

COX2 選択的阻害剤による臨床試験が行われ、米国では、家族性大腸腺腫症に対するポリープの縮小を目的とした celecoxib 投与が承認されていた。しかし、2005 年になり、celecoxib や rofecoxib による大規模な大腸腺腫発生予防試験において、COX2 選択的阻害剤の長期投与により心血管イベントが2倍程度上昇することがわかり、これらの COX-2 選択的阻害剤の使用は困難となっている。

スリダク以外の NSAIDs ではインドメサシンの坐剤や経口投与による臨床試験が行われている。インドメサシンでも大腸ポリープは減少するが、消化管粘膜傷害による貧血も報告されており、長期間の継続した投与には問題が多いと考える。

本来、スリダクなど鎮痛剤として開発された薬は慢性リウマチなどによる疼痛に対する対処療法薬として用いられるものであり、長期間、連続して大量に使用することを念頭に置いては開発されていない。短期間では副作用が出なくても1年以上投与後に突然、胃穿孔などの重篤な副作用が発生することもあるため、長期間の投与には厳重な注意が必要である。

低用量アスピリン腸溶剤はバイアスピリンとして狭心症や心筋梗塞の治療に広く用いられている。この治療ではバイアスピリンは長期間の投与が原則であり、長期間投与の安全性はきわめて高いと考えられる。そこで、私たちは本試験で用いる NSAID はバイアスピリンと同じ低用量ア

スピリン腸溶錠 (100mg) 1日1錠投与と決定した。

家族性大腸腺腫症に対する化学予防臨床試験では、アスピリンを用いた報告はきわめて少なくなく、日本で臨床試験は行われていない。従って、本試験は実施する価値があると判断し、試験を企画した。

キーオープンも終了したため、まもなく結果は明らかになるものと考えている。

E. 結論

家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、低用量アスピリンによる試験を完遂、現在、解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa H, Nakamura T, Kawano A, Gondo N, Sakai T. Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials. *J Gastroenterol.* 2009; 44 Suppl 19:77-81. 2009

Takahisa Matsuda, Takahiro Fujii, Yasushi Sano, Shin-ei Kudo, Yasushi Oda, Masahiro Igarashi, Hiroyasu Iishi, Yoshitaka Murakami, Hideki Ishikawa, Tadakazu Shimoda, Kazuhiro Kaneko and Shigeaki Yoshida. Five-year Incidence of Advanced Neoplasia after Initial Colonoscopy in Japan: A Multicenter Retrospective Cohort Study *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(7)435-442

石川秀樹. HNPCC の臨床 (大腸). 家族性腫瘍. 9: 61-63. 2009.

石川秀樹, 河野敦子. III 臨床編, ④ 癌, 23 大腸癌予防, 「医科プロバイオティクス学 (編集, 古賀泰裕) p454-461, シナジー, 東京, 2009.

中村富予、石川秀樹、4.8 運動と消化器と免疫。
「運動と免疫（編著、大野秀樹、木崎節子）」
P104-107、有限会社ナップ、東京、2009。

石川秀樹、家族性大腸腺腫症における同一家
系内の大腸ポリープ発現の差異に関する検
討。「消化器病学の進歩 - 原点から未来へ
の情報発信 - 第94回日本消化器病学会総
会記念誌 I. 消化管領域（編集 第94回
日本消化器病学会総会会長飯田三雄）」
p478-480、財団法人日本消化器病学会、東
京、2009

河野 敦子、石川 秀樹、中村 富予、河
野 公一。大腸癌と腸内細菌叢に関する疫
学研究の検討～発酵乳製品や乳酸菌製剤に
よる研究を中心に～ 日本衛生学会誌。
in-press.

Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano,
Yutaka Saito, Satoru Nonaka, Tai Omori,
Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki
Ishikawa, Hitoshi Sugiura, Atsushi
Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu
Watanabe, Hisao Tajiri, and Daizo Saito.
Early Detection of Superficial Squamous
Cell Carcinoma in the Head and Neck
Region and Esophagus by Narrow Band
Imaging: a Multicenter Randomized
Controlled Trial. Journal of Clinical
Oncology 28 : 1566-1572, 2010.

Tomio Nakamura, Hideki Ishikawa b; Ikuko
Takeyama b; Atsuko Kawano c; Shingo
Ishiguro d; Toru Otani d; Toyoko Okuda
e; Yoshitaka Murakami f; Toshiyuki Sakai
b; Nariaki Matsuura. Excessive Fat
Restriction Might Promote the Recurrence
of Colorectal Tumors a Nutrition
and Cancer, Volume 62, Issue 2 February
2010 , pages 154 - 163

2. 学会発表

石川秀樹 大腸がんで死なせない！大腸がん
予防研究の最前線 平成 21 年度 加古川・
高砂・加古郡給食施設協議会総会講演 加古
川(2009 年 4 月)

石川秀樹 「生活習慣とがん予防」 第 9 回 日
本抗加齢医学会総会シンポジウム 東京
シンポジウム 3 (2009 年 5 月)

谷脇亜希子、石川秀樹、竹下達也、中村富予、
森本兼曩、酒井敏行、松浦成昭 アルコー
ル関連代謝酵素の遺伝子多型と飲酒量、大
腸腫瘍の関係について 第 68 回 日本癌学
会学術総会 0-650 口演 横浜(2009 年 10
月)

中村富予、石川秀樹、酒井敏行、谷脇亜希子、
松浦成昭前向きコホート研究によるコーヒ
ー摂取量と大腸腫瘍発生の検討 第 68 回
日本癌学会学術総会 0-654 口演 横浜
(2009 年 10 月)

河野敦子、石川秀樹、酒井敏行、鎌野俊紀 大
腸癌高危険度指標としての便中胆汁酸濃度
の意義第 51 回 日本消化器病学会大会 消
P-402 ポスター 京都(2009 年 10 月)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

多発性大腸腫瘍患者の発がん予防

分担研究者 徳留信寛 国立健康・栄養研究所 理事長

研究要旨

日本における大腸癌化学予防薬の開発のために、低用量アスピリン腸溶錠(100mg/day)を用いた多施設二重盲検無作為割付臨床試験を実施中である。臨床試験の対象は大腸腫瘍（腺腫または大腸粘膜内癌）患者である。試験薬は2年間投与する。主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における大腸腫瘍の発生の有無とする。試験薬は1シート31錠のカレンダー型両面アルミPTP包装を行い、試験統計家により割付内容を匿名化して封印した。

各施設の倫理委員会の承認を得た施設から参加呼び掛けを開始した。2007年1月から2009年7月末まで31カ月間参加を呼び掛けた。491人に参加を呼び掛け390人（79%）が参加同意した。重篤な副作用はなく、試験は順調に進捗している。

A. 研究目的

本邦では大腸癌の罹患が急激に増加しているため、大腸癌発生を予防する方法の開発が急務である。これまでも、われわれは食生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度である。そこで今回は、低用量アスピリン腸溶錠を用いたより強力な大腸癌予防法の開発するために臨床試験を実施することにした。

B. 研究方法

対象者は、組織診断で確診された大腸腫瘍（粘膜内癌・腺腫）を1個以上持ち、それらすべてを内視鏡的に摘除できた者である。他の条件として、大腸腫瘍の内視鏡的治療歴がすべて判明していること、全大腸内視鏡検査を2回以上受けたことがあること、全大腸内視鏡検査にてクリーンコ

ロンを3カ月以内に確認していること、40歳以上、70歳以下である。

除外基準は、粘膜下浸潤(sm)以深の大腸癌の既往、抗凝固剤、抗血栓剤を服用中、脳卒中（一過性脳虚血発作：TIAを含む）の既往、大腸切除者（虫垂切除を除く）、家族性大腸腺腫症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療既往、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、出血性憩室炎、高度の出血性胃炎などの易出血性疾患の合併、出血傾向（血小板数10万以下、PT異常値）、癌保有、抗癌剤服用、アスピリンアレルギーの既往、妊娠中及び試験期間中に妊娠予定、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）を週3回以上服用しているものである。

参加呼びかけは、各施設の試験担当者が、面談により対象者本人へ試験内容を詳しく説明する。対象者がこれらの試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。対象者が試験参加に

同意した場合は、説明文書に自署による署名を得る。

試験手順は下記の通りである。

- 1)各施設にて条件に合致した者を診察した場合、「参加者情報カード」のチェックリストを用いて、適格か否かを判断する。
- 2)適格条件を満たした場合、対象者に本試験を説明し、参加同意を得る。
- 3)参加時ケースカードに必要事項を記入する。
- 4)参加者情報を試験統計家に連絡し、割付番号を受ける。
- 5)割付番号の記載された試験薬を3カ月から6カ月分手渡す。
- 6)参加者は、1カ月毎に服用日誌と服用後PTPシートを事務局に郵送する。
- 7)定期的に受診し、次回受診日までの試験薬を手渡す。
- 8)2年目に大腸内視鏡検査を行う。

割り付けは、施設、性、年齢（60歳未満・60歳以上）を割付因子とした層別化ブロックランダム法を採用する。試験統計家の鈴木貞夫（名古屋市立大学健康増進・予防医学教室）が症例の登録、割付を管理する。

有害事象が発生した場合、その都度、主治医は『有害事象報告書』に必要事項を記入し、事務局にFAXする。事務局は追加事項を記入の上、FAXを試験統計家に転送する。試験統計家は割付内容を記載する。有害事象がきわめて本研究において重大であると考えられたとき、または有害事象の

発生の偏りが、両群共に等しいという仮説を20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は倫理モニタリング委員会委員長に直ちに報告する。倫理モニタリング委員会委員長は倫理モニタリング委員会を至急開催し、協議を行う。

参加者が試験の中止を希望した場合は、中止とする。ただし、参加者本人の意思による本試験参加への同意撤回により試験薬の服用を中止した場合でも、参加者の了解が得られればintent to treat (ITT) 解析を行うために大腸内視鏡検査は実施する。試験データの使用や2年目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった場合のみ中断とし、ITT解析には含めない。

追跡調査として、2年目の大腸内視鏡検査が終了後、その後2年から3年後に大腸内視鏡検査を実施して、その結果を把握する。その大腸内視鏡検査までは、アスピリンの服用はしないように指導する。その後も参加者の了解が得られれば、可能な限り大腸内視鏡検査結果を把握する。

使用する試験薬は、アスピリン（100mg/day）腸溶錠またはプラシーボ錠である。登録の実務はデータセンターにて行う。

検査は、エントリー時と2年目に大腸内視鏡検査（服用開始前、服用開始2年目）、一部施設ではS状結腸大腸粘膜 mRNA 発現（石川担当症例のみ）、直腸 ACF 計測（高山担当症例のみ）を行う。

エントリー時に、血液検査（PT、末梢

血球数、AST、ALT、 γ G T P、尿酸、T-Chol、HDL-Chol、中性脂肪)、食事調査 (FFQ)、生活習慣アンケートを行う。

1年目、2年目に服用内容認識の確認と採血による貧血確認を行う。

低用量アスピリン腸溶錠による有害事象は消化管粘膜傷害 (胃痛、胃部不快感、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍) や出血傾向に起因する疾患 (脳出血、吐血、下血、貧血) などが考えられる。重大な副作用 (頻度不明) としてショック、出血、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作などが考えられる。

主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍 (腺腫、癌) の発生の有無である。副エンドポイントは、試験期間内の有害事象発生率、他臓器癌の発生の有無、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の大きさ・個数・組織 (異型度、絨毛状腺腫成分の有無)、介入後2~3年後の大腸腫瘍発生状況、直腸粘膜の ACF 数、S 状結腸粘膜の大腸癌関連蛋白の mRNA 発現程度である。

700名の試験参加を目標とする。参加者数算定の根拠は下記の通りである。プラシーボ群の2年目の腫瘍発生率を過去の報告から25%とし、アスピリンの投与によりポリープの発生減少率を60%とした場合、両側有意水準5%の検定を実施したとき、80%の検出力を確保することができるのは、1群当たり、250人である。

研究組織と各施設の参加予定人数は、阿

部孝 (大阪警察病院; 36人)、水野元夫 (広島市民病院; 30人)、岡村正造 (豊橋市民病院; 40人)、小西尚巳 (三重県立総合病院; 5人)、楠正人 (三重大学消化器外科; 5人)、斉田芳久 (東邦鎌谷病院; 40人)、田近正洋 (愛知がんセンター; 40人)、工藤進英 (昭和大学横浜市北部病院; 30人)、平田敬治 (産業医科大学; 18人)、田中信治 (広島大学病院; 30人)、権藤延久 (木村病院; 40人)、山村誠 (神戸掖済会病院; 10人)、飯室正樹 (東住吉森本病院; 40人)、李喬遠 (守口敬任会病院; 10人)、小澤平太 (北里大学医学部外科; 10人)、佐々木誠人・城卓志 (名古屋市立大学臨床機能内科; 20人)、北村信次 (市立堺病院; 30人)、辻井正彦 (大阪大学医学部消化器内科; 10人) 松田尚久 (国立がんセンター中央病院; 40人)、佐野寧 (佐野病院; 40人)、杉本憲治 (杉本憲治クリニック; 20人)、高山哲治 (札幌医科大学第4内科; 60人)、石川秀樹 (大阪中央病院; 200人) である。

運営委員は、若林敬二 (国立がんセンター研究所)、徳留信寛 (国立健康・栄養研究所)、酒井敏行 (京都府立医科大学分子標的癌予防医学)、松浦成昭 (大阪大学医学部保健学科)、試験統計家は、鈴木貞夫 (名古屋市立大学健康増進・予防医学)、データセンターは大谷透 (メディカル・リサーチ・サポート) である。

本試験のために独立して倫理モニタリング委員会 (竹下達也 (和歌山県立医科大

学公衆衛生学；委員長）、若林直樹（京都府立医科大学）、平栗勲（弁護士）、辻直子（近畿大学堺病院消化器内科）を設置した。

（倫理面への配慮）

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

試験参加者の個人情報（名前、住所、電話番号、通院施設、試験開始日時、個人連絡用登録番号）は、試験精度維持のため、京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室内に設置された事務局で管理するが、秘密保持のために十分な配慮を行う。具体的には、個人情報保護のため、参加者の個人情報にアクセスできる担当者を限定し、立ち入りが限定される部屋の鍵のかかるキャビネットに資料は保管され、データはインターネットとつながらないコンピューターのみに保存する。個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mail は用いない。

C. 研究結果

全体会議によりプロトコールを作成し、倫理モニタリング委員会に申請、承認を得て、参加施設の倫理委員会に申請を行った。

試験薬（低用量アスピリン腸溶錠、プラシーボ）はドイツのバイエル本社より輸入し、1シート31錠のカレンダー型PTP両面アルミ包装を行い、試験統計家により割付内容を匿名化して封印した。

倫理委員会の承認の得られた施設より参加呼びかけが開始された。2007年1月に呼び掛けを開始したが、当初のエントリー一期間内に目標症例数に到達することができず、エントリー期間を2回延長し、2009年7月末（31ヶ月間）までエントリーを行った。491人に参加を呼び掛け390人（79%）が参加同意し、エントリーは終了とした。

2010年1月末の時点にて、2年間の試験薬服用を終了した者は202人である。試験期間中に試験を中止した者は90人であった。

試験参加中の重篤な副作用としてキーオープンしたのは、出血性十二指腸潰瘍、スティーブンス・ジョンソン症候群、硬膜下血腫の3例があるが、前例プラシーボ群であった。

2011年7月末には、試験薬の服用は終了する予定である。

D. 考察

エントリー期間を2度にわたり延期したが、当初の目標症例数に到達することが

できなかった。その理由として、各施設の倫理委員会申請、承認に時間を要したこと、臨床試験を担当する医師の異動が多かったこと、想定以上にアスピリン製剤を服用者、胃潰瘍・十二指腸潰瘍既往者が多かったこと、などが考えられた。

エントリー期間が終了する時点で、必要症例数を再度計算した。以前に石川らが日本にて実施した無作為割付臨床試験 (IJC, 116, 762-767, 2005) における対照群の2年目腫瘍発生率は56.1~62.8%であった。本研究と類似した米国で行われた研究 (NEJM, 348, 883-890, 2003) でのアスピリンによる腫瘍発生抑制効果は0.65であった。これらのデータより、2年目の腫瘍発生率をプラシーボ群 56.1%、アスピリン群 36.5%とした場合、両側有意水準 5%、80%の検出力を確保できる必要症例数は1群当たり 101 人、総症例数 202 人であった。試験開始前の必要症例数算定に用いた2年目腫瘍発生率は、米国のデータを用いていたが、より本試験の実態に即したデータを用いて再計算したところ、現時点で必要症例数に達成していると考え、早く試験結果をだすことが求められていること、試験参加者に早く割付結果を伝える必要があることなどより、エントリーを終了することとした。

E. 結論

大腸癌化学予防のため、低用量アスピリン腸溶錠 (100mg/day) の効果を評価する臨

床試験はエントリーが終了し、進行中である。

F. 研究危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibata, K., Suzuki, S., Sato, J., Ohsawa, I., Goto, S., Hashiguchi, M., Tokudome, S. Abdominal circumference should not be required criterion for the diagnosis of metabolic syndrome. Environ. Health Prev. Med., 2010 (in press).
- 2) Promthet, S.S., Pientong, C., Ekalaksananan, T., Wiangnon, S., Poomphakwaen, K., Songserm, N., Chopjitt, P., Moore, M.A., Tokudome, S. Risk factors for colon cancer in Northeast Thailand: interaction between the *MTFHR* codon 677 and 1298 polymorphisms and environmental factors. J. Epidemiol., 2010 (in press).
- 3) Marumoto, M., Suzuki, S., Hosono, A., Arakawa, K., Shibata, K., Fuku, M., Goto, C., Tokudome, Y., Hoshino, H., Imaeda, N., Kobayashi, M., Yodoi, J., Tokudome, S. Changes of thioredoxin concentrations: an observation in an ultra-marathon race. Environ. Health Prev. Med., 2010 (in press).
- 4) Yamada, T., Fukatsu, M., Suzuki, S., Yoshida, T., Tokudome, S., Joh, T. Alcohol drinking may not be a major risk factor for fatty liver in Japanese undergoing a health checkup. Dig. Dis. Sci., 55: 176-182 (2010).
- 5) Hattori, N., Hayashi, T., Nakachi, K., Ichikawa, H., Goto, C., Tokudome, Y., Kuriki, K., Hoshino, H., Shibata, K., Yamada, N., Tokudome, M., Suzuki, S., Nagaya, T., Kobayashi, M., Tokudome, S. Changes of ROS during a two-day ultra-marathon race. Int. J. Sports Med., 30: 426-429 (2009).
- 6) Kojima, M., Kojima, T., Suzuki, S.,

- Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Kanayama, Y., Furukawa, T.A., Tokudome, S., Ishiguro, N. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 61: 1018-1024 (2009).
- 7) Kojima, M., Kojima, T., Ishiguro, N., Oguchi, T., Oba, M., Tsuchiya, H., Sugiura, F., Furukawa, T.A., Suzuki, S., Tokudome, S. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J. Psychosom. Res.*, 67: 425-431 (2009).
- 8) Cote, M.L., Chen, W., Smith, D.W., Benhamou, S., Bouchardy, C., Butkiewicz, D., Fong, K.M., Gene, M., Hirvonen, A., Kiyohara, C., Larsen, J.E., Lin, P., Raaschous-Nielsen, O., Povey, A.C., Reszka, E., Risch, A., Schneider, J., Schwartz, A.G., Sorensen, M., To-Figueras, J., Tokudome, S., Pu, Y., Yang, P., Wenzlaff, A.S., Wikman, H., Taioli, E. Meta- and pooled analysis of GSTP1 polymorphism and lung cancer: a HuGE-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.*, 169: 802-814 (2009).
- 9) Ngoan, L.T., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Bich, N.N., Hieu, N.V., Quvet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Khan, N.C., Mai, L.B., Tokudome, S., Yoshimura, T. Cooking temperature, heat-generated carcinogens, and the risk of stomach cancer and colorectal cancers. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 10: 83-86 (2009).

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

脂肪細胞とアディポカイン

分担研究者 氏名 窪田直人 所属 東京大学 職名 特任准教授

研究要旨

近年、高脂肪食や運動不足などの生活習慣に伴う肥満・メタボリックシンドロームの増加に伴い、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）の病態や疾患メカニズムへの関心が高まっている。我々は抗糖尿病作用・抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンのNASH進展過程への寄与についてアディポネクチン欠損マウスに高脂肪食負荷を行い検討した。アディポネクチン欠損マウスは野生型マウスに比し普通食下で既に肝中性脂肪含量の1.6倍の増加が認められ、長期（48週間）の高脂肪食負荷により肝の炎症、中心静脈周囲の繊維化をきたし、一部には腺腫の形成が認められた。このとき、アディポネクチン欠損マウスでは高脂肪食負荷早期（24週間）より野生型マウスに比し肝TNF α の発現が約3倍に、procollagen α Iの発現が約4倍に増加していた。この結果から肝臓においてアディポネクチンは炎症を低下させ、それに続発する肝臓の繊維化を抑制していること可能性が示唆された。

A. 研究目的

糖尿病患者の発癌リスクは多くの癌で増加していることが報告されているが、特に肝臓発症リスクは糖尿病男性で2.2倍とされている。また、高度肥満BMI35以上の男性では肝臓による癌死リスクは4.5倍と報告されており、その背景にメタボリック症候群の一表現型として注目されている非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の関与が強く示唆されている。そこで本研究では、肥満で低下する抗糖尿病作用・抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンのNASH進展過程への寄与について検討を行った。

B. 研究方法

野生型マウス、アディポネクチン欠損マウスを8週齢の時点で2群に分け、1群は高脂肪食を、もう1群は普通食を投与した。

高脂肪食は脂肪含量（重量比）32%、脂肪由来カロリー比で約60%のものを使用した。それぞれのマウスに対して24週、48週間負荷した時点で、血清生化学、血清脂質、血中アディポネクチン濃度、肝臓組織内の中性脂肪含量を測定した。また肝臓よりRNAを抽出し、炎症や線維化、酸化ストレスなどの種々のマーカーの発現を検討した。さらに肝臓の組織学的解析も行った。

（倫理面への配慮）

動物実験は、東京大学実験委員会ならびに東京大学組換えDNA実験安全委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1、アディポネクチン欠損マウスは野生型

マウスに比し普通食下で既に肝中性脂肪含量の増加が認められ、長期（48 週間）の高脂肪食負荷により肝の炎症、中心静脈周囲の繊維化をきたし、一部には腺腫の形成が認められた。

2、アディポネクチン欠損マウスは高脂肪食負荷早期（24 週間）より野生型マウスに比し肝 TNF α の発現が約 3 倍に増加していた

3、アディポネクチン欠損マウスでは高脂肪食負荷早期（24 週間）より procollagen α I の発現が約 4 倍に増加しており、高脂肪食負荷 4 8 週では野生型マウスに比し中心静脈周囲の肝線維化面積が 1.4 倍に増大していた

4、アディポネクチン欠損マウスでは高脂肪食負荷 4 8 週にて一部に腫瘍形成が認められ、cyclinD1 の発現亢進が認められた。

D. 考察

アディポネクチン欠損マウスは普通食で既に肝臓中性脂肪含量の増加が認められ、長期の高脂肪食負荷により大滴性脂肪肝に加え肝臓の炎症、中心静脈周囲の線維化をきたし、一部に腫瘍形成をきたしたことからヒト NASH の自然史に近い病態を呈する動物モデルと考えられた。現在 PPAR γ アゴニストなどを含めアディポネクチンに関連する代謝系の制御による NASH 治療の可能性が検討しており、本マウスはその良いモデル動物となりうると思われた。また臨床上では、低アディポネクチ

ン血症と発癌の関連性は多くの癌で言われており、特に子宮体がん、乳がん、消化器癌でも胃上部がん、大腸がん、さらには大腸腺腫において危険因子と報告されている。肝臓がんにおいても重度肥満や糖尿病患者では強い関連が報告されており、低アディポネクチン血症を呈する患者において、積極的なスクリーニングが非常に重要と推察された。

E. 結論

アディポネクチン欠損マウスは野生型マウスに比し普通食下で既に肝中性脂肪含量の 1.6 倍の増加が認められ、長期（48 週間）の高脂肪食負荷により肝の炎症、中心静脈周囲の繊維化をきたし、一部には腺腫の形成が認められた。このとき、アディポネクチン欠損マウスでは高脂肪食負荷早期（24 週間）より野生型マウスに比し肝 TNF α の発現が約 3 倍に、procollagen α I の発現が約 4 倍に増加していた。この結果から肝臓においてアディポネクチンは炎症を低下させ、それに続発する肝臓の繊維化を抑制していること可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura S, Kai Y, Kamei Y, Bruce CR, Kubota N, Febbraio MA, Kadowaki T, Ezaki O. α 2-AMPK activity is not essential for an increase in fatty acid oxidation during low-intensity exercise.

- Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296: E47-E55, 2009.
2. Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T. Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J. Biol. Chem.* 284: 1803-1812, 2009.
 3. Nakamura A, Terauchi Y, Ohya S, Kubota J, Shimazaki H, Nambu T, Takamoto I, Kubota N, Eiki J, Yoshioka N, Kadowaki T, Koike T. Impact of Small Molecule Glucokinase Activator on Glucose Metabolism and Beta Cell Mass. *Endocrinology* 150: 1147-1154, 2009.
 4. Kurabe N, Arai S, Nishijima A, Kubota N, Suizu F, Mori M, Kurokawa J, Miyazaki MK, Ide T, Murakami K, Miyake K, Ueki K, Koga H, Yatomi Y, Tashiro F, Noguchi M, Kadowaki T, Miyazaki T. [The death effector domain-containing DEDD supports S6K1 activity via preventing Cdk1-dependent inhibitory phosphorylation.](#) *J. Biol. Chem.* 284: 5050-5055, 2009.
 5. Aoki K, Matsui J, Kubota N, Nakajima H, Iwamoto K, Takamoto I, Tsuji Y, Ohno A, Mori S, Tokuyama K, Murakami K, Asano T, Aizawa S, Tobe K, Kadowaki T, Terauchi Y. The role of the liver in glucose homeostasis in PI 3-kinase p85{alpha}-deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296:E842-E853, 2009.
 6. Freude S, Hettich MM, Schumann C, Stöhr O, Koch L, Köhler C, Udelhoven M, Leiser U, Müller M, Kubota N, Kadowaki T, Krone W, Schröder H, Brüning JC, Schubert M. Neuronal IGF-1 resistance reduces A{beta} accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 10:3315-33124, 2009.
 7. Kurita H, Yoshioka W, Nishimura N, Kubota N, Kadowaki T, Tohyama C. Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *J. Appl. Toxicol.* 29:689-694, 2009.
 8. Asano T, Watanabe K, Kubota N, Gunji T, Omata M, Kadowaki T, Ohnishi S. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 10:1669-1676, 2009
2. 学会発表
- Satellite Symposium of the 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (Yakushima, 2009.10)
- Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Kohjiro Ueki, Toshimasa Yamauchi, Minokoshi Yasuhiko, Takashi Kadowaki : The role of adiponectin in the CNS in the regulation of energy homoeostasis.
- The 15th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus (Jeju Island, 2009.11)
- Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki : The physiological and pathophysiological roles of Insulin Receptor substrate 1 and 2 in the regulation of glucose and lipid metabolism in the liver.
- The 15th Congress of the ASEAN Federation of Endocrine Societies (Bangkok, 2009.11)
- Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki,

Takashi Kadowaki The physiological and pathophysiological roles of Insulin Receptor substrate 1 and 2 in the regulation of glucose and lipid metabolism in the liver.

第46回日本臨床分子医学会学術集会
(2009年4月 東京)

- 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 山口真一, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2の糖代謝調節における役割の解明 脳特異的IRS-2欠損マウスを用いて」

第82回日本内分泌学会学術総会(シンポジウム)(2009年4月 前橋)

- 窪田直人, 窪田哲也, 伊藤晋介, 山内敏正, 寺内康夫, 戸邊一之, 植木浩二郎, 門脇孝:「インスリンシグナルの破綻と糖尿病 肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS-1、IRS-2の役割」

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
(2009年5月 大阪)

- 三田智也, 東浩介, 後藤広昌, 金文龍, 荒川将之, 鈴木亮, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝, 藤谷与士夫, 弘世貴久, 河盛隆造, 綿田裕孝:「全身および顆粒球特異的インスリン抵抗性は動脈硬化初期段階において単球・マクロファージの血管への集積を亢進させる」

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
(2009年5月 大阪)

- 中屋恵三, 高本偉碩, 窪田直人, 熊谷勝義, 勝山修行, 渡部拓, 窪田哲也, 植木浩二郎, 宮崎純一, 門脇孝:「IRS-2欠損 β 細胞株の樹立」

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
(2009年5月 大阪)

- 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 山口真一, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2の糖代謝調節における役割の解明 脳特異的IRS-2欠損マウスを用いて」

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
(2009年5月 大阪)

- 渡部拓, 窪田直人, 窪田哲也, 大杉満, 高本偉碩, 山内敏正, 寺内康夫, 戸邊一之, 植木浩二郎, 門脇孝:「糖

尿病抗肥満薬リモナバンのインスリン抵抗性改善機構にはアディポネクチンに依存的なパスウェイと非依存的なパスウェイがある」

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
(2009年5月 大阪)

- 窪田哲也, 窪田直人, 山口真一, 井上真理子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「血管内皮細胞インスリンシグナルの糖代謝調節における役割の解明」

第52回日本糖尿病学会年次学術集会
(2009年5月 大阪)

- 須山成朝, 窪田直人, 門脇孝, 矢田俊彦:「アディポネクチンの弓状核POMCニューロンに対する作用の電気生理学的検討」

第59回日本体質医学会(2009年7月 東京)

- 三田智也, 東浩介, 後藤広昌, 金文龍, 荒川将之, 藤谷与士夫, 弘世貴久, 鈴木亮, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝, 河盛隆造, 綿田裕孝:「全身および顆粒球特異的インスリン抵抗性は動脈硬化初期段階において単球/マクロファージの血管壁への集積を亢進させる」

第59回日本体質医学会(2009年7月 東京)

- 窪田哲也, 窪田直人, 熊谷洋紀, 井上真理子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「血管内皮細胞のインスリンシグナルの糖代謝調節における役割の解明」

第59回日本体質医学会(2009年7月 東京)

- 窪田直人, 窪田哲也, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「糖尿病体質とは糖尿病の分子生物学の最前線 肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS-1、IRS-2の機能的な役割分担」

第13回日本心血管内分泌代謝学会(2009年10月 埼玉)

- 窪田哲也, 窪田直人, 熊谷洋紀, 井上真理子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「骨格筋のインスリン感受性調節における血管内皮細胞のインスリン

シグナルの役割の解明」

第30回日本肥満学会（学術奨励賞受賞講演）（2009年10月 浜松）

- ・ 窪田直人：「遺伝子改変マウスを用いた肥満症・インスリン抵抗性の分子メカニズムの解明」

第30回日本肥満学会（2009年10月 浜松）

- ・ 窪田直人，窪田哲也，山内敏正，植木浩二郎，門脇孝：「肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS-1，IRS-2の機能的な役割分担」

第30回日本肥満学会（2009年10月 浜松）

- ・ 渡部拓，窪田直人，大杉満，窪田哲也，高本偉碩，山内敏正，寺内康夫，戸辺一之，植木浩二郎，門脇孝：「抗肥満薬リモナバンのインスリン抵抗性改善機構について」

第30回日本肥満学会（2009年10月 浜松）

- ・ 内山弓子，門脇弘子，加藤美智子，井上真理子，窪田直人，窪田哲也，門脇孝：「食事中の脂肪酸組成が肥満やインスリン感受性・耐糖能に与える影響について」

第24回日本糖尿病合併症学会（Young Investigator Award 受賞講演）（2009年10月 岡山）

- ・ 窪田直人：「遺伝子改変マウスを用いた糖尿病合併症の分子メカニズムの解明」

第62回日本自律神経学会（シンポジウム）（2009年11月 和歌山）

- ・ 窪田直人，窪田哲也，山内敏正，植木浩二郎，箕越靖彦，門脇孝：「アディポネクチンの摂食・エネルギー調節における役割」

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

前立腺発がん抑制物質の検索

分担研究者 高橋 智

名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 准教授

研究要旨 アンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) であるテルミサルタン (10mg/kg/day) 投与および対照群の TRAP ラット腹葉前立腺から抽出した RNA を用いたマイクロアレイ解析により、ERβ 発現上昇が ARB による抑制効果に関与している可能性が示唆されたため、前立腺がん細胞株である LNCaP を用いてその抑制メカニズムについて検討した。LNCaP に ARB を処置すると ERβ 発現量が濃度依存性に上昇し、ERβ を強制発現させることにより ARB と同様に PSA プロモーター活性が有意に抑制された。ERβ アゴニストによっても PSA プロモーター活性は有意に低下し、細胞増殖も抑制されることが観察された。ERβ アゴニストによる細胞増殖抑制は AR を knock-down することにより消失することから、ERβ による抑制効果は AR を介して惹起されることが明らかとなった。以上の結果から ARB による前立腺がん増殖抑制メカニズムとして ERβ が関与していることが明らかとなった。

A. 研究目的

高血圧症を合併した前立腺再燃癌患者に対して降圧剤であるアンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) を投与すると血中 PSA の低下および骨転移による骨痛が改善したという報告が臨床的になされている。そこで我々は当教室で作出した前立腺発がんモデル動物である Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) モデルを用いて ARB であるテルミサルタンおよびカンデサルタンの前立腺がん発生・増殖に対する影響を検討した結果、前がん病変から腺癌への進展過程を抑制し、カスパーゼ 3, 7 の活性化によるアポトーシスの亢進、p38 MAPK のリン酸化抑制およびアンドロゲンレセプター (AR) タンパク発現が抑制されることを昨年度までの研究で明らかにした。今年度は ARB による

抑制メカニズムをさらに詳細に探求することを目的にマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行い、そのデータをもとに検討を行った。

B. 研究方法

テルミサルタン (10 mg/kg/day) 投与群および対照群の TRAP ラットそれぞれ 4 匹の腹葉前立腺組織から Total RNA を抽出し、F344 ラット腹葉前立腺 RNA を Reference として 2 色法でマイクロアレイ解析 (Whole Rat Genome 4x44K, Agilent) を行った。アレイデータの確認はテルミサルタンあるいはカンデサルタンを投与した TRAP ラット腹葉前立腺組織を用いて LightCycler による定量的 RT-PCR で検討した。in vitro の検討では、ヒト前立腺

がん細胞株で AR 発現のある LNCaP を使用し、細胞増殖は WST-1 assay、プロモーター活性はレポーター遺伝子である pGL3/PSA promoter ベクターを用いて Dual luciferase reporter assay により解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験については名古屋市立大学動物実験委員会の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分配慮して行った。

C. 研究結果

マイクロアレイデータをクラスター解析し、対照群に比較してテルミサルタン投与により上昇した遺伝子として Nr1i2, Cnr1, Il13ra2, Ptger3, Esr2、低下する遺伝子として Adora2a, Cx3cr1, Heh4, Adora1, Ednra, Gabrr2, Chrm5, Trhr2, Drd2, Pgr, P2rx7, Ccr9, Adra1d, Gabra1, Egfr がみられた。これらの遺伝子発現を確認する目的で、昨年度までに行った 2 動物実験 (テルミサルタンおよびカンデサルタン投与実験) で得られた TRAP ラット腹葉前立腺組織から抽出した Total RNA を用いた定量的 RT-PCR 解析により、両実験で発現変動の確認ができたのは Esr2 (ERβ) のみで、テルミサルタンの濃度依存性に ERβ 発現は上昇し、カンデサルタン投与によっても有意な発現上昇が観察された。そこで ARB による前立腺がん抑制効果に対する ERβ の関与を検討する目的で、ヒト前立腺癌細胞株である LNCaP を用いて以下の実験を行った。まず最初に LNCaP にテルミサルタンあるいはカンデサルタンを曝露して

ERβ 発現変動を観察した結果、濃度依存性に発現上昇が認められた。ARB 投与により AR タンパク発現が低下するが、PSA プロモーター活性が低下することも観察され、ERβ を強制発現させることによって PSA プロモーター活性はエストロゲン存在下、非存在下においても低下することが明らかとなった。ERβ の選択的アゴニストである Diarylpropionitrile (DPN)、Biochanin A (BCA) を処置することで LNCaP の増殖は有意に抑制され、PSA プロモーター活性も低下していた。その際、ARB 処置では AR タンパク、PSA タンパクの両者が低下していたのに対し、DPN, BCA 処置では AR タンパク発現は変動しないが PSA タンパクは低下していた。LNCaP に対して siRNA により AR 発現を knock-down することにより、DPN, BCA による細胞増殖抑制効果は消失した。また、アンドロゲン依存性である LNCaP から樹立したアンドロゲン非依存性細胞株 LNCaP/AI5 および LNCaP/AI8 では ARB 処置により細胞増殖抑制および ERβ 発現の増加傾向がみられたが、AR タンパク変動はないものの PSA タンパク発現が低下するのに対し、DPN, BCA では細胞増殖は抑制されず、AR タンパク、PSA タンパク発現の変動は認められなかった。

D. 考察

ARB による前立腺がん増殖・進展に対する抑制メカニズムとしてカスパーゼ 3, 7 の活性化によるアポトーシスの亢進、p38 MAPK のリン酸化抑制および AR タンパク発現の抑制を見出してきたが、本研究ではその抑制メカニズムの一端として ERβ が深

く関与していることを明らかにした。今までも ER β 発現上昇が前立腺がん細胞の増殖抑制に関与しているという報告がなされており (Bektic J et al, Eur Urol, 45:245-251, 2004; Walton TJ et al, Prostate, 68:210-222, 2008)、今回のデータはそれらの結果を支持するものであると同時に ER β による細胞増殖抑制効果は AR の転写活性抑制を介したものであることが明らかとなった。アンドロゲン非依存性の LNCaP/AI 細胞においても ARB により PSA タンパク発現低下を伴って細胞増殖が抑制されるが、この際には AR タンパク発現低下あるいは ER β アゴニストによる細胞増殖抑制は認められていないことから、アンドロゲン非依存性細胞株 LNCaP/AI においては AR 転写活性抑制への ER β の関与は低く、別な抑制メカニズムが関与している可能性が示唆された。

E. 結論

アンジオテンシン受容体ブロッカーであるカンデサルタンおよびテルミサルタンのヒト前立腺がん細胞 LNCaP の増殖に対する影響を検討した結果、ER β 発現上昇による AR タンパクの転写活性抑制を介して細胞増殖を抑制することが明らかとなった。また、アンドロゲン非依存性細胞株 LNCaP/AI においても、AR の発現変動はみられないものの ER β 発現上昇傾向とともに PSA 発現低下が観察された。これは前立腺進行がん患者に ARB を投与することにより PSA 値が低下することと合致した所見であり、ヒト前立腺がん組織中においても今回の実験で観察された増殖抑制メカ

ニズムが深く関与している可能性が示唆された。ARB はヒト前立腺癌に対する化学予防剤として極めて有望であると思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi, S., Takeshita, K., Seeni, A., Sugiura, S., Tang, M., Sato, S., Kuriyama, H., Nakadate, M., Abe, K., Maeno, Y., Nagao, M., and Shirai, T.: Suppression of prostate cancer in a transgenic rat model via gamma-tocopherol activation of caspase signaling. Prostate, 69:644-651, 2009.

Tang, M., Asamoto, M., Ogawa, K., Naiki-Ito, A., Sato, S., Takahashi, S., Shirai, T.: Induction of apoptosis in the LNCaP human prostate carcinoma cell line and prostate adenocarcinomas of SV40T antigen transgenic rats by the Bowman-Birk inhibitor. Pathol. Int., 59:790-796, 2009.

Sato, S., Takahashi, S., Asamoto, M., Naiki, T., Naiki-Ito, A., Asai, K., Shirai, T.: Tranilast suppresses prostate cancer growth and osteoclast differentiation in vivo and in vitro. Prostate, 70:229-238, 2010.

2. 学会発表

高橋智、小宮雅美、シーニアズマン、白井智之、上村博司、窪田吉信、アンギオテンシン受容体ブロッカーによるラット前立腺発がんに対する抑制効果(合同シンポジウム)、がん予防大会 2009、名古屋 (2009年6月) .

高橋智、小宮雅美、龍訥、佐藤慎哉、上村博司、窪田吉信、白井智之、受容体を標的とした前立腺がんの治療(腫瘍別シンポジウム)、第68回日本癌学会学術総会、横浜 (2009年10月) .

高橋智、朝元誠人、白井智之、前立腺がん好発トランスジェニックラット(TRAP)を用いたがん化学予防研究(シンポジウム)、第26回日本毒性病理学会、金沢 (2009年2月) .

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究に関する研究

分担研究者 上村博司 横浜市立大学附属病院 准教授

研究要旨

前立腺癌に対して、降圧剤であるアンジオテンシンⅡレセプターブロッカー（ARB）が癌発生を予防するかどうか、臨床的に検討する。進行前立腺癌患者で、ホルモン療法を施行したにもかかわらず新病変やPSAの上昇した再燃癌患者に対し、ARBを投与してPSA変化および病勢変化について検討した。その結果、35%に症例にPSAの低下が認められ、骨痛などの鎮痛作用を示した。また、早期前立腺癌患者に行った前立腺全摘術後のPSA再発に対しARBを投与し、投与前後のPSA倍化時間の変化を解析した。その結果、ARB投与によってPSA倍化時間は2倍以上に延長し、腫瘍細胞の増殖速度を減少させることが証明された。

A. 研究目的

我々は、アンジオテンシンⅡレセプターブロッカー（ARB）が、前立腺癌細胞の増殖や血管新生を抑えることを証明してきた。ARBが前立腺癌の発生や進展を抑制するのではないかとこの仮説に基づき、再燃前立腺癌患者にARBを投与して、PSA変動などを観察した。また、早期前立腺癌症例に行った前立腺全摘術後にPSA再発を来した症例にARBを投与し、そのPSA速度の変化を調べた。ARBの前立腺癌に対する抑制効果を、これらの臨床試験によって確認する。

B. 研究方法

(1) ホルモン療法抵抗性の前立腺癌患者にプロプレス 8-12mg/日を投与し、PSAを測定した。前立腺組織からRNAを抽出し、real-time PCRでAT1レセプター・ACE・アンジオテンシノーゲンの発現を定

量した。前立腺癌細胞にアンジオテンシンⅡや抗アンドロゲン剤などで刺激し、AT1レセプターのタンパク発現を調べた。

(2) 前立腺全摘術を受けた早期がん前立腺癌症例で、PSAが0.2ng/mL以上になった症例を対象とした。オルメサルタンを、維持量として20mg継続投与した。オルメサルタン投与前後のPSA上昇を、倍化時間（PSA doubling time: PSA-DT）で換算し、オルメサルタン投与前後を比較した。前立腺摘出標本を、抗AT1レセプター抗体で免疫組織染色した。染色陽性と陰性でのPSA-DTを、比較検討した。

（倫理面への配慮）

症例は全て高血圧を合併しており、この臨床試験は附属病院IRBにて認可を受けている

C. 研究結果

(1) ARBとしてカンデサルタン 8-12mgを投与し、PSAや全身状態（PS）の変化

を調べた。23 例中 8 例 (34.8%) に PSA の減少が見られ、とくに 6 例は 50%以上の PSA 低下があった。また、半数に PS の改善が認められた。正常前立腺、未治療前立腺癌および再燃癌組織における AT1 レセプター、ACE、アンジオテンシノーゲンの mRNA 発現はどれも再燃癌組織で有意差をもって高いことを認めた。前立腺癌細胞をエストロゲン、デキサメタゾン、抗アンドロゲン剤などで刺激すると、AT1 レセプターの発現は亢進していた。

(2) 対象患者は 15 症例で、平均年齢は 70 歳、診断時 PSA は平均 7.53ng/mL、グリソンスコア 6 : 3 例、7 : 7 例、8 以上 : 4 例、不明 : 1 例であった。病理病期は T2 : 13 例、T3 : 1 例、不明 : 1 例で、PSA nadir 値は 0.063ng/mL であった。オルメサルタン投与前の PSA-DT は平均 323.5 日であり、投与後は平均 751.6 日と 2 倍以上に延長した。前立腺組織を抗 AT1 抗体で免疫染色すると、癌細胞や腺上皮細胞に AT1 レセプターが染まり、間質細胞も陽性と症例があった。

AT1 陽性の症例と陰性症例における、オルメサルタン投与前後の PSA-DT を解析すると、AT1 陰性症例の投与前後の PSA-DT は約 2 倍であったが、AT1 陽性症例の PSA-DT は約 6 倍と延長しており、両群間で有意差を認めた ($P < 0.01$)。また、AT1 陰性症例の PSA-DT は、非投与群の 0.2ng/mL 前後での PSA-DT と同様 (約 2 倍) の変化率であった。

D. 考察

ARB は前立腺でのアンドロゲンレセプター (AR) 発現を抑制することが、同班会議の名古屋市立大学医学部実験病理学教室の高橋らの研究から分かった。再燃前立腺癌はアンドロゲン非依存性であるが、AR は依然と発現しており、さらに増幅している場合もある。再燃癌では AT1 レセプターを強く発現していることから、ARB がより一層反応しやすい環境にあり、その結果として AR 発現を抑えることが考えられる。

(2) の臨床研究は、前立腺全摘後の PSA 再発を対象としているため、ホルモン療法など行っていない無治療の前立腺癌細胞に対する ARB の効果を見ていることになる。その結果、ARB 投与によって PSA の上昇は緩徐になり、AT1 陽性組織では抑制効果が 6 倍に延長していた。これらのデータから、ARB が前立腺癌細胞の増殖をヒト生体内でも起こしうることを推察される。

ARB は従来、臓器保護作用、抗炎症作用や血管新生抑制作用があると言われていた。我々が現在まで証明したところでは、前立腺癌細胞に ARB は直接作用して増殖系シグナルの伝達を抑制することが分かっている。しかし、前立腺癌細胞で産生される PSA の低下について詳細なメカニズムは解明されていなかった。しかし、その

分子メカニズムとして、アンドロゲンレセプターとレニン-アンジオテンシン系が密接に関わっている可能性が解明されつつある。今後は、ARB が PSA 高値の症例に対して癌発生の抑制につながるか、臨床研究を行っていききたい。

E. 結論

精液中のアンジオテンシン濃度が血液中よりも 3-5 倍高いこと、アンジオテンシン II が精子の運動能を高めることなどの事実に基づいて、前立腺局所におけるレニン-アンジオテンシン系の存在が、十分に考えられる。一方、アンジオテンシン II は心血管系細胞の増殖に促進的作用を持つが、前立腺癌細胞にも同様の作用があることを、我々は証明してきた。前立腺癌細胞が AT1 レセプターを強く発現しているのであれば、ARB は増殖抑制効果を持つことが考えられる。また、アンジオテンシン II は前立腺細胞に酸化ストレスをかけ、DNA ダメージを誘発することから、前立腺の癌化に作用していることも推察されている。

ARB の薬理作用に、臓器保護、抗炎症と血管新生抑制がある。前立腺癌に対して ARB が持つ抗炎症と血管新生抑制の両作用のほかに AR 発現を抑制する作用で、抗腫瘍効果を来たしていると予想される。

以上のことを考慮すると、ARB は前立腺癌の発生を抑制することが強く予想され、今後の臨床試験の結果が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) H Uemura, K Hoshino, T Sasaki, Y Miyoshi, H Ishiguro, Y Inayama, Y Kubota. Usefulness of the 2005 International Society of Urological Pathology Gleason Grading System in Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *BJU Int*, 2009, 103: 1190-1194.
- (2) H Ishiguro, K Akimoto, Y Nagashima, Y Kojima, T Sasaki, Y Ishiguro-Imagawa, N Nakaigawa, S Ohno, Y Kubota, H Uemura. Atypical protein kinase C λ/ι promotes growth of prostate cancer cells in an autocrine manner through transcriptional activation of interleukin-6. *Proc Nat Acad Sci, Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 22;106(38):16369-74.
- (3) Minamimoto R, Tateishi U, Uemura H, Yamanaka S, Kubota Y, Inoue T: Avid F-18 FDG uptake in prostatic sarcoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 34(6):388-389, 2009.
- (4) H Uemura, H Ishiguro, Y Ishiguro, K Hoshino and Y Kubota. Angiotensin II Plays a Potential Role in Prostatic Carcinogenesis by Inducing Oxidative Stress. *Mol Cancer Res*. 2008, 6:250-258
- (5) Ogino I, Uemura H, Inoue T, Kubota Y, Nomura K, Okamoto N. Reduction of prostate motion by removal of gas in