



研究テーマ

- 1 シングルセルRNA解析によるがん微小環境形成メカニズムの解明
- 2 組織幹細胞内因子に着目した加齢性呼吸器疾患の発症機構の解明
- 3 プログラム細胞老化がつかさどる肺胞形成機構と臨床応用への展開



柳 重久

やなぎ しげひさ

医学部
附属病院
呼吸器内科

講師

キーワード

呼吸器内科学
肺がん
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
特発性肺線維症 (IPF)
ARDS
シングルセルRNA解析
がん微小環境
細胞老化
2型肺胞上皮
肺間葉細胞
肺胞形成不全

特許情報・
共同研究・
応用分野など

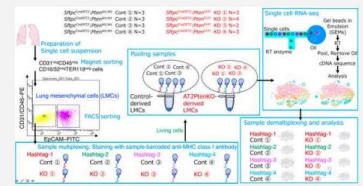
特許
「肺がんの検出方法」
PCT/JP2018/21901, 国際
公開番号 W02018/225830
共同研究
①「肺癌の発癌責任間葉細胞と癌関連線維芽細胞同定に関する横断研究」(長崎大学呼吸器内科との共同研究)
②「肺幹細胞内因子の機能解析」(神戸大学分子生物学講座、同細胞生物学講座、理化学研究所、シンシナティ小児病院研究所との共同研究)

研究概要

肺は、呼吸のために特有の分化をした40種以上の異なる細胞から構成され、高効率にガス交換を行うための複雑な三次元的構造を持つ精緻を極めた臓器です。当科では、①胎生期に肺がどのように構築されていくのか、②多様な細胞群がどのようにタクトを振られ、編成され、恒常性を維持しているのか、③その破綻はいかようにして発生し、肺がんや慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症などの難治性呼吸器疾患を発症させるのか、④恒常性が破綻した微小環境を正常化させるソリューションアイテムの発見と新規治療法の開発に深い関心を持ち、日々研究に取り組んでいます。

1 シングルセルRNA解析によるがん微小環境形成メカニズムの解明

肺がんを含むがんの発生は、正常な幹細胞と遺伝子変異を生じた幹細胞との競合に依存する確率的プロセスにより生じると考えられています。すなわち変異した幹細胞が、がん化するためには、「周囲の手助け」が不可欠です。がん化の最重要イベントはこの「周囲の手助け」をつくることであり、有望ながん治療標的となると考えられます。当科では、私たちが最近確立した独自の肺腺がん自然発症モデルマウスを用い、シングルセルRNA解析を行うことで、発がん責任間葉サブクラスターを同定することに成功しています(図)。現在長崎大学と、肺がん手術症例での

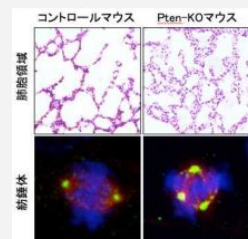


2 組織幹細胞内因子に着目した加齢性呼吸器疾患の発症機構の解明

慢性閉塞性肺疾患(COPD)と特発性肺線維症(IPF)は、中高年以降に発症しやすい、進行性の呼吸不全をきたす疾患です。有効な薬物療法はなく、禁煙後も肺の構築破壊が進行します。COPDとIPFの発症には、肺の組織幹細胞である2型肺胞上皮細胞の、ダメージに対する「もろさ」が重要な役割を担うと考えられています。当科では、がん抑制遺伝子であるPtenや、RhoA、Ror2を含む様々な分子の2型肺胞上皮特異的欠損マウスを作製し、組織幹細胞ニッチの恒常性を制御する分子機構の解明に取り組んでいます。本研究は、COPDとIPFの病態機構の理解と、これらの難治性肺疾患に対する新規治療法を樹立する上で、きわめて重要と考えています。

3 プログラム細胞老化がつかさどる肺胞形成機構と臨床応用への展開

細胞老化は、テロメア機能不全やがん遺伝子活性化などのストレスにより誘導される、細胞増殖が不可逆的に停止する状態で、個体の老化やがん化に関与しています。私たちは、胎生期の上皮Pten欠損が、細胞極性の異常を伴うプログラム細胞老化の加速により、肺胞形成不全を引き起こす事を見出しています(図)。今後、胎生期の細胞老化システムの全貌を解明することで、普遍的な臓器形成プログラムの読解を大幅に前進させるとともに、新生児肺低形成などの先天性疾患への臨床応用に展開できると期待しています。



ホームページ

宮崎大学医学部呼吸器内科グループ フェイスブックページ

技術相談に応じられる関連分野

- ・細胞特異的遺伝子欠損マウスを含めた呼吸器疾患モデルの作製
- ・2型肺胞上皮細胞や肺間葉細胞を含めた初代細胞培養と機能解析
- ・肺がん、IPF等の呼吸器疾患の臨床情報と試料(腫瘍部・非腫瘍部組織を含む)の収集

メッセージ

細胞と細胞が細かい環境の中でどのようにコミュニケーションをとっているのかを正確に知ること、多くの難治性疾患の治療法が見いだせると考えています。「微小環境の正常化」というニッチなテーマでマッチするニーズがありましたら、ぜひご連絡下さい。