

#### 4. 外国人特別研究員との共同研究の概要

私は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・心臓血管・消化器外科学分野の教授として Bibek Aryal 君と共同研究を行っております。この度は、Aryal 君に日本学術振興会外国人特別研究員として研究をさせていただき、誠にありがとうございました。

Bibek Aryal 君は、2012年01月にネパールより来日し、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の心臓血管・消化器外科分野に所属し、主として消化器外科の臨床を学びながら精力的に基礎研究を行って参りました。私は、Aryal 君の指導者として、臨床研修の場を提供し、また研究に関しては、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の血管代謝病態解析学分野の協力ののもとで、消火器がんの研究を遂行してきました。特に、JSPS よりご支援いただいた2016年11月から2年間は、その研究資金により精力的に研究の傍ら、その成果を論文にまとめておりました。その成果は次項にお示しする通り、素晴らしいもので、Aryal 君との共同研究は概して順調に進み、大成功であったと自負しております。

来日してAryal君が取り組んだのは、VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) と肝細胞がんに関する研究でした。VEGF-A は、血管内皮細胞に働く分泌蛋白質で新たな血管の増生や、障害された血管の修復に関わる因子の一つです。血管代謝病態解析学分野で行われていたVEGF-Aに関する一連の基礎実験で、がんの進展のみならず、生体の免疫をはじめ多彩な機能を持つこのVEGF-Aに興味を持ったAryal君は、肝細胞がん切除後に血清中および血小板中のVEGF-Aが上昇することを発見しました。特に、血小板中のVEGF-Aについては、現在でもその役割、意義は明確ではありませんが、Aryal君は、一連の実験より、肝細胞がん切除後の肝臓再生に「血小板に内在するVEGF-A」が重要であることを予測し、大学院の博士論文として発表しました (Aryal B. et al. PLoS One 2016)。

この研究で、一VEGF-A を含め血小板中の様々な分泌蛋白質はがん切除後肝臓再生に大きくかかわっている一という独創的な発想を得ることができたようです。この大学院での研鑽した知識と考察力のもとに、JSPS へとその研究は引き継がれていきました。それが、JSPS で採択していただいた「血小板内在性 VEGF-A を分子標的とする新規大腸がん治療の臨床および分子生物学的研究：Clinical and Molecular Biological Research on Novel Therapy of CRC by Targeting VEGF-A Inside Platelet」であります。

このテーマのもとで、Aryal君が期間内に取り組んだ研究は、次の2つになります。一つ目は、血小板分泌蛋白質に関する臨床研究です。この研究は、がんの進展、再発、周辺環境整備に血小板の果たす役割を臨床データより明らかにするものです。大腸がんでの検討を進める一方で、これまで継続してきた肝臓がんでの研究を同時に進めて、肝臓がんに関する論文を2つ完成させ、また1つは投稿中であります。もう一つはVEGF-Aファミリーについての基礎研究です。昨今注目されているVEGFを分子標的としたがん治療はまだ発展途上にあります。多様性を持つVEGF-Aのファミリーのどれが、分子標的としてふさわしいのか、その動向を明確にするものです。論文化には至っておりませんが、がん治療に直結する重要なトピックを扱っており、早期にまとめる予定であります。

## 5. 外国人特別研究員との共同研究の成果とその評価

### (1) 血小板分泌蛋白質に関する臨床研究

血小板は様々な分泌蛋白質を特有の顆粒に蓄え、刺激に応じて分泌（制御性開口放出）します。主として $\alpha$ 顆粒には比較的高分子の von Willebrand factor (VWF)、platelet derived growth factor-BB (PDGF-BB)、PF4などが、濃染顆粒にはADP、ATP、serotonin (5HT)などの小分子が含まれます。Aryal 君は血小板中のこれら分泌蛋白質について、次々と肝細胞癌切除における役割、意義を明らかにしてくれました。特記すべきは、Aryal 君は、検体からの血小板の単離の手法の改良を行い、安定した結果を得ることができるようになったことです。既存の方法を納得のいくまで検討して作り上げた彼の手法は、今後も教室のみならず世界で汎用されることになるでしょう。

この手法を用いて Aryal 君は、血小板中の serotonin が肝細胞癌切除後に減少することを見出しました。特に、血小板中 serotonin が肝細胞癌の再発の早期マーカーになる可能性を提唱しました (Aryal B et al. Journal of Cancer 2017)。症例数が限られている中で、統計学的手法を用いて血小板中のセロトニン濃度と肝細胞癌の再発に関するカットオフ値を導き出した点は、インパクトがあり非常に高く評価されており、今後の展開が楽しみです。

血小板中の platelet derived growth factor-BB (PDGF-BB) についても、肝細胞癌の切除による影響を検討し、現在論文が Journal of Oncology に in press となっておりますし、血小板中の von Willebrand factor (VWF) についての論文は投稿中です。いずれも、Aryal 君の正確な実験と深い考察から得られた結果であり、近日中に世界に発信されるでしょう。

### (2) VEGF ファミリーのがん進展に関する機能解析

VEGF 抗体を用いたがん治療は、実際の臨床でも保険適応となっており、汎用されておりますが、奏功する症例と反応しない症例があります。Aryal 君は、VEGF がスプライシングの違いにより多くの型をもつ一すなわり多様性を持つことに注目して、これが抗体治療の効能の差を生み出すと考え、基礎研究を行ってきました。血小板に内在する VEGF-A がどの型であるか、その発現はどのくらいか、局在はどうかなどを研究し、一定の成果を得ております。このテーマには、多くの時間と労力を必要としますので、今後も我々との共同研究としてさらに実験を続けていくことと思います。

### (3) Aryal 君の評価

以上の研究成果をわずかの期間で得て、それを論文として複数発表しました。また、学内はもとより、国内の様々な学会、研究会に頻回に参加し、英語で発表を行いました。国際学会にも参加、口頭発表し、高い評価を得られました。これらは彼の業績にまとめられております。さらに、自他の研究結果、考察を含めて、複数の英文総説も執筆してきました。これらは、臨床面、基礎研究面の両方を扱った幅広い内容を含んでいます。これら Aryal 君の素晴らしい成果は、彼の昼夜を問わない努力と JSPS による支援の賜物と思います。重ねて、JSPS からの Bibek Aryal 君への研究支援に深くお礼を申し上げます。