

神戸大学大学院保健学研究科病態解析学領域 細胞機能・構造科学分野「鴨志田研究室」

鴨志田 伸 吾*

I. 研究科の概要

神戸大学大学院保健学研究科はようやく設置後4年目を迎えました。本研究科の基は兵庫県立医科大学附属高等看護学院であり、その後、神戸大学医療技術短期大学部を経て、平成6年に神戸大学医学部保健学科がスタートしました。本学科は、「医療・保健・福祉を通して、学問の発展、人類の健康、ひいては幸福に貢献するために、卓越した教育を行う。」を基本理念としており、看護学、検査技術科学、理学療法学および作業療法学の4専攻と医療基礎学講座より構成されています。毎年、約160名(検査技術科学専攻は定員40名)の学生が入学します。臨床検査の分野で指導的立場に立つ人材だけでなく、研究職につく人材や国際的に活躍する人材の養成をも視野に入れ、生命科学や健康科学における幅広い教養や深い倫理性が身につくように、バランスのとれたカリキュラムが編成されています。平成11年には大学院医学系研究科保健学専攻修士課程が設置され、その2年後の博士課程設置を経て、平成20年に独立した部局として大学院保健学研究科が誕生しました。保健学研究科の基本理念は、身体的、精神的、社会的および倫理的側面から心身の健康や疾病・障害を把握する総合保健医療(total health care)です。それを達成するために、医学系研究科保健学専攻時代の基幹3領域(看護学、病態解析学およ

びリハビリテーション科学)に加えて、新たに地域保健学と国際保健学の融合2領域が設けられました。検査技術科学専攻の教員は、大学院では病態解析学領域に所属する者が多く、実験室での教育・研究が盛んです。また、地域保健学、国際保健学の領域に属し、地域や世界をフィールドにして感染症学や公衆衛生学などを基盤とした活動を展開する教員もいます。入学定員は博士課程前期(修士)課程56名、後期(博士)課程25名ですが、とくに前期課程の平成22年度受験者は100名を超え、人気が高まっています。臨床検査技師の資格をもつ大学院生の多くは、病態解析学領域で熱心に研究生生活を送っています。

II. 研究室紹介

病態解析学領域は、さらに分析医科学、細胞機能・構造科学、病態代謝学および臨床免疫学の4分野に分かれます。細胞機能・構造科学分野では、形態学・細胞生物学・分子生物学・数理モデル等の実験・解析技術を駆使して、病態における細胞・組織の機能や構造を明らかにし、それらの知見をもとに新しい診断法や治療法を開発することを目標にしています。同時に、そうした研究を通して、検査医学に貢献できる高度専門職業人の養成を目指しています。本分野は血液学、病理学、システム医学の研究室から構成されており、私は病理学に関する研究指導を担当しています。私が

* skamo@harbor.kobe-u.ac.jp



写真1 研究室のメンバー

前列左から、大学院生の伊東君、西野君、鴨志田、新谷助教
後列左から、卒業研究生の三村君、龍見君、橋本君、藤井君

赴任したのは保健学研究科の誕生と同時でしたので、本研究室は4年目に突入したことになります。平成23年7月現在の構成は、教授1名、助教1名、前期課程大学院生3名(うち病院勤務社会人1名)、卒業研究生4名、外部施設からの研究生1名(病院勤務社会人)です(写真1)。免疫組織化学の技法は病理学以外の研究分野からも幅広く要求されますので、私が管理する実験室は共同利用研究施設に近い体制をとっています。そのため、他研究室の大学院生や卒業研究生も頻繁に出入りしています。

私は、研究室所属学生には以下の7項目を満たす臨床検査技師を目指してほしいと強調しています。すなわち、1) 医学を一生勉強し続ける、2) 医療人としての自覚を一生もち続ける、3) 生命に対する畏敬の念をもつ、4) 高い専門知識・技術をもつ、5) 検査の意義を十分に理解している、6) 結果がもたらす情報を科学的に解釈できる、7) 検査目的・結果を的確に医師・患者に説明できる、です。学生たちは研究室内の人の和も大切になっており、毎年、3月の歓送迎会、8月の納涼会、12月の忘年会が企画され、医療人として活躍している元卒業研究生も多数参加してくれます。就職先としては、所属学生のほとんどが病院を希望します。関西に限らず、関東や中部圏内にある中核病院にも卒業生を送り出しています。

III. 研究テーマ

がん化学療法の個別化を目的とした抗がん剤の適応判定においては、病理部門が重要な役割を担っています。病理検体には治療反応性に関わる生物学的情報が蓄積されているからです。分子標的薬剤開発の進展と相まって、病理による適応判定の業務は着実に拡大してきています。抗がん剤適応判定システムが最も進歩しているのが乳がん、ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)受容体の免疫組織化学染色が内分泌療法の適応判定に利用されています。また、乳がんと胃がんで使用される分子標的薬剤トラスツズマブの適応条件である human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) 蛋白の過剰発現については免疫組織化学染色、遺伝子の増幅は fluorescence *in situ* hybridization 法で評価されます。しかしながら、従来の抗がん剤(代謝拮抗剤、アルキル化剤、プラチナ化合物、植物アルカロイドなど)について適応判定するシステムはまったく確立されていません。

こうした背景から、私の研究室では、個別化がん治療の発展を目指して、免疫組織化学と臨床を連携させた研究を続けています。すなわち、アポトーシス、細胞周期、薬剤代謝・輸送などに関連する蛋白の発現と患者臨床データ(治療効果や患

表1 パラフィン切片を対象とした免疫組織化学染色で検出可能な抗がん剤感受性・抵抗性関連マーカー (鴨志田研究室)

アポトーシス関連蛋白	細胞周期関連蛋白
Bax Bcl-2 Bcl-X _L Cleaved caspase-2 Cleaved caspase-3 Cleaved caspase-8 Cleaved caspase-9 p53 Phospho-histone H2A.X. Single stranded DNA (ssDNA)	Cdt1 Geminin Ki-67 p16 ^{INK4a} p21 ^{WAF-1} Phospho-Chk1 Phospho-p53
	分子標的治療薬のターゲット蛋白
DNA合成・修復関連蛋白	CD20 c-Kit
Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) Thymidine kinase-1 (TK1) Thymidylate synthase (TS) Topoisomerase I Topoisomerase II α	Epidermal growth factor receptor (EGFR), Mutation-specific EGFR Human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) Phospho-c-Met Phospho-Akt Phospho-Erk 1/2
	その他
薬剤代謝・輸送関連蛋白	Class III β -tubulin Estrogen receptor (ER) Glutathione-S-transferase π (GST π) Heat shock protein 70 (HSP70) Metallothionein Progesterone receptor (PgR)
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) Lung resistance-related protein (LRP) Orotate phospho-ribosyltransferase (OPRT) P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) Thymidine phosphorylase (TP)	

者予後)との関連性を解析することによって、治療適応を決定する分子を同定し、適応判定するための技術を確立する研究です。実験室には、抗がん剤感受性・抵抗性に関連するマーカー蛋白(表1は代表的なもの)に対する特異抗体が多数保管されています。日常業務で作製された病理組織標本(ホルマリン固定パラフィン包埋組織)を材料とした場合に信頼できる染色性が得られるよう、すべての抗体に対して至適条件が設定されています。

卒業研究では、ヒトがん細胞由来 xenograft 腫瘍を対象として、マーカー発現と S-1(代表的なフッ化ピリミジン系代謝拮抗剤)の効果との相関性や S-1 投与によるマーカー発現の経時的変動の解析を主なテーマとしています。卒業研究をすすめながら、ポリマー法から超高感度 CSA 法、さらには二重免疫組織化学染色まで経験してもら



写真2 エジプトのスエズ運河大学から来学されたオスマン教授との共同研究風景

い、至適条件を決定するノウハウをも習得した状態で社会へ送り出す(あるいは大学院へ進学させる)ように心掛けています。大学院生の主たる研究テーマとしては、1)術前化学療法ないし術後補助化学療法を施行した胃がん・大腸がんにおけるマーカー発現と治療効果、患者予後との関連性解析、2)諸臓器の正常・がん組織における細胞死経路の免疫組織化学的解析があげられます。修了までに、薄切技術の習得、免疫組織化学技術のレベ

ルアップ、日本病理学会での発表および英文誌への投稿を達成するよう指示しています。学外施設(大学、病院、研究所)との連携も大切にしており、食道がんおよび子宮頸がんの治療効果予測、動物における細胞死経路の解析(写真2)や新しい免疫組織化学染色技術の開発に関する共同研究も実施されています。以上のようなテーマに少しでも関連する共同研究をご希望でしたら、遠慮なくお申し出下さい。