

令和元年5月27日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10604

研究課題名(和文) 癌特異的糖代謝をターゲットとする新しい膵癌治療法の開発

研究課題名(英文) Therapeutic development for pancreatic cancer via cancer specific glucose metabolism

研究代表者

橋本 大輔 (HASHIMOTO, Daisuke)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80508507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Glucose transporter 1: Glut1は細胞膜上に存在して能動的輸送によってグルコースの取り込みを行う。Glut1は多くの上皮系悪性腫瘍において発現が上昇しており、悪性腫瘍特有の代謝に重要な意義を持つと思われる。

我々は膵癌におけるGlut1の発現と生命予後との関わりを解析した。膵癌に対して膵切除手術をおこなった137例のGlut1の発現はPET-CTのSUV max値と有意に相関した。つまりSUV max値からGlut1の発現の程度を予測しうる。多変量解析においてSUVmax値は、独立した生命予後不良因子であった。Glut1は、あたらしい癌治療のターゲットとなると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は多くの症例で発見時既に切除不能である。また切除可能であっても、術後ほとんどの症例で再発をきたす難治性癌である。現在手術や抗がん剤による化学療法が治療の中心であるが、膵癌の更なる予後向上のために新しい治療法の開発は必要不可欠である。

今回我々は癌細胞にグルコースを能動的に取り込むGlucose transporter 1: Glut1がある一定の膵癌患者の癌細胞の表面に多く発現していることを示した。Glut1の発現が多い症例はPET検査におけるFDGの集積も多く、また予後が悪いことが分かった。これは、Glut1をターゲットとした新しい分子標的治療の可能性を示すものである。

研究成果の概要(英文)：The diagnosis of malignant diseases has been determined using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). Glucose transporter type 1 (Glut-1) is a key protein associated with the accumulation of FDG in cancer cells. In this study the expression of Glut-1 and the corrected maximum standardized uptake value (cSUVmax) of FDG-PET were examined in 138 surgically resected pancreatic cancers. Glut-1 was positive in 69 patients. The median relapse-free and overall survival times were significantly shorter in the Glut-1-positive group (11 vs. 22 months, respectively) than in the Glut-1-negative group (23 vs. 42 months, respectively). The cSUVmax was significantly associated with long-term survival. The relapse free and overall survival rates were significantly poorer in the high-cSUVmax group than in the low-cSUVmax group. Glut-1 expression was associated with cSUVmax accumulation. In the multivariate analysis, high cSUVmax was identified as an independent prognostic factor.

研究分野：膵癌、胆道癌の基礎研究と臨床研究、診断、手術や化学療法を含めた集学的治療。

キーワード：膵臓外科学 癌糖代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

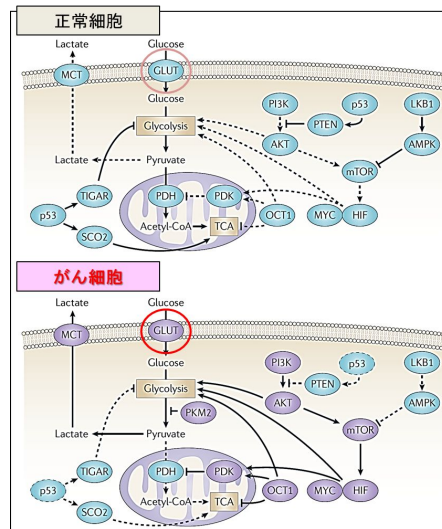
1. 研究開始当初の背景

(1) がんと糖代謝

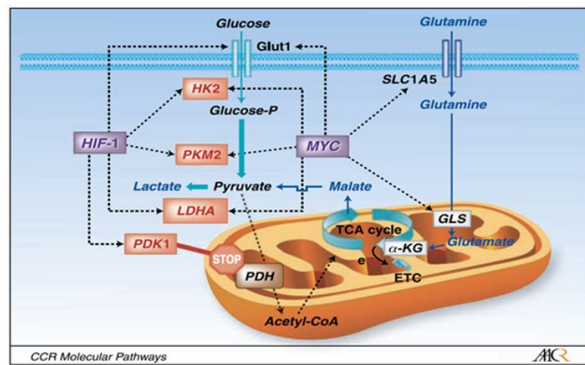
近年、がんの代謝と及びその制御機構の重要性が注目されている。悪性腫瘍細胞は有酸素下でもミトコンドリアの酸化リン酸化よりも、解糖系による嫌気性代謝で ATP を産生するという Warburg effect が知られている。解糖系はメカニズムが単純であるため、ATP 産生速度は速い。また解糖系は酸素を必要としないので、悪性腫瘍の低酸素環境への適応とも考えられ、また副産物としての生体分子の合成原料(核酸と NADPH)を提供する。Warburg effect には既知のがん遺伝子、がん抑制遺伝子が関与していることが明らかとなってきた (Cairns, Nat Rev Cancer 2011)。

(2) Glucose transporter 1: Glut1 について

Glucose transporter 1: Glut1 は、細胞膜上に存在して、能動的輸送によってグルコースの取り込みを



行う。Glut1 は正常上皮細胞では通常発現していないが、多くの上皮系悪性腫瘍において発現が上昇しており、前述の悪性腫瘍特有の代謝に重要な意義を持つと思われる (Carvalho, Clinics 2011)。多くの癌腫で発現が上昇している MYC 遺伝子は、Glut1 を含む多くの糖代謝に関連した遺伝子の発現に影響を与える



(Dang, Clin Cancer Res 2009)。さらに、急速に増殖する癌細胞の周囲は低酸素状態に陥り、Hypoxia-inducible factor 1-alpha: HIF1A の発現が上昇する (Denko, Nature Rev Cancer 2008)。HIF1A は Glut1 (Chen, J Biol Chem 2001) や血管内皮成長因子 vascular endothelial growth factor: VEGF の発現 (Blancher, Cancer Res 2000) に影響を与える。このように癌特異的な代謝や、癌周囲の環境の影響を受けて、Glut1 の発現は変化する。膵癌における Glut1 発現の意義はこれまで少数例での報告に留まっている (Lyshchik, Cancer Invest 2007)。

(3) Glut1 の臨床的意義

われわれはこれまでに、当科における食道扁平上皮癌手術症例 145 例における Glut1 の発現と臨床病理学的因子、および生命予後との関わりについての解析をおこなった。Glut1 の発現は独立した予後不良因子であり、また血行性転移に有意な関係を認め、論文として発表した。(Sawayama, Ann Surg Oncol 2013)。つまり癌における糖代謝、特に Glut1 は、あたらしい癌治療のターゲットとなると考えられる。

2. 研究の目的

癌における糖代謝、特に Glut1 は、あたらしい癌治療のターゲットとなると考えられる。本研究においては、難治癌である膵臓癌において in vivo および in vitro でこれを証明し、あらたな膵臓癌治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 膵臓癌切除例および非切除例において、Glut1 の発現と臨床病理学的因子および生命予後との関わりについての解析をおこなう。
- (2) 膵臓癌細胞株を用いた Glut1 の機能解析をおこなう。
- (3) 膵臓癌細胞株を用いた抗癌剤耐性における Glut1 の発現の影響の解析を行う。
- (4) 遺伝子改変技術を用いた膵臓癌マウスの開発と Glut1 阻害薬の抗腫瘍効果の検証を行う。

4. 研究成果

熊本大学消化器外科及び済生会熊本病院外科において通常型膵癌(浸潤性膵管癌)に対して膵切除手術をおこなった 137 例について、Glut1 の発現を免疫染色で解析した。Glut1 の発現は PET-CT の早期相、遅延相における SUV max 値と有意に相関

GLUT1 negative		GLUT1 positive	
negative	weak	moderate	strong
0%	1-10%	11-50%	51-100%
N=48	N=21	N=37	N=31

した。つまり SUV max 値から Glut1 の発現の程度を予測しうると思われた。多変量解析においては、Glut 1 は独立した予後不良因子とはならなかった。しかし SUVmax 値は、無再発生存期間 (P=0.0081) 全生存期間 (P=0.017) における独立した生命予後不良因子であった。

今後、膵癌非切除症例の Glut1 の発現についても解析する予定である。我々は診断などを目的に切除した膵癌の遠隔転移の切除サンプルを 8 例保有している (肝 4 例、皮膚筋肉転移 2 例など) (Hashimoto D, Asian J Endoscopic Surg 2015)。このような膵癌遠隔転移を解析対象とし、SUV max 値、Glut 1 の発現についてもデータベース化し、臨床病理学的因子、治療内容 (抗腫瘍薬)、生命予後との相関を解析し、その意義を明らかにする。

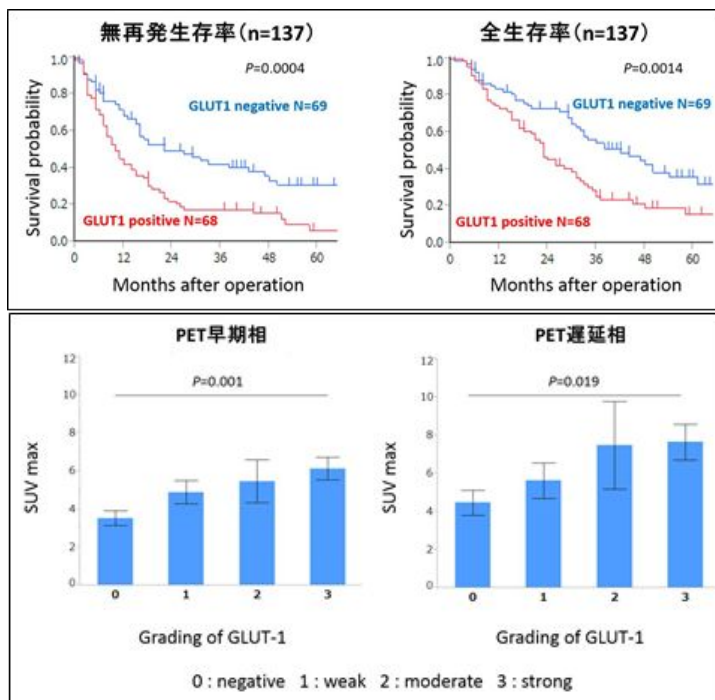
Glut1 は VEGF などとともに癌細胞の生存能力、血行性転移の重要な因子となっている可能性がある。これらを、膵癌細胞株 (PANC-1、MIA PaCa-2、BxPC-3) を用いて検証する。膵癌細胞株の Glut1 の発現を siRNA により抑制することで、既存の膵癌に有効な抗癌剤 (ゲムシタビン、5-FU) に対する感受性が変化することを確認する。これにより Glut1 が新しい膵癌治療のターゲットとなり得るかが示される。Glut1 は正常組織での発現が少なく、癌組織で有意に発現が上昇しているため、Glut1 をモノクローナル抗体等で特異的に阻害することが全く新しい膵癌に対する分子標的治療法となりえる。

我々は以前、熊本大学生命資源研究・支援センター准教授大村谷昌樹とともに Rat elastase I promoter/enhancer を用いて膵特異的 Cre 発現マウスを樹立した (Hashimoto D et al. J Cell Biol 2008)。これを用いて、膵特異的に変異型癌遺伝子 K-RasG12V を発現するマウスを作成する (Elas/K-RasG12V)。Elas/K-RasG12V マウスを p16/p19 ノックアウトマウス (Navas C et al. Cancer Cell 2012) と交配することで膵癌モデルマウスを樹立する。この膵癌モデルマウスを用いて、Glut1 の発現を阻害することで腫瘍サイズ、転移巣の出現、マウスの生存率が変化すること、並びに安全性を検証する。また膵癌治療の key drug である抗癌剤 5-FU、S-1、ゲムシタビンとの併用投与の効果と安全性を検証し、臨床応用を目指す。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Hashimoto D, Arima K, Nakagawa S, Negoro Y, Hirata T, Hirota M, Inomata M, Fukuzawa K, Ohga T, Saeki H, Oki E, Yamashita Y, Chikamoto A, Baba H*, Maehara Y: Pancreatic cancer arising from the remnant pancreas after pancreatectomy: A multicenter retrospective study by the Kyushu Study Group of Clinical Cancer. J Gastroenterol 2019 May 54(5):437-448 査読有 doi: 10.1007/s00535-018-01535-9
2. Hashimoto D, Okawa T, Maruyama R, Matsumura F, Shibata Y, Kohrogi H: Anticoagulant therapy for disseminated intravascular coagulation after gastrointestinal surgery. Anticancer Res 2019 39(1):25-31 査読有 doi: 10.21873/anticancer.13076
3. Umezaki N, Hashimoto D, Yamashita Y, Nakagawa S, Nakao Y, Itoyama R, Yusa T, Yamao T, Okabe H, Imai K, Hayashi H, Chikamoto A, Baba H: Neuroendocrine tumor of the hilar bile duct. Anticancer Res 2019 Feb 39(2):903-907 査読有 doi: 10.21873/anticancer.13192
4. Umezaki N, Hashimoto D, Nakagawa S, Kitano Y, Yamamura K, Chikamoto A, Matsumura F, Baba H: Number of acinar cells at the pancreatic stump predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Surg Today 2018 48(8):790-795 査読有 doi: 10.1007/s00595-018-1656-5
5. Yamamura K, Hashimoto D, Kitano Y, Kuroda D, Eto T, Arima K, Kaida T, Miyata T, Nakagawa S, Imai K, Yamashita Y, Chikamoto A, Matsumura F, Baba H: Multiple primary cancers in patients with pancreatic cancer. Am Surg 2018 Dec 84(12): e514-e516(3) 査読有 <https://www.ingentaconnect.com/content/sesc/tas/2018/00000084/00000012/art00005%3bjsessionid=51acp681r0rah.x-ic-live-01>



6. Shimizu K, [Hashimoto D](#), Umezaki N, Nakagawa S, Yamamura K, Chikamoto A, Matsumura F, Baba H: Thoracic wall muscle metastasis from pancreatic cancer. *Surg Case Rep* 2018 4:12 査読有 doi: 10.1186/s40792-017-0393-0
7. Umezaki N, [Hashimoto D](#), Nakagawa S, Yamao T, Tsukamoto M, Kitano Y, Arima K, Yamamura K, Miyata T, Okabe H, Chikamoto A, Matsumura F, Baba H: Cystic gastric metastasis from pancreatic cancer. *Surg Case Rep* 2018 4:31 査読有 doi: 10.1186/s40792-018-0443-2
8. Taki K, [Hashimoto D](#), Takeyama H, Inoue R, Arima K, Kaida T, [Higashi T](#), Sakamoto K, [Ohmuraya M](#), Sakata K, Okabe H, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Beppu T, Baba H: Significance of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor. *Surg Today* 2017 Sep 47(9):1104-1110 査読有 doi: 10.1007/s00595-017-1485-y
9. [Hashimoto D](#), Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima K, [Imai K](#), Yamashita Y, Chikamoto A, Baba H: Efficacy and safety of postoperative anticoagulation prophylaxis with enoxaparin in patients undergoing pancreatic surgery: a prospective trial and literature review. *Pancreatol* 2017 May - Jun 17(3):464-470 査読有 doi: 10.1016/j.pan.2017.03.010
10. Okabe H, [Hashimoto D](#), Chikamoto A, Yoshida M, Taki K, Kota A, [Imai K](#), Tamura Y, Ikeda O, Ishiko T, Uchiyama H, Ikegami T, Harimoto N, Itoh S, Yamashita Y, Yoshizumi T, Beppu T, Yamashita Y, Baba H, Maehara Y: Shape and enhancement characteristics of pancreatic neuroendocrine tumor on preoperative contrast-enhanced computed tomography may be prognostic indicators. *Ann Surg Oncol* 2017 May 24(5):1399-1405 査読有 doi: 10.1245/s10434-016-5630-4
11. Chikamoto A, Inoue R, Komohara Y, Sakamaki K, [Hashimoto D](#), Shiraishi S, Takamori H, Yamashita Y, Yoshida N, Yamanaka T, Yamashita Y, Baba H: Preoperative High Maximum Standardized Uptake Value in Association with Glucose Transporter 1 Predicts Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017 Jul 24(7):2040-204 査読有 doi: 10.1245/s10434-017-5799-1
12. [Hashimoto D](#), Chikamoto A, Harimoto N, Ikegami T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Baba H, Maehara Y: A comparative study on the complications of conventional and end-to-side inserting pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today* 2017 Feb 47(2):238-244 査読有 doi: 10.1007/s00595-016-1364-y
13. Yagi T, [Hashimoto D](#), Taki K, Yamamura K, Chikamoto A, [Ohmuraya M](#), Beppu T, Baba H: Surgery for metastatic tumors of the pancreas. *Surg Case Rep* 2017 Feb 3:31 査読有 doi 10.1186/s40792-017-0308-0
14. Matsumura K, [Hashimoto D](#), Umezaki N, Nakagawa S, Chikamoto A, Yamashita Y, Ikeda O, Yamashita Y, Baba H: Portal vein stent for local recurrence of bile duct cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Aug 32(8):1425 査読有 doi: 10.1111/jgh.13793
15. [Hashimoto D](#), Chikamoto A, Masuda T, Nakagawa S, [Imai K](#), Yamashita Y, Reber HA, Baba H: Pancreatic cancer arising from the remnant pancreas: is it a local recurrence or new primary lesion? *Pancreas* 2017 Oct 46(9):1083-1090 査読有 doi: 10.1097/MPA.0000000000000897
16. [Hashimoto D](#), Chikamoto A, Arima K, Taki K, Inoue R, [Imai K](#), Yamashita Y, Baba H: Unused sterile instruments for closure prevents wound SSI after pancreatic surgery. *J Surg Res* 2016 Sep 205(1):38-42 査読 doi:10.1016/j.jss.2016.02.044
17. [Hashimoto D](#), Arima K, Yokoyama N, Chikamoto A, Taki K, Inoue R, Kaida T, [Higashi T](#), Nitta H, [Ohmuraya M](#), Hirota M, Beppu T, Baba H: Heterogeneity of KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2016 Sep 45(8):1111-4 査読有 doi: 10.1097/MPA.0000000000000624
18. [Hashimoto D](#), Chikamoto A, Taki K, Arima K, Yamashita Y, [Ohmuraya M](#), Hirota M, Baba H: Residual total pancreatectomy: short- and long-term outcome. *Pancreatol* 2016 Jul 16(4):646-51 査読有 doi: 10.1016/j.pan.2016.04.034
19. Arima K, [Hashimoto D](#), Inoue R, Kaida T, [Higashi T](#), Taki K, Takeyama H, Okabe H, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Beppu T, Baba H: Intraoperative blood loss was not a predict of prognosis in pancreatic cancer patients. *Surg Today* 2016 Jul 46(7):792-7 査読有 doi: 10.1007/s00595-015-1238-8
20. [Hashimoto D](#), Arima K, Chikamoto A, Taki K, Inoue R, Kaida T, [Higashi T](#), [Imai K](#), Beppu T, Baba H: Limited resection of the duodenum for non-ampullary duodenal tumors, with review of the literature. *Am Surg* 2016 Nov 82(11):1126-1132 査読有 <https://www.ingentaconnect.com/content/sesc/tas/2016/00000082/00000011/art00031>
21. Nomoto D, [Hashimoto D](#), Motohara T, Chikamoto A, Nitta H, Beppu T, Katabuchi H, Baba H: Hepatobiliary and Pancreatic: Rapid growing cystic ovarian metastasis from pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Apr 31(4):707 査読有 doi: 10.1111/jgh.13164

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 橋本大輔ら 膵頭十二指腸切除術における安全性確保と教育の両立 サージカルフォーラム 第 118 回日本外科学会定期学術集会 2018 年
2. 橋本大輔ら Treatment strategy for severe complication after pancreatectomy: toward to zero mortality. Poster session 第 30 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2018 年
3. 橋本大輔ら 残膵全摘術の安全性と長期成績 一般演題 第 49 回日本膵臓学会大会 2018 年
4. 橋本大輔ら 膵癌,胆道癌の腹膜播種に対する審査腹腔鏡の意義と治療戦略 一般演題 第 73 回日本消化器外科学会総会 2018 年
5. 橋本大輔ら 残膵癌に対する治療戦略 後ろ向き多施設共同研究の結果から シンポジウム 3 公募演題 :ゲノム解析 消化器がん機構の多様性 第 29 回日本消化器癌発生学会総会 2018 年
6. 橋本大輔ら 三種類の膵消化管吻合法とその短期および長期成績 第 117 回 日本外科学会定期学術集会 シンポジウム 4 安全性と残膵機能の両立を目指した膵消化管吻合【Video】 2017 年
7. 橋本大輔ら Residual total pancreatectomy: technique and outcome. The Joint Congress of the 6th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association & the 29th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Video of the certified expert HBP surgeons 2017 年
8. 橋本大輔ら Efficacy and safety of postoperative anticoagulation therapy with enoxaparin in patients undergoing pancreatic surgery: a prospective clinical trial. Poster presentation. The 49th European Pancreatic Club. 2017 年
9. 橋本大輔ら 手術関連死亡ゼロの膵頭十二指腸切除術 第 72 回日本消化器外科学会総会 シンポジウム 6 関連 「膵切除後膵液瘻の予防と対策 1」 2017 年
10. 橋本大輔ら 胆膵癌治療における審査腹腔鏡の有用性 ワークショップ 11 「それぞれの癌: 難治性癌に対する治療戦略 ~肝・胆・膵~」 第 55 回日本癌治療学会学術集会 2017 年
11. 橋本大輔ら 膵癌に対する動脈先行処理を行う膵切除術 ~短期成績と長期成績~ 第 116 回 日本外科学会定期学術集会 一般演題 2016 年
12. 橋本大輔ら 膵頭十二指腸切除術後の手術関連死亡ゼロを目指して 第 28 回日本肝胆膵外科学会学術集会 国際ワークショップ 5 Cause and measure for Clavien-Dindo IV complication after HBP surgery; Pancreatectomy 2016 年
13. 橋本大輔ら Conventional versus end-to-side inserting pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Poster presentation. The 48th European Pancreatic Club. 2016 年
14. 橋本大輔ら 残膵癌の発生機序と治療成績 -多施設共同試験に向けて- 第 71 回日本消化器外科学会総会 一般演題 2016 年
15. 橋本大輔ら Conventional versus end-to-side inserting pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Forum 09 “Pancreatic Cancer Surgery 2” 第 47 回 日本膵臓学会大会 (Joint Conference of JPS&IAP& AOPA 2016) 2016 年
16. 橋本大輔ら Treatment strategies for post-operative complication after pancreaticoduodenectomy to archive zero mortality. Poster presentation IASGO2016 2016 年

〔図書〕(計 3 件)

1. 橋本大輔、馬場秀夫 メディカ出版 血液検査の読みかた 新世代の膵癌診療・治療ガイド 3. 診断 1. 血液検査の読みかた 2017.4 Page 39-45
2. 橋本大輔、馬場秀夫 文光堂 わかりやすい外科学 総論 F 診療の基本技能 2. 診療記録 medical record 2017.4 Page 63
3. 今井克憲、西村泰治、橋本大輔、山下洋市、近本 亮、馬場秀夫 医学図書出版 特集: 膵癌分子診断研究の最前線リキッドバイオプシーから次世代 DNA シークエンシングまで 膵癌組織に発現する腫瘍関連抗原の臨床応用: 免疫療法への応用を目指して 胆と膵 2016.9 Page831-836

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 澤山 浩

ローマ字氏名: SAWAYAMA Hiroshi

所属研究機関名: 熊本大学

部局名: 医学部附属病院

職名：非常勤診療医師
研究者番号（8桁）：40594875

研究分担者氏名：今井 克憲
ローマ字氏名：IMAI Katsunori
所属研究機関名：熊本大学
部局名：大学院生命科学研究部(医)
職名：助教
研究者番号（8桁）：60555746

研究分担者氏名：東 孝暁
ローマ字氏名：HIGASHI Takaaki
所属研究機関名：熊本大学
部局名：医学部附属病院
職名：非常勤診療医師
研究者番号（8桁）：70594878

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。