

講座名（専門科目名）	感染腫瘍制御学	教授氏名	幸谷 愛
学生への指導方針	4年ないし5年で独立した研究者になること目指します。研究プロジェクトは主にウイルスがんですが、そこから派生したプロジェクトは多岐に渡りますので、お問合せいただければ幸甚です。現在は特発性肺線維症に対するプロジェクトが熱いです。		
学生に対する要望	最初1年はスタッフの指導は受けれますが、その後は自分自身で研究プロジェクトを遂行してください。歴代当教室の大きな仕事は大学院生によってなされてきています。4年ないし5年という比較的長期のプロジェクトにじっくり腰を据えて、名刺がわりになる仕事をなして欲しいです。しかし、一方、次へのステップへの移行も大切だと考えます。確実に4年ないし5年で過程博士を取得していただく仕事と、多少遅くなくても名刺がわりになる大きな仕事との2つの仕事を進行してもらうことが理想だと考え、基本2つのプロジェクトを遂行してもらいます。上記の方針で今まで10人程度の大学院生は全て4年以内に学位を取得して、一人を除き全員がアカデミアで活躍中です。		
問合せ先	(Tel)06-6879-8293 (Email)aikotani@k-lab.jp	担当者	幸谷 愛
その他出願にあたっての注意事項等			

研究課題

難治性感染腫瘍、造血腫瘍に対する新規治療法開発を目指した基礎的研究

細胞外小胞、非コードRNA、脂質、腫瘍微小環境という比較的新しい視点から、Epstein-Barr virus (EBV)関連リンパ腫を中心とした感染腫瘍と、難治性造血悪性疾患の治療開発を目指した基礎的な研究をおこなっている。EBV関連がんは欧米に少なく、東アジアに多いという特徴を持つため、本邦において研究推進が望まれている。言い換えれば、本邦で研究を推進しなければ、世界的には関心を得られないため、予後の改善が全く期待されない。以上を鑑み、ラボメンバーと使命感を持ってEBV関連がんの研究に取り組んできた結果、研究成果(BLOOD 2023)に対する臨床治験が2023年から開始され、ヒトへ還元されることが期待される(図1)。

一方、ウイルス癌は、感染によって短期間のうちに形質転換するがん分野においても極端に偏った状況を作り出す。そのような状況だからこそ、生理的条件下においては隠されているサイエンスが露呈するため、それらを詳細に解析することによって、新しいサイエンスの構築も可能である。実例としては、これだけ次世代シーケンサーによって網羅的な解析が世界的に進んだ現在にあって未だに報告のなかった新規非コードRNAの発見や(NAR 2014)、形質転換が早いため微小環境の構築が生存に必須となるウイルス癌だからこそ明らかにできた細胞外小胞の新機能の同定(Cell Metabolism 2022)などが挙げられる(図2)。

今後も治療を目指した研究と新しいサイエンスの構築という両輪を回す研究活動を行うことを目指す。加えて、EBVで得た知見を他のウイルス疾患に応用する目的で開始したB型肝炎ウイルス(HBV)研究によって、研究対象疾患は肝疾患、腸疾患、サイトカインシンドロームへと広がり、両者の融合による新技術開発を行うなど(SPREDs)(図3)、新しい分野への展開も進行中であり、SPREDsは特発性肺線維症の急性転化を標的疾患として、臨床応用を目指してスターブアップの設立も含めて、研究開発を進めている。

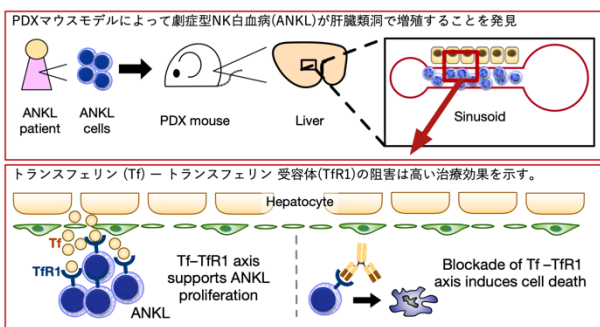


図1: 劇症型NK白血球は肝臓類洞でトランスフェリン(Tf) - Tf受容体を介して増殖する

従来は骨髄とされていたANKLが肝臓で増殖すること、肝臓で産生されるトランスフェリンに生存が依存するためその阻害は高い治療効果が期待されることを証明 (AMEDの支援を受け、2023年より臨床治験が開始)

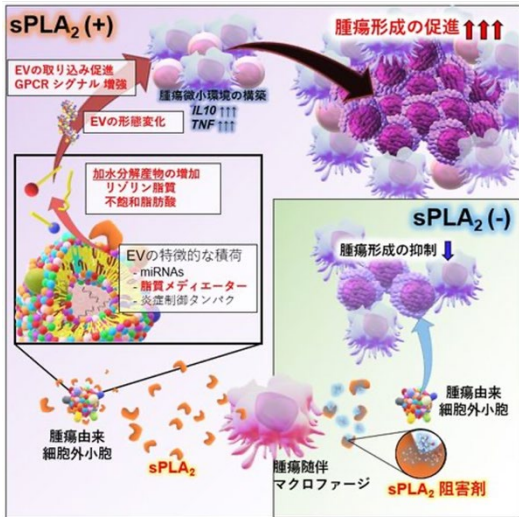


図 2 : リン脂質加水分解酵素 sPLA2 によって修飾された腫瘍由来細胞外小胞(EV)は新機能である細胞表面の GPCR を活性化を介して腫瘍形成を促進する。

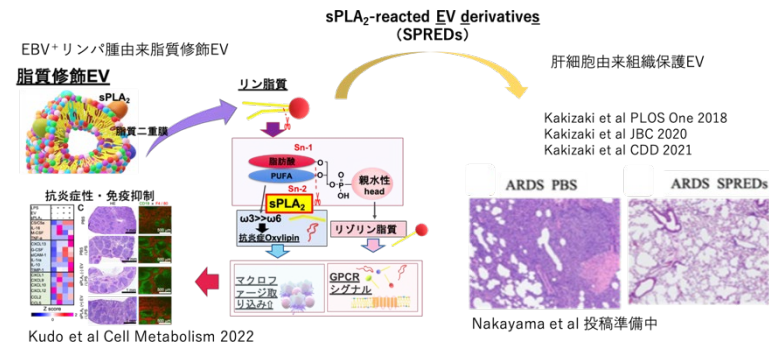


図 3 : リンパ腫研究で得られた知見を肝細胞

胞由来 EV に応用し新技術を開発 (特願 2021-121246, PCT41288, 多価不飽和脂肪酸及び／又はリゾリン脂質を表面に有する細胞外小胞)

PI としての代表的な論文

- 1. Amino acid influx via LAT1 regulates iron demand and sensitivity to PPMX-T003 of aggressive natural killer cell leukemia. Yanagiya R. et al. *Leukemia* (2024) 38(8):1731-1741.
- 2. Hepatic niche leads to aggressive NK-cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor 1 axis. Kameda K., et al., *BLOOD* (2023) 142(4):352-364
- 3. Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphoma. Kudo K., et al., *Cell Metab*, (2022) 34, 615-633.e8.
- 4. Anti-HBV drug entecavir ameliorates DSS-induced colitis through PD-L1 induction. Yamamoto Y., et al., *Pharmacol Res* (2022) 179, 105918.
- 5. Human hepatocyte-derived extracellular vesicles attenuate the carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. Kakizaki M., et al., *Cell Death and Disease* (2021) 12, 1010.
- 6. PD-L1/L2 protein levels rapidly increase on monocytes via trogocytosis from tumor cells in classical Hodgkin lymphoma. Kawashima M., et al., *Leukemia* (2020) 34(9):2405-2417.
- 7. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. Higuchi H., et al., *BLOOD* (2018) 131, 2552-2567.
- 8. Novel functional small RNAs are selectively loaded onto mammalian Ago1. Yamakawa N., et al., *Nucleic acids research* (2014) 42(8), 5289-301.
- 9. MicroRNA-126-mediated control of cell fate in B-cell myeloid progenitors as a potential alternative to transcriptional factors. Okuyama K., et al., *PNAS* (2013) 110(33) 13410-13415.
- 10. Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through down-regulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor. Kawamata T., et al., *BLOOD* (2012) 119(13), 3123-3127.