

〔研究紹介〕 臓器制御外科学 肝胆膵研究室

木村文夫	清水宏明	吉留博之	大塚将之
加藤厚	吉富秀幸	古川勝規	竹内男
高屋敷吏	須田浩介	高野重紹	宮崎勝

はじめに

臓器制御外科学教室は、今年度に心臓血管グループが新たに独立したため、現在、肝胆膵研究室、乳腺甲状腺研究室で構成されているが、今回は肝胆膵研究室内の最近の臨床・基礎研究の概要を紹介することとする。（乳腺甲状腺研究室の紹介は2005年に掲載済みである。）

現在、肝胆膵研究室は、有給者および大学院生も含む24名で、診療ならびに研究を行っている。肝胆膵疾患の手術件数は、毎年、順調に増えて続けており、また、生体部分肝移植症例も現在までに20例を超え、今後ますます症例が増加していくものと推測される。近年、肝胆膵領域の手術手技の進歩はめざましく、また、臨床応用に結びつく基礎研究もさかに行われている。我々の研究室でも分子生物学的手法を用いて、トランスレショナルリサーチの視点から、診断、治療に応用可能な研究が中心に進められている。臨床研究では、肝胆膵領域の癌に対して新規に保険適応となった抗癌剤の有用性を検討すべく、術後補助療法のRandomized control studyでの臨床研究がいくつも進められている。

ここでは、胆道癌、膵癌、転移性肝癌、生体部分肝移植に分けて最近の臨床・基礎研究の概要を述べたいと思う。

I. 胆道癌

胆道癌の外科治療、特に肝門部胆管癌は、宮崎教授が中心になってこれまで精力的に取り組んできたテーマである。胆道癌は化学療法、放射線療法の効果が得られにくい疾患であり、外科切除が唯一の長期生存が得られる治療法とされているが、複雑で侵襲度の高い大量肝切除を伴う手術は術後合併症の頻度が高いとされていた。そこで、我々は、正確な癌の進展度診断のもと必要最小限の肝切除（肝実質温存肝切除）による外科切除術式を考案し、その成績を報告した[1,2]。また、肝門部血管浸潤例の外科切除成績を解析し、現状では門脈浸潤例の積極的外科切除は意義あるものとしたが、肝動脈浸潤例では術後合併症率も高く、術後成績も不良であることを示した[3]。さらに、門脈再建に用いる自家静脈グラフトとして左腎静脈の有用性も初めて報告している[4,5]。最近では正確な肝門部胆管の分岐形態、特に門脈に対する胆管の解剖学的な位置関係の診断が、肝側胆管断端癌陰性をなし得るのに重要であることも示した[6]。その一方、近年、胆道癌に対し、Gemcitabine、さらには、S-1が保険適応となり、教室ではその術後補助療法の有効性を検証すべく関連施設を含めてRandomized control studyを計画し、現在、進行中である。また、2008年には、宮崎教授は、胆道癌ガイドライン（日本肝胆膵外科学会）の出版委員長として、診断・治療におけ

千葉大学大学院医学研究院臓器制御外科学

Fumio Kimura, Hiroaki Shimizu, Hiroyuki Yoshidome, Masayuki Ohtsuka, Atsushi Kato, Hideyuki Yoshitomi, Katsunori Furukawa, Dan Takeuchi, Tsukasa Takayashiki, Kousuke Suda, Shigeaki Takano and Masaru Miyazaki: Introduction of the Department of General Surgery.

Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2103. Fax. 043-226-2552. E-mail: masaru@faculty.chiba-u.jp

る現状を明らかにし、治療の指針を示した。

基礎研究では、閉塞性黄疸に伴う肝類洞血流の変化[7]、好中球浸潤[8]、虚血再灌流障害、さらには、黄疸肝切除後の残肝再生の抑制に関しての分子生物学的手法を用いた研究[9]もなされており、閉塞性黄疸の細胞、遺伝子レベルでの病態の解析がなされ、その成果は今後、臨床応用へもつながるものもあり、さらなる研究の発展が期待されるところである。

II. 膵 癌

膵癌は消化器癌のなかでは最も予後不良の疾患であり、その治療成績の向上は急務とされている。教室では、これまで切除不能と考えられてきた高度門脈浸潤例でも血管外科の技術を応用し、安全に外科切除を行い、近年では化学療法と組み合わせた集学的治療を積極的に導入している。最近、Gemcitabineを軸とした術後補助化学療法の効果を比較する臨床試験を行い、(Gemcitabine vs. Gemcitabine + UFT) その成果を報告した[10]。現在も、新たな臨床試験を行い、より効果的な治療法の開発を目指している。また、新規抗癌剤であるS-1の効果についても早い段階から導入し、Cisplatinとの併用による膵癌化学療法のセカンドラインとしての有用性を報告した[11]。

基礎的な研究では、膵癌の早期診断を目指し、Proteomicsの手法を用いて新規膵癌血清マーカーの検索を行った。この研究により、血清中Apolipoprotein C-1濃度が膵癌のマーカーとして有用であることを見出し、また、この蛋白質が膵癌細胞の細胞死を抑制することでその増殖を促していることを見いだした[12]。また、膵癌の発癌、進展を引き起こすメカニズムを分子生物学的手法を用いて解析し、その結果、転写因子であるC/EBP- β 、シグナル伝達因子であるm-TORが膵癌進展に関わっていることも報告した[13,14]。最近では、特に癌細胞と周囲間質細胞の相互作用に注目し、血管内皮細胞の役割の検討や[15]、周囲間質細胞と癌細胞のFibroblast Growth Factor (FGF) 10を介した相互作用が癌の浸潤転移を引き起こしていることを報告した[16]。さらに、膵癌の化学療法に広く使われるGemcitabineの耐性

細胞株を樹立し[17]、これを用い、Annexin-IIという膜蛋白が、その耐性獲得に関与していることを報告した[18]。このような基礎的研究の成果を臨床における個別化医療や、薬剤耐性克服に応用し、より治療効果を高めるため、さらなる研究を進めている。

III. 転移性肝癌

大腸癌肝転移は外科切除が第一選択であるのは明らかであるが、我々はこれまで大血管に浸潤した進行癌症例に対しても門脈、下大静脈の合併切除再建などを駆使した積極的外科治療を行ってきた。それら血管合併切除例の術後成績、安全性について検討し、外科切除の有用性をこれまでに報告してきた(19-21)。しかしながら、大腸癌肝転移は肝切除後の残肝再発も少なくなく、特に同時性両葉多発肝転移例では残肝再発が高頻度に認められる。そこで、教室では以前は原発巣と同時に転移巣に対する肝切除を行ってきたが、近年では、待機的に肝切除におこなうstrategyをたてて臨み、現状では術後成績の改善をみている[22]。また一方で、FOLFOX, FOLFIRIなど新規抗癌剤併用療法や分子標的治療薬bevacizumab, cetuximabの開発により、現在、大腸癌肝転移に対する治療戦略は、新たな展開を向かえつつあるが、当科では現在、その基礎的検討として血管新生に関するmoleculeの同定や癌の微小環境に関する研究をおこなっている[23]。

文 献

- 1) Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Segments I and IV resection as a new approach for hepatic hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 229-31.
- 2) Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 575-83.
- 3) Miyazaki M, Kato A, Ito H, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery* 2007; 141: 581-8.
- 4) Miyazaki M, Itoh H, Kaiho T, et al. Portal vein reconstruction at the hepatic hilus using a left renal vein graft. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 497-8.

- 5) Suzuki T, Yoshidome H, Kimura F, et al. Renal function is well maintained after use of left renal vein graft for vascular reconstruction in hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 87-92.
- 6) Shimizu H, Sawada S, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Miyazaki M. Clinical significance of biliary vascular anatomy of the right liver for hilar cholangiocarcinoma applied to left hemihepatectomy. *Ann Surg* 2009; 249: 435-9.
- 7) Okaya T, Nakagawa K, Kimura F, et al. Obstructive jaundice impedes hepatic microcirculation in mice. *Hepatogastroenterol* 2008; 55: 2146-50.
- 8) Wakabayashi Y, Shimizu H, Kimura F, et al. Mechanism of neutrophil accumulation in sinusoids after extrahepatic biliary obstruction. *Hepato-Gastroenterol* 2008; 55: 1179-83.
- 9) Makino H, Shimizu H, Ito H, et al. Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006; 7: 2053-9.
- 10) Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, Ito H, Shimizu H, Yoshidome H, Otsuka M, Kato A, Nozawa S, Furukawa K, Miyazaki M. Pancreatic Cancer Chemotherapy Program of the Chiba University Department of General Surgery Affiliated Hospital Group. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 113: 2448-56.
- 11) Togawa A, Yoshitomi H, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Kato A, Sawada S, Miyazaki M. Treatment with an oral fluoropyrimidine, S-1, plus cisplatin in patients who failed postoperative gemcitabine treatment for pancreatic cancer: a pilot study. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 268-73.
- 12) Takano S, Yoshitomi H, Togawa A, Sogawa K, Shida T, Kimura F, Shimizu H, Tomonaga T, Nomura F, Miyazaki M. Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2008; 27: 2810-22.
- 13) Shimizu Y, Kishimoto T, Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Miyazaki M. CCAAT/enhancer binding protein-beta promotes the survival of intravascular rat pancreatic tumor cells via antiapoptotic effects. *Cancer Sci* 2007; 98: 1706-13.
- 14) Kobayashi S, Kishimoto T, Kamata S, Otsuka M, Miyazaki M, Ishikura H. Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci* 2007; 98: 726-33.
- 15) Yoshitomi H, Kobayashi S, Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Miyazaki M. Specific expression of endoglin (CD105) in endothelial cells of intratumoral blood and lymphatic vessels in pancreatic cancer. *Pancreas* 2008; 37: 275-81.
- 16) Nomura S, Yoshitomi H, Takano S, Shida T, Kobayashi S, Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Kato A, Miyazaki M. FGF10/FGFR2 signal induces cell migration and invasion in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 305-13.
- 17) Togawa A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Shimamura F, Yoshidome H, Katoh A, Miyazaki M. Establishment of gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cells and effect of brefeldin-a on the resistant cell line. *Pancreas* 2003; 27: 220-24.
- 18) Takano S, Togawa A, Yoshitomi H, Shida T, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Tomonaga T, Nomura F, Miyazaki M. Annexin II overexpression predicts rapid recurrence after surgery in pancreatic cancer patients undergoing gemcitabine-adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3157-68.
- 19) Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, et al. Aggressive surgical resection for hepatic metastases involving the inferior vena cava. *Am J Surg* 1999; 177: 294-8.
- 20) Miyazaki M, Ito H, Kimura F, et al. Hepatic vein reconstruction using autologous vein graft for resection of advanced hepatobiliary malignancy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1581-5.
- 21) Yoshidome H, Takeuchi D, Ito H, et al. Should the inferior vena cava be reconstructed after resection for malignant tumors? *Am J Surg* 189; 419-24: 2005.
- 22) Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, et al. Interval period tumor progression: Does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1391-8.
- 23) Yoshidome H, Kohno H, Shida T, et al. Significance of monocyte chemoattractant protein-1 in angiogenesis and survival in colorectal liver metastases. *Int J Oncol* 2009; 34: 923-30.