

SY5-5 マウス肝癌の組織片同種同所性移植による肝内転移治療実験モデルの確立及び肝内転移関連分子発現の検討:

澤田成朗¹⁾, 村上孝司²⁾, 山浦 剛²⁾, 坂本 隆¹⁾, 済木育夫²⁾, 塚田一博¹⁾

(富山医科薬科大学第2外科¹⁾, 同和漢薬研究所病態生化学部門²⁾)

【目的】肝癌の転移には他臓器に少なく肝内に多いという特徴がある。この肝内転移による再発が少なからず肝癌患者の予後に影響を与えている。肝内転移治療実験モデルは近年開発が進む抗転移薬の肝癌に対する効果判定だけでなく、肝内転移の分子機序の解析にも有用と考えられる。我々は肝癌組織片の同所性移植により、既存の肝内転移モデルでは表現しきれなかった転移のほぼ全過程を再現できると考え、この移植方法による肝内転移治療実験モデルの確立を目的とした。さらに、同じ手法にて肝内転移の発現が異なる細胞株を用いて、転移関連分子の発現を比較検討した。【方法と結果】旭川医科大学病理学第1講座より恵与されたマウス肝腫瘍細胞株 ADras3および CBO140C12の腫瘍から約1mm³大の組織片を作製し、移植針を用いて肝臓へ移植した。移植4週後、CBO140C12組織片移植群(n=11)では全例肝内転移を認めたのに対し、ADras3組織片移植群(n=10)では1例のみであった。治療実験モデルとしての有用性を評価するため、CBO140C12組織片移植による肝内転移モデルにおいて、既存の抗癌剤、cisplatin, doxorubicin, fluorouracilの投与(n=7or9), ならびに RGD 擬似ペプチドで matrix metalloproteinases (MMPs)の活性を抑制する作用をもつ FC-336の投与(n=7)を行った。抗癌剤の投与では、著明な移植組織片の増殖抑制を認めたが、肝内転移に対しては有意な抑制効果を得られなかった。一方、FC-336の投与では、移植組織片の増殖抑制を認めないものの、肝内転移を有意(p<0.05)に抑制した。また、ADras3とCBO140C12で in vitroにおける転移能を比較した結果、CBO140C12で浸潤能、運動能、接着能が亢進していた(p<0.01)。更に、これら2種類の細胞における MMP-2, -9, MT1-MMP, integrin の発現について RT-PCR, gelatin zymography, flow cytometry で比較検討した。結果、CBO140C12で MMP-9, integrinβ1の発現が亢進していた。【結語】マウス肝腫瘍の組織片同種同所性移植による肝内転移モデルを作製した。治療効果判定のパラメータが存在することから、我々が作製した肝内転移モデルは治療実験モデルとして有用であると考えられた。また、肝内転移の成立には MMP-9に関連した癌細胞の浸潤能、更に、integrinβ1に関連した癌細胞の運動能、接着能が関与していることが示唆された。

SY5-6 十二指腸乳頭部癌の治療戦略:

國廣 理, 金谷剛志, 簾田康一郎, 三辺大介, 森岡大介, 遠藤 格, 市川靖史, 関戸 仁, 渡会伸治, 嶋田 紘
(横浜市立大学第2外科)

【目的】十二指腸乳頭部癌の進展形式、生物学的悪性度、再発形式を検討し、minimally invasive surgery を明らかにする。【対象と方法】1992年9月~1999年12月に当科で経験した乳頭部癌28例中切除した27例のうち根治度B以上の24例を対象とした。平均年齢65.3±10.4歳、男女比16:8例、平均経過観察期間3年2カ月(12カ月~7年4カ月)、stage I 7, II 14, III 2, IVa 1例であった。全例に PpPD, Stage I, IIはD2郭清, Stage III 以上はD3郭清、腹腔神経叢右側, SMA 周囲神経叢右半周切除を施行した。生物学的悪性度は MUC 1, MUC2関連蛋白に対する免疫染色を用いて検討し、腫瘍全体の50%以上を占めるとき陽性とした。累積生存率は Kaplan-Meier 法、各群間の差は Logrank test により検定し、有意水準は0.05とした。【結果】1, 累積生存率対象例の累積5生率は82%であった。進行度別5生率は stage I 100, II 83, III 50, IVa 0%, panc 因子別5生率は panc(-) (panc0 および panc1a) 93, panc(+) 57%, n 因子別5生率は n(-) 100, n(+) 33%で、有意差を認めた。2, 局所進展形式 panc 0, du0の7例では、リンパ節転移はみられなかったが、深達度odの1例にのみ静脈侵襲を認めた。panc0, du1,2の4例では、リンパ節転移(#13)が25%にみられ、脈管侵襲を50%に認めた。panc1aの5例では、リンパ節転移はみられなかったが、脈管侵襲を80%に認めた。panc1bの5例では、リンパ節転移(#13)が60%にみられ、脈管侵襲を60%に認めた。panc2の3例では、リンパ節転移(2例#13,1例#16)が100%にみられ、脈管侵襲を100%に認めた。3, 生物学的悪性度リンパ節転移率・肝転移率ともに MUC1陽性例が高かった。panc0, du0では、MUC2陽性に脈管侵襲はなかった。panc0, du1,2または panc1a では、MUC2陽性にリンパ節転移はみられなかった。4, 再発形式 再発は6例(25.0%)、うち4例が癌死した。部位別検討では、腹腔内リンパ節3, SMA 周囲3, 肝5, 肺2例であった。panc 因子別再発率は panc(-) 6.3, panc(+) 62.5% (5/8), n 因子別再発率は n(-) 0%, n(+) 85.7% (6/7)で、有意差を認めた。リンパ節単独再発はなく、3例全例に肝転移を、2例に SMA 周囲再発を伴っていた。SMA 周囲単独再発を panc1bの1例に、肝転移単独再発を panc2の2例に認め、H1の1例には肝切除術が施行され5年健存中である。【結語】1, MUC2陽性例では、panc0, du0で局所切除, panc0, du1以上または panc1a で D1郭清と縮小手術が可能であると思われた。2, panc(+) 例では SMA 周囲再発を考慮し、14番+16番 a2b1郭清を行なう。特に n(+) 症例では、14番の徹底郭清のため SMA 周囲神経叢全切除と肝転移防止のため補助療法を行なう。3, 肝転移単独再発 H1症例は肝切除も考慮。