

—— 教授就任記念講演 ——

2019年6月3日（月）：医学部百周年開設記念ホール
星陵オーデトリウム 講堂

難治性瘵疾患の克服を目指して

東北大学教授

正 宗 淳



略 歴

- 1984年 3月 宮城県仙台第二高等学校卒業
- 1990年 3月 東北大学医学部卒業
- 1990年 5月 福島県厚生連白河厚生総合病院 医員
- 1992年 4月 東北大学大学院医学系研究科入学
- 1993年 4月 アメリカ合衆国ワシントン大学病態生物学教室留学
- 1996年 3月 東北大学大学院医学系研究科修了
- 1996年 4月 大蔵省仙台国税局診療所 内科医師
- 1999年 4月 東北大学医学部附属病院第3内科 助手
- 2001年 8月 東北大学大学院消化器病態学分野 助手
- 2003年 4月 東北大学附属病院消化器内科 院内講師
- 2011年 11月 東北大学大学院消化器病態学分野 准教授
- 2017年 10月 東北大学病院特命教授・消化器内科科長
- 2018年 6月 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授
- 2019年 4月 東北大学病院消化器内視鏡センター長
- 2019年 4月 東北大学大学院医学系研究科・医学部研究科科長特別補佐

— 教授就任記念講演 —

難治性膵疾患の克服を目指して

Researches Aimed to Overcome Intractable Pancreatic Diseases

正 宗 淳

東北大学医学部医学系研究科 消化器病態学分野

はじめに

私の専門とする膵臓疾患は良性疾患、悪性疾患のいずれも難治である。例えば、急性膵炎の2割は重症化し、そのうち1割は死に至る。慢性膵炎は膵炎発作を繰り返すのみならず、進行すると膵内分泌・外分泌機能低下を発症し、QOLの著しい低下を引き起こす。遺伝子異常を原因とする遺伝性膵炎は厚生労働省の難病に指定されている。さらに、日本発の疾患概念である自己免疫性膵炎も厚生労働省の指定難病であり、近年、疾患概念の普及とともに患者数が急増している。一方、膵臓癌は5年相対生存率が1割にも満たず、最も難治な固形癌である。これら難治性膵疾患の克服を目指し、全国疫学調査や実態調査、原因遺伝子の同定、細胞モデルや動物モデルを用いた病態解明、そして診断法や治療法の開発や評価など、さまざまな方面からの研究アプローチを行ってきた。

1. 膵炎発症に関わる遺伝的背景とその分子機序の解明

膵炎の本態は、消化酵素であるトリプシンの異所性活性化と考えられている。私は膵炎関連遺伝子異常の解析をライフワークとして取り組み、様々な知見を報告してきた。① トリプシンに対する第一の防御機構として働く膵分泌性トリプシンインヒビター (*SPINK1*) 遺伝子変異がわが国の膵炎、特に若年発症の特発性膵炎や遺伝性膵炎に高率にみられること、② *SPINK1* 遺伝子のイントロン領域の変異である c.194+2T>C (IVS3+2T>C) 変異は、エクソン3のスキッピングによるトリプシンの阻害活性喪失の結果、トリプシン活性化と不活性化のアンバランスをきたし膵炎を発症すること、③ アニオニックトリプシノーゲン (*PRSS2*) 遺伝子異常は欧米と同様に特発性慢性膵炎と関連するが、キモトリプシン C (*CTRC*) 遺伝

子異常の頻度や分布は欧米やインドとは異なること、④ 欧米人においてアルコール性慢性膵炎と関連する *CLDN2-MORC4* 遺伝子座が、日本人慢性膵炎とも関連が認められること、⑤ カチオニックトリプシノーゲン (*PRSS1*) 遺伝子の p.G208A 変異が特発性のみならずアルコール性慢性膵炎と関連すること、⑥ 次世代シーケンサーを用いた解析により、慢性膵炎患者における嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (*CFTR*) 遺伝子の変異プロファイルを、それぞれ明らかにした。

さらに、膵炎関連遺伝子異常に関する国際共同研究に多数参画し、以下の知見を報告した。⑦ 膵酵素カルボキシペプチダーゼ A1 (*CPA1*) 遺伝子の機能喪失型変異が若年発症の膵炎と関連すること、⑧ その分子機序として変異 CPA1 蛋白が正常に折りたたまれない結果、小胞体ストレスを膵腺房細胞に与え膵炎発症につながること、⑨ CPA1 のアイソフォームである CPA2 や CPB1 の遺伝子異常は膵炎と関連しないこと、⑩ 欧米人でみられる carboxyl ester lipase (*CEL*) 遺伝子の相同組み換えが、日本人を含めた東アジア人の慢性膵炎患者とは関連しないこと、⑪ 1,959 例のアルコール性慢性膵炎患者を対象としたゲノムワイド解析に参加し、膵炎を発症しないアルコール依存症患者に比べて、アルコール性膵炎患者では膵消化酵素に関わる多型が高頻度にみられること、などを明らかにした。本知見は、なぜ大酒家の一部しか膵炎を発症しないかという長年の命題に一定の答えを出すことにつながった。

2. 膵星細胞による線維化形成分子機序の解明

膵線維化は慢性膵炎や膵癌にみられる特徴的な病理所見である。私は膵線維化形成に中心的役割を担う膵星細胞研究にいち早く着手し、内外に先駆けて様々な知見を報告してきた。① 膵星細胞の活性化や細胞機

能制御機構として p38MAP kinase, Rho kinase をはじめとする細胞内シグナル伝達機構やマイクロ RNA が関与すること, ② 膵星細胞が細胞外基質の産生のみならず免疫調節機能や血管新生能など多彩な細胞機能を有すること, ③ 膵星細胞は膵癌細胞における上皮間葉形質転換や抗癌剤耐性・放射線耐性といった治療抵抗性の増強, “癌幹細胞性”を誘導することで, 膵癌の進展や治療抵抗性に関与することを明らかにした. これらの膵癌・膵星細胞間相互作用は④ IL-6 などのサイトカインや成長因子に加え, ⑤ ガレクチンやペリオスチンなどのマトリックス細胞タンパク質や, ⑥ miR-210 や miR-1246 をはじめとするマイクロ RNA, ⑦ 遠隔臓器との情報伝達に深くかかわるとされている膵星細胞・癌細胞由来のエクソソームが関与することを報告した. さらに, ⑧ 膵星細胞が低酸素下で血管増生を刺激する一方, ⑨ 膵β細胞に対しては細胞死の誘導やインスリン分泌の抑制を来すなど, 様々な細胞間相互作用を介して, 膵癌進展に好都合な微小環境を形成することを明らかにした. これらの知見に基づき, ⑩ ポリフェノールなどの抗酸化剤やアンジオテンシン受容体拮抗剤, NADPH 阻害剤などが, 膵線維化を抑制すること, ⑪ 活性化ビタミン D を用いて膵星細胞を reprogramming することや, ⑫ kindlin-2 などのインテグリンを介したシグナル伝達をターゲットとすることで, 新規膵癌治療法開発につながる知見を報告してきた.

3. モデル動物を用いた膵炎・膵癌の進展分子機構の解明

急性膵炎の重症化機序や慢性膵炎の進展機序を解明するため, 膵炎モデル動物を用いた検討を行い, 膵腺房細胞のアポトーシス誘導機序や, 肺などの遠隔臓器障害誘導機序における血管内皮活性化の関与, マクロファージ遊走阻因子 (MIF) の急性膵炎重症化における役割などを明らかにしてきた.

一方, 膵特異的に変異 *K-ras* および *p53* を発現し, 生後 90 日程度から浸潤性膵癌の形成がみられる KPC マウスを導入し, 膵発癌進展過程における様々な分子の役割を, ジーンターゲットイングの手法を用いて検討してきた. 一例として, 生体内には種々の酸化ストレス応答・抗酸化機構が存在するが, このうち Nrf2 は, 細胞生存に関わる複数の標的遺伝子の発現を統一的に制御する重要な転写因子である. 膵癌のリスクファクターである糖尿病や喫煙, 慢性炎症は, 各種臓器での酸化ストレスを増大させ, 長期的にジェネティック・

エピジェネティックな変化を介して発癌につながると考えられている. 膵特異的な Nrf2 欠損を KPC マウスに導入すると, 前癌病変である PanIN の形成ならびに浸潤癌形成が抑制されることを見出し, Nrf2 が膵癌進展を促進することを明らかにした. さらに, Nrf2 欠損膵癌細胞株は抗癌剤感受性が高いことも明らかとなり, 新たな抗癌剤耐性機序のメカニズムの一端が解明されつつある. 一方, Nrf2 の抑制分子である Keap1 を変異 *K-ras* 発現マウスに導入すると, 高度な膵萎縮をきたすことを見出した. 膵組織における Keap1-Nrf2 経路の多様な機能を示唆する知見であるとともに, 短期間に膵内外分泌機能不全をきたす新しい慢性膵炎動物モデルとして, 膵炎治療薬開発などにつながる事が期待されている.

4. 膵炎の全国疫学調査

厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の事務局責任者を 6 年間務める中で, 2007 年ならびに 2011 年受療者を対象とした急性膵炎, 慢性膵炎, 早期慢性膵炎, 自己免疫性膵炎の全国疫学調査のデザイン, 実施, 集計, 解析を主導し, 推計受療患者数をはじめ, これら膵炎のわが国における実態を明らかにした. 急性膵炎については更に詳細な解析を行い, 治療法の年次変化, 入院時血中中性脂肪値や耐糖能が重症度と関連すること, DIC スコアや 4 項目の予後因子の膵炎重症度判定における有用性を明らかにした. また早期慢性膵炎については, その推計受療患者数を初めて提示したのみならず, 女性や特発性の症例が多く慢性膵炎確診例とは患者像が異なることを見出した. さらに指定難病である遺伝性膵炎の全国調査を 2010 年ならびに 2015 年に行い, 小児と成人例ではその臨床像が異なることや遺伝子異常の詳細, 膵癌発生リスクなど, 指定難病の認定要件にかかわる厚生労働行政上の重要なデータを提示した. これらの知見に基づき, 現在, 慢性膵炎の臨床診断基準の改訂作業責任者を務めるとともに, 各種膵炎のガイドライン改訂作業に従事している.

5. 消化器病態学分野の展望

消化器内科が取り扱う疾患は Common disease から難治性疾患, 希少疾患まで実に広範囲にわたる. このような消化器病の多様性に対応し, 大学の使命である, 教育, 研究, 診療を円滑に行っていくためには, “人材の多様性”こそが鍵と考えている. 東北大学建学以

来の伝統である「門戸開放」の理念に基づき、多様な人材に教室の仲間に加わってもらい、教育、研究、診療のいずれにおいても多様性のある教室を目指したい。

特に研究分野においては、high volume center の臨床教室であることを最大限に活用しながら、臨床現場へその成果を還元することを最大の目的として、① 遺伝子解析を基盤とした消化器病研究、② 患者検体・モデル動物を用いた消化器病の病態解明・治療法開発、③ 臨床情報を用いた消化器疾患の新規診断・治療法開発、④ 超高齢化社会に対応する消化器病研究、を4本柱として、未来型医療の実現を目指した消化器病研究を推進したいと考えている。

おわりに

今回、消化器病態学分野教授就任にあたり自分の研究生生活を振り返ると、ちょっとした偶然や巡りあわせ、人との出会いによって支えられてきたことを改めて痛感させられる。これからも一層精進してまいりたい。

謝 辞

最後になりましたが、教室の菊田和宏、濱田晋、糸潔をはじめとする数多くの共同研究者の方々、大学院入学時に研究の初歩をご指導いただいた成澤邦明名誉教授、松原洋一名誉教授、呉繁夫教授、アメリカ留学中に研究者としての心構えをご指導いただいたワシントン大学箱守仙一郎教授、そして痔臓病学に導いて頂いた下瀬川徹名誉教授に改めて感謝申し上げます。