

島根大学プロジェクト研究推進機構 『萌芽研究部門』		平成 20 年度	年度報告書	提出日 平成 21 年 2 月 2 日
プロジェクト名	島根県に多い膵臓癌の撲滅をめざして			
プロジェクトリーダー	本間 良夫	所属	医学部生命科学講座 (腫瘍生物学)	
		電子メール	biohonma@med.shimane-u.ac.jp	
<b>プロジェクトの概要</b> (プロジェクトの最終年度における到達目標を簡潔に記入してください。)				
<p>島根県内における最近の膵臓癌に関する詳細な疫学的調査を行う。島根県に多い膵臓癌の特徴を、臨床病理学的立場からも明らかにする。また細胞レベルでも諸種薬剤の効果を検討し、新しい治療法の開発の糸口を探る。</p> <p>この2年間の研究成果を基に、膵臓癌の予防・診断・治療のすべての範囲に研究を拡げ、包括的に膵臓癌の撲滅に向けて医学部・附属病院だけでなく他学部の研究室や学外の研究者を含めた研究プロジェクトに発展させて本研究を推進していく。</p>				
<b>プロジェクトのメンバー及び役割</b>				
氏名	所属(職)	本年度の役割分担		
本間 良夫	医学部生命科学講座 (腫瘍生物学) 教授	研究プロジェクトの全般と統括		
藤田 委由	環境保健医学講座 (公衆衛生学) 教授	県内および全国的におよぶ膵臓癌の疫学的解析		
田邊 剛	環境保健医学講座 (公衆衛生学) 准教授	県内および全国的におよぶ膵臓癌の疫学的解析		
森山 一郎	附属病院 腫瘍センター 助教	院内患者の膵臓癌についての臨床病理学的解析		
秋元 美穂	医学部生命科学講座 (腫瘍生物学) 助教	膵臓癌細胞の特性の解明		
山口 奈津	プロジェクト推進機構 研究員	県内および全国的におよぶ膵臓癌の疫学的解析		
<b>本年度の研究計画と目標</b> (本年度当初の計画書に書かれた内容に沿って、計画と達成目標を箇条書きにしてください。)				
<ol style="list-style-type: none"> <li>最新の島根県内の膵臓癌の罹患率・死亡率のデータを集め、疫学的解析を開始する。</li> <li>過去10年間に附属病院に来院した患者の臨床病理学的データを整理し、解析する。</li> <li>膵臓癌細胞の培養を行い、ほかの腫瘍細胞との比較から、新しい治療戦略のための分子標的を探す。</li> </ol>				
<b>計画の達成状況と自己評価</b> (前項で記載された計画の達成状況を項目毎に記載してください。また、年度目標に対する達成状況を項目毎に以下の基準に従って自己評価してください。A: 目標以上に成果をあげた, B: ほぼ目標通りの達成度で予定した成果をあげている, C: 計画より遅れ気味であるが年度末には目標達成が可能である, D: 年度末までに目標達成は不可能である。Dの場合はその原因についても記載してください。2~3月に行う計画のため未執行の場合には評価は空欄にしてください。)				

1. 最新の島根県内の膵臓癌の罹患率・死亡率のデータを集め、疫学的解析を開始する。 自己評価 B

県内の死亡率のデータを集め解析を開始し、成果が出つつある。 計画通りに進捗している。

2. 過去10年間に来院した患者の臨床病理学的データを整理し、解析する。 自己評価 B

膨大な過去の臨床データ、資料を整理するだけでも大変であるが、インフォームドコンセントを行い研究に使用可能なものを選び出す作業に予想以上の時間がかかったが、整理が終わり結果をまとめた。

2. 膵臓癌細胞の培養を行い、ほかの腫瘍細胞との比較から、新しい治療戦略のための分子標的を  
探す。 自己評価 A

膵臓癌治療の大きな問題点は治療に抵抗性であることで、この克服が最大の課題である。その大きな原因の一つは、癌組織の環境が低酸素下にあることである。低酸素下にある細胞は、抗癌剤が到達し難いし、抗癌剤にも耐性になっている。我々が現在開発している新規抗がん剤候補薬物が低酸素下で著しく効果的に作用することを見出した。今までにこのような薬物は知られていないので画期的なことである。予想より早く有望候補を見出せたので、自己評価をAとした。

**公表論文，学会発表など**（別途添付していただく個人調書の中から年度末までに発行される学術雑誌等（紀要も含む）に掲載が確定しているものも含め、代表的なものを10件程度選んでください。発明等に関しては差し支えない範囲で記載してください）

1. Yanagie H, Tanabe T, Sumimoto H, et al. Tumor growth suppression by adenovirus-mediated introduction of a cell growth suppression gene *nob* in a pancreatic cancer model. Biomed. Pharmacother., in press.
2. Horie, A., Akimoto, M., Tsumura, H., Makishima, M., Taketani, T., Yamaguchi, S., Honma, Y. Induction of differentiation of myeloid leukemia cells in primary culture in response to lithocholic acid acetate, a bile derivative, and cooperative effects with another differentiation inducer, cotylenin A. Leuk Res 32:1112-1123, 2008.
3. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, Nakada K, Honma Y, Hayashi J-I. ROS-generating Mitochondrial DNA Mutations Can Regulate Tumor Cell Metastasis. Science 320: 661-664, 2008.
4. Kasukabe T, Okabe-Kado J, Honma Y. Cotylenin A, a new differentiation inducer, and rapamycin cooperatively inhibit growth of cancer cells through induction of cyclin G2. Cancer Science 99: 1693-1698, 2008.
5. Tsumura H, Akimoto M, Kiyota H, Ishii Y, Ishikura H, Honma Y. Gene expression profiles in differentiating leukemia cells induced by methyl jasmonate are similar to those of cytokinins and methyl jasmonate analogs induce the differentiation of human leukemia cells in primary culture. Leukemia, in press.
6. 山口奈津, 田邊剛, 大城等, 中林愛恵, 天野宏紀, 各務竹康, 本間良夫, 藤田委由. 島根県における膵がん標準化死亡比(SMR)の年次推移と地域特異性, 第19回日本疫学会総会(2009.1.24-25,金沢)
7. Honma Y, Akimoto M, Sassa T, Kato N. Fusicoccin derivative (ISIR-005) suppression anchorage-independent growth of cancer cells through anoikis activation. 20<sup>th</sup> EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (Geneva, Switzerland, 2008.10.21-24)

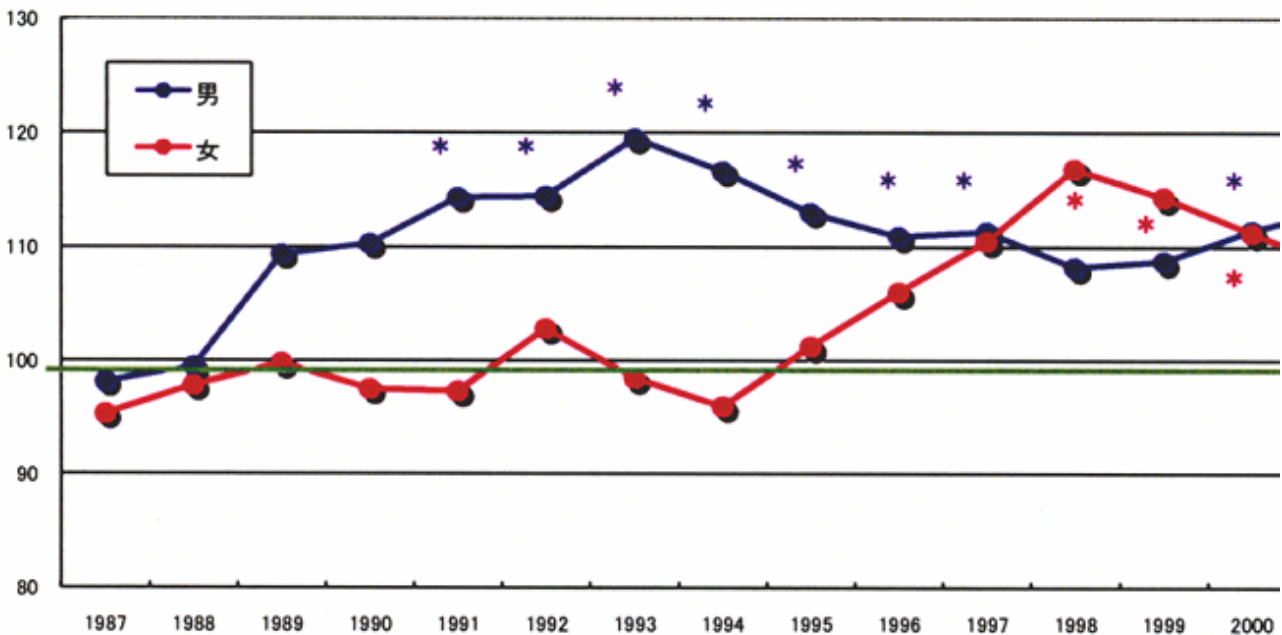
**外部資金の獲得状況，その他，特筆すべき成果**（シンポジウムの開催，産学連携・地域連携に関する各種見本市，展示会への出展なども含む）

**本年度の主要な研究成果** (図, 表, ポンチ絵などを多用して, 2ページ以内にわかりやすくまとめてください)

**1. 島根県膵がんの標準化死亡比(SMR)の年次推移、性差、地域差の解析**

SMRは、20年間(1987-2006)を5年間ごとの4期間、22年間(1985-2006)を11年ごとの2期間に分けて計算し、SMRの有意差の検定はBayr's approximationを利用した。島根県全体の膵がんのSMRは、1987-2006年の20年間において男では全国(平均値=100)に比して一貫して高値で推移し、特に1992-1996年に116.7、2002-2006年に111.2であり有意に高かった。女では1987-1991年、1992-1996年において全国に比して低い傾向にあったが、1997-2001年では増加し114.3と有意に高かった。また県内21市町村別の膵がんSMRを解析した結果、SMRが120以上かつ全国に比して有意に高かったのは、1985-1995年の11年間に於いて男で3市町村(松江市、安来市、出雲市)、女で0市町村であった。その後の1996-2006年の11年間に於いては、男で3市町村(安来市、飯南町、江津市)、女では2市町村(松江市、海士町)であった。以上の結果から、島根県における膵がんSMRは、男では少なくとも20年前から全国でも有意に高かった。また、市町村別の膵がんSMRは、男では安来市において高く、近年では江津市、飯南町でも増加しており、女では松江市、海士町で増加していた。今後、これらの地域で、なぜ膵がんが多いのかを明らかにするために、食生活や生活習慣、家族歴、環境など、様々な要因について調査する必要がある。

島根県膵がん標準化死亡比(SMR)の年次推移(全国基準=100)  
複数年法(5年)



**2. 附属病院に来院した患者の臨床病理学的解析**

当院で病理学的に確定診断がなされた膵癌について日本膵臓学会によって行われている全国膵癌登録と比較検討を行った。組織型、通常型膵癌の年齢、通常型膵癌の病期、通常型膵癌の生存率の四項目に関して検討を行った。検討期間は全国膵癌登録報告に準じ、1991-2000年、2001-2004年の14年間とした。

組織型についての検討。膵臓癌は多彩な組織型を有するがその中でも予後不良とされる通常型膵癌を中心として解析を行った。通常型膵癌の組織型には管状腺癌、粘液癌、乳頭腺癌、腺扁平上皮癌、退形成性膵管癌、未分化癌があげられる。全国膵癌登録と比較し当院では予後不良とされる通常型膵癌の割合が1991-2000年でも2001-2004年でも高かった(図1)。

通常型膵癌の年齢についての検討。全国膵癌登録の年齢構成は1991-2000年から2001-2004年にかけて大きな変化は見られなかった。それに比較して当院では60歳以上の割合が全国膵癌登録と比較して10%程度高く、2001-2004年では60歳以上の割合に大きな変化は見られないが、70歳以上が50%以上と増加していた。平均年齢も当院が全国平均に比較して男女共に約2.5歳高かった(図2)。

### 本年度の主要な研究成果 (続き)

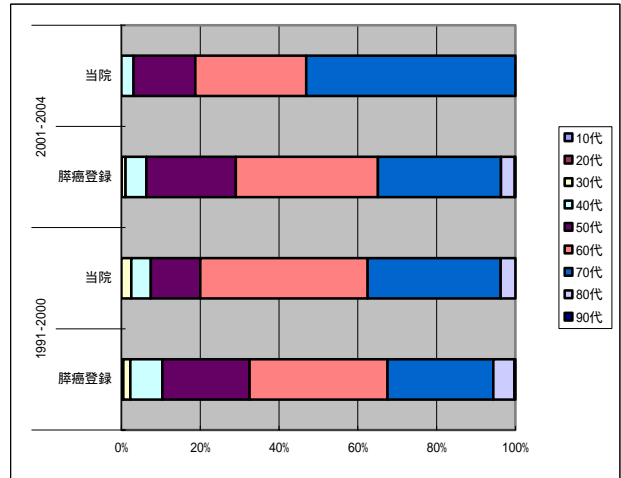
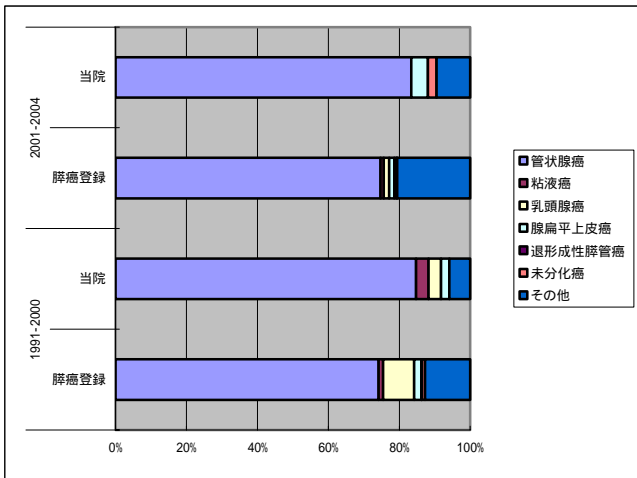
通常型膵癌の病期についての検討。1991-2000年、2001-2004年ともに全国膵癌登録では病期 期が80%程度(うち病期 b 期のみは60%程度)であったが、当院では病期 期は65%程度(うち病期 b のみは50%程度)であった。組織診断のついた通常型膵癌に関しては全国膵癌登録に比較して当院は病期が早期の傾向にあった。

通常型膵癌の生存率の検討。MST(median survival time)、1年生存率、2年生存率について検討した。全国膵癌登録の生存率では1991-2000年は10.0ヶ月、40.2%、22.6%、2001-2004年は12.9ヶ月、49.8%、26.2%であった。当院の生存率では1991-2000年は8.3ヶ月、28.2%、16.7%、2001-2004年は10.5ヶ月、41.9%、19.3%であった。通常型膵癌に関しては全国膵癌登録に比較して、MST、1年生存率、2年生存率ともに低値の傾向にあった。また、外科切除例の病期ごとの生存率、外科非切除例の生存率ともに同様の傾向であった。

以上の検討から当院で病理学的に確定診断がなされた膵癌の特徴は、予後不良とされる通常型膵癌の比率が全国と比較して高い傾向が明らかとなった。またその通常型膵癌は全国と比較して高齢患者に多く認められ、このことが全国の治療成績と比較して当院での治療成績が振るわない結果となったことが推察される。

図 1

図 2



### 3. 膵臓癌に対する新しい治療戦略の開発

膵臓癌の細胞は、低酸素・飢餓状態でも生きていけるような特殊な細胞に変化している。このような環境下でしぶとく生存している膵臓癌細胞は通常の抗がん剤にも効き難いので、新しい治療法が開発が求められている。通常の酸素濃度の状態より低酸素下で効果的に作用する薬剤が開発できれば、低酸素下にある癌細胞に選択的に作用し、通常の酸素濃度状態にある正常細胞にはほとんど影響を及ぼさないという優位性が期待できる。現在までにそのような抗がん剤は見つかっていなかったが、現在われわれが開発中の化合物は、この条件を満たす有望な薬剤であることを明らかにした。現在特許申請の手続きを進めている。

#### 低酸素下における細胞増殖抑制効果

