

肝臓病学のハブとしての進化と、 社会への医療貢献を全力集中

令和4年9月、金沢大学消化器学教室の新教授に、「幹細胞」を標的にした肝臓がん研究の第一人者、山下太郎氏が就任。肝臓がんの予測と予防という新たながん療法に取り組む一方、さらには、悪性度が高く進行も早い膵がんの治療にも挑もうとしている。金沢大学の肝臓病学の拠点は、難治性がん治療の拠点へ。そのさらなる飛躍に期待が寄せられている。

特集

FEATURE

金沢大学附属病院 消化器内科

Kanazawa University Hospital

山下 太郎

肝臓病学の拠点の 歴史をさらに

金沢大学消化器内科学教室は、明治16年（1883）に創設された第一内科を継ぎ、令和元年（2019）、臓器別再編により発足した。来年、創設より通算140周年、歴史ある講座である。診療科目は、全消化器の悪性腫瘍、慢性肝炎や肝硬変、炎症性腸疾患、急性膵炎や慢性膵炎、胆石胆嚢炎、胆管炎、感染症、酸関連疾患など、多くの疾患を対象とするが、真骨頂は肝臓病である。

金沢大学は、内科、外科、放射線科、病理各科で肝臓を、臨床と研究に専門的に取り組む日本の肝臓学のメッカ。第一内科時代の17代目小林健一先生が肝臓学の大家としてその道を開き、続く18代目にして消化器内科学初代の金子周一先生は「どこにも負けない強みを持つ」と、肝臓の研究を推し進めた。特に、慢性肝炎、肝硬変、肝臓がんの診療と研究では本邦を牽引してきた実績を有する。

肝臓疾患のほか、炎症性腸疾患や消化管がんの治療にも力を注ぐ。前者に

関しては、これを専門に扱うセンターがある。治療対象は、厚生労働省特定疾患の潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管ペーチェット病であり、センターでは新しい治療薬を積極的に取り入れ、北陸における炎症性腸疾患診療の向上に努めている。早期の消化管がんに関しては、アクティブに低侵襲な内視鏡治療を行い、患者の早期社会復帰を図る。

今後、山下教授が傾注したいのは膵がん。早期診断が困難で5年生存率が約8%という、極めて高悪性度のがん。ここ30年で患者数は増え、死亡数は約8倍にもおよぶ。

がん幹細胞をターゲットに

今期、教室のかじ取りを継ぐ山下教授は、がん幹細胞マーカーに着目した肝臓がん研究のフロンランナー。現在、発がん予測と予防薬の開発に力を注ぐ。がん幹細胞マーカーを標的にしたのは、米国立がん研究所(NCI)への留学時代。肝臓がんの遺伝子発現パターンの違い、がん患者個々の病態の違いは、がん幹細胞の違いに由来す

に比べ約20倍、肝がん発症リスクが高いことも明らかにした。以上から、LG2mの血中測定によって、画像診断では肝がんが認められないC型慢性肝炎治療後の患者に対して将来の肝がん発症リスクを予測する、肝がん患者に対しては遠隔転移リスクを予測するという2つの可能性が期待される。

肝がんの発症の 制御可能!?

「私が取り組む研究領域は、結果に行き着くにはなかなか難しい領域です。なぜなら、対象は、その時点ではがんを発症していない人たちであり、肝臓がんの発症リスクの高い集団、たとえば肝硬変患者に特定したとしても年率で1〜7%。有望な発がん予測マーカーを開発できたとしても、数百から数先例の患者登録と数年間の経過観察が必要で。さらに、有望な発がん予防薬を開発し得ても、その効果を検証するには、同様の患者数と経過年数が必要なのです。一方、肝臓がんにおいては、新たな分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発、実用化が急

「私が取り組む研究領域は、
結果に行き着くには
なかなか難しい領域です。」

るのではないか?という考察からである。

そうこうして近年、山下氏の研究グループは、肝臓がんの発生、維持、転移、薬剤耐性を支配すると見られる肝がん幹細胞を同定、その多様性が肝がんの悪性度の要因であることを明らかにする。さらに、肝がん幹細胞マーカーの一つ、上皮系がん幹細胞(EpCAM)陽性細胞は腫瘍の形成能力が非常に高く、同じく幹細胞マーカーである間葉系がん幹細胞(CD90)陽性細胞は遠隔転移の能力が高いことを見いだした。

令和3年2月には、複数の機関との共同研究の成果として、画像診断よりも優れた腫瘍マーカーを発見したという論文を米国医学誌「Hepatology」に発表する。山下教授(当時は准教授)らは、基底膜の主要成分ラミニンの中では、特異的に発現するラミニン γ 2単鎖(LG2m)に着目。肝がん患者に対して血液中のLG2mを測定し、この値が高い患者は低い患者に比べて約8〜20倍、遠隔転移のリスクが高いことを突き止める。また、C型肝炎で治療によってウイルスが消失、かつ肝がんのない患者に対して同じくLG2mを測定、LG2m陽性患者は、陰性患者

と山下教授は語る。

現在、発症高リスク群の患者に対する発がん予防薬剤を薬品メーカーと共に開発中である。核内受容体の一つであるHepatocyte Nuclear Factor 4 alphaを活性化させるリガンドを開発し、このリガンドによりHepatocyte Nuclear Factor 4 alphaのがん抑制遺

ピッチで進んでいます。それらは、進行肝がんの患者さんを対象としており、余命をどれだけ延ばせるかという研究ですから、比較的短期間で結果が出ます。この2つの領域のスピードの違いは大きい」

そう語る山下教授は今年9月、米国の古巣、NCIのシンポジウムで招聘

講演を行った。その会場の話題をさらっていたのは、がんの早期発見。同時期、バイデン大統領がCancer Moonshot計画を発表し、血液検査によるがんの早期検出により米国のがん死亡率を半減させるという目標を示したのである。「私がこれまでやってきた研究の方向性は間違っていないかった、と思いました」



伝子としての機能を活性化するというアプローチ。最終目標としては、L G 2 mを測定して肝臓がんの高リスク群を見つけ、肝臓がんの発症を抑制するべくHepatoctye Nuclear Factor 4 alphaを活性化するリガンドを投与、という戦略を描く。

北陸の内科拠点のこれから

金沢大学消化器内科は、北陸の30以上の基幹病院や地域病院へ医師を派遣し、長年、地域の内科医療を支えてきた。一方、地域の病院で学ぶことができる医療、中核的な病院で学べる医療、大学病院で学べる医療があり、医局員にとって、多くの関連病院で様々な医療現場を体験できるということは、医師としてのキャリアアップに欠かせない。

最近の医療連携、特に病診連携に、山下教授はこんなを指摘をする。

「現在のようなデジタル時代にあつて、いまだに紙ベースで患者紹介が行われていることに違和感を覚えます。あつてはならないことですが、個人情報

報の漏洩や改竄など、データセキュリティの問題への対策も含め、本来、医療とデジタルは相性が良いはず。安全が担保されたデジタルスペースでデータ移送を行うことに同意した医療機関、患者さんであれば、北陸のどの病院、クリニックでも、そうしたスペースで診断や治療の相談ができ、必要に応じて最適な病院で受診できる。そのようなシステムができれば良いと思います」

医学の書に残る、真実を探求

医局員に対しては「鉄は熱いうちに打て」という方針で指導する。教室の理念として「消化器病学を極めよう」「患者や社会に貢献しよう」を掲げ、毎朝のカンファランスで若い医師たちに説く。

同時に、「消化器専門医である前に内科医であらう」「全人的な医療を提供しよう」ともよびかける。超高齢化社会に突入する日本では、消化器病の患者の多くがそれ以外の疾患も抱えているという状況があるからだ。また、研究に関しては、最先端の技術を駆使し、

臨床家の疑問や要望に応じられるような研究を遂行すること、並びに、日々の診療において明らかにすべき疑問を探し出すことを奨励する。山下教授自身が、若手時代、自ら望んで米国留学に飛び立ったように、医局員たちにも海外留学という武者修行に出てほしいと願う。

「私は、本学消化器内科での助教勤務のあと、10年間、総合診療部に勤務し、全人的な医療を提供してきました。『消化器専門医である前に内科医であらう』、これは第一内科の伝統的な教訓でもあります。そして『全人的な医療を提供しよう』。医局員にも説いているように、以上の二つを常に自分自身に説いてきました」

そして、どこで覚えたのか記憶にないのですが、と断り、研究者たる研究者の山下教授のひと言。

「Veritas Fortissima、真実は強し」という意味のラテン語、この言葉が、常に私のなかにあります。ノーベル医学生理学賞を受賞された本庶先生は、「科学誌のトップジャーナルであるネイチャーやサイエンスに出ている論文の9割は再現することが極めて難しい」という趣旨の発言をされています。一

方、臨床医学への応用は誰が何回繰り返しても常に同じ結果がでる高い再現性が求められます。本当に重要な発見、真理であるならば、すぐには目の目を見なくても、いつの日か、医療に貢献できるはず。そう信じて研究を進めています」



Profile

山下 太郎 (やました たろう)

金沢大学医薬保健研究域医学系
消化器内科学 教授

【略歴】

- 1995年 金沢大学医学部卒業
- 1998年 東京大学医学部分子予防医学教室協力研究員
- 2005年 米国立がん研究所客員研究員
- 2008年 金沢大学附属病院消化器内科助教
- 2012年 金沢大学附属病院総合診療部助教
- 2016年 金沢大学附属病院総合診療部准教授
- 2022年 金沢大学医薬保健研究域医学系消化器内科教授

