

## 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野 共同研究セミナー 2016

日 時: 2016年7月9日(土) 14時～18時

会 場: ホテル日航金沢 3階 孔雀の間

参加費: なし

プログラム

14時～ 受付開始

15時～18時00分 共同研究セミナー

司会: 島崎猛夫(金沢医科大学総合医学研究所)

15:00～ 源 利成(金沢大学がん進展制御研究所): 研究の概要と共同研究の紹介

15:10～ 下崎真吾(金沢大学整形外科学): 骨肉腫の診療と研究

15:35～ 古田拓也(久留米大学病理学): 膠芽腫の臨床と研究

16:00～ 宮下知治(金沢大学消化器・腫瘍・再生外科): 逆流性食道炎から食道発がんへの機序とその抑制

16:30～ 休憩

司会: 松下一之(千葉大学分子病態解析学)

16:40～ 松田陽子(東京都健康長寿医療センター病理診断科): 膵臓の老化と発がん

17:20～ 竹田 扇(山梨大学解剖学): 新しいがん診断学への試み: 質量分析と機械学習を軸に

主催, 問合せ先:



責任者: 源 利成

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野  
金沢大学附属病院がんセンター(併任)

〒920-0934 金沢市宝町 13-1

電話: 076-265-2798(浅香)

ファクス: 076-234-4529

電子メール: [mayamaya@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:mayamaya@adm.kanazawa-u.ac.jp)

## 骨肉腫の診療と研究

公立南砺中央病院整形外科、金沢大学整形外科学

しもぎきしんご  
下崎真吾

骨肉腫は、腫瘍細胞が骨あるいは類骨を形成する非造血細胞性悪性骨形成腫瘍である。発生頻度は 4-5/100 万人程度で、10-20 歳台に好発する。発生部位のほとんどは四肢長管骨の骨幹端部で、約半数は膝関節周囲に発生する。画像診断は、X 線で特徴的な骨膜反応を呈することが多く、MRI や CT、骨シンチなどの各種核医学検査も診断の一助となる。骨肉腫の標準的な治療方法は術前化学療法、手術、術後化学療法である。化学療法は、メソトレキサート(MTX)、シスプラチン(CDDP)、ドキソルビシン(DOX)、イフォマイド(IFO)などが用いられる。腫瘍は関節近傍に発生することがほとんどであり、手術は人工関節を用いることが多い。また、化学療法の効果があり、罹患骨がしっかりと残存している症例では、生物学的再建材料として液体窒素処理骨、パスツール処理骨、放射線処理骨などを用いる方法も行われている。5 年生存率は初診時に転移のない症例で 60-70%だが、転移のある症例では 15-30%程度である。

整形外科分野での分子標的治療薬は、2012 年にチロシンキナーゼ阻害薬であるパゾパニブ(ヴォトリエント®)が軟部肉腫に適応となったのが記憶に新しいが、骨肉腫に対する分子標的治療薬は未だ確立されていない。そこで我々は、骨肉腫に対する分子標的治療薬として GSK3 $\beta$  阻害薬を用いて研究することとした。また、GSK3 $\beta$  は骨粗鬆症領域でも注目されており、骨新生効果も期待できるため、溶骨性変化を呈した罹患骨のリモデリングを促し生物学的再建術を行いやすくする可能性もあると考えた。

本発表では、*in vitro*、*in vivo* の結果を提示し、骨肉腫に対する GSK3 $\beta$  阻害薬の抗腫瘍効果と、その作用メカニズムについて紹介する。

## 下崎 真吾(しもざき しんご)

### 学歴・職歴:

- 2007年 金沢医科大学医学部卒業
- 2007年 金沢大学臨床研修センター
- 2009年 金沢大学整形外科入局  
市立砺波総合病院整形外科
- 2010年 金沢大学大学院入学  
珠洲市総合病院整形外科
- 2011年 金沢大学整形腫瘍班
- 2014年 藤井脳神経外科病院整形外科 医長  
名古屋市立大学整形外科 臨床研究医
- 2015年 公立南砺中央病院整形外科 医長



### 学会:

- 日本整形外科学会
- 日本肩関節学会
- 中部日本整形外科災害外科学会
- 日本癌学会

### 研究助成:

- 2013年 公益財団法人がんの子どもを守る会治療研究助成

### 受賞歴:

- 2013年 第40回日本低温医学会会長賞

## 膠芽腫の臨床と研究

久留米大学病理学、金沢大学脳神経外科学

ふるたたくや  
古田拓也

膠芽腫 (glioblastoma; GBM) は原発性脳腫瘍の中でも最も悪性度が高く、人類が未だ克服するに至っていない腫瘍のひとつである。高次機能を有する隣接正常脳への腫瘍細胞浸潤が全摘出を不可能とし、放射線・化学療法への高い抵抗性のため再発が必至で、生存期間が 2 年を超えることはほとんどない。現在までに膠芽腫の根治性を高めるためにさまざまな取り組みがなされている。

手術においては、術中 MRI、覚醒下機能マッピング、5-aminolevulinic acid (5-ALA) による蛍光診断を組み合わせることで機能障害を最小限に抑えて最大限の腫瘍摘出が行われる。さらに腫瘍摘出腔への抗がん剤含有ウエハース貼付や 5-ALA などを用いた光線力学療法により摘出困難な部位に残存・浸潤するマイクロレベルの腫瘍細胞に対する局所治療の発展も目覚ましい。術後の放射線化学療法においては、経口アルキル化剤であるテモゾロミドを中心として、抗 VEGF モノクローナル抗体ベバシズマブの適応追加があり一定の効果を上げている。しかしながら、多くの分子標的薬剤をはじめとしてテモゾロミドを凌駕する化学療法は今のところ存在しない。併用することでテモゾロミドや放射線療法の効果を増幅する薬剤の開発・臨床試験が進行しておりその結果が待たれるところである。

一方で、新規薬剤の開発には膨大な数の候補化合物のスクリーニング、動物を用いた前臨床試験、ヒトを対象とする I から III 層の治験、承認審査を経るため 20 億円とも言われる莫大なコストと 10 年を超える期間を要する。臨床応用に至っても患者の金銭的負担や医療費の増大が問題となっている。本邦において、希少がんである膠芽腫に対してこのような経過で創薬を行うことは極めて困難と言わざるを得ない。我々が共同で進めてきた glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) を標的とする膠芽腫の治療法開発では、GSK3 $\beta$  を阻害する既存薬剤を膠芽腫治療に応用するため、安全性の確立と速やかな臨床応用が可能である。この既存薬転用 “drug repositioning” は他疾患においても新たな創薬手法のひとつとして注目されている。我々は、GSK3 $\beta$  を阻害する既存医薬品から脳腫瘍の対症療法に用いる抗ヒスタミン H2 受容体 (消化性潰瘍) 薬シメチジン (cimetidine)、気分障害治療薬リチウム (lithium) およびオランザピン (olanzapine)、抗てんかん薬バルプロ酸 (valproate) を見出し 4 剤併用 “CLOVA cocktail” の有効性を基礎実験、臨床試験により解析した。

本講演では、膠芽腫に対するユニークな治療法の発展、共同研究により明らかにしてきた GSK3 $\beta$  と膠芽腫の生物学的特性の関係、GSK3 $\beta$  阻害療法のメカニズムから既存薬転用 “drug repositioning” による膠芽腫に対する GSK3 $\beta$  標的療法の開発に至るトランスレーショナルリサーチについて紹介する。

## 古田 拓也 (ふるた たくや)



### 略歴:

2008年(H20年)3月 金沢大学医学部卒  
2008年(H20年)4月 金沢大学附属病院 研修医  
2011年(H23年)4月 金沢大学脳神経外科 医員  
2016年(H28年)4月 久留米大学医学部病理学講座 助教

### 所属学会:

日本脳神経外科学会(専門医)  
日本癌学会  
日本病理学会  
日本脳腫瘍学会  
日本脳腫瘍病理学会  
日本神経病理学会  
日本分子脳神経外科学会

### 研究内容:

- 1) 膠芽腫に対する既存薬転用 GSK3 $\beta$ 標的療法の開発
- 2) 悪性脳腫瘍のバイオマーカー探索
- 3) グリオーマ微小環境の可視化

### 受賞歴:

第28回北國がん基金

### 参考文献:

- 1) Chikano Y, Domoto T, Furuta T, Sabit H, Kitano-Tamura A, Pyko IV, Takino T, Sai Y, Hayashi Y, Sato H, Miyamoto K, Nakada M, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  sustains invasion of glioblastoma via the focal adhesion kinase, Rac1, and c-Jun N-terminal kinase-mediated pathway. *Mol Cancer Ther.* 14:564-74, 2015.
- 2) Pyko IV, Nakada M, Sabit H, Teng L, Furuyama N, Hayashi Y, Kawakami K, Minamoto T, Fedulau AS, Hamada J. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition sensitizes human glioblastoma cells to temozolomide by affecting O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation via c-Myc signaling. *Carcinogenesis.* 34:2206-17, 2013.
- 3) Miyashita K, Kawakami K, Nakada M, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 15:887-97, 2009.

## 逆流性食道炎から食道発がんへの機序とその抑制

金沢大学病院 消化器・腫瘍・再生外科学

みやしたともはる  
宮下知治

近年、欧米では逆流性食道炎患者の増加とともに Barrett 食道の罹患率が増加している。1980 年代以前は欧米でも食道がんは扁平上皮癌が主であったが、特に白人男性を中心に Barrett 食道に関連した Barrett 腺癌(食道腺癌)が著明に増加しており、死亡率の増加が懸念されている。本邦では Barrett 食道や Barrett 腺癌の頻度は未だ低率であるが、食生活の欧米化や *Helicobacter pylori* 感染者の減少とともに今後増加することが予想される。そのため Barrett 食道や Barrett 腺癌の治療を確立するうえでも、その発生過程を解明することは重要である。

これまで Barrett 食道の発生は、胃酸の逆流による食道重層扁平上皮の障害により円柱上皮が再生するとの説が有力であったが、近年では胃酸単独よりもむしろ、十二指腸液を含む胃酸の逆流がより強い障害を起こし、Barrett 食道や Barrett 腺癌の発生に重要であることが報告されるようになった。

当教室が開発したラット食道発がんモデルは発がん剤を投与せずに十二指腸液あるいは胃液との混合液を食道に逆流させる手術を行うと、約 40 週後に食道腺癌が発生する画期的なモデルである。また、このモデルで発生する腫瘍はヒトの食道腺癌と非常に類似した遺伝子変化が認められることも報告されている。

GSK3 $\beta$  の発現や活性の亢進が大腸がんの増殖に関与していることが注目されていることから、食道の扁平上皮癌よりはむしろ食道腺癌の発生過程に関与していることがおおいに予想される。

本発表では、ラット発がんモデルを用いた逆流性食道炎から Barrett 腺癌に至る機序とその抑制効果を最新の知見も交えて紹介する。

## 宮下 知治(みやした ともはる)



### 【学歴・職歴】

1993年3月:群馬大学医学部医学科 卒業  
1993年4月:金沢大学医学部附属病院第二外科 勤務  
1994年4月:金沢赤十字病院外科 勤務  
1996年4月:社会保険鳴和総合病院外科 勤務  
1997年4月:金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学  
1999年4月:富山県立中央病院外科 勤務  
2000年1月:金沢大学大学院医学系研究科修了(医学博士取得)  
2000年4月:金沢赤十字病院外科 勤務  
2001年10月:金沢大学医学部附属病院消化器乳腺外科(旧第二外科) 勤務  
2005年4月1日~2007年6月30日: Department of Surgery, Johns Hopkins University  
(USA, Baltimore) 留学 Research associate  
2007年7月:金沢赤十字病院外科 第三外科部長  
2010年4月:金沢大学附属病院集中治療部 助教  
2012年4月:金沢大学病院消化器乳腺移植再生外科  
2013年10月~現在:金沢大学病院消化器・腫瘍・再生外科 助教

### 【学会認定医等の資格】

日本外科学会 指導医・専門医  
日本消化器外科学会 指導医・専門医  
日本消化器病学会 学会評議員、北陸支部評議員、指導医・専門医  
日本内視鏡学会 指導医・専門医  
日本大腸肛門病学会 専門医  
日本消化管学会 胃腸科評議員、認定医  
日本がん治療認定機構 認定医・暫定指導医  
日本臨床外科学会 評議員  
日本消化器癌発生学会 評議員  
日本臨床腫瘍学会 暫定指導医  
日本内視鏡外科学会 技術認定(消化器・一般外科:腹腔鏡下補助下幽門側胃切除術)

### 【受賞】

1999年: Young Researcher Award by Gastric Cancer Congress  
2007年: Johns Hopkins University Surgery Pilot Program Award 2006  
2008年: Digestive Disease Week Poster of Distinction Award  
2011年: American College of Gastroenterology Presidential Poster Award Recipient  
2015年: Digestive Disease Week Poster of Distinction Award  
2016年: Digestive Disease Week Poster of Distinction Award

## 膵臓の老化と発がん

東京都健康長寿医療センター病理診断科

まつだ ようこ  
松田陽子

膵がんは日本の部位別がん死亡率において、男性で 5 位、女性で 4 位と上位にあり、男女ともに罹患率と死亡率が増え続けている。近年の医学の進歩にも拘わらず、膵がんの 5 年生存率は約 6%とわけて予後不良であり、早期診断、治療法の開発は急務である。加齢は膵がんの最大のリスクファクターであり、今後のさらなる高齢化社会においてますます膵がん症例が増加すると予測されている。

加齢に伴い各臓器に特異的な変化が生じ、膵臓では実質細胞の減少と脂肪細胞の蓄積、およびインスリンを分泌する内分泌細胞の減少や外分泌細胞である膵管上皮の腫瘍性変化が高率に生じる。このような膵臓の加齢性変化は、糖尿病や膵がんの発症の原因となるため、健康寿命に大きな影響を及ぼす。

膵がんの多くは前がん病変である膵上皮内腫瘍性病変 (**pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN**) を背景として発生し、浸潤性膵管癌へと進行する多段階発がん経路を辿る。これまでに我々は、加齢とともに **PanIN** の発生頻度が増加し、膵がんの発症に関与することを報告した。また、染色体末端の保護装置であるテロメアの長さは加齢性変化の中心的役割を担っており、加齢とともに膵臓のテロメア長が 36 塩基/年の速度で短縮することを明らかにした。さらに、テロメア長は **PanIN** の悪性度の進行とともに短縮を示し、全ての膵がん症例ではがん細胞での著明なテロメア短縮を認めた。膵がん症例の非腫瘍部の膵組織では、対照群 (非癌症例) の膵組織よりもテロメア長が短縮しており、病理組織学的変化が生じるよりも先行して、テロメア長が短縮することが示唆された。また、テロメア長の短縮が染色体不安定性と関連を示したことから、テロメア長の短縮による染色体不安定性が膵臓の発がんにおいて重要な役割を担うことが明らかとなった。

膵がんの前がん病変、および **PanIN** の発生母地の候補として、腺房-導管異形成 (**acinar-to-ductal metaplasia, ADM**) が知られており、動物実験では腺房中心細胞からこれら膵臓の前がん病変が発生することが報告されている。我々の検討で、腺房中心細胞は腺房よりも長いテロメアを有し、テロメアの短縮速度は腺房よりも腺房中心細胞の方が速かった。60 歳以上では、腺房中心細胞のテロメア長が保持されるのに対し、腺房細胞ではテロメア長の短縮を認めた。対照群 (非癌症例) と比べ、膵癌症例の腺房中心細胞と腺房では、テロメア長の短縮を認めた。また、腺房中心細胞には幹細胞マーカーである **CD133** 陽性細胞を認めた。以上より、腺房中心細胞は、組織幹細胞としての性質を有する細胞から成り、組織幹細胞では急速なテロメアの短縮あるいは細胞の消失が生じることが示唆された。病理組織学的変化を生じる前から加齢とともに進行するテロメア機能不全は、組織幹細胞にも生じ、このような変化が膵臓の発がん過程において重要な役割を担う可能性がある。



## 松田 陽子(まつだ ようこ)



### 学歴・職歴:

1998年 香川医科大学医学部卒業  
香川医科大学医学部大学院入学  
2002年 香川医科大学大学院修了  
2003-7年 香川医科大学医学部腫瘍病理学 助教  
(2003年に香川大学医学部に名称変更)  
2007-9年 日本医科大学病理学講座(統御機構腫瘍学) 助教  
2009-13年 日本医科大学病理学講座(統御機構腫瘍学) 講師  
2013年 東京都健康長寿医療センター病理診断科 医長  
(2015年10月 Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Observer fellow)  
現在にいたる

### 学会:

日本病理学会(専門医、指導医、評議員)  
日本臨床細胞学会(専門医)  
日本膵臓学会、日本癌学会、米国癌学会

### 受賞歴:

2011年 日本膵臓学会国際優秀演題賞  
2014年 PanCAN Japan, Clinical Session Award

### 主な業績:

1. Matsuda Y, Ishiwata T, Yachida S, et al.: Clinicopathological features of 15 occult and 178 clinical pancreatic ductal adenocarcinomas in 8339 autopsied elderly patients. *Pancreas*. 2016 45:234-40.
2. Matsuda Y, Yoshimura H, Ishiwata T, Sumiyoshi H, Matsushita A, Nakamura Y, Aida J, Uchida E, Takubo K, Arai T. Mitotic index and multipolar mitosis in routine histologic sections as prognostic markers of pancreatic cancers: A clinicopathological study. *Pancreatology*. 2016 16:127-32.
3. Matsuda Y, Ishiwata T, Izumiyama-Shimomura N, Hamayasu H, Fujiwara M, Tomita K, Hiraishi N, Nakamura K, Ishikawa N, Aida J, Takubo K, Arai T. Gradual telomere shortening and increasing chromosomal instability among PanIN grades and normal ductal epithelia with and without cancer in the pancreas. *Plos One*. 2015 10:e0117575.
4. Matsuda Y, Yoshimura H, Ueda J, Naito Z, Korc M, Ishiwata T. Nestin delineates pancreatic cancer stem cells in metastatic foci of NOD/Shi-scid IL2R $\gamma$ (null) (NOG) mice. *Am J Pathol*. 2014 184:674-85.
5. Matsuda Y, Naito Z, Kawahara K, Nakazawa N, Korc M, Ishiwata T. Nestin is a novel target for suppressing pancreatic cancer cell migration, invasion and metastasis. *Cancer Biol Ther*. 2011 11: 512-523.

## 新しいがん診断学への試み:質量分析と機械学習を軸に

山梨大学大学院総合研究部 解剖学講座 細胞生物学教室

たけだ せん  
竹田 扇

本講演では、質量分析データと病理診断情報を統合したデータベースを構築し、そこに機械学習を組み込むことで医師の診断プロセスを真似た「診断装置」をつくる、という試みをご紹介します。また、消化管腫瘍の迅速診断を目指して本装置を用いた源 利成教授との共同研究の成果も併せてご報告する。

診断学は臨床診断と病理診断という階層構造を有しており、臨床で得られたさまざまな情報を組み合わせて鑑別診断を行い、最終的には病理診断を通じて病名を決定するのが普通である。このなかで病理診断は形態学的情報に依拠する方法論で、可視的であるがゆえに確実である。また、その基盤となる組織学的手法が確立されてから1世紀余の歳月を経て膨大なデータ蓄積があるため、経験科学としても揺るぎないものである。その一方で、微細な形態の相違を見分けることのできる「病理学的眼差し」を育むにはそれなりのトレーニング期間を必要とする。診断精度を増すためには、多くの標本を観察し、その形態変化のパターンを頭の中に構築することが要求されるからである。では、この様な診断プロセスを機械に任せることはできないものだろうか。現在、山梨大学と島津製作所が中心になって開発を行っている装置はこのようなプロセスを「機械学習」に担わせることで、上記の要請に応えつつある。

まず、摘出組織を質量分析することで得られた物質情報と、その組織標本に与えられた病理診断を紐付けしてデータベースを構築する。このデータベースはいわば形態学的診断に分子情報を組み合わせたもので、病理学者の判断を分子レベルで裏付けていると言い換えることができる。但し、腫瘍マーカーのように素性の知れた限られた分子にのみ着目したのではなく、組織を測定して得られたスペクトルの全てを採用して診断に利用するところに本装置の大きな特徴がある。また、ここで使用されている質量分析イオン化法は一般的なイオン化法とは異なり、検体をそのままの状態で測定できる特性を持つため、いわゆる試料の前処理段階における情報喪失を最小限に留めることが可能である。従って、微細な組織変化に呼応した代謝の変動を捉える上で好適な手法であるともいえる。さらに、検体をセットしてから判定結果を得るまでに僅か2~3分しか要しない点もこの装置の大きな特徴である。

現在、肝細胞癌、腎細胞癌、胃癌、大腸癌などの悪性腫瘍において病理診断との一致率が85~95%に達しており、肝細胞癌に関しては医師主導治験に向けて医薬品医療機器総合機構(PMDA)で既に対面助言を経験している。本装置は試料測定部のインターフェースや質量分析機器を変えることで血液など体液成分の精密な解析も可能とすることから、その臨床あるいは基礎研究への応用範囲は広いと期待される。

## 竹田 扇 (たけだ せん)



### 略歴

- 1992年3月 旭川医科大学医学部医学科 卒業
- 1992年4月 東京大学大学院医学系研究科 入学
- 1995年7月 東京大学大学院医学系研究科 中退
- 1995年7月 東京大学医学部 助手(解剖学第一講座)
- 2004年4月 東京大学大学院医学系研究科 助教授  
(細胞生物学分野)
- 2006年1月 山梨大学大学院医学工学総合研究部 教授(解剖学講座第二教室)  
(以後、講座名称、大学院名称を変更の上現在に至る)

### 専攻・研究内容

1. 細胞生物学 (細胞内輸送、繊毛の構造と機能の解析)
2. 質量分析法と機械学習を用いた診断装置の開発
3. 生命倫理学

### 所属学会

- 日本解剖学会 代議員
- 日本細胞生物学会 評議員
- 日本神経科学会
- 米国細胞生物学会 など

### おもな業績

1. 細胞生物学関係  
神経軸索輸送の解析 (*JCB* 1994, 1996; *Neuron* 1995 など)、繊毛と左右軸形成の関係 (*Cell* 1998; *JCB* 1999; *Cell* 2005, 2006 など)、一次繊毛の構造と機能 (*Traffic* 2010; *Glia* 2011; *Differentiation* 2012; *FASEB J* 2015 など)
2. 質量分析関係  
探針エレクトロスプレー法の医学応用 (*JMS* 2009; *JASMS* 2012; *Anal Biochem* 2011, 2013 など)
3. 生命倫理学関係  
バイオエシックスの展望 (東信堂、2004)、生命倫理の源流 (岩波書店、2014)、デカルト医学論集 (法政大学出版局、2016 刊行予定)