

**P-2-185** 術前化学療法施行後を施行した高度進行胃癌5切除例の検討

森口 聡, 中場 寛行, 野呂 浩史, 尾西 康代, 北原 陸識, 大口よしろう

(国公共済連大手前病院外科)

根治切除不能な高度進行胃癌の予後は不良であるが、当院において2004年から2006年までの3年間に、初発時に切除不能と診断され化学療法を施行し、切除可能となった5例を対象に術前化学療法の有用性を検討した。症例は39-76歳、男3:女2例。切除不能原因は局所進展2:傍大動脈リンパ節転移2:肝転移1であった。化学療法は4例にTS-1(80mg/m<sup>2</sup>/day D1-D14) + CDDP (60mg/m<sup>2</sup> D8) が2ないし4コース施行され、1例がUFTおよびCPT-11で、PR3例:SD2例であった。手術は胃全摘4:幽門側胃切除1で、2例に脾・膵・横行結腸・肝の合併切除を行った。予後については抄録作成時点で無再発生存2例(術後25.1ヶ月):再発生存2(21.9ヶ月):再発死亡1(3ヶ月)であった。原発巣の組織学的効果判定基準にてGrade2の2例は根治度Aで良好な予後が予測され、術前化学療法の有用性が示唆された。Grade2未満の症例では術前切除可能と判定されながらも根治度B、Cであり、術後短期間での原病死もみられ、慎重な手術適応の判定が必要と考えられた。

**P-2-186** 切除可能な進行胃癌に対するTS-1+タキサン系抗がん剤による術前化学療法

徳毛 誠樹, 小野田裕士, 岡 智, 山川 俊紀, 花畑 哲郎, 大橋龍一郎, 泉 貞言, 鈴鹿伊智雄, 塩田 邦彦

(香川県立中央病院外科)

【目的】手術先行の治療を行っても、必ずしも良好な治療成績は得られていない進行胃癌に対してTS-1+タキサン系抗がん剤による術前化学療法(NAC)を施行し、その安全性と有用性を検討。【対象】Bulky Nが確認できるcN1-2と隣頭部への浸潤が疑われるcT3-4でNACを行った7例。【方法】TS-180-120mg/body14日間、TXL60-80mg/m<sup>2</sup>(Day1, 8)またはTXT40mg/m<sup>2</sup>(Day1), 3週1コースで2コース(1例は1コース)。【結果】全例NACを完遂。Grade3以上の重篤な有害事象なし。down stageは6例で、進行した症例は認めず、NAC後15-21日目に手術。術後合併症は、吻合部狭窄1例、リンパ漏1例で、術後入院期間は平均16.4日(11-25日)。組織学的効果判定はGrade1b/2例, 2/4例, 3/1例, Final Stageは1B/3例, 2/2例, 3A/1例で、1例はCR。根治度A/6例, B/1例。1例にリンパ節再発。【結論】TS-1+タキサン系抗がん剤による術前化学療法は、進行胃癌に対する有用な治療法となる可能性が示唆された。

**P-2-187** 高度進行胃癌に対し術前補助化学療法を施行した8例の検討

永尾 修二, 川元 俊二, 藤田 省吾, 稲田 一雄, 金丸 隆幸, 児玉 利勝, 落合 亮二, 佐藤 啓介, 山本 希治, 金 良一

(福岡徳洲会病院外科)

当院では高度進行胃癌に対し、術前補助化学療法を行い根治度Bの切除を目指している。今回2003年より術前補助化学療法を施行した8例について臨床成績を検討した。肉眼型は3型5例, 4型3例で、治療前の臨床病期はStageIII例, IIIA2例, IIIB2例, IV3例(H12例, N33例)であった。First lineで施行された化学療法のregimenは、TS-11例, TS-1+CDDP6例, TS-1+CPT111例であった。5例において病変の縮小が見られ内3例に根治度Bの手術を施行し得た。5例中4例は現在生存中(7ヵ月~2年7ヵ月)である。一方3例はNCもしくはPDであり、2例は切除不能で1例は根治度Cの切除となりいずれも癌死した。高度進行胃癌患者において術前補助化学療法によりsize-reductionが得られた症例では、標準あるいは拡大手術により予後の改善効果を期待できるものと考えられた。

**P-2-188** ヒト胃癌細胞MKN45におけるProtease activated receptor 1とNF-κBの活性化藤本 大裕<sup>1)</sup>, 廣野 靖夫<sup>1)</sup>, 本多 桂<sup>1)</sup>, 村上 真<sup>1)</sup>, 前田 浩幸<sup>1)</sup>, 五井 孝憲<sup>1)</sup>, 飯田 敦<sup>1)</sup>, 片山 寛次<sup>1)</sup>, 山口 明夫<sup>1)</sup>, 松川 茂<sup>2)</sup>(福井大学第1外科<sup>1)</sup>, 総合実験研究支援センター<sup>2)</sup>)

【目的】Protease activated receptor (PAR)はthrombinにて活性化され、乳癌細胞株などで増殖・浸潤に関与すると報告されている。これまで我々はヒト胃癌細胞株MKN45にPAR1遺伝子を導入し、細胞増殖や浸潤への関与を報告した。今回そのメカニズムを調べるためthrombinにて活性化されたPAR1とNF-κBの活性化について検討した。【方法】PAR1発現細胞株NUGC3よりPAR1をクローニングし、発現のないMKN45に遺伝子を導入し、高産生株を獲得した。獲得細胞株にthrombinを投与しPAR1を活性化することでNF-κBの活性化の変化が生じるかgel shift assay (EMSA)法にて評価した。またNF-κBのtarget geneで浸潤・増殖に関連する20種類のmRNAをreal-time RT-PCR法で定量し、増加を認めたmRNAはwestern blotにて更に確認した。【結果】thrombinにて活性化されたPAR1遺伝子導入MKN45細胞株は対照群と比較してEMSAにてNF-κBの活性化が認められた。またNF-κBのtarget geneとなるmRNAの中ではtenascin-C, EGFR, bcl-2, の発現量の増加を認めた。【考察】thrombinにて活性化されたPAR1によりNF-κBの活性化が亢進し、浸潤・増殖に関連する蛋白発現が増加した。PAR1の浸潤・増殖能に関わるメカニズムが示唆された。

**P-2-189** 胃癌におけるtwist, E-cadherin発現の検討

上木原貴仁, 石神 純也, 中条 哲浩, 有留 邦明, 上之園芳一, 長野 貴彦, 帆北 修一, 夏越 祥次, 愛甲 孝

(鹿児島大学大学院消化器外科)

<はじめに>近年、癌のEpithelial-mesenchymal transition (EMT)の概念が報告され、癌腫が転移能を獲得する際、このEMT(上皮-間葉転換)が起こるといわれている。胃癌症例でE-cadherin (E-cad)発現と生物学的悪性度の関連性を検討した報告は多いが、転写制御因子twistでの検討は少ない。今回、胃癌症例を対象にtwistとE-cad発現を評価し、発現の臨床的意義を検討した。<対象と方法>1981~2002年の当科での胃癌切除症例273例を対象とし、癌部のtwist, E-cad発現を免疫組織学的に評価、臨床病理学的因子との関連性を比較検討した。<結果>twist陽性(+)例は218例(79.9%)、E-cad陽性(+)例は158例(57.9%)で、E-cad, twist発現の有無別に4群に分けて検討したところ、E-cad(+)かつtwist(+)群で深達度T2以上の症例は103例(75.7%)で、E-cad(+)かつtwist(-)群の12例(54.5%)と比較して有意に高く(p<0.05)、リンパ節転移でも相関性を認めた(p<0.01)。5生率は、twist(+)群がtwist(-)群と比較して有意に不良であった(p<0.05)。<結論>胃癌症例ではtwist発現例が予後不良で、EMTを介した悪性度の獲得が示唆された。twist, E-cad発現は胃癌での悪性度の評価に有用と考えられた。

**P-2-190** ヒト胃癌細胞におけるAquaporin-5のUpregulationと生理機能の解明渡邊 智子<sup>1)</sup>, 酒井 秀紀<sup>2)</sup>, 堀川 直樹<sup>1)</sup>, 田澤 賢一<sup>1)</sup>, 湯口 卓<sup>1)</sup>, 魚谷 英之<sup>1)</sup>, 長田 拓哉<sup>1)</sup>, 廣川慎一郎<sup>1)</sup>, 山岸 文範<sup>1)</sup>, 塚田 一博<sup>1)</sup>(富山大学第2外科<sup>1)</sup>, 富山大学薬学部薬物生理学講座<sup>2)</sup>)

Aquaporin (AQP)は生体の水移動を担う水チャネルタンパク質で、AQP0~12のisoformを有し、最近、様々な疾患の病態との関連が示唆されている。ヒト正常胃粘膜ではAQP1, 3, 4, 5が発現し、胃底腺にAQP4、幽門腺にAQP5が強く発現するが、胃癌でのAQPの発現については報告が無い。本研究は、ヒト胃癌におけるAQPの発現及び生理機能を解明することを目的とした。2005年6月より2006年10月の間、当科で胃切除術を施行した患者の胃癌及び対照の正常胃粘膜を用い、癌におけるAQPの発現と局在を調べた。その結果、胃底腺領域の正常粘膜に発現しないAQP5が、同領域の癌組織に発現していた。AQP3, AQP4は癌組織での発現を認めなかった。AQP5は分化型癌に特異的に発現し、分化型癌の癌線管内腔apical側に強く発現が見られた。AQP5の癌における機能を検討するため、ヒト低分化型胃癌由来のMKN45細胞にAQP5を強制発現させたところ、形態的、生化学的に分化を示す変化が誘導された。又、AQP5安定発現株をAQPの阻害剤である水銀で処理した結果、これらの変化は抑制された。癌組織の分化(極性の誘導・維持等)に、AQP5の活性(水透過性)が関与する可能性が示唆された。

**P-2-191** 胃癌患者における血漿中DNA定量解析の検討

崔 聡仁, 市川 大輔, 富田 晴久, 谷 信行, 生駒 大登, 岡本 和真, 上田 祐二, 大辻 英吾, 萩原 明於, 山岸 久一

(京都府立医科大学消化器外科)

【目的】術前胃癌患者血液を用いて、遊離DNA断片の定量を試み、癌存在診断法としての可能性について検討した。【方法】対象は胃癌患者53例、及び健常対照者21例。術前に末梢血を採取、3回の遠心操作により細胞成分の混入を防いだ後、血漿よりDNAを抽出した。この遊離DNA fragmentを用いてbeta-actin遺伝子上に設計した違う長さのprimer (102bp及び253bp)を用いreal-time PCR法にて定量を行い、臨床病理学的因子との比較検討を行った。【結果】胃癌患者では健常者に比較してDNA断片は優位に高値で(中央値5.71 vs. 3.20 ng/ml, p=0.03)、253bp解析ではこの傾向が顕著であった(0.47 vs. 0.212ng/ml, p<0.0001)。臨床病理学的には病期との間に相関を認め、ROC曲線のAUCは0.75であった。壊死/アポトーシス比の指標として想定した253bp/102bpは胃癌患者で高い傾向にあった(7.1% vs. 5.7%, p=0.07)。【総括】血漿中DNA定量が胃癌患者の新たな癌存在診断法として有用である可能性が示唆された。

**P-2-192** 胃癌所属リンパ節におけるFoxp3 mRNAの発現からみたregulatory T細胞の動態の解析

飯田 武, 岩橋 誠, 石田興一郎, 勝田 将裕, 中森 幹人, 中村 公紀, 中 禎二, 尾島 敏康, 上田健太郎, 山上 裕機

(和歌山県立医科大学第2外科)

【目的】胃癌症例においてCD4+CD25+制御性T細胞に特異的に発現する転写因子Foxp3 mRNAの発現を定量することにより胃癌担癌状態におけるregulatory T cellの動態を明らかにすることを目的とした。【対象と方法】胃癌62例を対象に、腫瘍組織、リンパ節よりTotal RNAを抽出した。Foxp3 mRNA, CCL22 mRNA, GAPDH mRNAの発現をreal-time RT-PCR法により定量した。【結果】所属リンパ節におけるFoxp3 mRNAの発現はstageの進行に伴い有意に発現量が低下していた(p=0.0012)。腫瘍局所におけるFoxp3 mRNAの発現量はstage別には有意差を認めなかったが、正常胃粘膜より有意に高かった(p<0.0001)。また、制御性T細胞のリガンドであるCCL22 mRNAの発現量は腫瘍局所におけるFoxp3 mRNAの発現量と強い相関を認めた(r=0.750, p<0.0001)。【考察・結論】癌の進行に伴い所属リンパ節より腫瘍組織へ制御性T細胞がrecruitし免疫抑制状態を惹起するものと考えられた。