

種瀬啓士

21世紀COEプログラムRA →
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 →
GCOE PD →
University of Texas MD Anderson Cancer Center

21世紀COEプログラムRAおよびGCOEプログラム特任助教としての10年

21世紀COEプログラム初年度の2003年に皮膚科の大学院に入学、21世紀COEプログラムRAとなり、2010年から3年間University of Texas MD Anderson Cancer Centerにおいて特任助教(GCOE海外留学・海外派遣PD)の立場をいただいた。まさに両プログラムと共に、皮膚悪性腫瘍を題材としてこの10年を歩んだ。

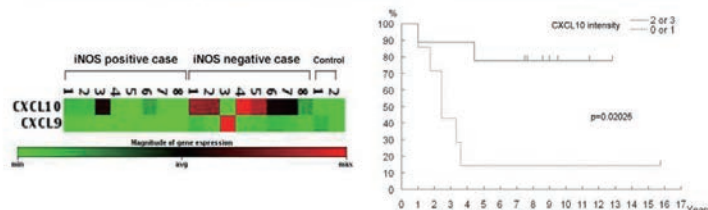
皮膚悪性腫瘍と一言でいっても細分類を行うと疾患数は100近くにもなる。大学院時代にその中から選んだテーマは基底細胞癌であった。本腫瘍はHedgehog signaling pathwayの異常から発症するという知見が当時既に得られており、その下流より発現する遺伝子の中で腫瘍形成に関わる遺伝子の探索と機能解析を行った。結果、GPR49(LGR5)遺伝子が腫瘍細胞の増殖を促進するという知見を得 (Am J Pathol, 2008)、血管の収縮をつかさどるEndothelin2遺伝子も同シグナルによって発現が制御されることを発見した (Biochem Biophys Res Com, 2010)。特にGPR49は皮膚の幹細胞に近いpopulationの細胞が発現するマーカーで、基底細胞癌と幹細胞の近縁性を示唆する知見となった。

2008年以後希少疾患と言われる皮膚付属器腫瘍や特異な病態を示した皮膚悪性腫瘍の報告および病態解明に従事。免疫抑制剤を服用中の患者に生じたHPV59の感染による有棘細胞癌 (J Am Acad Dermatol, 2009)、Epstein-Barr Virus感染を伴う汗腺癌 (Brit J Dermatol, 2009)、エストロゲン受容体を発現している脂腺癌 (Clin Exp Dermatol, 2010)、脂腺母斑から発症したアポクリン腺癌 (J Euro Acad Derm Ven, 2009)、皮膚原発のホジキン病 (Am J Dermatopathol, 2009)、肉腫様変化を伴う悪性螺旋腺腫 (Clin Exp Dermatol, 2008)など、過去に殆ど報告例がない知見を報告した。

2010年に留学後悪性黒色腫の研究に従事。腫瘍微小周囲環境が腫瘍の進展に及ぼす役割を検討する中で腫瘍細胞が作り出す一酸化窒素(NO)が抗腫瘍性ケモカインであるCXCL10の発現を抑制して抗腫瘍免疫担当細胞を腫瘍細胞から遠ざけるといった知見を得るに至った (Int J Cancer, 2012)。現在は、抗腫瘍性サイトカインと言われてきたInterferon gammaが腫瘍促進性に働くことがあるという知見の下にそれを仲介する分子の機能解析を行っている。

腫瘍医学は遺伝学、免疫学、ウイルス学や化学などを包括的に理解していないとより深い理解が得られない領域になってきている。この10年間、少しでも多くの皮膚悪性腫瘍とその発症機序について色々な角度から向き合うことを意識してきたつもりだが、果たして悪性腫瘍の本質をどこまで理解できているのだろうか。理解するために努力する機会を与えて下さった両プログラムに感謝しているのと同時に、悪性腫瘍のPhysician scientistとしてはまだまだ勉強が足りないとも感じる今日この頃である。

Tumor-derived nitric oxide suppresses CXCL10 expression and affect the prognosis of stage III melanoma patients



代表論文

1. The role of melanoma tumor-derived nitric oxide in the tumor inflammatory microenvironment: its impact on the chemokine expression profile, including suppression of CXCL10. Tanese K, Grimm EA, Ekmekcioglu S. Int J Cancer. 2012 Aug 15;131(4):891-901. doi: 10.1002/ijc.26451. Epub 2011 Oct 23.
2. Endothelin-2 is upregulated in basal cell carcinoma under control of Hedgehog signaling pathway. Tanese K, Fukuma M, Ishiko A, Sakamoto M. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Jan 1;391(1):486-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.085. Epub 2009 Nov 13
3. G-protein-coupled receptor GPR49 is up-regulated in basal cell carcinoma and promotes cell proliferation and tumor formation. Tanese K, Fukuma M, Yamada T, Mori T, Yoshikawa T, Watanabe W, Ishiko A, Amagai M, Nishikawa T, Sakamoto M. Am J Pathol. 2008 Sep;173(3):835-43. doi: 10.2353/ajpath.2008.071091. Epub 2008 Aug 7.