

消化器外科教室における研究

鳥取大学医学部 器官制御外科学講座病態制御外科

池口 正英



卒後臨床研修制度により2年間入局者がいない状態に加え、昨今の学生、研修医の外科離れの傾向により、地方国立大学外科教室を支える医局員の数は確実に減少している。さらに、国立大学は独立法人化後自力で収入を得る道を模索しており、医学部附属病院は診療科に増収増益の要求を突きつける。診療、教育、研修が大学の大きな使命であることは今も変わりが無いが、診療や教育に忙殺され十分な臨床研究を行う環境でなくなりつつあるのが現状である。そのような環境の変化の中で、地方大学消化器外科教室独自の臨床研究をいかに展開していくか模索せねばならない。従来、教室では、消化器癌に対する治療を中心として行ってきた。以下に、われわれが行っている臨床研究の一端を示す。

1 新しい手術方法の開発と合理性の検証

(1) 噴門部胃癌に対する空腸パウチを用いた再建術の工夫

噴門部に存在する早期胃癌ないしMP胃癌に対し、十分な切除範囲とリンパ節郭清が得られる点から、われわれは空腸パウチを用いた再建術式を選択してきた。しかし、空腸パウチが適切に作製されないと、逆に食道内への逆流が増加したり、パウチの拡張による食物の停滞感、うっ滞感を引き起こし、患者の術後QOLを損ないかねない。以前は約10~15cmの空腸パウチを作製していたが、長期間の経過を追ってみると、パウチの拡張による食物残渣のパウチ内停滞と腹満感、

つかえ感、夜間の逆流を訴える症例があり、術後の患者QOLは必ずしも満足のいくものではなかった。そこでわれわれは、以下の点に改良を加えた空腸パウチを作製し、患者QOLを追跡している。

- 1) 空腸パウチは約5cmと小さなものにして点。
- 2) 腸間膜の辺縁動静脈は結紮切離せず、直動静脈のみ数本結紮切離し、犠牲腸管を長めにとり、空腸パウチの神経支配を温存する点。
- 3) 迷走神経肝枝を温存し、幽門形成は付加しない点。
- 4) 逆流防止として空腸パウチ上端の左側を食道後壁~左側へ巻きつけるようにし、穹窿部を作製している点。

現在、噴門部切除術後の再建方法として空腸パウチ再建術とダブルトラクト法による再建術の比較を行っている。

(2) 胃全摘術後の再建術式の検討

胃全摘術後再建法は、Roux-Y法、ダブルトラクト法、空腸間置法の大きく3つに分けられる。Roux-Y法はもっともシンプルな再建方法で、多くの施設で用いられている術式であるが、ダンピングや逆流性食道炎など患者QOLを著しく悪化させる場合も少なくない。患者のQOLを改善する目的で、われわれはダブルトラクト法に十二指腸側空腸パウチを加えたパウチ-ダブルトラクト法(図1)を考案し、現在術後の患者QOLについてRoux-Y法と比較検討中である。

新しい術式の合理性を追求するためには、5年～10年といった長い年月の患者 QOL の調査が必要で、そこから新しいエビデンスが生まれてくるものと期待される。

2 トランスレーショナルリサーチの推進

(1) 樹状細胞を用いた免疫療法

患者末梢血より樹状細胞を分離、培養し、培養胃癌細胞とのハイブリドマを完成させた。このハイブリドマ細胞は、成熟樹状細胞に比べ、CD8+ や CD4+ T cell の誘導能力が高く、CD8+ T cell の IFN- γ の産生能も高めることが証明された。このハイブリドマ細胞を用いることにより、腫瘍特異的な CTL を効率よく誘導でき、高い抗腫瘍効果が期待できる。さらに現在、安全性について検討を行っている。

(2) 胃癌の腹膜播種に対する NF κ B siRNA を用いた遺伝子治療

胃癌腹膜播種転移に対する治療は、全身化学療法や腹腔内化学療法が主体となる。われわれは、シスプラチンを用いた腹腔内化学療法を積極的に行ってきたが、その効果はいまだ満足するものではない。癌細胞の制癌剤感受性を高め、腹腔内化学療法をより効果的な治療とするために、われわれは、NF κ B siRNA を用いた遺伝子治療の研究に着手している。NF κ B は細胞質内で I κ B と結合しており、TNF の刺激により NF κ B は I κ B と離れ、核内へ移行する。核内へ移行した NF κ B は、様々な蛋白発現を引き起こすが、アポトーシス抑制蛋白である IAP family の発現を誘導することにより、癌細胞の不死化、制癌剤耐性に関与していると考えられている。NF κ B siRNA を癌細胞内へ投与することにより、NF κ B の発現を抑制できれば、癌細胞の制癌剤感受性が高まったり、アポトーシスに陥りやすくなったりする可能性が期待される。われわれは、MKN-1や MKN-45に NF κ B siRNA を作用させ、NF κ B 蛋白の発現が抑制されることを確認した (図2)。さらに、MKN-45をヌードマウスの腹腔内接種し腹膜播種モデルを作製した後に、siRNA を腹腔内へ投与すると、

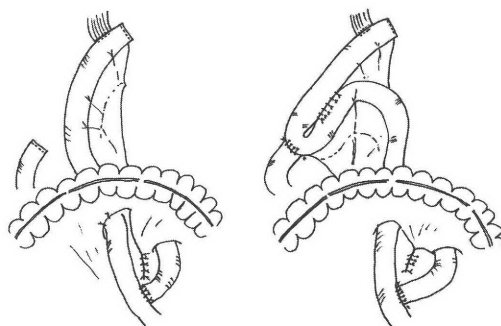


図1 胃全摘出 Roux-en-Y 法 (左) vs. パウチ-ダブルトラクト法 (右)

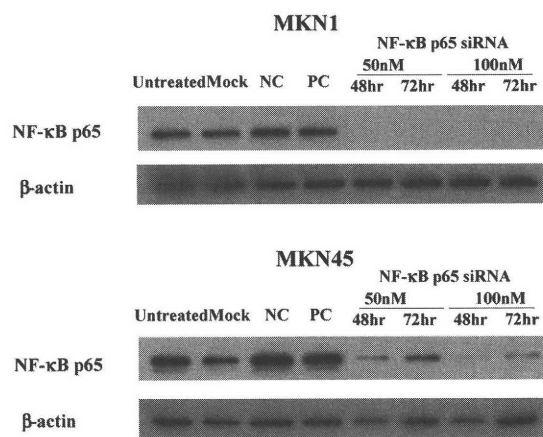


図2

siRNA が癌組織内へ取り込まれることが確認できた。今後、*in vitro* では、NF κ B siRNA を取り込ませた癌細胞の増殖曲線がどう変化するのか、NF κ B siRNA を取り込ませた癌細胞がアポトーシスへ陥りやすくなっているのか、NF κ B siRNA を取り込ませた癌細胞が制癌剤に対して感受性が高まっているのかを検証していく。さらに、*in vivo* において、腹膜播種モデルの腹腔内に NF κ B siRNA を投与した時の腫瘍増殖抑制効果を制癌剤との併用の有無で比較していきたい。

地方大学消化器外科教室においては、いくつもの臨床研究を同時に行うだけの人的な余裕はない。将来的に臨床に応用可能と考えられ、臨床上非常に興味のある分野に集中して研究を進展せざるを得ないのが現状である。