



おがわ 小川 修 教授

1957年 島根県浜田市生まれ
 1982年 京都大学医学部卒業
 1989年 京都大学大学院医学研究科入学
 (病理学教室)
 1991年 ニュージーランドのオタゴ大学癌
 遺伝学研究室に留学
 1993年 京都大学泌尿器科助手
 1996年 秋田大学泌尿器科学講座助教授
 1998年 京都大学大学院泌尿器病態学教授
 現在に至る

所 属 日本泌尿器科学会、日本癌学会、
 日本癌治療学会（評議員）、日本
 Endourology・ESWL学会（評
 議員）、日本移植学会、日本再生
 医療学会（評議員）、米国泌尿器
 科学会など

●教室概要

外来患者数	のべ24,842人(平成18年度)
手術件数	547件/年(平成18年度)
病床数	45床
教室員	教官 10名 医員 2名 修練医 4名 院生 11名

(2008年4月現在)

分子生物学的手法を いち早く導入し、 泌尿器腫瘍の研究業績で 世界的業績を挙げる

泌尿器腫瘍の研究業績が世界的にも高く評価されている京都大学泌尿器科教室。その研究姿勢の基本にあるのは、「テーマはあくまでも臨床における疑問から発し、成果はできるだけ臨床に還元できるものでなければならない」とする、強烈な実学志向のように思われる。泌尿器腫瘍を中心に再生医療や男性不妊症など、教室の臨床と研究の現況を、小川修教授をはじめとする先生方にお尋ねした。

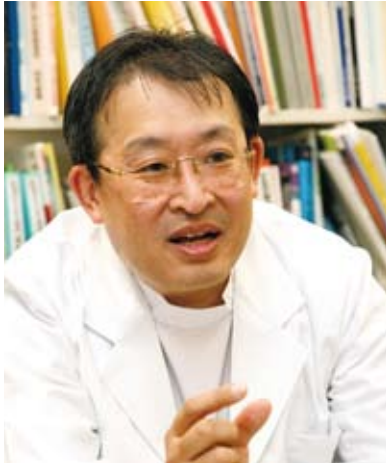
膀胱癌の発生機序に関して 世界に先駆けた研究

京都大学泌尿器科教室は、1950年に前身である皮膚泌尿器科講座より分離独立し、以来、58年が経過している。この間、稲田務教授(1950-67)、加藤篤二教授(1967-73)、吉田修教授(1973-97)、小川修教授(1997-)が教室を主宰し、今日に至っている。

教室の歴史を語る時特に強調されるのは、第3代教授として24年間の長い在任期間を務めた吉田修名誉教授の貢献である。同教授は京都の地場産業である手描友禅の職人に膀胱癌が多いことに着目し、広範囲な疫学調査や動物実験、生化学実験を行った結果、ベンチジン系アゾ染料が発癌に関係することを突き止めたことなどで知られている(このエピソードは1996年のNHKテ

レビ連続ドラマ『ふたりっ子』でも紹介された)。また同教授は、泌尿器腫瘍の発生機序の解明には分子生物学的手法を用いた遺伝子レベルの解析方法が不可欠であることをいち早く提唱し、尿路上皮癌のHa-ras癌遺伝子の変異の発見やp53癌抑制遺伝子の解析などにより、数々の先駆的業績を挙げてきたことでも知られている。「吉田先生の在任期間はわが国の泌尿器科学が急速に進歩した時期ですが、吉田先生の指導のもと教室は、わが国の泌尿器科学、特に泌尿器科腫瘍学の発展に大きく貢献したと自負しています」と現教授の小川先生。

吉田名誉教授の後を襲った小川教授の専門も泌尿器腫瘍学で、ニュージーランド・オタゴ大学に留学中の1993年に、ヒトのWilms腫瘍における遺伝子の刷り込み異常を証明した(Nature 362(6422):749-751, 1993)などの業績が知



西山 博之 先生

られている。また、前任地、秋田大学泌尿器科教室の助教授時代には、600人を対象とした大規模な前立腺癌の分子疫学的研究を行い、この分野のわが国における先駆的役割を果たしたことも高く評価されている。

膀胱癌の化学療法感受性をp53/p21シグナル伝達経路が修飾

前述のごとく、膀胱癌の発癌にはp53癌抑制遺伝子の変異が関係していることは、吉田修名誉教授の時代に明らかにされた。この研究はその後受け継がれ、膀胱癌のより詳細な発癌機序が次々と明らかにされてきたが、その現在における到達点といえるのが最近の西山博之先生らの研究である。

西山先生らはこれまでに、膀胱癌な



中村 英二郎 先生

ど尿路上皮癌 (TCC) の化学療法感受性についての検討を行い、p53野生型尿路上皮癌では、その感受性が低いことを報告してきた。西山先生によればその原因として、「p53の下流で誘導されるp21発現を介した細胞周期停止やDNA修復経路が、抗癌剤により賦活されるアポトーシスに抑制的に関与していると推察されます」という。

そこで西山先生らは、種々のp53野生型TCC細胞株の培養系で、シスプラチン (CDDP) とp53/p21阻害作用のあるdicmarolやtriptolideを負荷し、CDDPに対する感受性について検討した。その結果、p53/p21阻害作用のある薬剤の併用でCDDPに対する感受性は増強しており、西山先生らの推察の正当性が証明された(この一連の研究により、2008年日本泌尿器科学会総会賞を受賞。コラム参照)。

なお、西山先生らは、p21と同じくp53の下流で誘導されるGalectin-7がJNK-Bax経路の活性化によるアポトーシスを促進していることも見出している。

前立腺癌のアンドロゲン非依存性獲得機構をxenograftを用いて解析

腎細胞癌に関しても教室ではこれまでに、インターロイキン-4受容体の遺伝子多型が予後に関連していること、Matrix metalloproteinase-9の遺伝子多型が悪性度に関連していることなどを報告してきた。最近では多施設研究として、転移性腎細胞癌におけるインターフェロン感受性を予測するための包括的な遺伝子多型解析を実施し、有力な遺伝子多型の同定にも成功している。

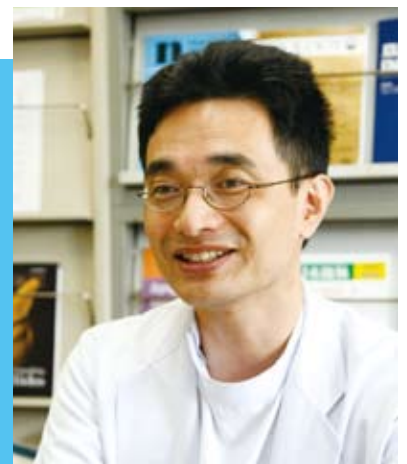
前立腺癌に関する最近の研究では、中村英二郎先生らの、前立腺癌のアンドロゲン非依存性獲得機構に関する研究が注目される。中村先生らは、アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌株LNCaP細胞を長期にアンドロゲン除去下で培養することにより、アンドロゲン非存在

下でも増殖し得るようになった変異株AILNCaP細胞を樹立した。種々の細胞内シグナル伝達分子に関して、親株のLNCaP細胞との比較検討を行った。

その結果、LNCaP細胞ではアンドロゲン刺激により濃度依存性にS6 kinase (S6K) が活性化される一方、AILNCaP細胞ではアンドロゲン非存在下でもS6Kが恒常的に活性化されていることが判明したという。中村先生は、「S6Kおよび、その上流にあるPKC ζ の制御機構の解明は、前立腺癌の新規の治療標的分子の開発につながる可能性があります」と述べている。

再生医学で重要なのは、尿路の荒廃と再生のメカニズムの解明

教室では官学にふさわしく、泌尿器腫瘍以外にも多彩な研究を行っているが、再生医療もその1つ。泌尿器科で再生医療のニーズの最も高いと思われるのは、蓄排尿障害や腫瘍摘出術後における膀胱再生であり、最近では細胞移植を中心とした方法がさかんに試みられている。しかし、現在のところ、成功例の報告においても現象的記載に止まっており、尿路はどのように再生されているのか、また、どのように荒廃していくのか、そのメカニズムの解明こそが現在の膀胱再生のアプローチにおいて最も欠落して



兼松 明弘 先生

いる点といえる。こうした考え方から、兼松明弘先生らは現在、「動物実験の蓄積による現象論とは一線を画し、そこから脱却した新しい再生医学を可能とする膀胱の生物学を展開しています」という。

「泌尿器科 プロフェッショナルの育成」 が教育の基本方針

その他の臨床研究としては、西山先生を中心に行っている男性不妊症の研究も教室の特色といえる。「いきなり体外受精というのではなく、可能例では適切な外科処置を行うことで、できるだけ自然な妊娠を目指すというのがモットーです」と西山先生。

教室では関連施設とも協力して、腎

細胞癌患者の大規模予後調査も行っている。また、同調査に合わせて、近年進んでいるデジタル化病理画像による病理診断の精度および有用性の検討も行っている。

教育面に関しては、「泌尿器科プロフェッショナルの育成」が教室の基本方針であるという。「出身大学とか経歴などの肩書きに依存せず、日本あるいは世界中のどこでも認められる実力のある泌尿器科医を育てるとというのが、その意味するところですよ。いわゆる“Independent Urologist”を数多く育成したいのです」と小川教授は説明する。また、小川教授はさまざまな環境のもとで工夫しつつ、臨床能力を磨き研究業績を挙げてきた経験を振り返り、「自分が望むような環境が整っていない研



修の場であっても、今できるベストは何かを考え、逆境を好機ととらえるポジティブな姿勢こそ大切」と教室員によく話されるそうである。小川教授をはじめ、今回は登場願わなかったが賀本敏行准教授、西山、中村両講師のいずれもが、医学部ラグビー部の出身でもあるという。教室の雰囲気にもアカデミックな中にもどこか体育会系の雄々しさが漂うのも、首肯できるような気がした。

Column

尿路上皮癌(TCC)における triptolide の glycogen synthasekinase-3 β (GSK3 β) と p53 の 相互作用を介したシスプラチン(CDDP)に対する感受性の増強

Oncogene in press

京都大学医学部 泌尿器科

西山 博之 先生

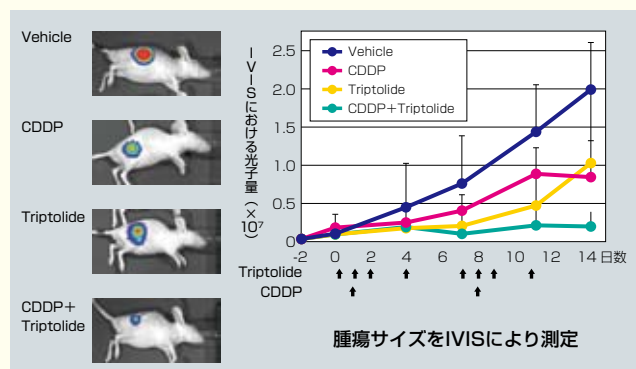
種々のTCC細胞株の培養系において、triptolideをCDDPと併用で負荷し、CDDP感受性に対するtriptolideの修飾効果について検討した。TCC細胞株のアポトーシスはCDDP負荷後24時間のMTT assayおよびヘキスト33258による核染色により評価。アポトーシスに至る細胞内経路についてはRT-PCR、Western blot法にて解析した。また、*in vivo* imaging system (IVIS) を用いて、マウス皮下腫瘍モデルにてtriptolide+CDDP併用の有効性を検証した。

p53野生型TCC株ではtriptolideにてCDDP感受性が増強され、アポトーシスの亢進が認められたが、p53変異型TCC株では、そのような効果は認められなかった。p53野生型膀胱癌細胞株RT112においては、triptolide併用にてp53蛋白量には変化を認めなかったが、p53転写活性が低下し、下流分子であるp21の蛋白レベルでの減少を認め、同時にJNK-Bax経路でのアポトーシスが誘導されていた。Triptolideによるp53転写活性の低下は、triptolideが癌特異的にGSK3 β とp53の相互作用を修飾することで惹起することが判明した。マウス皮下腫瘍モデルにおいても、triptolideは目立った副作用なくCDDPの抗腫瘍効果を増強するこ

とが示された(図)。

TCCにおいてtriptolide併用によるp21標的治療は、化学療法の効果を増強する新たな治療法として有望であると考えられる。

図 マウス皮下腫瘍モデルにおける triptolide と CDDP 併用による抗腫瘍効果の増強 (p53 野生型膀胱癌細胞株 RT112 での検討)



Oncogene in press