

PPAR- 核内受容体分子を標的にした新しい膵癌治療

著者	太田 哲生
著者別表示	Ohta Tetsuo
雑誌名	平成14(2002)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2000-2002
ページ	5p.
発行年	2003-05
URL	http://doi.org/10.24517/00050725



KAKEN

2002

41

金沢大学

PPAR- γ 核内受容体分子を標的 にした新しい膵癌治療

課題番号 12671213

平成12年度—平成14年度科学研究費補助金
基盤研究(C) 研究成果報告書

平成15年5月

研究代表者 太田哲生

(金沢大学 医学系研究科 助教授)

金沢大学附属図書館



0300-02146-1

* はしがき

日本における膵癌の発生頻度は、年間 18,000 人、人口 10 万人あたり 14 人とされており、その数は増加傾向にある。多くの膵癌は、早期発見されることなく、高度進行癌の状態ではじめて診断されることが多く、たとえ外科的に治癒切除ができて術後早期に再発し、しかも通常の DNA 障害性抗癌剤には抵抗性を示し、消化器癌のなかでもきわめて予後不良で悪性度の高い癌である。したがって、膵癌の治療成績を向上させるためには、早期発見が必要であることは言うまでもないが、膵癌細胞が兼ね備えている生物学的特性を明らかにし、新しいアイデアによる治療手段の開発が望まれる。近年、分子生物学的研究の発展によって、膵癌細胞には p53, K-ras, p16 (MTS), Smad-4 など多くの遺伝子異常のあることが明らかにされ、これらの遺伝子を標的にした遺伝子治療や、さらには K-ras 変異のある膵癌に対する farnesyl transferase 阻害剤の投与や、MMP 阻害剤、Her2/neu 抗体の投与などの分子標的治療が新しい治療概念として試みられようとしている。しかし、我々は遺伝子異常を認める遺伝子を標的にして遺伝子治療を行う方法ではなく、これらとは全く逆の視点から、現在のところ遺伝子異常が認められていない（あるいは認められても、その頻度がきわめて低い）① p21Waf-1 / Sp1, Sp3, ZBP-89 / p300 系、② E-cadherin / Muc-1 / β -catenin 系、③ PTEN / PI3K / Akt 系などの分子群に着目し、これら分子群を効果的に調節し、増殖を cytostatic に抑制して腫瘍細胞を dormant な状態に陥れる tumor dormancy chemotherapy を目指した治療法を独自に考案した。そして、このアイデアによる治療法の確立に向け、我々はまず p53 independent pathway で p21Waf-1 を強力に誘導し、G1 arrest で膵癌細胞の増殖を停止させる (cytostatic growth arrest) と同時に、分化誘導に伴う metastatic phenotype の減弱（おもに細胞間接着能の亢

進とそれに伴う運動・浸潤能の低下)を誘導しうる可能性のある peroxysome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) 核内受容体に対する特異的リガンド剤 (thiazolidinedione, TZD) に注目した。

ところで、膵癌などの固形癌に対しては、これまでのような total cell killing に基づく化学療法では control できないことが明らかにされ、最近では tumor dormancy therapy が注目されている。しかし、現在行われている tumor dormancy は、従来使用されていた抗癌剤の使用量を低量に抑えての治療であり、いま我々が目指している tumor dormancy therapy とは明らかに一線を画するものである。癌細胞において、遺伝子異常を認めにくい遺伝子群に着目しての遺伝子調節化学療法は、cytostatic growth arrest と metastatic phenotype の減弱を主目的としており、決して直接的にアポトーシスを誘導することを主目的とはしていないところがユニークな点であり、癌の浸潤・転移抑制剤としての臨床応用に関わる重要な研究である。

そこで、本研究では、PPAR- γ 核内受容体の特異的リガンド剤である TZD を用いての p21Waf-1 遺伝子を標的にした遺伝子調節化学療法に着手した。ここに、3年間の研究成果を報告する。

平成 15 年 5 月

太田哲生 記

研究組織

研究代表者：太田哲生（金沢大学 医学系研究科 助教授）

研究分担者：萱原正都（金沢大学 医学系研究科 講師）

交付決定額（配分額）

	直接経費	間接経費	合計
平成 12 年度	1,700 千円	0 千円	1,700 千円
平成 13 年度	700 千円	0 千円	700 千円
平成 14 年度	800 千円	0 千円	800 千円
総 計	3,200 千円	0 千円	3,200 千円

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Elnemr A, Ohta T, Iwata K, et al. PPAR- γ ligand induces growth arrest and differentiation markers of human pancreatic cancer cells. *Int J Oncol*, 17: 1157-1164, 2000.
- 2) Ohta T, Elnemr A, Yamamoto M, et al. Thiazolidine- dione, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand, modulates the E-cadherin/ β -catenin system in a human pancreatic cancer cell line, BxPC-3. *Int J Oncol*, 21: 37-42, 2002.

(2) 口頭発表

- 1) 太田哲生、三輪晃一：転写制御因子である PPAR- γ 分子を標的にした新しい消化器癌治療. 第 86 回日本消化器病学会総会、新潟、2000 年 4 月.
- 2) 太田哲生、Elnemr A, 岩田啓子、他：PPAR- γ 核内受容体分子を標的にした新しい消化器癌治療.

第 55 回日本消化器外科学会総会、宮崎、2000 年 7 月.

- 3) 太田哲生、二宮 致、伏田幸夫、他：PPAR- γ 核内受容体分子を標的にした新しい膵癌治療. 第 59 回日本癌学会総会、横浜、2000 年 10 月.
- 4) 太田哲生、Elnemr A, 岩田啓子、他：膵癌における PPAR- γ 核内受容体の発現とその特異的リガンドによる分化誘導を介した増殖抑制について. 第 38 回日本癌治療学会、仙台、2000 年 10 月.
- 5) 太田哲生、Elnemr A, 二宮 致、他：難治性膵癌に対する p21Waf-1 遺伝子を標的とする遺伝子調節化学療法. 第 26 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2001 年 6 月.
- 6) 太田哲生、萱原正都、北川裕久、他：PPAR- γ 核内受容体分子を標的にした thiazolidinedione (TZD) による膵癌の dormancy therapy について. 第 43 回日本消化器病学会大会、京都、2001 年 10 月.
- 7) 太田哲生、二宮 致、伏田幸夫、他：PPAR- γ 核内受容体を標的にした膵癌の dormancy therapy について. 第 39 回日本癌治療学会、広島、2001 年 11 月.