

## 流れ

## 呼吸器外科臨床と基礎研究の両立を目指して

矢島 俊樹<sup>1</sup>

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科先端腫瘍免疫治療学

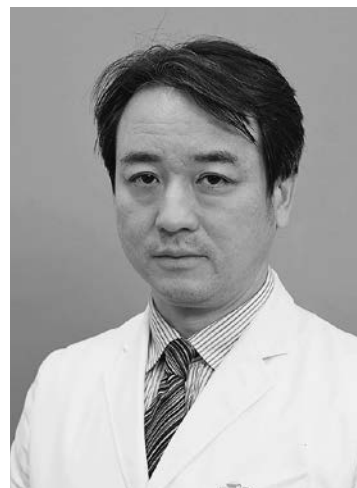
## 文献情報

## 投稿履歴：

受付 令和3年5月20日  
 修正 令和3年6月1日  
 採択 令和3年6月3日

## 論文別刷請求先：

矢島俊樹  
 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22  
 群馬大学大学院医学系研究科  
 先端腫瘍免疫治療学  
 電話：027-220-8222  
 E-mail: yajimato@gunma-u.ac.jp



## はじめに

平成31年4月1日付けで群馬大学大学院医学系研究科先端腫瘍免疫治療学講座（寄附講座）の准教授を拝命致しました。本稿では、呼吸器外科のチーフを務め臨床の最前線に立ちながら、腫瘍免疫の基礎研究との両立を目指して行っている現在の私の取り組みについてご紹介します。

## 外科研修から基礎研究への道

私は、群馬大学医学部を平成9年に卒業し、群馬大学第一外科学講座に入局しました。2年間の外科初期研修を行い、平成11年に群馬大学大学院医学系研究科 外科学第一を専攻し、大学院生として基礎研究と出会いました。第一外科の桑野博行教授のご紹介で名古屋大学医学部附属病院・生体防御医学研究所・感染防御学分野の吉開泰信教授の研究室に特別研究生として派遣され免疫学の基礎研究を行いました。免疫は本来、生物が感染症に対する脅威に対抗するために構築された防御システムであり感染免疫の理解がすべての免疫応答の解明につながるのと教えて感染実験を中心に行いました。感染防御におけるインターロイキン (IL)-15 の役割解明のため、IL-15 トランスジェニックマウスを用いて感染実験を行い、IL-15 が早期の感染防御で重要な役割を担っていることを明らかにしました。<sup>1,2</sup> 大学院3年間で3本の原著論文を執筆することができ、<sup>2,4</sup> そ

の中で抗原特異的メモリー CD8T 細胞の維持に IL-15 が重要な役割を担っていることを明らかとした研究が学位論文となり、平成14年に学位を取得し優秀論文賞も頂きました。

大学院は3年間で修了できましたが、吉開教授が新設の九州大学生体防御医学研究所の感染制御学分野への転勤が決まり、その教室の立ち上げに際し最初の助手として採用され引き続き研究を行うこととなりました。立ち上げ当初は、研究室の設計、研究機器、試薬、備品、消耗品等の発注、名古屋大学からの移転作業などの業務を行い、短期間で研究環境を整え名古屋大学の大学院生を2名迎え研究を始動しました。2年目から各臨床教室から大学院生10名が派遣されその指導に時間を費やしました。3年経過し研究室として軌道に乗り、成果も出始めたタイミングで、<sup>5-10</sup> 当初の志のもと外科に戻ることを決意し平成18年に群馬大学に戻りました。

## 呼吸器外科医としての修練と基礎研究

群馬大学に戻ってからそれまで行ってきた基礎研究の知識と経験を活かし、外科の大学院生の指導を行いました。免疫の研究だけでなく分子生物学的手法はマスターしていたので腫瘍学に関する研究指導で成果を挙げることができました。<sup>11-13</sup> しかしながら、外科研鑽に多くの時間を費やす必要があり、関連病院に出て臨床を中心に行うこととなり

ました。外科医として多くを経験し平成24年に群馬大学総合外科学講座の助教として戻り、呼吸器外科医としての習熟のため日々臨床に従事しました。この間、基礎研究は一時停滞してしまいました。

### 呼吸器外科の指導者と基礎研究指導の両立

呼吸器外科医として指導する立場となりましたが、臨床では解決できない課題があり基礎研究の重要性を再認識しました。平成29年から外科診療センター長の調憲教授の配慮で、肝胆膵外科の大学院生2名を任せられ指導的立場で免疫の基礎研究を再開しました。以前行っていた感染症でのモデルを腫瘍に応用し、腫瘍免疫応答における抗原特異的CD8T細胞の動態を解析するモデルを確立しました。生体内では腫瘍抗原特異的CD8T細胞は、CD8T細胞の1%以下と少なく解析が難しかったのですが、このモデルでは生体内の10~50倍程度までその細胞を誘導可能で解析可能となりました。現在このモデルを用いて、6名の大学院生と共にCD8T細胞の疲弊化誘導の分子機構解明、免疫チェックポイント阻害薬耐性メカニズムの解明などの研究をすすめています。さらに、臨床での疑問的を克服するため、腫瘍切除後、放射線治療後、温熱療法後の抗原特異的CD8T細胞の動態解析も行っています。

臨床では呼吸器外科チーフとして6名のスタッフの指導を行い安全に努めた最先端の医療を展開できるよう努めております。全国的にも限られた施設で行われている究極の低侵襲手術として、胸腔鏡下でかつ根治性を担保しつつ呼吸機能を温存する肺区域切除に力を入れ、すべてのメンバーで標準化できるレベルまで到達できています。難易度が高い中葉、S7, S9区域切除を含めたすべての区域を区域切除の適応とし、さらに繊細な操作が必要とされる亜区域切除までその適応を広げ臨床でも高みを求めて精進しています。

### 今後の展望

今後の研究において、モデルで誘導された疲弊化CD8T細胞を用いて新規免疫チェックポイント分子の探索を行いたいと考えております。疲弊化CD8T細胞をセルソーターで単離し疲弊化細胞で誘導される遺伝子を網羅的に解析して新規免疫チェックポイント分子を探索し、新規癌免疫療法の確立を目指していきます。寄附講座としての研究期間は限られていますが、その後も臨床を行いながら免疫の基礎研究を続け、多くの患者さんの治療に貢献できるような成果を目指していく所存です。

### 参考文献

1. Nishimura H, Yajima T, Naiki Y, et al. Differential roles of interleukin 15 mRNA isoforms generated by alternative splicing in immune responses in vivo. *J Exp Med* 2000; 191: 157-170.
2. Yajima T, Nishimura H, Ishimitsu R, et al. Memory phenotype CD8(+) T cells in IL-15 transgenic mice are involved in early protection against a primary infection with *Listeria monocytogenes*. *Eur J Immunol* 2001; 31: 757-766.
3. Yajima T, Nishimura H, Wajjwalku W, et al. Overexpression of interleukin-15 in vivo enhances antitumor activity against MHC class I-negative and -positive malignant melanoma through augmented NK activity and cytotoxic T-cell response. *Int J Cancer* 2002; 99: 573-578.
4. Yajima T, Nishimura H, Ishimitsu R, et al. Overexpression of IL-15 in vivo increases antigen-driven memory CD8<sup>+</sup> T cells following a microbe exposure. *J Immunol* 2002; 168: 1198-1203.
5. Yajima T, Nishimura H, Sad S, et al. A novel role of IL-15 in early activation of memory CD8<sup>+</sup> CTL after reinfection. *J Immunol* 2005; 174: 3590-3597.
6. Yajima T, Yoshihara K, Nakazato K, et al. IL-15 regulates CD8<sup>+</sup> T cell contraction during primary infection. *J Immunol* 2006; 176: 507-515.
7. Saito K, Yajima T, Kumabe S, et al. Impaired protection against *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin infection in IL-15-deficient mice. *J Immunol* 2006; 176: 2496-2504.
8. Nakazato K, Yamada H, Yajima T, et al. Enforced expression of Bcl-2 partially restores cell numbers but not functions of TCR $\gamma$ delta intestinal intraepithelial T lymphocytes in IL-15-deficient mice. *J Immunol* 2007; 178: 757-764.
9. Doi T, Yamada H, Yajima T, et al. H2-M3-restricted CD8<sup>+</sup> T cells induced by peptide-pulsed dendritic cells confer protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2007; 178: 3806-3813.
10. Li W, Yamada H, Yajima T, et al. Tyk2 signaling in host environment plays an important role in contraction of antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells following a microbial infection. *J Immunol* 2007; 178: 4482-4488.
11. Araki K, Shimura T, Yajima T, et al. Phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor promotes melanoma cell migration through ERK activation dependent on autocrine production of interleukin-8. *J Biol Chem* 2009; 284: 32305-32311.
12. Kobayashi T, Shimura T, Yajima T, et al. Transient gene silencing of galectin-3 suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion through degradation of  $\beta$ -catenin. *Int J Cancer* 2011; 129: 2775-2786.
13. Yajima R, Yajima T, Fujii T, et al. Tumor-infiltrating CD45RO(+) memory cells are associated with a favorable prognosis breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 23: 668-674.