

平成 22 年度学術賞受賞者 <基礎領域>

津 田 洋 幸 博 士

昭和18.5.22生

名古屋市立大学津田教授特任研究室

特任教授

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

津田洋幸博士のプロフィール

津田洋幸博士は名古屋市で生まれました。空襲で焼け出され、自然の豊かな岐阜県の田舎に疎開して、幼少時代を過ごしました。夏に縁先から入って来た蛭を潰すと指先に付着した中身が少しの間光ってやがて消えてしまい、その理由が分からず悩むような子供だったそうです。小学二年生のときに祖母が子宮がんの手術を受け、病院で「これががん」と言って医師が見せてくれた血の付いた塊（子宮頸がん）は、今も鮮明に覚えているそうです。残念ながら、祖母は亡くなられてしまい、「がんを治したい」と医学を目指す心が芽生えました。県立浜松北高等学校を卒業後、1963年に名古屋市立大学医学部に入学しました。学生の中から病理学教室（佐藤壽昌教授）に出入りし、発がん実験の手伝いと剖検による病理学の手ほどきを受けました。その一方、クラブ活動で登山にも熱中し、槍・穂高・北岳などの3000m級の山には殆ど足跡を残したそうです。病理学教室と山にいる時間は、講義室で授業を受けている時間より長かったとのこと。

医学部を卒業後、引き続き佐藤教授の指導を受けて病理学の基礎を築きました。後任の伊東信行教授の下では「ヒトの病態モデルでの研究をせよ」と、より本格的に化学発がん研究に没頭し、留学したトロント大学のEmmanuel Farber教授からは「それでどうなった？」、ドイツ国立がん研究センターのPeter Bannasch教授からは「緻密な研究が謎を解く」との教えを受け、常に恩師の教えを心において発がん研究を発展させてこられました。奥様は医学部の同級生で麻酔科医、現在は日本女医会会長として活躍されています。長女は外務省勤務、長男は米国で博士研究員として免疫学を勉強中だそうです。

津田博士は国立がんセンター研究職中に遺伝子改変ラットによるヒトがんモデルの開発に取り組み、ヒトにきわめて類似した膵臓がんをわずか10日間で発生させることに成功しました。さらに微小膵臓がんを血清で診断できる方法を開発するなど、難治がんである膵臓がんの病態の解明と早期診断法の確立に取り組んでいます。

（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と前立腺がんの予防、早期診断と治療法の開発」の業績のあらまし

膵臓がんは、大多数の症例で発見された時には既に進行がんであって、5年生存率は10%以下の難治がんです。膵臓がんの克服は早期診断と早期治療以外にはありません。それには初期病変の把握、進展の病態解析、さらに早期診断マーカーの確立が必須ですが、これ迄それに役立つヒト類似の膵臓がんの動物モデルはありませんでした。

津田博士がrasがん遺伝子に注目して作製したヒト正常型（変異の無い）c-Ha-ras遺伝子トランスジェニックラットは、乳腺、皮膚、舌、食道等において化学物質による発がん高感受性であって、発生したがんでは導入ras遺伝子が発がん物質の標的となって高率に変異することを見出しました（論文1,2）。

このことにヒントを得て、膵臓（膵管がん）がんの発生を観察するモデルを構築しました。変異型の*Hras*^{V12}または*Kras*^{V12}を*CAG-loxP-neo^r-loxP* 構築下流に組み込んで、変異*H/K-ras*にスイッチが入っていないトランスジェニックラットを作製し、それに*Cre*リコンビナーゼを組み込んだ*Ad-CAG-Cre*アデノウイルスを感染させてスイッチを入れ、変異*H/K-ras*を発現させるシステムを用いました。*Ad-CAG-Cre*アデノウイルスを成熟したトランスジェニックラットの膵管内に注入すると、膵臓を構成する膵管上皮、介在管上皮、腺房中心細胞および腺房上皮の4種の細胞に感染が成立し、膵管、介在管上皮、腺房中心細胞に増殖が強く誘発され、過形成を経て2~4週程度で膵管がんが発生しました。しかし、腺房細胞には細胞増殖は観察されませんでした（論文3）。次に、腺房細胞を標的としてアミラーゼまたはエラスターゼプロモーター用いた*Ad-Amy/Ela-Cre*アデノウイルスを用いて腺房細胞にスイッチを入れましたが、がんは発生しませんでした。この知見は欧米の膵管がんの発生は変異*ras*によって腺房細胞の脱分化が誘導されて発がんするという学説に大きなインパクトを与えました（論文4）。

さらに、発生した膵臓がん組織の遺伝子・蛋白解析によって*Erc/Mesothelin*が高発現していることから、血清中*Erc/Mesothelin*値が増加していることを見いだしました。興味深いことに肉眼的に判定出来ない微小膵管がんのあるラットでもこの蛋白が増加を示し、いわゆる「発症前診断」を可能にする高感度検出系を確立しました（論文5）。

以上から、最悪の予後不良がんと言われる膵臓がんをラットに発生させ、血清診断の出来るモデルを確立しました。このモデルによって、膵臓がんの初期像、進展機序の解析、さらに今後、新規抗がん剤の治療効果の評価に有用なモデルと期待されています。（文責 富永祐民）

主要な原著、総説論文

1. Asamoto, M., Ochiya, T., Toriyama-Baba, H., Ota, T., Sekiya, T., Terada, M. and Tsuda, H. Transgenic rats carrying human c-Ha-ras proto-oncogenes are highly susceptible to N-methyl-N-nitrosourea mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21(2): 243-249, 2000.
2. Tsuda, H., Asamoto, M., Ochiya, T., Toriyama-Baba, H., Naito, A., Ota, T., Sekiya, T. and Terada, M. High susceptibility of transgenic rats carrying the human c-Ha-ras proto-oncogene to chemically-induced mammary carcinogenesis. *Mut. Res.*, 477: 173-182, 2001.
3. Ueda, S., Fukamachi, K., Matsuoka, Y., Takasuka, N., Takeshita, F., Naito, A., Iigo, M., Alexander, D.B., Moore, M. A., Saito, I., Ochiya, T., and Tsuda, H. Ductal origin of pancreatic adenocarcinomas induced by conditional activation of a human Ha-ras oncogene in rat pancreas. *Carcinogenesis*, 27(12): 2497-2510, 2006.
4. Tanaka, H., Fukamachi, K., Futakuchi, M., Alexander, D.B., Long, N., Tamamushi, S., Minami, K., Seino, S., Ohara, H., Joh, T., Tsuda, H. Mature acinar cells are refractory to carcinoma development by targeted activation of Ras oncogene in adult rats. *Cancer Sci.*, 101(2): 341-346, 2010.
5. Fukamachi, K., Tanaka, H., Hagiwara, Y., Ohara, H., Joh, T., Iigo, M., Alexander, D.B., Xu, J., Long, N., Takigahira, M., Yanagihara, K., Hino, O., Saito, I., Tsuda, H. An animal model of preclinical diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Biochem Biophys Res Commun.*, 390: 636-641, 2009.

略 歴

- 1969 名古屋市立大学医学部医学科卒業
- 1975 名古屋市立大学医学部病理学第一講座助手
- 1977 トロント大学医科学研究所病理学分野（博士研究員）
- 1983 名古屋市立大学医学部病理学第一講座講師
- 1984 ドイツ国立がん研究センター（文部省在外研究員）
- 1989 藤田保健衛生大学医学部病理学第二講座助教授
- 1993 国立がんセンター研究所化学療法部部長
- 2003 名古屋市立大学大学院医学研究科分子毒性学分野教授
- 2009 名古屋市立大学特任教授