

分子生物学的研究に基づく膵癌の診断と治療：臨床応用を目指して

藤田, 逸人
九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野

大内田, 研宙
九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野

水元, 一博
九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野

田中, 雅夫
九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野

<https://doi.org/10.15017/19873>

出版情報：福岡醫學雑誌. 102 (6), pp.203-214, 2011-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

分子生物学的研究に基づく膵癌の診断と治療

—臨床応用を目指して—

九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科学分野

藤田 逸人, 大内田 研宙, 水元 一博, 田中 雅夫

はじめに

国立がん研究センターの統計データによると、膵癌は我が国において癌死の第5位を占め、2005年における罹患数は24,799、死亡数は22,927と死亡率は実に92%以上に及ぶ¹⁾。罹患数は増加の一途をたどり、ここ30年で約4倍に増加しているが、その死亡率に変化はない。すなわち、近年の様々な診断技術や治療法の向上により他の消化器癌の治療効果が改善する中で膵癌は取り残された癌腫となっている。従って、その診断法・治療法の開発については、社会的緊急性・重要度が極めて高い。

近年、PETやMDCT、MRP、超音波内視鏡、内視鏡的逆行性膵管造影(ERP)などの画像診断技術の向上、超音波内視鏡ガイド下膵穿刺吸引細胞診の開発などにより、膵腫瘍の発見、質的診断は飛躍的に向上している。しかしながら、胃癌や大腸癌など内視鏡下に直接観察しながら病変を採取できる他の臓器と比較すると、膵癌の診断能はそのアプローチの難しさのために圧倒的に劣る。また、膵癌におけるこれらの診断法は、コストや侵襲の面からスクリーニング法としては不適切である。膵癌の治療予後改善のためには、早期膵癌の発見を可能にする新たな診断技術の開発が急務である。

現在、治癒切除が膵癌における唯一の根治的治療法であるが、発見時に切除可能な症例は約20%に留まる²⁾。これは、早期から浸潤・転移を生じる生物学的悪性度の高さによるものと考えられ、診断技術の進歩だけでは膵癌患者の治療予後改善に不十分であることを示唆している。切除不能・転移性膵癌患者の治療としてはgemcitabineが標準治療となっているが³⁾、不応例も少なくない。S-1・capecitabineなどの新規抗腫瘍薬や、erlotinib・bevacizumabなどの分子標的治療薬を用いた臨床研究が進められているが、海外の第3相試験でもわずかな治療予後改善しか得られておらず、新たな治療戦略の創出が求められている⁴⁾⁵⁾。

当科においては、臨床面での診断・治療技術向上に対する取り組みと併せて、膵癌の早期診断や新規治療法の開発を目指した基礎研究に取り組んできた。また、膵癌患者から得られた切除組織や細胞診検体を基に、実際の臨床応用を見据え、基礎研究と臨床医療をつなぐ取り組みを続けている。本稿ではこれまでの我々の取り組みについて概説し、今後の膵癌診断・治療の展望について述べる。

1. 膵癌の発癌経路・病理組織学的特徴

(1) 膵発癌経路と分子生物学的指標

膵癌の病理組織像は、予後不良な管状腺癌と比較的予後良好な粘液癌に大別される。近年、膵癌前駆病変として膵上皮内新生物(pancreatic intraepithelial neoplasia; PanIN)と膵管内乳頭粘液性腫瘍(intra-ductal papillary mucinous neoplasm; IPMN)が注目されており、粘液癌のほとんどはIPMN由来とされている。嚢胞性疾患としてマクロでも捉えられるIPMNに対して、PanINは組織学的異型度に基づいた膵管上皮腫瘍性病変の分類であるが、いずれも段階的に悪性化の過程をたどることで類似している。膵癌のスクリーニングや鑑別診断の指標、さらに治療標的となる分子を発見するためには、これらの発癌経路の

過程における分子生物学的事象とその違いを解明することが重要と考えられる。

PanIN は、組織学的異型度を基準に PanIN-1, PanIN-2, PanIN-3 (carcinoma in situ) の3グレードに分類され、更に PanIN-1 は扁平な PanIN-1A と乳頭状の PanIN-1B に区分される⁶⁾。PanIN 病変のグレードが高くなるほど、膵癌で特異的に認められる癌遺伝子 *K-ras* の点突然変異や癌抑制遺伝子 *p16*, *p53*, *DPC4* の発現異常の頻度が増すことが報告されているため⁷⁾、PanIN 経路による膵の段階的発癌は世界的にも支持されている。しかしながら、PanIN-1B や PanIN-2 の判別は、熟練の病理医でも極めて難しいとされ、各グレードを判別することが可能な分子生物学的指標を解明できれば膵癌早期診断に有用なマーカーになりうる。我々は、癌関連分子の一つとされる LMO2 が PanIN-2 以上の病変で高率に発現することを見出した⁸⁾。また、レーザーマイクロダイセクション法を用いて切除凍結切片より標的上皮細胞のみを採取し、LMO family の中でも *LMO2* と *LMO4* mRNA が正常膵管上皮に比し浸潤癌細胞において有意に高発現することを証明し、新たな膵癌早期診断マーカーに成り得ることを示した⁸⁾⁹⁾。

近年の画像診断技術の向上に伴い、発見しやすい嚢胞性疾患であるが故に IPMN 症例の報告が急増している。当科を含め多くの症例の集積・検討が成され^{10)~12)}、2006年には国際膵臓学会ワーキンググループにより IPMN/MCN (mucinous cystic neoplasm) 国際診療ガイドラインが策定された¹³⁾。しかしながら、その臨床診断と治療方針の決定にはまだ解決すべき問題が残っており¹⁴⁾、分子生物学的指標に基づいた悪性度の診断が今後大きな役割を担うと期待される。IPMN は、組織学的異型度を基準に IPMA (adenoma), IPMB (borderline), IPCM (carcinoma) に分類され¹⁵⁾ (2010年にWHO分類が改定され、それぞれ IPMN with low-grade dysplasia, IPMN with intermediate-grade dysplasia, IPMN with high-grade dysplasia へと変更された。), PanIN 同様、悪性化に伴い癌抑制遺伝子 *p16*・*p53*・*cyclin D1*¹⁶⁾ や様々な癌関連分子の発現異常¹⁷⁾¹⁸⁾ が出現することが報告されている。我々も IPMN 発癌経路における癌関連分子の発現を解析し、DNA ダメージチェックポイント経路が不活化すること¹⁹⁾ や、癌細胞の浸潤・転移に関する接着分子 CD44v6・CD24 の発現が増強すること²⁰⁾²¹⁾ を明らかにした。一方、IPMN は異型度とは別に特徴的な乳頭形態を構築することも知られており、papillary pattern 分類として、gastric type, intestinal type, pancreatobiliary type, oncocytic type の4つに大別されている²²⁾。我々はこれらの papillary pattern における種々の癌関連遺伝子の発現を解析し、特に Mucin family の1つである *MUC2* や大腸癌の発癌に関与する *Reg4*, 接着分子である *claudin-4* などが intestinal type において極めて高い発現を呈することを証明し、IPMN の中でも intestinal type においては特異な発癌課程が存在することを明らかにした²³⁾²⁴⁾。異型度と papillary pattern は異なる組織学的分類であるが、intestinal type IPMN が高い頻度で高異型度の病変や癌病変を含むこと¹⁸⁾ や、intestinal type IPMN 由来浸潤癌症例は切除により比較的良好な予後が得られる傾向がある¹²⁾ ことが判明しており、これらの分子生物学的指標を用いて術前に papillary pattern を推定することは、手術適応の判断に極めて有用と考えられる。

以上のように、膵発癌過程における癌関連分子の発現異常が徐々に明らかになりつつある。膵液や膵穿刺吸引細胞診などの検体を用いてこれらの分子マーカーの発現を解析することが、膵癌の早期診断や治療法の決定に大きく寄与するものと期待される。

(2) 膵癌の病理組織学的特徴としての間質増生

他の癌腫と比較して、膵癌は豊富な細胞外基質を伴う過剰な間質増生 (desmoplasia) を病理組織学的特徴とする²⁵⁾。当初、この desmoplasia は宿主の防御反応と考えられていたが、近年、腫瘍細胞のみならず間質線維芽細胞や血管内皮細胞、炎症細胞などの様々な細胞間の相互作用や細胞外基質-細胞間相互作用が膵癌の悪性度を高め、浸潤・転移を促進していることが報告された²⁶⁾²⁷⁾。他の癌腫において有効な治療法も膵癌では目立った効果を発揮できない理由の1つとして、この過剰な desmoplasia が膵癌の治療抵抗性を誘導している可能性が考えられる。従って、間質増生の制御が、膵癌の新たな治療戦略に成り得ると考えている。

腫瘍-間質相互作用を担う液性因子の中で、我々は hepatocyte growth factor (HGF) に着目し、受容体

である c-Met と共に膵癌の浸潤・転移との関わりについて解析を進めてきた。HGF は肝細胞の増殖因子として同定されたが、主に間質細胞から分泌された HGF が膵癌細胞の c-Met と結合することによりその浸潤・増殖を促進することが報告されている²⁸⁾。我々は、c-met が慢性膵炎の膵管上皮で既に発現亢進し、膵癌細胞では更に高発現していることを解明し²⁹⁾、膵発癌の早期の段階から HGF/c-Met シグナルが重要な役割を果たしていることを明らかにした。更に、HGF/c-Met の結合を競合的に阻害する NK4 が c-Met 発現膵癌細胞の増殖・浸潤を抑制し、その導入あるいは添加が有用な分子標的治療に成り得ることも報告しており^{30)~34)}、併せて NK4 発現アデノウイルス治療の試みを進めている^{35)~38)}。HGF/c-Met シグナルは新たな膵癌分子標的治療の標的として期待される。

1998 年、膵臓の線維化において中心的な役割を果たす間質細胞として、膵星細胞 (pancreatic stellate cells; PSCs) の存在が発見され³⁹⁾⁴⁰⁾、膵癌に特徴的な desmoplasia の中でも PSCs が同定された²⁵⁾。PSCs は膵癌細胞からの刺激により活性型 PSCs となり、種々の増殖因子や細胞外基質を分泌することによって間質増生や癌細胞の増殖・浸潤を促すことが明らかとなっており²⁵⁾⁴¹⁾、腫瘍細胞と PSCs の相互作用が膵癌の悪性度を高める主因の 1 つとして注目されている。我々は切除膵癌組織を用いて、活性型 PSCs のマーカーである α -SMA や基質の 1 つで癌細胞の浸潤・転移に関与する SPARC (osteonectine) の発現解析を行い、 α -SMA や SPARC 高発現症例が予後不良であることを明らかにした^{42)~44)}。このことは、活性型 PSCs が間質に多く存在し、SPARC のような基質が多く産生されるほど膵癌の悪性度が増すことを示唆している。また、独自に開発した直接共培養実験系を用いて PSCs-膵癌細胞間の直接的相互作用の解析を行い、Notch シグナルの活性化により膵癌細胞の増殖・生存能が亢進することも明らかにした⁴⁵⁾。以上の結果は、PSCs が膵癌の悪性度に深く関わることを示唆しており、間質の制御が膵癌の新たな治療戦略になりうることを示唆している。間質増生を制御するために、PSCs を含む間質細胞の起源とされる間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells; MSCs) に関する研究も進めている。多色の蛍光を利用したセル・ソーティング技術を用いて、MSCs マーカーを発現する間質細胞を分取し、癌細胞との相互作用を解析した。特に CD10 を発現する間質細胞が、癌細胞の浸潤・増殖を劇的に促進することを発見し、間質細胞の中にも特異な細胞集団が存在することを世界に先駆けて報告した⁴⁶⁾⁴⁷⁾。このような特異的な間質細胞集団を標的とした分子生物学的治療の開発は、膵癌治療に飛躍的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

(3) 膵癌幹細胞と間質幹細胞

近年、種々の癌腫において癌幹細胞 (cancer stem cells) の存在が提唱されている。全ての体細胞は自己複製能・多分化能を有する胚性幹細胞や体性幹細胞から分化し組織を構築していることが明らかになっており、癌細胞においても同様な階層性が指摘されている。膵癌では、 $CD44^+CD24^+ESA^{+48)}$ や $CD133^{+49)}$ の微小な癌細胞集団から他の多くの癌細胞集団へと分化、増殖することが報告されている。我々は、切除膵組織中における CD133 陽性細胞の有無を解析し、正常膵組織においてはほとんど存在しない CD133 陽性細胞が、膵癌組織中には一定の割合で存在することを発見した⁵⁰⁾。更に、セル・ソーティングの技術を用いて膵癌細胞を CD133 陽性と陰性の細胞集団へと分取すると、CD133 陽性膵癌細胞の浮遊培養条件での生存能が極めて高いことが明らかとなった。また、CD133 陽性膵癌細胞は、幹細胞の帰巢性や癌の転移に関与するケモカイン SDF-1/CXCL12 の受容体である CXCR4 を高発現し、膵星細胞由来の SDF-1 により浸潤能が亢進することも判明し、CD133 陽性膵癌細胞が間質細胞と密接な関わりをもつことを報告した⁵⁰⁾。一方、癌幹細胞と同様に、癌を取り巻く間質の起源として CD10 などを発現する間葉系幹細胞 (MSCs) の存在が提唱されており、CD10 陽性 PSCs が膵癌の悪性度を増すことを前述した⁴⁷⁾。我々は、癌幹細胞と間葉系幹細胞との相互作用にも着目して研究を進めている。最近、CD133 陽性大腸癌細胞が CD10 陽性間質細胞と強い相互作用を持ち、浸潤能・増殖能を強く亢進することを明らかにし⁴⁶⁾、これらの密接な相互関係を報告している。癌幹細胞や間葉系幹細胞に関する研究はまだ途上であるが、このような多くの癌あるいは間質細胞集団の起源となる幹細胞を標的とした治療は、全ての癌腫において飛躍的な進歩をもたらすと期待される。

2. 膵癌分子生物学的診断法の臨床応用（膵液・細胞診検体への応用）

（1）テロメア（telomere）とテロメラーゼ（telomerase）

体細胞のゲノム DNA の 3' 末端にはテロメアが存在し、ヒトテロメア DNA は TTAGGG の反復で構成されている。細胞分裂に際し、テロメア配列の最末端は複製されないため、テロメアは徐々に短縮し細胞の老化を導く。癌細胞や一部の胚細胞、骨髄幹細胞、炎症細胞は、逆転写酵素活性を有する telomerase を発現しており、テロメア配列の伸長を行うことで細胞老化を免れ、不死化する。すなわち、telomerase 活性の有無は癌細胞の指標に成り得る。我々は、癌早期診断の指標とすべく、様々な臨床検体中の telomerase 活性について研究を重ねてきた。まず、PCR 法に基づいた TRAP (telomeric repeat amplification protocol) assay を用いて telomerase 活性を評価し、膵癌などの癌組織・癌細胞において正常組織よりも高い活性があることを明らかにすると共に^{51)~55)}、膵液中の telomerase 活性測定が膵癌の診断に有用であることを報告した⁵⁶⁾⁵⁷⁾。更に、複雑かつ半定量的であった TRAP assay を改良し、簡便、迅速で定量的な telomerase 活性測定法 (HPA-TRAP 法) を開発した⁵⁸⁾⁵⁹⁾。しかしながら、telomerase 活性測定の結果は検体の質に強く依存する。すなわち、この方法で活性を検出できない場合に、癌が存在しないのか検体不良なのかを確認する方法が無い。そこで、我々は telomerase をコードする *hTERT* mRNA の定量解析も併せて発展させてきた^{59)~61)}。*hTERT* は、正常膵組織や IPMN などの前癌病変よりも膵癌で高発現していたが、しかし、一部のリンパ球にも発現を認めるために慢性膵炎との鑑別が難しいことが判明した⁵⁹⁾⁶¹⁾。そこで、我々は細胞診検体にレーザーマイクロダイセクション法を導入し、標的細胞のみにおける *hTERT* 発現解析を行うことで更に精密な癌の診断ができることを報告した⁶²⁾。Telomerase 活性測定や *hTERT* 発現解析は他の癌腫にも適用可能であり、実地臨床において有用な癌精密診断法に成り得る。

（2）その他の癌関連遺伝子を用いた膵癌の分子生物学的診断

前述の如く、これまでに膵発癌や癌間質相互作用に関わる様々な癌関連分子が報告されているが、膵癌の診療において CA19-9 測定のように汎用可能なマーカーはまだ見出されていない。我々は多方面から膵癌関連分子の特定を行い、膵液などの細胞診検体にも適用可能な分子マーカーについて報告してきた。Intestinal type IPMN の判別に有用な *MUC2* を含む Mucin family では、*MUC1* および *MUC5AC* が膵癌で高発現しており、*MUC6* は特に IPMN で高発現していた。膵液検体の MUC family の発現解析でも、慢性膵炎と膵癌の鑑別において有用性が示唆された⁶³⁾⁶⁴⁾。癌関連分子とされる S100 family についても詳細な検討を行った。*S100P*、*S100A6*、*S100A11* は、PanIN や IPMN の前癌病変で既に発現増強を認め、膵癌スクリーニングのマーカーになりうる可能性が示唆された^{63)65)~68)}。一方 *S100A2* や *S100A4* は、前癌病変よりも膵癌において明らかに高発現しており、更にこれらの高発現症例は予後不良であった⁶⁹⁾⁷⁰⁾。他方、胎生期関連因子である *Sonic hedgehog (shh)*⁷¹⁾ や癌の上皮間葉移行 (epithelial-to-mesenchymal transition; EMT) に関与する *Twist*⁷²⁾、細胞-基質間接着を切断する事で癌細胞の浸潤・転移に関与する *ADAM9*、*ADAM15*⁷³⁾ などの解析も行い、それぞれ膵癌において高発現し、膵癌診断に有用であることを報告している。

近年、従来 non-coding RNA と考えられていた RNA の中に、microRNA と呼ばれる 20 塩基前後の極めて小さな RNA 鎖が存在することが報告された⁷⁴⁾。MicroRNA の中には、特定の標的遺伝子に相補的に結合することで翻訳抑制や標的 RNA の分解を誘導し、標的遺伝子・蛋白の発現を制御していることが判明しているものがある⁷⁵⁾。我々は、膵癌における microRNA の発現や機能についても詳細な検討を行った。*miR-21*、*miR-17-5p*、*miR-203* は、膵癌組織やレーザーマイクロダイセクション法により採取した膵癌細胞において高発現しており、*miR-17-5p*、*miR-203* 高発現症例が有意に予後不良であることを報告した^{76)~78)}。特に、*miR-21* や *miR-17-5p* 強制発現により膵癌細胞の増殖・浸潤能や薬剤耐性が増すことも明らかにした⁷⁷⁾⁷⁸⁾。逆に *miR-200c* は、細胞間接着分子である E-cadherin の発現を制御することで膵癌細胞の浸潤を抑制し、高発現症例で予後良好であった⁷⁹⁾。膵液検体でも *miR-21*、*miR-155* の発現解析を

行い、膵癌の診断に極めて有用であることを示した⁸⁰⁾。MicroRNAは、その小ささ故に分解されにくく、膵液のように蛋白分解酵素を多く含む検体でも安定して検出可能であると考えられ、癌のスクリーニングマーカーとして期待される。未だ生物学的活性が不明なmicroRNAが数多く存在し、その研究は世界的にも注目されている。

3. 膵癌関連分子の発現解析に基づく新たな治療法開発へ

(1) 化学療法

他の消化器癌における治療予後改善とは対照的に、膵癌においては新規の化学療法や分子標的治療でも大きな改善を見ていない。近年、薬剤の代謝や活性化に関わる分子機構が徐々に明らかにされ、各々の感受性や耐性を推定できるように成りつつある。我々は膵癌の標準治療薬であるgemcitabineの代謝に関与する分子についても詳細な検討を行った。Gemcitabineのリン酸化・活性化を促進するdCKの発現抑制がgemcitabine耐性を誘導することを明らかにした⁸¹⁾。更に、切除膵癌組織を用いて、dCKやgemcitabineを細胞内に取り込むhENT1、最終的なDNA傷害に関与するRRM1・RRM2などの発現解析を行い、hENT1・dCK高発現およびRRM1・RRM2低発現症例、あるいはEGFR低発現症例でgemcitabineによる術後補助療法が有効であることを明らかにした。これらの発現解析は、膵穿刺吸引細胞診検体からレーザーマイクロダイセクション法により採取した上皮細胞においても解析可能であり、切除不能膵癌症例においても治療効果の予測が可能であることを証明した⁸²⁾⁸³⁾。他方で、gemcitabine耐性膵癌細胞株を用いたマイクロアレイ解析によりgemcitabine耐性への関与が示唆される複数のmicroRNAを同定し、miR-142-5p・miR-204高発現症例においてgemcitabineによる術後補助療法が有効であることも報告した⁸⁴⁾。このような分子マーカーの測定による治療効果の予測は癌患者の個別化治療を可能にし、多くの癌腫における治療予後を改善する可能性がある。

(2) 放射線療法・放射線化学療法

膵癌に対する放射線療法あるいは放射線化学療法は、一定の効果が報告されているものの大きな延命効果を生み出すには至っていない⁸⁵⁾⁸⁶⁾。最近、*in vitro*あるいは*in vivo*実験系で、放射線照射が癌細胞の浸潤・転移を促す可能性があることが報告された⁸⁷⁾⁸⁸⁾。我々は、膵癌細胞に放射線照射を行うと、MMP-2発現亢進やHGF/c-Metシグナル活性化を促し、膵癌細胞の浸潤能を亢進させることを明らかにした⁸⁹⁾⁹⁰⁾。更に、放射線照射を行った膵癌組織由来間質線維芽細胞と膵癌細胞を共培養すると、膵癌細胞におけるc-Met/MAPKのリン酸化・活性化が促され、結果として浸潤を促進することを明らかにした⁹¹⁾。これらの結果は、放射線照射が膵癌細胞と周囲の間質細胞の相互作用に悪影響を与え膵癌の悪性度を増すことを意味し、膵癌に対する放射線治療の1つの問題が提起された。放射線治療の効果を十分に引き出すためには、このような癌間質相互作用を抑制する治療を併せて行うことを考慮する必要がある。

(3) アデノウイルス治療

我々は以前より膵癌に対するアデノウイルス治療の研究を進めてきた。膵癌においては高頻度に癌抑制遺伝子p53の突然変異があることが判明しているが⁷⁾¹⁶⁾、アデノウイルスによる野生型p53の導入は膵癌細胞のapoptosisを誘導する⁹²⁾。また、前述した通り膵癌ではHGFの受容体であるc-Metの発現・活性化が強く悪性度に関係しており²⁹⁾³²⁾⁸⁹⁾⁹¹⁾、HGF/c-Metシグナルを競合的に阻害するNK4を導入したアデノウイルス(Ad-NK4)による治療について検討してきた。Ad-NK4治療は、HGF投与により促進する膵癌細胞の浸潤を明瞭に阻害した³⁵⁾。*In vivo*マウスモデルでは、局所投与により皮下腫瘍の増殖・血管新生を、腹腔内投与により腹膜播種を、門脈内投与(脾注)により肝転移をそれぞれ有効に抑制した³⁵⁾³⁶⁾³⁸⁾。また、Ad-NK4治療は、浸潤・転移の抑制効果は強いものの増殖抑制効果は比較的弱いため、強い増殖抑制効果を示す化学療法剤や放射線治療との併用を試み、そのメカニズムについて検討した。Gemcitabineや5-FUなどの化学療法剤投与や放射線照射は、Ad-NK4の感染効率や細胞内への取り込みを促進し、

CMV promoter を活性化することでNK4の局所濃度を上昇させた^{93)~95)}。従って *in vitro* においてそれぞれの単独治療よりも併用療法は強く膵癌細胞の浸潤・増殖を抑制し、*in vivo* でも腫瘍の増殖や腹膜播種、転移を抑制した^{37)93)~95)}。逆に、放射線耐性膵癌細胞株では $\beta 3$ -integrin が高発現していることによりアデノウイルスの細胞内取り込みが阻害されることも明らかになっており⁹⁶⁾、 $\beta 3$ -integrin の抑制がアデノウイルス治療の効率を改善するために必要と考えられる。アデノウイルス治療は極めて有効な治療であると考えられるが、アデノウイルス受容体 (CAR) が肝臓に高発現していることなどにより、実際には肝障害などの副作用を惹起することが多く、臨床現場でのアデノウイルス治療の実現には至っていない。この問題を解決するためには、ウイルス治療の腫瘍特異性を高める必要がある。我々は telomerase が癌特異的に発現していることを利用して hTERT promoter 依存性制限増殖型アデノウイルスによる治療も試み、その有効性を報告した⁹⁷⁾⁹⁸⁾。更に、HGF/c-Met シグナルを中心とした周囲間質細胞との相互作用によりアデノウイルス治療の有効性が損なわれることも把握しており⁹⁹⁾、やはり膵癌における desmoplasia の抑制がウイルス治療にも重要であることを明らかにした。アデノウイルス治療を臨床導入するにはまだ幾つもの障壁が残っているが、1つ1つを解決する試みを継続しており、将来の有効な治療として期待している。

おわりに

膵癌の治療予後改善のためには、新たな早期診断や治療戦略の確立が急務である。我々は、膵発癌過程や特徴的な間質増生、癌・間葉系幹細胞などに特異的な分子とその機能に関する解析を進め、新しい診断指標や治療標的を模索してきた。同時に、膵液や膵穿刺吸引細胞診検体を用いた解析にこれらの新規分子マーカーを導入し、その有用性も明らかにしてきた。しかしながら、これらの検体採取は、その侵襲性故に現段階ではスクリーニング検査として不適である。実地臨床においては、血液や十二指腸液など比較的 low 侵襲に採取可能な検体でも検出可能な指標が求められており、今後はこのような low 侵襲に採取できる検体にこれらの新規分子マーカーの適用を試みる必要がある。そのためには、low 侵襲な新規検体採取法や微量な検体でも正確かつ高感度に検出可能な検査法の開発・改善にも努めなくてはならない。また、これらの分子の発現に基づく個別化治療や分子標的治療、アデノウイルス治療に関する研究が更に進展し、臨床応用可能な新規治療法が創出されれば、膵癌患者さんの治療に新たな展開がもたらされると期待している。

謝辞

我々の研究に並々ならぬご指導ならびにご支援をいただいた、金沢大学がん研究所腫瘍動態制御分野の松本邦夫教授、九州大病院病理部、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学、同病態制御内科学、同先端医療医学講座、同教育・研究支援センター、同小児外科学、また、同臨床・腫瘍外科の諸先生方に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Matsuda, T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W and Sobue T : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005 : based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 41 : 139-147, 2011.
- 2) Matsuno, S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, Imaizumi T, Okada S, Kato H, Suda K, Nakao A, Hiraoka T, Hosotani R and Takeda K : Pancreatic Cancer Registry in Japan : 20 years of experience. *Pancreas.* 28 : 219-230, 2004.
- 3) Burris, HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD and Von Hoff DD : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol.* 15 : 2403-2413, 1997.
- 4) Kindler, HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, Innocenti F, Mulcahy MF, O'Reilly E, Wozniak TF, Picus J, Bhargava P, Mayer RJ, Schilsky RL and Goldberg RM : Gemcitabine plus bevacizumab

- compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer : phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol.* 28 : 3617-3622, 2010.
- 5) Moore, MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M and Parulekar W : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 25 : 1960-1966, 2007.
 - 6) Hruban, RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J and Offerhaus GJ : Pancreatic intraepithelial neoplasia : a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol.* 25 : 579-586, 2001.
 - 7) Wilentz, RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, Kern SE and Hruban RH : Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia : evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res.* 60 : 2002-2006, 2000.
 - 8) Nakata, K, Ohuchida K, Nagai E, Hayashi A, Miyasaka Y, Kayashima T, Yu J, Aishima S, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M and Tsuneyoshi M : LMO2 is a novel predictive marker for a better prognosis in pancreatic cancer. *Neoplasia.* 11 : 712-719, 2009.
 - 9) Yu, J, Ohuchida K, Nakata K, Mizumoto K, Cui L, Fujita H, Yamaguchi H, Egami T, Kitada H and Tanaka M : LIM only 4 is overexpressed in late stage pancreas cancer. *Mol Cancer.* 7 : 93, 2008.
 - 10) Ingakul, T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S and Tanaka M : Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg.* 251 : 70-75, 2010.
 - 11) Sadakari, Y, Ienaga J, Kobayashi K, Miyasaka Y, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K and Tanaka M : Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules. *Pancreas.* 39 : 232-236, 2010.
 - 12) Sadakari, Y, Ohuchida K, Nakata K, Ohtsuka T, Aishima S, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K and Tanaka M : Invasive carcinoma derived from the nonintestinal type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas has a poorer prognosis than that derived from the intestinal type. *Surgery.* 147 : 812-817, 2010.
 - 13) Tanaka, M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K and Matsuno S : International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol.* 6 : 17-32, 2006.
 - 14) Tanaka, M : Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 8 : 56-60, 2011.
 - 15) Hruban, RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M and Yonezawa S : An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 28 : 977-987, 2004.
 - 16) Biankin, AV, Biankin SA, Kench JG, Morey AL, Lee CS, Head DR, Eckstein RP, Hugh TB, Henshall SM and Sutherland RL : Aberrant p16(INK4A) and DPC4/Smad4 expression in intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas is associated with invasive ductal adenocarcinoma. *Gut.* 50 : 861-868, 2002.
 - 17) Sato, N, Fukushima N, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, van Heek NT, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH and Goggins M : Gene expression profiling identifies genes associated with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol.* 164 : 903-914, 2004.
 - 18) Yamaguchi, H, Inoue T, Eguchi T, Miyasaka Y, Ohuchida K, Mizumoto K, Yamada T, Yamaguchi K, Tanaka M and Tsuneyoshi M : Fascin overexpression in intraductal papillary mucinous neoplasms (adenomas, borderline neoplasms, and carcinomas) of the pancreas, correlated with increased histological grade. *Mod Pathol.* 20 : 552-561, 2007.
 - 19) Miyasaka, Y, Nagai E, Yamaguchi H, Fujii K, Inoue T, Ohuchida K, Yamada T, Mizumoto K, Tanaka M and Tsuneyoshi M : The role of the DNA damage checkpoint pathway in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Cancer Res.* 13 : 4371-4377, 2007.
 - 20) Ikenaga, N, Ohuchida K, Mizumoto K, Yu J, Kayashima T, Hayashi A, Nakata K and Tanaka M : Characterization of CD24 expression in intraductal papillary mucinous neoplasms and ductal carcinoma of the pancreas. *Hum Pathol.* 41 : 1466-1474, 2010.
 - 21) Miyasaka, Y, Nagai E, Ohuchida K, Nakata K, Hayashi A, Mizumoto K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : CD44v6 expression in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas.* 39 : 31-35, 2010.

- 22] Furukawa, T, Kloppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Longnecker DS, Luttges J, Offerhaus GJ, Shimizu M, Sunamura M, Suriawinata A, Takaori K and Yonezawa S : Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas : a consensus study. *Virchows Arch.* 447 : 794-799, 2005.
- 23) Nakata, K, Nagai E, Ohuchida K, Aishima S, Hayashi A, Miyasaka Y, Yu J, Mizumoto K, Tanaka M and Tsuneyoshi M : REG4 is associated with carcinogenesis in the 'intestinal' pathway of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Mod Pathol.* 22 : 460-468, 2009.
- 24) Tsutsumi, K, Sato N, Cui L, Mizumoto K, Sadakari Y, Fujita H, Ohuchida K, Ohtsuka T, Takahata S and Tanaka M : Expression of claudin-4 (CLDN4) mRNA in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol.* 24 : 533-541, 2011.
- 25) Bachem, MG, Schunemann M, Ramadani M, Siech M, Beger H, Buck A, Zhou S, Schmid-Kotsas A and Adler G : Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology.* 128 : 907-921, 2005.
- 26) Jaskiewicz, K, Nalecz A, Rzepko R and Sledzinski Z : Immunocytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas.* 26 : 239-242, 2003.
- 27) Koenig, A, Mueller C, Hasel C, Adler G and Menke A : Collagen type I induces disruption of E-cadherin-mediated cell-cell contacts and promotes proliferation of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res.* 66 : 4662-4671, 2006.
- 28) Ebert, M, Yokoyama M, Friess H, Buchler MW and Korc M : Coexpression of the c-met proto-oncogene and hepatocyte growth factor in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 54 : 5775-5778, 1994.
- 29) Yu, J, Ohuchida K, Mizumoto K, Ishikawa N, Ogura Y, Yamada D, Egami T, Fujita H, Ohashi S, Nagai E and Tanaka M : Overexpression of c-met in the early stage of pancreatic carcinogenesis; altered expression is not sufficient for progression from chronic pancreatitis to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 12 : 3878-3882, 2006.
- 30) Maehara, N, Matsumoto K, Kuba K, Mizumoto K, Tanaka M and Nakamura T : NK4, a four-kringle antagonist of HGF, inhibits spreading and invasion of human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer.* 84 : 864-873, 2001.
- 31) Manabe, T, Mizumoto K, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T, Nukiwa T, Tanaka M and Matsuda T : Cell-based protein delivery system for the inhibition of the growth of pancreatic cancer : NK4 gene-transduced oral mucosal epithelial cell sheet. *Clin Cancer Res.* 9 : 3158-3166, 2003.
- 32) Qian, LW, Mizumoto K, Maehara N, Ohuchida K, Inadome N, Saimura M, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T and Tanaka M : Co-cultivation of pancreatic cancer cells with orthotopic tumor-derived fibroblasts : fibroblasts stimulate tumor cell invasion via HGF secretion whereas cancer cells exert a minor regulative effect on fibroblasts HGF production. *Cancer Lett.* 190 : 105-112, 2003.
- 33) Saimura, M, Nagai E, Mizumoto K, Maehara N, Minamishima YA, Katano M, Matsumoto K, Nakamura T and Tanaka M : Tumor suppression through angiogenesis inhibition by SUIT-2 pancreatic cancer cells genetically engineered to secrete NK4. *Clin Cancer Res.* 8 : 3243-3249, 2002.
- 34) Tomioka, D, Maehara N, Kuba K, Mizumoto K, Tanaka M, Matsumoto K and Nakamura T : Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. *Cancer Res.* 61 : 7518-7524, 2001.
- 35) Maehara, N, Nagai E, Mizumoto K, Sato N, Matsumoto K, Nakamura T, Narumi K, Nukiwa T and Tanaka M : Gene transduction of NK4, HGF antagonist, inhibits in vitro invasion and in vivo growth of human pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis.* 19 : 417-426, 2002.
- 36) Murakami, M, Nagai E, Mizumoto K, Saimura M, Ohuchida K, Inadome N, Matsumoto K, Nakamura T, Maemondo M, Nukiwa T and Tanaka M : Suppression of metastasis of human pancreatic cancer to the liver by transportal injection of recombinant adenoviral NK4 in nude mice. *Int J Cancer.* 117 : 160-165, 2005.
- 37) Ogura, Y, Mizumoto K, Nagai E, Murakami M, Inadome N, Saimura M, Matsumoto K, Nakamura T, Maemondo M, Nukiwa T and Tanaka M : Peritumoral injection of adenovirus vector expressing NK4 combined with gemcitabine treatment suppresses growth and metastasis of human pancreatic cancer cells implanted orthotopically in nude mice and prolongs survival. *Cancer Gene Ther.* 13 : 520-529, 2006.
- 38) Saimura, M, Nagai E, Mizumoto K, Maehara N, Okino H, Katano M, Matsumoto K, Nakamura T, Narumi K, Nukiwa T and Tanaka M : Intraperitoneal injection of adenovirus-mediated NK4 gene suppresses peritoneal dissemination of pancreatic cancer cell line AsPC-1 in nude mice. *Cancer Gene Ther.* 9 : 799-806, 2002.
- 39) Apte, MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC and Wilson JS :

- Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas : identification, isolation, and culture. *Gut*. 43 : 128-133, 1998.
- 40] Bachem, MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grunert A and Adler G : Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*. 115 : 421-432, 1998.
- 41) Haber, PS, Keogh GW, Apte MV, Moran CS, Stewart NL, Crawford DH, Pirola RC, McCaughan GW, Ramm GA and Wilson JS : Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol*. 155 : 1087-1095, 1999.
- 42] Fujita, H, Ohuchida K, Mizumoto K, Nakata K, Yu J, Kayashima T, Cui L, Manabe T, Ohtsuka T and Tanaka M : alpha-Smooth Muscle Actin Expressing Stroma Promotes an Aggressive Tumor Biology in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 39 : 1254-1262, 2010.
- 43) Miyoshi, K, Sato N, Ohuchida K, Mizumoto K and Tanaka M : SPARC mRNA expression as a prognostic marker for pancreatic adenocarcinoma patients. *Anticancer Res*. 30 : 867-871, 2010.
- 44) Nanda, S : Pancreas : high stromal expression of alpha-smooth-muscle actin correlates with aggressive pancreatic cancer biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 7 : 652, 2010.
- 45) Fujita, H, Ohuchida K, Mizumoto K, Egami T, Miyoshi K, Moriyama T, Cui L, Yu J, Zhao M, Manabe T and Tanaka M : Tumor-stromal interactions with direct cell contacts enhance proliferation of human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Sci*. 100 : 2309-2317, 2009.
- 46) Cui, L, Ohuchida K, Mizumoto K, Moriyama T, Onimaru M, Nakata K, Nabae T, Ueki T, Sato N, Tominaga Y and Tanaka M : Prospectively isolated cancer-associated CD10(+) fibroblasts have stronger interactions with CD133(+) colon cancer cells than with CD133(-) cancer cells. *PLoS One*. 5 : e12121, 2010.
- 47] Ikenaga, N, Ohuchida K, Mizumoto K, Cui L, Kayashima T, Morimatsu K, Moriyama T, Nakata K, Fujita H and Tanaka M : CD10 + pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 139 : 1041-1051, 1051 e1041-1048, 2010.
- 48) Li, C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF and Simeone DM : Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*. 67 : 1030-1037, 2007.
- 49) Hermann, PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ and Heeschen C : Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell*. 1 : 313-323, 2007.
- 50] Moriyama, T, Ohuchida K, Mizumoto K, Cui L, Ikenaga N, Sato N and Tanaka M : Enhanced cell migration and invasion of CD133 + pancreatic cancer cells cocultured with pancreatic stromal cells. *Cancer*. 116 : 3357-3368, 2010.
- 51) Mizumoto, I, Ogawa Y, Niiyama H, Nagai E, Sato I, Urashima T, Matsumoto T, Iida M and Tanaka I : Possible role of telomerase activation in the multistep tumor progression of periampullary lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 96 : 1261-1265, 2001.
- 52) Mizumoto, K, Suehara N, Muta T, Kitajima S, Hamasaki N, Tominaga Y, Shimura H and Tanaka M : Semi-quantitative analysis of telomerase in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol*. 31 : 894-897, 1996.
- 53) Niiyama, H, Mizumoto K, Kusumoto M, Ogawa T, Suehara N, Shimura H and Tanaka M : Activation of telomerase and its diagnostic application in biopsy specimens from biliary tract neoplasms. *Cancer*. 85 : 2138-2143, 1999.
- 54) Sato, N, Maehara N, Mizumoto K, Nagai E, Yasoshima T, Hirata K and Tanaka M : Telomerase activity of cultured human pancreatic carcinoma cell lines correlates with their potential for migration and invasion. *Cancer*. 91 : 496-504, 2001.
- 55) Suehara, N, Mizumoto K, Muta T, Tominaga Y, Shimura H, Kitajima S, Hamasaki N, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Telomerase elevation in pancreatic ductal carcinoma compared to nonmalignant pathological states. *Clin Cancer Res*. 3 : 993-998, 1997.
- 56) Suehara, N, Mizumoto K, Kusumoto M, Niiyama H, Ogawa T, Yamaguchi K, Yokohata K and Tanaka M : Telomerase activity detected in pancreatic juice 19 months before a tumor is detected in a patient with pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 93 : 1967-1971, 1998.
- 57) Suehara, N, Mizumoto K, Tanaka M, Niiyama H, Yokohata K, Tominaga Y, Shimura H, Muta T and Hamasaki N : Telomerase activity in pancreatic juice differentiates ductal carcinoma from adenoma and pancreatitis. *Clin Cancer Res*. 3 : 2479-2483, 1997.
- 58) Ohuchida, K, Mizumoto K, Ishikawa N, Sato N, Nagai E, Yamaguchi K, Takaishi H, Ide T and Tanaka M : A

- highly sensitive and quantitative telomerase activity assay with pancreatic juice is useful for diagnosis of pancreatic carcinoma without problems due to polymerase chain reaction inhibitors : analysis of 100 samples of pancreatic juice from consecutive patients. *Cancer*. 101 : 2309-2317, 2004.
- 59) Ohuchida, K, Mizumoto K, Ogura Y, Ishikawa N, Nagai E, Yamaguchi K and Tanaka M : Quantitative assessment of telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase messenger RNA levels in pancreatic juice samples for the diagnosis of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 11 : 2285-2292, 2005.
- 60) Niiyama, H, Mizumoto K, Sato N, Nagai E, Mibu R, Fukui T, Kinoshita M and Tanaka M : Quantitative analysis of hTERT mRNA expression in colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 96 : 1895-1900, 2001.
- 61) Ohuchida, K, Mizumoto K, Yamada D, Yamaguchi H, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Quantitative analysis of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 12 : 2066-2069, 2006.
- 62) Fujita, H, Ohuchida K, Mizumoto K, Egami T, Miyasaka Y, Yamaguchi H, Yu J, Cui L, Onimaru M, Takahata S, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Quantitative analysis of hTERT mRNA levels in cells microdissected from cytological specimens. *Cancer Sci*. 99 : 2244-2251, 2008.
- 63) Nakata, K, Nagai E, Ohuchida K, Hayashi A, Miyasaka Y, Aishima S, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M and Tsuneyoshi M : S100P is a novel marker to identify intraductal papillary mucinous neoplasms. *Hum Pathol*. 41 : 824-831, 2010.
- 64) Ohuchida, K, Mizumoto K, Yamada D, Fujii K, Ishikawa N, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Quantitative analysis of MUC1 and MUC5AC mRNA in pancreatic juice for preoperative diagnosis of pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 118 : 405-411, 2006.
- 65) Ohuchida, K, Mizumoto K, Ishikawa N, Fujii K, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : The role of S100A6 in pancreatic cancer development and its clinical implication as a diagnostic marker and therapeutic target. *Clin Cancer Res*. 11 : 7785-7793, 2005.
- 66) Ohuchida, K, Mizumoto K, Ohhashi S, Yamaguchi H, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : S100A11, a putative tumor suppressor gene, is overexpressed in pancreatic carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 12 : 5417-5422, 2006.
- 67) Ohuchida, K, Mizumoto K, Yu J, Yamaguchi H, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : S100A6 is increased in a stepwise manner during pancreatic carcinogenesis : clinical value of expression analysis in 98 pancreatic juice samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16 : 649-654, 2007.
- 68) Ohuchida, K, Mizumoto K, Egami T, Yamaguchi H, Fujii K, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : S100P is an early developmental marker of pancreatic carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 12 : 5411-5416, 2006.
- 69) Ikenaga, N, Ohuchida K, Mizumoto K, Yu J, Fujita H, Nakata K, Ueda J, Sato N, Nagai E and Tanaka M : S100A4 mRNA is a diagnostic and prognostic marker in pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 13 : 1852-1858, 2009.
- 70) Ohuchida, K, Mizumoto K, Miyasaka Y, Yu J, Cui L, Yamaguchi H, Toma H, Takahata S, Sato N, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Over-expression of S100A2 in pancreatic cancer correlates with progression and poor prognosis. *J Pathol*. 213 : 275-282, 2007.
- 71) Ohuchida, K, Mizumoto K, Fujita H, Yamaguchi H, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Sonic hedgehog is an early developmental marker of intraductal papillary mucinous neoplasms : clinical implications of mRNA levels in pancreatic juice. *J Pathol*. 210 : 42-48, 2006.
- 72) Ohuchida, K, Mizumoto K, Ohhashi S, Yamaguchi H, Konomi H, Nagai E, Yamaguchi K, Tsuneyoshi M and Tanaka M : Twist, a novel oncogene, is upregulated in pancreatic cancer : clinical implication of Twist expression in pancreatic juice. *Int J Cancer*. 120 : 1634-1640, 2007.
- 73) Yamada, D, Ohuchida K, Mizumoto K, Ohhashi S, Yu J, Egami T, Fujita H, Nagai E and Tanaka M : Increased expression of ADAM 9 and ADAM 15 mRNA in pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 27 : 793-799, 2007.
- 74) Ambros, V : microRNAs : tiny regulators with great potential. *Cell*. 107 : 823-826, 2001.
- 75) Bartel, DP : MicroRNAs : genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 116 : 281-297, 2004.
- 76) Ikenaga, N, Ohuchida K, Mizumoto K, Yu J, Kayashima T, Sakai H, Fujita H, Nakata K and Tanaka M : MicroRNA-203 expression as a new prognostic marker of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 17 : 3120-3128, 2010.
- 77) Moriyama, T, Ohuchida K, Mizumoto K, Yu J, Sato N, Nabae T, Takahata S, Toma H, Nagai E and Tanaka M : MicroRNA-21 modulates biological functions of pancreatic cancer cells including their proliferation, invasion,

- and chemoresistance. *Molecular cancer therapeutics*. 8 : 1067-1074, 2009.
- 78) Yu, J, Ohuchida K, Mizumoto K, Fujita H, Nakata K and Tanaka M : MicroRNA miR-17-5p is overexpressed in pancreatic cancer, associated with a poor prognosis, and involved in cancer cell proliferation and invasion. *Cancer Biol Ther*. 10 : 748-757, 2010.
 - 79) Yu, J, Ohuchida K, Mizumoto K, Sato N, Kayashima T, Fujita H, Nakata K and Tanaka M : MicroRNA, hsa-miR-200c, is an independent prognostic factor in pancreatic cancer and its upregulation inhibits pancreatic cancer invasion but increases cell proliferation. *Mol Cancer*. 9 : 169, 2010.
 - 80) Sadakari, Y, Ohtsuka T, Ohuchida K, Tsutsumi K, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K and Tanaka M : MicroRNA expression analyses in preoperative pancreatic juice samples of pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP*. 11 : 587-592, 2010.
 - 81) Ohhashi, S, Ohuchida K, Mizumoto K, Fujita H, Egami T, Yu J, Toma H, Sadatomi S, Nagai E and Tanaka M : Down-regulation of deoxycytidine kinase enhances acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 28 : 2205-2212, 2008.
 - 82) Fujita, H, Ohuchida K, Mizumoto K, Itaba S, Ito T, Nakata K, Yu J, Kayashima T, Hayashi A, Souzaki R, Tajiri T, Onimaru M, Manabe T, Ohtsuka T and Tanaka M : High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*. 38 : 629-641, 2011.
 - 83) Fujita, H, Ohuchida K, Mizumoto K, Itaba S, Ito T, Nakata K, Yu J, Kayashima T, Souzaki R, Tajiri T, Manabe T, Ohtsuka T and Tanaka M : Gene expression levels as predictive markers of outcome in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Neoplasia*. 12 : 807-817, 2010.
 - 84) Ohuchida, K, Mizumoto K, Kayashima T, Fujita H, Moriyama T, Ohtsuka T, Ueda J, Nagai E, Hashizume M and Tanaka M : MicroRNA Expression as a Predictive Marker for Gemcitabine Response after Surgical Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. DOI : 10.1245/s10434-011-1602-x, 2011.
 - 85) Chauffert, B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremmsdoerfer N, Maingon P and Bedenne L : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 19 : 1592-1599, 2008.
 - 86) Van Laethem, JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, Peeters M, Polus M, Praet M, Mauer M, Collette L, Budach V, Lutz M, Van Cutsem E and Haustermans K : Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer : a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 28 : 4450-4456, 2010.
 - 87) Camphausen, K, Moses MA, Beecken WD, Khan MK, Folkman J and O'Reilly MS : Radiation therapy to a primary tumor accelerates metastatic growth in mice. *Cancer Res*. 61 : 2207-2211, 2001.
 - 88) Wang, JL, Sun Y and Wu S : Gamma-irradiation induces matrix metalloproteinase II expression in a p53-dependent manner. *Molecular carcinogenesis*. 27 : 252-258, 2000.
 - 89) Qian, LW, Mizumoto K, Inadome N, Nagai E, Sato N, Matsumoto K, Nakamura T and Tanaka M : Radiation stimulates HGF receptor/c-Met expression that leads to amplifying cellular response to HGF stimulation via upregulated receptor tyrosine phosphorylation and MAP kinase activity in pancreatic cancer cells. *Int J Cancer*. 104 : 542-549, 2003.
 - 90) Qian, LW, Mizumoto K, Urashima T, Nagai E, Maehara N, Sato N, Nakajima M and Tanaka M : Radiation-induced increase in invasive potential of human pancreatic cancer cells and its blockade by a matrix metalloproteinase inhibitor, CGS27023. *Clin Cancer Res*. 8 : 1223-1227, 2002.
 - 91)** Ohuchida, K, Mizumoto K, Murakami M, Qian LW, Sato N, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T and Tanaka M : Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor-stromal interactions. *Cancer Res*. 64 : 3215-3222, 2004.
 - 92) Kusumoto, M, Ogawa T, Mizumoto K, Ueno H, Niiyama H, Sato N, Nakamura M and Tanaka M : Adenovirus-mediated p53 gene transduction inhibits telomerase activity independent of its effects on cell cycle arrest and apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res*. 5 : 2140-2147, 1999.
 - 93) Egami, T, Ohuchida K, Miyoshi K, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Sato N, Matsumoto K and Tanaka M : Chemotherapeutic agents potentiate adenoviral gene therapy for pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 100 : 722-729, 2009.
 - 94) Egami, T, Ohuchida K, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Nishio S, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T and

- Tanaka M : Radiation enhances adenoviral gene therapy in pancreatic cancer via activation of cytomegalovirus promoter and increased adenovirus uptake. Clin Cancer Res. 14 : 1859-1867, 2008.
- 95) Onimaru, M, Ohuchida K, Egami T, Mizumoto K, Nagai E, Cui L, Toma H, Matsumoto K, Hashizume M and Tanaka M : Gemcitabine synergistically enhances the effect of adenovirus gene therapy through activation of the CMV promoter in pancreatic cancer cells. Cancer Gene Ther. 17 : 541-549, 2010.
- 96) Egami, T, Ohuchida K, Yasui T, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Sato N, Matsumoto K and Tanaka M : Up-regulation of integrin beta3 in radioresistant pancreatic cancer impairs adenovirus-mediated gene therapy. Cancer Sci. 100 : 1902-1907, 2009.
- 97) Onimaru, M, Ohuchida K, Mizumoto K, Nagai E, Cui L, Toma H, Takayama K, Matsumoto K, Hashizume M and Tanaka M : hTERT-promoter-dependent oncolytic adenovirus enhances the transduction and therapeutic efficacy of replication-defective adenovirus vectors in pancreatic cancer cells. Cancer Sci. 101 : 735-742, 2010.
- 98) Onimaru, M, Ohuchida K, Nagai E, Mizumoto K, Egami T, Cui L, Sato N, Uchino J, Takayama K, Hashizume M and Tanaka M : Combination with low-dose gemcitabine and hTERT-promoter-dependent conditionally replicative adenovirus enhances cytotoxicity through their crosstalk mechanisms in pancreatic cancer. Cancer Lett. 294 : 178-186, 2010.
- 99) Yasui, T, Ohuchida K, Zhao M, Onimaru M, Egami T, Fujita H, Ohtsuka T, Mizumoto K and Tanaka M : Tumor-stroma interactions reduce the efficacy of adenoviral therapy through the HGF-MET pathway. Cancer Sci. 102 : 484-491, 2011.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)

プロフィール

藤田 逸人 (ふじた はやと)

九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科 リサーチレジデント. 医学博士.

◆**略歴** : 1973年福岡県に生る. 平成11年広島大学医学部卒業. 同年より, 北九州市立医療センター外科や九州大学附属病院臨床・腫瘍外科などで臨床修練を積み, 平成17年九州大学大学院医学研究院に入学, 平成21年同大学院卒業. 同年より現職.

◆**研究テーマと抱負** : 膵癌の精密診断法と膵星細胞を中心とした癌間質相互作用が研究テーマです. 悪性腫瘍と向き合い, 闘い続けている患者さんたちに少しでも貢献できるように, 一層の努力を続けていく所存です.

◆**趣味** : テニスなど