

平成 22 年度学術賞受賞者 <基礎領域>

白 井 智 之 博 士

昭和21.1.10生

名古屋市立大学大学院医学研究科

実験病態病理学講座教授

研究業績

遺伝子改変ラットモデルを用いた膵臓がん

前立腺がんの予防、早期診断と治療法の開発

Transgenic Rat Models for Prevention, Early Diagnosis and Treatment of Pancreatic and Prostate Cancer

白井智之博士のプロフィール

白井智之博士は疎開先の長野県岡谷市で生まれ、愛知県立名古屋西高等学校を卒業、名古屋市立大学医学部に入学しました。父親が産婦人科を開業していたことから医学部に心ならずも進学しました。入学後、好きなギターが弾けるということで設立間もないギターマンドリンクラブに入部しました。クラブ創立者の先輩からの病理を勉強しておけば何でも役立つからという勧めで、その当時の故佐藤壽昌教授の第一病理学教室に学生研究員として入りました。研究室から講義に通う毎日で、病理解剖も他の学生研究員と競って参加し、また4-NQOによるラット胃癌がんの研究にお手伝いの形で参加しました。卒業後そのまま病理学教室の大学院生として実験発がん癌の研究に没頭し、博士論文は「MNNGによるラット胃癌発生の際的変化」でした。父親の「跡を継いでほしい」という願いを蹴って、大学院修了後も病理を続けることを決断しました。その後、佐藤教授の後任として赴任された故伊東信行教授の厳しい指導を受けました。、さらに2年半にわたりアメリカミシガンがん研究所に留学して、発がん物質の代謝活性化に関わる酵素の発現などに関する研究を行いました。2年半の留学研究から帰国後、名古屋市厚生院附属病院の病理医として8年間日々病理解剖（合計547症例）に携わると同時に、大学で前立腺がん癌の研究を開始しスタートさせ、大学に戻ってからも前立腺がんの動物モデルの確立とそれを用いた発がんメカニズムならびにリスク要因の研究に心血を注ぎました。常に人体病理解剖と外科病理から学んだヒトの疾病を念頭に置いた実験的研究を行うことを心がけています。1994年に故伊東信行教授の後任の教授になり跡を引き継ぎ第一病理学教室の運営を担当することになり、現在に至っています。大学院時代に結婚し、一女一男をもうけましたが、今は2二人とも独立し、孫が一人います。2年前から医学部長・研究科長を務め多忙の中、休みが取れたときは、ドライブと風景写真撮影を楽しみ、学生時代から親しんだギターも続けています。今は専らクラシックギター音楽の練習に力を入れていて、ストレス解消に役立っているとのこと。武者小路實篤の「この道より我を生かす道なし、この道を歩く」が好きな言葉です。

（文責 富永祐民）

「遺伝子改変ラットモデルを用いた膵臓がん前立腺がんの予防、早期診断と治療法の開発」の業績のあらまし

実験動物を用いたがんの研究には適切な動物モデルが必須ですが、1990年代まではほとんど良い動物モデルはありませんでした。その理由として自然発生の前立腺がんを小動物で見るとはほとんど無く、ラットで僅かに見られるものの、3年ほどの長期生存例に発生するものでした。白井博士はこの問題に果敢に取り組み、3,2 - dimethyl-4-aminobiphenylをラットに投与することで見事に腹葉前立腺に微小がんを確実に誘発することに成功し、さらにテストステロンを負荷することで転移を伴うホルモン非依存性前立腺がんが発生することに成功しました。このホルモン非依存性が

んから細胞株を樹立し、ラット前立腺がん細胞株としてその後の研究の幅を広げました。さらにヒトが日常的にばく露している加熱食品分解産物である2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)が前立腺がんを誘発することを世界で初めて見出し、自然発がん物質PhIPを用いたラット前立腺がんモデルを確立すると共に、それに加えてヒト前立腺がん発生へのPhIPの関与に関する研究のきっかけを作りました。これらのモデルを活用して、前立腺がんのリスク要因と予防要因を精力的に研究し、多くの天然化合物に前立腺がん発生抑制作用があることを見つけ、そのメカニズムの一端も解明しました。しかし化学発がん物質を用いたモデルは60週間の長期を要することから、短期にしかも確実に前立腺がんを発生するモデルの確立を目指し、前立腺のみで発現するprobasin遺伝子の下流に発がん性のあるウイルス遺伝子SV40のLarge T抗原をつないだ遺伝子をSprague-Dawleyラットの受精卵に導入して、遺伝子改変ラットを確立しました。4週齢から前立腺上皮の増殖性病変が発生し、10週から15週齢に前立腺前葉に全例がんが発生することを見出しました。これはラットでの初めての遺伝子改変前立腺がんモデルであり、現在でもマウスを除いて例を見ない画期的なモデルです。発生する前立腺がんはアンドロゲン依存性に発育することから、ラットの優位点を持ったアンドロゲン依存性がんの貴重なモデルであり、海外の研究室でも活用されています。このモデルを用いて トコフェロールなどの天然化合物に前立腺がん発生抑制作用があることを見だし、さらに降圧剤であるアンジオテンシン受容体拮抗薬に前立腺がんの予防並びに治療効果のあることを明らかにし、臨床的な応用に大きな期待が寄せられています。前立腺がんは欧米型のがん悪性腫瘍として知られていたものの、近年日本において前立腺がんの罹患率は急増しており、予防と治療の新しい課題が極めて重要になってきています。

(文責 富永祐民)

主要な原著、総説論文

1. Shirai T, Sano M, Tamano S, Takahashi S, Hirose M, Futakuchi M, Hasegawa R, Imaida K, Matsumoto K, Wakabayashi K, Sugimura T, Ito N. The prostate: A target for carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) derived from cooked foods. *Cancer Res.*, 57: 195-198, 1997.
2. Asamoto, M., Hokaiwado, N., Cho, Y.M., Takahashi, S., Ikeda, Y., Imaida, K. & Shirai, T. Prostate carcinomas developing in transgenic rats with SV40 T antigen expression under probasin promoter control are strictly androgen dependent. *Cancer Res.*, 61: 4693-4700, 2001.
3. Cho, Y.M., Takahashi, S., Asamoto, M., Suzuki, S., Tang, M. & Shirai, T. Prostate Cancer and Prostatic Dis., Suppressive effects of antiandrogens, finasteride and flutamide, on development of prostatic lesions in a transgenic rat model. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.*, 10: 378-383, 2007.
4. 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: 790-96, 2009.
5. Takahashi, S., Takeshita, K., Azman, S., Sugiura, S., Tang, M., Sato, S., Kuriyama, H., Nakadate, M., Abe, K., Maeno, Y., Nagao M. & Shirai, T. Suppression of prostate cancer in a transgenic rat model via α -tocopherol activation of caspase signaling. *The Prostate*, 69: 644-651, 2009.

略 歴

- 1970年 名古屋市立大学医学部卒業
- 1974年 名古屋市立大学医学研究科大学院修了
- 1974年 名古屋市立大学医学部第一病理 助手
- 1987年 同 講師
- 1978年 Michigan Cancer Foundation, Visiting Scientist
- 1980年 名古屋市厚生院附属病院診療科 副部長・部長
- 1989年 名古屋市立大学第一病理 助教授
- 1994年 同 教授