

島根大学プロジェクト研究推進機構 『萌芽研究部門』	平成21年度	年度報告書	提出日 平成22年2月12日
------------------------------	--------	-------	-------------------

① プロジェクト名	島根県に多い膵臓癌の撲滅をめざして		
-----------	-------------------	--	--

② 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

③ プロジェクトの概要 (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。)

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。

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挙げ、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。

④ プロジェクトのメンバー及び役割

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

⑤ (1) 本年度の研究計画目標の達成状況及び自己評価

(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。また、その達成目標の項目ごとにその達成状況を記入し、以下の基準に従って自己評価して下さい。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。自己評価がB以外の場合には、その理由についても記載して下さい。2～3月に行う計画のため未執行の場合には評価を空欄にして下さい。)

計画と達成目標	達成状況と自己評価
膵がん発症に影響する要因を明らかにするため、市町村別膵がん SMR と各要因との関連について検討する。	(i) 島根、鳥取、広島3県の二次医療圏別膵臓癌 SMR を解析し、松江と雲南で SMR が最も高く、周辺で徐々に低下することを明らかにした。 (ii) 女性の膵臓癌と乳癌との相関を認めた。 (iii) 島根県では高齢者の膵がん患者が特徴的に多かった。 (iv) 糖尿病及び悪性腫瘍の合併率は全国と差が無かった。 (v) 喫煙率と飲酒率は、全国平均よりもむしろ低かった。 これらの研究成果を論文投稿中である。 (自己評価) B

<p>過去 10 年間の院内の病理学的に膵臓癌と診断された患者の特徴を明らかにする。また、膵臓癌患者の術前検査の中で有効であったものを明らかにし、早期発見に寄与する検査法の確立を目指す。</p>	<p>過去 4 年間(2001-2004 年)の院内の通常型膵癌患者は全国膵癌登録と比較して膵酵素であるエラスターゼ陽性率が高く、腫瘍マーカーでは CEA、Span-1、DUPAN-2 の陽性率が高い傾向にあった。また、治療前診断では診断に必要な内視鏡検査施行率、細胞診陽性率ともに高い傾向にあった。このことから、膵酵素や腫瘍マーカーによるスクリーニングで膵癌の早期発見が全国より効率的に行える可能性があることが推察された。また、治療前に診断を確定することでより適切な治療が提供できている可能性が考えられた。この研究成果については 2010 年 4 月の日本消化器病学会総会で報告予定である。</p> <p>(自己評価) B</p>
<p>低酸素下で効果的な薬剤の作用機序を解明するとともに、実験モデルにおいて治療効果を示す。</p>	<p>開発中の新規抗がん剤が膵臓癌細胞を移植したヌードマウスに対し顕著な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。特に、すでに腫瘍が大きくなった後でも有効であった事は特筆できる。作用機構の解析では、低酸素応答因子である HIF-1 との関係を詳細に調べたが、関連性は見出せなかったため、他の要因の関与が示唆された。</p> <p>(自己評価) B</p>
<p>現在行なわれている治療法の改善を試み、より効果的な化学療法の確立を目指す。</p>	<p>従来の治療法の改善を目的に、膵臓癌の治療に今すぐにも使用可能な薬剤を探索した。その結果、膵臓癌に効果的な薬剤を見出した。天然トリテルペノイドを含む misatol がある種の膵臓癌細胞株に特異的に増殖抑制効果があること、また膵臓癌の治療薬として第一に選択される gemcitabine との併用で相乗効果を示した。また misatol を服用した膵臓がん患者が予想以上の延命効果を示した。</p> <p>(自己評価) A</p>
<p>(2)プロジェクト全体の自己評価(プロジェクト全体としての達成目標から、今年度の研究成果がこれまでの経過・成果にもとづいてどの段階にあるのかを明示して下さい。また、各グループ間での連携状況についても記入してください。)</p>	
<p>● プロジェクト全体評価(自己評価) プロジェクト全体としての達成目標に対する今年度の研究成果の達成状況について</p> <p>(自己評価) B+</p> <p>島根県内のだけでなく近隣地域も含め検討し、松江・雲南地域において膵臓癌死亡者数が有意に多く、その周辺地域がやや多いことを明らかにしたことにより、今後の研究対象地域が明確になった。その原因解明には今後の詳細な検討が必要になるが、その可能性をかなり絞る事(糖尿病・喫煙・飲酒以外)が出来たので今後の展望が明確になった。当初の予定である、「島根県における膵臓癌の疫学的特徴」を十分に示す事が出来たと判断している。</p> <p>県内の膵臓癌患者の臨床病理学的特徴を本学の附属病院に入院された患者のデータから解析を行なった。これも予定通り終了した。その結果、予後の悪い通常型が多い・高齢者が多い・Span-1 などの腫瘍マーカーの陽性率が高いなどの特徴が明らかになり、今後の診断・治療の方向性に貴重な情報を示した。当初の予定通り、当院に入院された患者の膵臓癌の臨床病理学的特徴を全国との比較から明らかに出来た。</p> <p>難治癌の代表である膵臓癌に対しては、新たな治療戦略を立てる必要がある。低酸素条件下でも有効に作用する薬剤の開発を目指し、新たな候補化合物を見出したが、実際にヒト膵臓癌細胞移植マウスにおいて抗腫瘍効果があることを示した。さらに今すぐにも使用可能な治療戦略にも取組み、有望な治療法も見出した。治療戦略の開発研究は予想以上に進展したと判断している。</p> <p>当初の予定の目標は十分達成できたし、部分的にはそれ以上の成果を得たと版出している。 以上を総合して、B のなかでも上位に位置すると判断した</p>	

● 各グループ間の連携状況

学会発表の前などに不定期的に会合を開くとともに、1月26日には各グループだけでなく、医学部・附属病院の全員に呼びかけ、このプロジェクトについての討論会を開催した。

⑥ 公表論文、学会発表など(当該研究に関連した本年度の公表論文、学会発表、特許申請の件数を一覧表に記入して下さい。発明等に関しては、差し支えない範囲で記載して下さい。)

論文掲載 (総件数)	10
学会発表 (総件数)	31
特許出願 (総件数)	1

【内訳】

● 論文

1. Tsumura H et al. 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* 23: 753-760, 2009.
2. Okabe-Kado J et al. Extracellular NM23-H1 protein inhibits the survival of primary cultured normal human peripheral blood mononuclear cells and activates the cytokine production. *Int J Hematol* 90: 143-152, 2009.
3. Okabe-Kado J et al. Extracellular NM23 protein promotes the growth and survival of primary cultured human acute myelogenous leukemia cells. *Cancer Sci* 100: 1885-1894, 2009.
4. Otani A et al. Is Autofluorescence Imaging Endoscopy Useful for Determining the Depth of Invasion in Gastric Cancer? *Digestion*. 2010 81(2): 96-103.
5. Oshima N et al. A20 is an early responding negative regulator of Toll-like receptor 5 signalling in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2010: 159(2)185-198.
6. Aziz MM et al. MFG-E8 attenuates intestinal inflammation in murine experimental colitis by modulating osteopontin-dependent alphavbeta3 integrin signaling. *J Immunol*. 2009 182(11): 7222-7232.
7. 古田賢司ら。消化器症状を有する患者に対する QOL 問診表「出雲スケール」の症状に変化に対する反応性の検討。THERAPEUTIC RESEARCH 30 巻 10 号 1651-1658。
8. 古田賢司ら。消化器症状を有する患者の QOL 評価のための問診表「出雲スケール」の作成とその検討。日本消化器病学会雑誌 第 106 巻 第 10 号 66-75。
9. 今岡大ら。悪性リンパ腫の経過中に発見された Mixed acinar-endocrine carcinoma の 1 例。島根医学 29 巻 3 号 171-。
10. Yanagie H et al. Tumor growth suppression by adenovirus-mediated introduction of a cell-growth-suppressing gene to in a pancreatic cancer model. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2009, 63 :275-286.

●学会発表(代表的なものを数件記入して下さい)

1. Honma Y, Akimoto M, Takenaga K, Sassa T, Kato N. Augmenting sensitivity of cancer cells to novel antitumor fusicoccin derivative (ISIR-042) by hypoxia. AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2009.11.15-19, Boston, USA)
2. 森山一郎、本間良夫、井上政弥、藤田委由、田邊剛、秋元美穂、田中恒夫、仁尾義則、石倉浩人。当院で病理学的に確定診断がなされた膵癌についての検討—全国膵癌登録との比較—。第 40 回日本膵臓学会大会(2009.7.30-31,東京)
3. Yamaguchi N, Tanabe T, Oshiro H, Nakabayashi N, Amano H, Kakamu T, Fujita Y. Correlations between SMRs of Pancreatic Cancer and 18 Other Cancers in Shimane Prefecture and Japan. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association (2010.1.9-10, Koshigaya, Saitama, JAPAN)

●特許出願

出願番号 特願 2009-025853
名称 12-デオキシフシコクシン糖鎖改変誘導体およびその用途
(国際出願 PCT/JP2010/051537 国際出願日 平成 22 年 2 月 3 日)

⑦外部資金獲得状況 (当該プロジェクトに関連した外部資金について一覧の各項目に総件数, 金額を記入して下さい。)

■外部資金獲得状況一覧

		件数	金額(千円)
(1) 科研費 (配分額は間接経費を含む)		0	配分額
(2) 科研費以外の外部資金	受託研究	2	26,970.5
	共同研究	0	0
	寄附金・助成金	0	0
	合計	2	26,970.5

【一覧内訳】

(1) 科研費 (科目ごとに, テーマ, 研究者, 金額をそれぞれ列挙してください。)

(2) その他外部資金 (一覧の項目別に, テーマ, 研究者, 金額を列挙してください。)

受託研究 「新規分化誘導型抗がん剤の活性・毒性評価に関する研究」
(独立行政法人医薬基盤研究所) (研究者 本間良夫) 24,000 千円

受託研究 「健康なまちづくりための分析調査」(浜田市) (研究者 藤田委由) 2,970.5 千円

⑧その他特筆すべき成果 (受賞, 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, 展示会への出展等も含む)

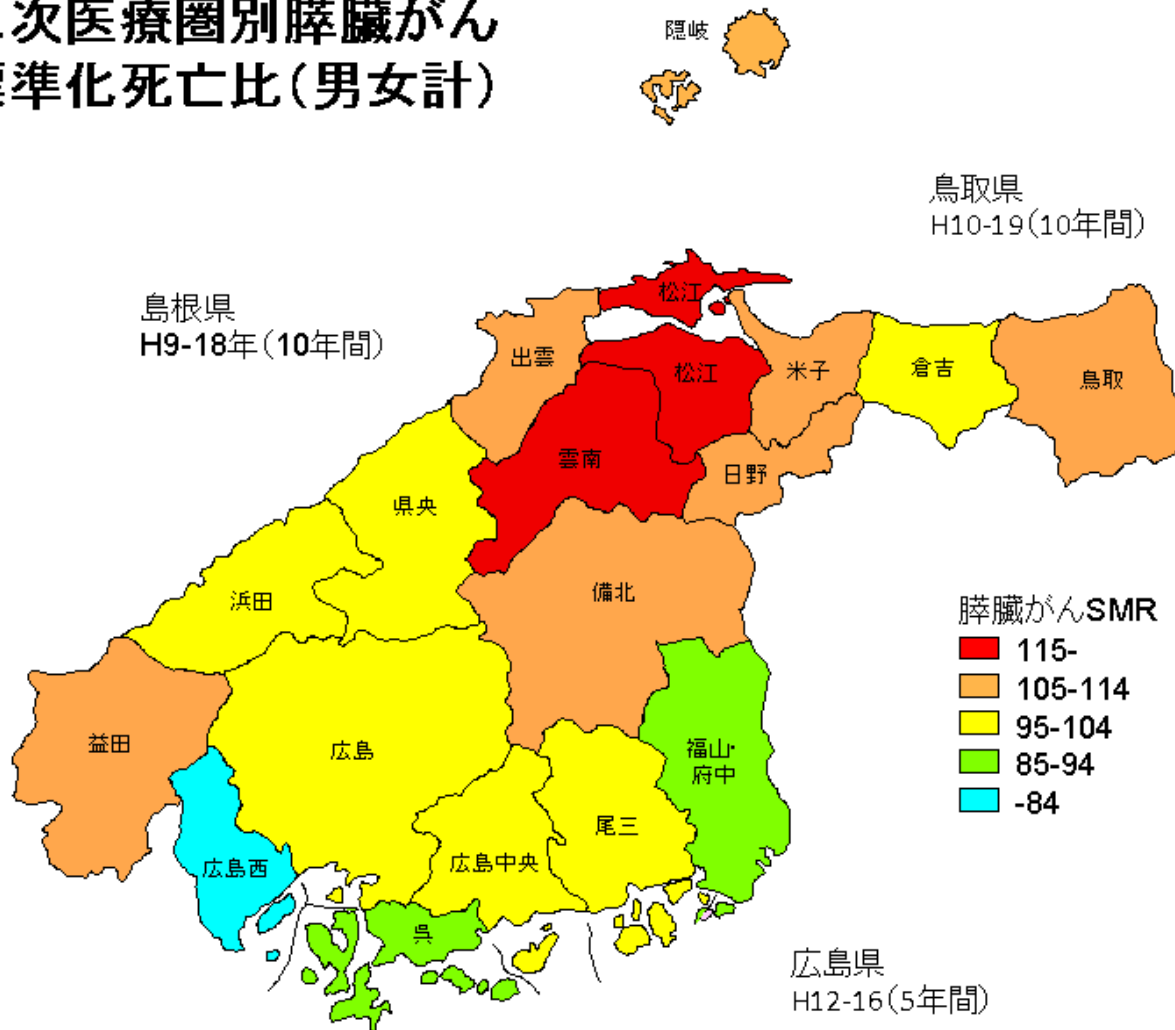
がんに関する市民公開講座を開催し, その中で本研究プロジェクトの成果を住民に報告した。
(21 年 9 月 12 日, 出雲市ビックハート)

⑨ 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. 島根県内の膵臓癌における標準化死亡比 (SMR) の地域差の解析

昨年度の報告で, 県内の膵臓癌死亡者数は地域的偏りが有ることを示したが, それらの地域は他県と接している地域だったので, 本年度はより正確に評価するため近隣の地域をも含め解析した。その結果, 高い地域は松江・雲南という島根県内の圏域で, 周辺にいくに従い低下する傾向を示した。この結果から, 重点研究対象地域が明らかになった。

二次医療圏別膵臓がん 標準化死亡比(男女計)



2. 来院患者の膵臓癌に対する臨床病理学的解析

当院では全国と比較して通常型膵癌の初発症状が症状なし、黄疸、全身倦怠感が高い傾向に、腹痛・背部痛が低い傾向にあった。血清膵酵素の Elastase の陽性率と膵外分泌機能をあらわす PFD の低下率が高い傾向にあった。腫瘍マーカーの陽性率は CEA、Span-1、DUPAN-2 で高い傾向にあった。以上の検討から当院での膵癌は全国と比較して、病期の進行した患者の割合が少ないが、それでも65%程度ある。無症状の症例が多いが、腫瘍マーカーや Elastase の陽性率が高かったことから、これらを重視した診断法が効果的である可能性を示した。

3. 膵臓癌に対する新しい治療戦略の開発

まったく新しいメカニズムによる新規抗がん剤の開発と今すぐに使用可能な治療法の改善策との2つの方向から研究を進めた。

低酸素の条件下で選択的に作用する新規抗癌剤 (ISIR-042) の作用機序を検討した。低酸素で誘導されるストレス応答因子である Hypoxia-inducing factor (HIF) の誘導や、そのシグナル伝達系を解析したところ、HIF への直接的な効果ではないことが判明した。また解糖系への効果でもなかった。ISIR-042 の抗腫瘍効果を動物実験系で明らかにした。ヒト膵臓癌細胞株 (MiaPaCa2) をヌードマウスに移植し、ISIR-042 をインターフェロンと併用して著しい腫瘍の退縮を認めた。この際ほとんど目立った副作用は認められなかった。

従来の治療法の改善を目的に、膵臓癌の治療に今すぐにも使用可能な薬剤を探索した。その結果、膵臓癌に効果的な薬剤を見出した。青梅エキスから抽出された天然トリテルペノイドを含む misatol がある種の膵臓癌細胞株に特異的に増殖抑制効果があること、また膵臓癌の治療薬として第一に選択される gemcitabine との併用で相乗効果を示した。また misatol を服用した膵臓がん患者が予想以上の延命効果を示した。

⑩本研究を更に発展させた重点研究への構想

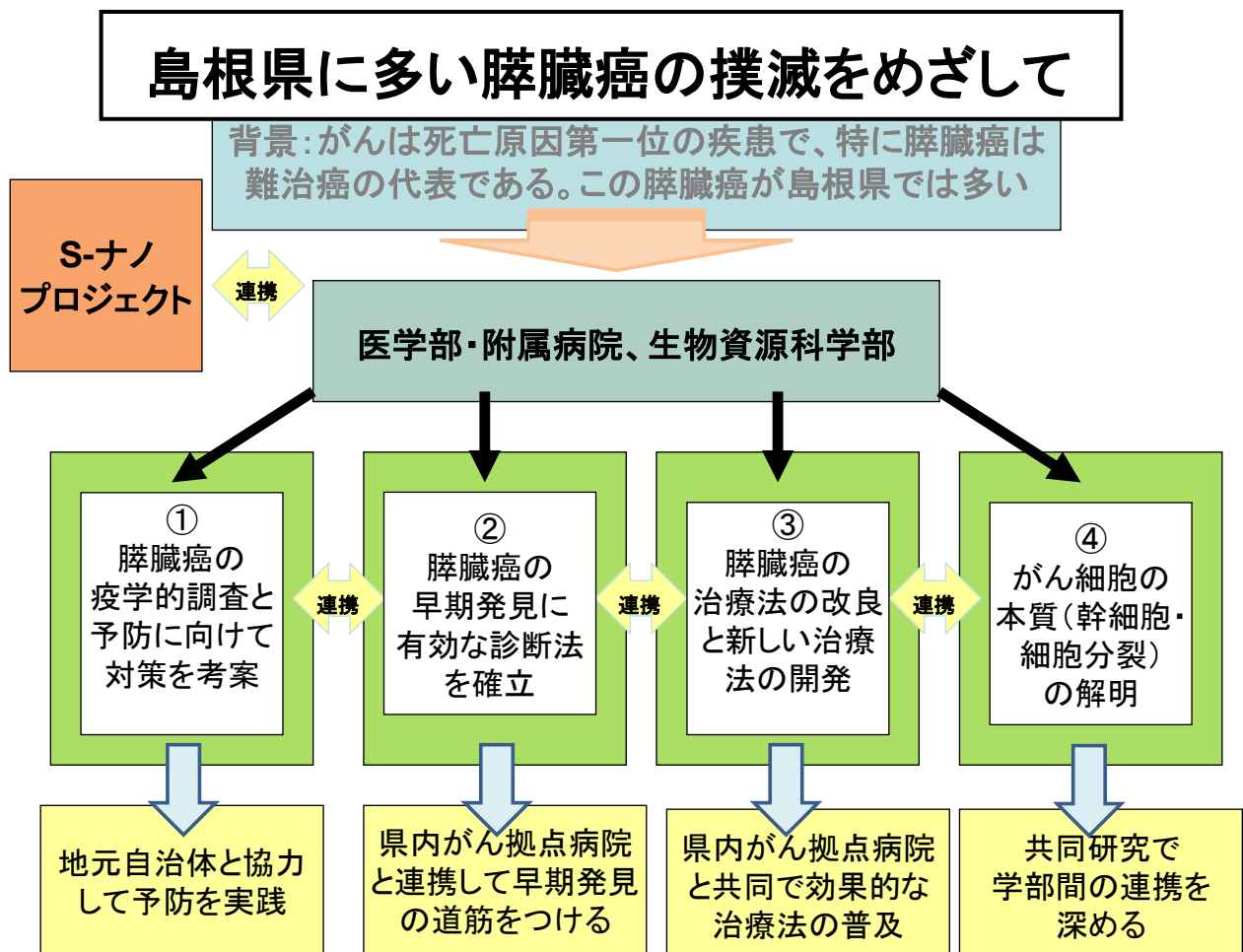
(テーマと本学の次期中期目標・計画(策定中)との関係、テーマの学術的・社会的位置づけ、外部資金の獲得見込みなど、図、表、ポンチ絵などを多用して、2ページ以内にわかりやすくまとめてください。)

この2年間で、県内の膵臓癌の疫学的解析、臨床病理学的観点からの解析で島根県における膵臓癌の概要を明らかに出来た。今後は今までの研究成果をさらに発展させて、以下の図に示すように、社会に還元できる形にまでに研究を進めたい。またこの研究プロジェクトを通じて医学部・附属病院と生物資源科学部との研究連携を深めたい。大規模な重点研究というより、研究課題を絞り込んだ到達目標が明らかなコンパクトな研究体制を考えている。

中期目標 10：地域の知の拠点としての役割を果たすと同時に、地域課題および本学の研究蓄積に立脚した特色ある国際的水準の研究を重点的に推進し、その研究成果を積極的に社会に還元する。

附属病院の中期目標 2：島根県の医療の中核として臨床研究を推進するとともに、より安全、安心かつ質の高い医療提供体制を構築する。

以上の次期中期目標に沿う研究プロジェクトである。



このプロジェクト終了時に期待できること(到達目標)

重点研究部門に移行してその3年間の成果に基づいて、①予防策を作り上げ地元自治体と協力して、予防教育とともに予防策を実践する体制を作り上げる、②膵臓癌の早期発見に有効な診断法を確立し、がん拠点病院と連携して附属病院だけでなく県内の主な医療機関にその方法を浸透させ、県全体の発見率の向上を目指す、③効果的な治療法を附属病院だけでなく県内の主な医療機関においても実践できるように情報を伝える、④このプロジェクトを通じて生物資源科学部と医学部との連携を深め、あらたな研究協力関係を築く。