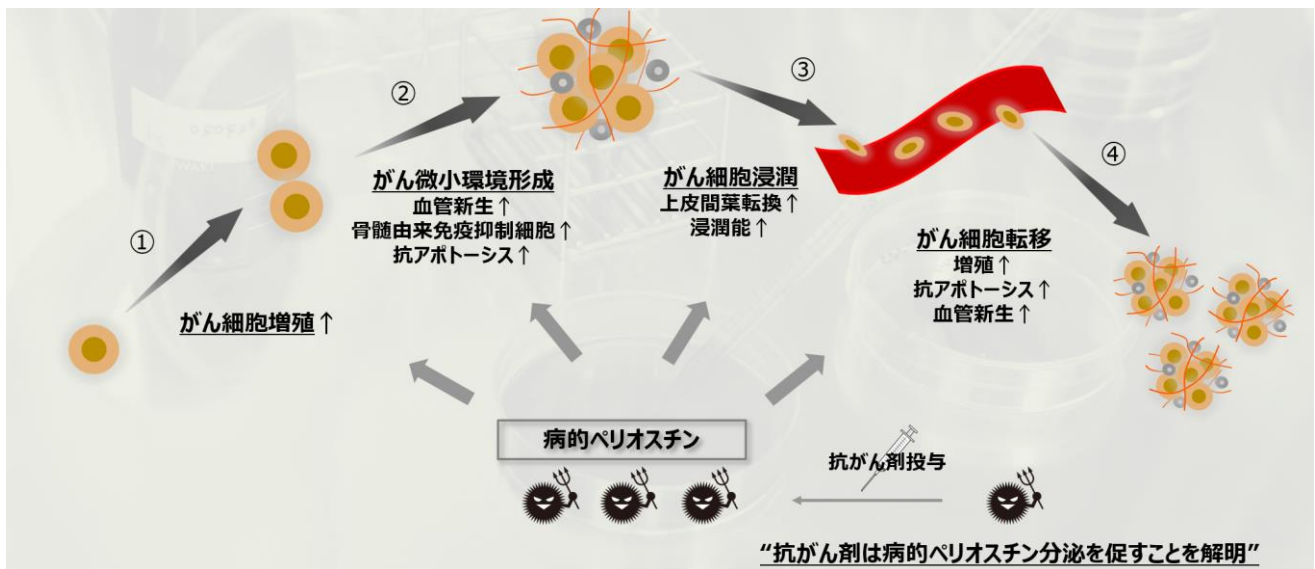


◎化学療法抵抗性トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)

我々は米国 UCSD の癌グループとの共同研究から、1000 人を超える悪性腫瘍症例の組織を用いて、化学療法抵抗性の原因と考えられている上皮間葉転換 (EMT) の 8 つマーカーと最も関連の深い因子を網羅的に探索しペリオスチンを見出しました。特に、ペリオスチン (POSTN) の発現の有無がトリプルネガティブ乳がん(TNBC)の予後と強い相関を持つ事を確認しました。そこで、最初の標的疾患として TNBC を選定しました。

トリプルネガティブ乳がんは、エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、HER2 という増殖因子受容体がいずれも陰性の乳がんであり標的治療ができない癌です。この中に化学療法に抵抗性のものが少なからず存在し、治療法がないため AYA 世代の女性の重大な死因にもなっており世界的にアンメットニーズの高い疾患であります。

この病的 POSTN を抑制することによって、動物実験において TNBC の化学療法抵抗性を治療することに成功しており、今後、ヒト化中和抗体を作成して本年夏より臨床試験 Phase I/IIa の準備を進めており、成功すれば世界中の TNBC で苦しむ多くの女性達を救えると期待しています。



上記に示すように、悪性腫瘍が原発巣から転移していく様々なステップに病的 POSTN が関与している。病的 POSTN の抑制は上記の各ステップの抑制を介して化学療法抵抗性を解除し再発を抑制すると考えられます。

◎様々な難治性疾患で病的ペリオスチンを抑制すると病態が改善する

急性心筋梗塞、糖尿病性網膜症、炎症性腸疾患、動脈硬化、動脈瘤、喘息、癌、腎不全などのさまざまな病態において遺伝子が ASV を発現し特異的な病的 POSTN を抑制することによって病態を改善することを確認しています。また、興味深いことに全 POSTN を抑制すると心破裂の発生や、癌の増殖が報告されています。

◎リキッドバイオプシによる病的ペリオスチンの測定

これまで血中の全 POSTN を測定するキットは市販されています。しかし、大量に分泌されている生理的 POSTN も同時に測定してしまうために、健康人の血中でもある程度測定されるため、慢性炎症性疾患の血中 POSTN との有意な差が報告されているものの鋭敏なものにはなっていませんでした。一方、我々は病的 POSTN のみを測定する測定装置の開発を進めており、健康人ではほとんど測定されないレベルであり、より鋭敏に測定することが可能です。今後、癌を含む様々な慢性炎症性疾患での病的 POSTN を測定し、病態との関係を解析する予定です。

◎癌以外の慢性炎症性疾患での病態での機能解析

上記の病的 POSTN ELISA 系を用いて様々な疾患で網羅的に標的疾患を探索し、選定の上病態モデルの治療効果を検討する予定にしています。今日においても治療抵抗性の疾患が多数存在する一因として全 ASV を抑制する治療法の開発を考えており、病的 ASV をのみを抑制する治療戦略を病的 ASV の高値の疾患に向けることが 1 つの解決策であると期待している。