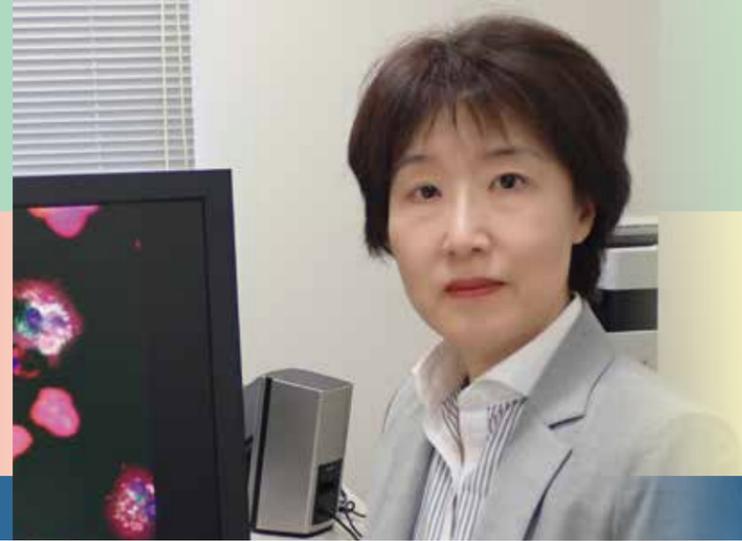


肝臓疾患と移植医療に 光を照らす治療法を研究

祝迫 恵子 医生命システム学科 教授



教員の横顔 Keiko Iwaisako

京都大学と大阪赤十字病院で、肝臓癌を含む消化器手術を数多く手がけたほか、アメリカでは肝移植の現場に立ち会うなど、臨床医としての豊富な経験をライフワークとする肝線維化研究の中に生かしている。趣味は料理で、得意は極上の牛肉を低温でじっくり火入れたローストビーフ。ぜひご賞味あれ!

善者か悪者か？ 癌の悪性度を左右する線維のナゾ

肝臓を構成する細胞のうち、特にタンパク質合成や解毒、代謝など生命維持に重要な機能を果たす細胞は肝細胞と呼ばれています。肝細胞は内臓の成熟した上皮細胞の中で唯一再生能力を持った細胞として知られていますが、ウイルス性肝炎、アルコールの過剰摂取、自己免疫などで肝細胞が慢性的に破壊されると、肝細胞が脱落した隙間をコラーゲンなどの線維が埋めようとします。「これが肝線維化といわれる病態です」と祝迫恵子教授。外科医として臨床現場に立つ傍ら、肝臓の線維化について研究に取り組んできました。

原発性の肝臓癌には全体の9割以上を占める肝細胞癌と、希少なが非常に悪性度の高い肝内胆管癌

の2種類があります。これらの臨床検体を病理組織学的に観察すると、「肝細胞癌に比べ、肝内胆管癌は、癌の間質に線維が非常に多いことが分かります」。線維が癌を悪化させているのでは？当初、祝迫教授はそう考えていましたが、実は同じ肝内胆管癌でも癌の間質に線維が多いタイプの患者ではそうでない人に比べて、5年生存率が有意に高いという意外な結果が明らかになってきました。

では、この肝線維化を左右する要因とは何なのでしょうか？

免疫細胞の機能と働きに着目し 予後を改善する新たな治療法開発を目指して研究

祝迫教授が目にしたのは、癌免疫です。もともと癌は自分のからだの細胞が癌化して起こる疾患です。この癌細胞を「異物」と認識して攻撃するには、樹状細胞やT細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞などの免疫細胞が協力して働きます。祝迫教授は、これら免疫細胞が肝臓の癌組織の中にどれくらい浸潤しているのか、免疫細胞の浸潤と線維化との間に関連があるのか、などを解析し、それぞれの患者の再発までの期間、再発形式、予後などの臨床データから、癌の悪性度を規定する因子を解き明かそうと考えています。

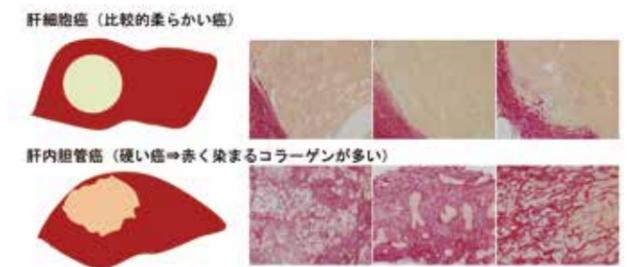
これまでの研究では、キラーT細胞などが活発に働いているほうが、癌間質の線維化がより強い傾向にあ

ることが分かってきました。「免疫細胞の攻撃を受けて癌細胞が脱落したとき、線維がその隙間をパテのように埋めることで癌間質の線維が多くなっているだけで、線維自体は悪さをしていないのかもしれない」と説明します。

今後、さらに研究が進めば、一人ひとりの癌のタイプや免疫の働きに応じたオーダーメイド治療が提供できるようになるかもしれません。外科医として手術の後、癌の再発に苦しむ患者さんと数多く向き合ってきたという祝迫教授。新たな治療法を確立し、癌の予後を向上させることを目指しています。

拒絶反応をコントロールし 副作用を抑えた免疫抑制療法を開発

祝迫教授は、生体肝移植の現場にも立ち会ってきました。移植手術が成功しても、ドナーから提供された肝臓は拒絶反応によって傷つき、線維化が進んでいきます。拒絶反応を抑えるために免疫抑制剤が必要ですが、長くたくさん使い続けると感染症にかかりやすかったり、悪性新生物ができたり、腎障害を発症したりするリスクがあるといいます。「原点に立ち返って、移植免疫反応のメカニズムを明らかにしたいですね」と祝迫教授。京都大学と共同で、マウスの肝移植実験に取り組み、拒絶反応のメカニズムを解明しコントロールすることによって副作用の少ない免疫抑制療法を開発しようと考え

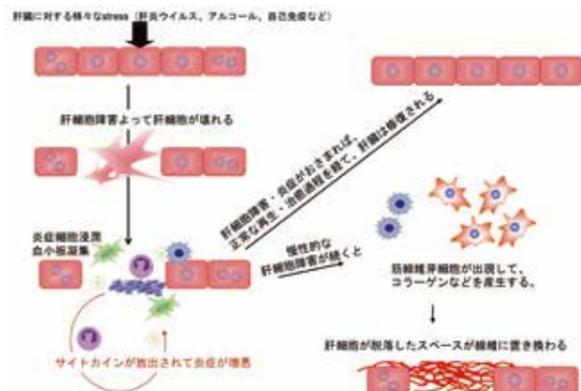


研究の課題：線維の多さと悪性度の関係を明らかにすること
キラーT細胞などの免疫細胞が活発に働いていると、線維化が強い傾向にあることが分かってきた。

原発性肝臓癌の線維化

ています。例えば、自分の血液から取り出したリンパ球を、移植臓器に対して免疫反応をしないように改変して、再びからだに戻すことで、免疫寛容が誘導できないでしょうか。あるいはストックされたiPS細胞などを使うことができれば、たくさんの細胞を用いることができ、費用も抑えられるでしょう。生まれながら肝臓に障害を持ち、肝移植を受けた子どもたちも少なくありません。「免疫抑制剤の使用をなくすことは難しいかもしれませんが、少しでも薬を減らして元気に長生きできる手助けができれば」と笑みをこぼします。

多くの癌の中でも、肝臓や胆道、膵臓の癌は完治が難しいといわれています。まさに、祝迫教授の研究はこれまでの癌治療を大きく変えるイノベーションにつながるものとして注目されています。



肝線維化のメカニズム