

**PP-2-513** 当院における胆嚢癌症例の検討—治療法の選択について—

田中智子, 藤本三喜夫, 山東敬弘, 宮本勝也, 田崎達也, 近藤 成, 上神慎之介, 中井志郎  
(広島記念病院外科)

【目的】近年の画像診断学の進歩により, 術前に進行度や周囲組織への進展がある程度可能となり, 胆嚢癌の術式の選択も様々となる。また, 近年手術法の改良や周術期管理の向上により, より広範囲の肝切除術や多臓器合併切除が安全に行われるようになってきている。【方法】1996年10月から2002年12月までの当院における胆嚢癌症例について多角的に検討した。【結果】1996年10月から2002年12月の当院での胆嚢癌症例は1030例であり, そのうち胆のがん症例は24例あった(発症率2.3%)。術前より胆嚢癌が疑われた症例が18例, 術後に胆嚢癌と診断されたものが6例であった。術前より胆石症を合併していたものが8例であった。術式は胆嚢摘出のみが5例, 胆嚢摘出+リンパ節郭清を行ったものが9例, 拡大胆嚢摘出+肝管空腸吻合を行ったものが7例その他の拡大術式が3例であった。また観察期間は短い, 予後は無再発生存が21例, 死亡が3例であった。【考察】胆嚢癌の治療方針についてはいまだ議論が分かれるところではあるが, 当院での胆嚢癌症例の検討に若干の文献的考察を加え報告した。

**PP-2-514** 早期胆管癌切除例の検討

三浦文彦, 小林 進, 岡住慎一, 西郷健一, 牧野治文, 宮内英聡, 趙明浩, 落合武徳  
(千葉大学先端応用外科学)

【目的】教室の早期胆管癌切除例に対し臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的として検討を加えた。【方法】1973年4月から2002年12月までの教室の胆管癌切除163例中, 病理学的深達度がfmまでの22例(肝門部8例, 上部1例, 中下部13例)を対象にして各因子について検討した。肉眼的腫瘍径は1.5~4.6cm(平均2.76cm)。肉眼型は, 乳頭膨脹型が6例, 結節浸潤型が6例, 乳頭浸潤型が5例, 結節膨脹型が5例。組織型はpapが17例, tub2が3例, tub1が2例だった。【成績】深達度はmが4例, fmが18例だった。リンパ節転移は全例陰性だった。hmは0が14例, 1が6例, 2が2例で, 根治度はAが12例, Bが8例, Cが2例だった。全体の1,3.5,10年生存率は81.8%, 76.7%, 60.6%, 36.9%だった。根治度別では, Aは1,3.5,10年生存率は91.7%, 91.7%, 93.3%, 52.1%で, B+Cの70.0%, 70.0%, 28.0%, 14.0%よりも有意に良好だった。【結論】早期胆管癌は比較的前後良好であるが, 根治度B以下では予後は不良となるので, 正確な術前診断に基づいて適切な術式を選択することが肝要である。

**PP-2-515** 大腸癌血中癌細胞の上皮型CD44発現の臨床的意義とreal-time RT-PCRによる定量化

横山省三, 嶋本哲也, 東口 崇, 富永敏治, 中瀬隆之, 石田興一郎, 奥喜全, 岩橋 誠, 瀧藤克也, 山上裕機  
(和歌山県立医科大学第2外科)

血中癌細胞の転移能や浸潤能の特性をとらえることで血行性転移の予測に應用可能かどうか, さらにCD44 variant exon 8-10 mRNA の real-time RT-PCRによる定量化について検討した。大腸癌32例を対象に門脈血と末梢血を採取し, 22例は通常のRT-PCRによりCEA mRNA, 上皮型・変異型CD44 mRNA, MMP-7 mRNAの発現と臨床病期や血行性転移との関連を検討した結果, 上皮型・変異型CD44の発現がCEAやMMP-7と比べより臨床病期に相関し, 肺(1例)や脾(1例)に転移した症例を予測可能であった。上皮型・変異型CD44はCEAより血行性転移危険群を絞り込むことが可能であった。11例を対象に, 免疫磁気ビーズを用いた癌細胞の採取とCD44 variant exon 8-10 mRNAのreal-time RT-PCRによる定量を行った結果, 定量可能であった。血行性転移に関する血中癌細胞の診断は上皮型・変異型CD44の発現の検索が有用で, CD44 variant exon 8-10 mRNAが臨床において定量可能であることが示された。

**PP-2-516** 大腸癌におけるApoptosis抑制遺伝子survivinおよびsplice variantsの発現解析

山本哲久, 宮本亜紀子, 菅 敬治, 近藤圭策, 李 相雄, 奥田準二, 谷川允彦  
(大阪医科大学一般・消化器外科)

【目的】survivinおよびsplice variantsの評価。【方法】対象は正常部(N)と腫瘍部(T)を採取した大腸癌50例。LightCyclerにてNとT各々に対するsurvivin(SVV), survivin-2B(2B), survivin- $\delta$ E3( $\delta$ E3)のmRNAを測定しG6PDH(G6)にて標準化。また, MIB-1 index, AIを求め, 臨床データとの相関を検討。【結果】1) Tでは全例, SVVおよびvariantsの発現を認めた(T:SVV/G6=0.607, T:2B/G6=0.269, T: $\delta$ E3/G6=0.071)。しかし, Nでは4割にその発現を認めなかった。TとNでは, SVV/G6( $p<0.0001$ )と2B/G6( $p=0.0002$ )がTで有意に高発現を呈したが,  $\delta$ E3/G6( $p=0.1562$ )の発現には有意差を認めない。また, TとN各々のSVVに対するvariants発現率の検討では, 2B/SVV( $p=0.0913$ ),  $\delta$ E3/SVV( $p=0.988$ )ともに有意差を認めなかった。2) 次にstage別(I+II vs III+IV)で検討した結果, 2B/G6( $p=0.0334$ )と2B/SVV( $p=0.0062$ )に有意差を認め, 2Bには反アポトーシス作用と予後の関連が示唆。3) survivinとMIB-1 indexおよびAIは, 正と負の相関。【総括】LightCyclerを用いたsurvivin発現解析は検体提出から3時間以内に結果を得ることができ, 臨床での応用が期待できる。

**PP-2-517** ヒト大腸癌自然転移モデル由来細胞株を用いた転移関連因子群の解析

安本和生<sup>1)</sup>, 松尾光浩<sup>2)</sup>, 金田敦子<sup>1)</sup>, 磨伊正義<sup>1)</sup>, 済木育夫<sup>2)</sup>  
(金沢大学がん研究所腫瘍外科<sup>1)</sup>, 富山医科薬科大学 和漢薬研究所病態生化学部門<sup>2)</sup>)

<目的>同所性移植自然転移モデルを用いて転移形成に関与する因子の解析を試みた。<方法>ヒト大腸癌細胞株をヌードマウス盲腸に同所性移植し得られた肝およびリンパ節転移より細胞培養し再度同所性移植を繰り返した継代株と親株との比較を転移関連因子についてRT-PCR法を用いて行った。<結果>細胞株を用いた検討では, 親株・継代株においてVEGF-isoforms, basicFGF, TIMP-1, e-MET, u-PAが発現し, VEGF-C, MMP-2, MMP-9, MT1-MMPには発現が認められなかった。継代株において新たにMMP-7の発現がみとめられ, 肝転移継代株ではMMP-7の発現の上昇とTIMP-1の発現の低下が観察された。原発巣と各転移巣における組織における発現変化の検討では, 肝転移巣においてVEGF-165は有意に発現が亢進していた。<考察>肝転移巣の形成にVEGF-165が関与している可能性が示された。MMP-7の発現およびTIMP-1の発現低下が, 転移能の亢進に関与する可能性が示唆された。

**PP-2-518** P-selectin ligand provides a surrogate marker for tumor-reactive cells in TDLN

竹下信啓<sup>1,2)</sup>, 有賀 淳<sup>1)</sup>, 高崎 健<sup>1)</sup>, Chang Alfred<sup>2)</sup>, Stoolman Lloyd<sup>2)</sup>

(東京女子医科大学消化器外科<sup>1)</sup>, University of Michigan<sup>2)</sup>)  
We reported that tumor-reactive cells in Tumor Draining Lymph Nodes (TDLNs) are concentrated in T cells expressing P-selectin ligands (Plig<sup>high</sup> cells). The selective culture of Plig<sup>high</sup> cells improved the therapeutic impact of adoptive immunotherapy. We sought to characterize the nature of Plig<sup>high</sup> cells. Plig<sup>high</sup> cells expressed high levels of CD44 and CD18. Chemokine response assays showed that Plig<sup>high</sup> T cells responded poor to CCL21 and well to chemokines associated with effector cell trafficking. Intracytoplasmic IFN- $\gamma$  synthesis following non-specific activation was highest in CD8 Plig<sup>high</sup> cells. The cultured Plig<sup>high</sup> cells mediated more potent anti-tumor activity in vivo than the cultured Plig<sup>low</sup> cells. Selectins were required for the suppression of subcutaneous tumor in selectins deficient animals, but not pulmonary metastases. The selective culture of Plig<sup>high</sup> cells generated most effective cells for adoptive immunotherapy because it is enriched for tumor-reactive cells.

**PP-2-519** NK4遺伝子導入による抗腫瘍効果の新たな可能性

窪田 健<sup>1)</sup>, 藤原 齊<sup>1)</sup>, 天池 寿<sup>1)</sup>, 高嶋一博<sup>1)</sup>, 稲田 聡<sup>1)</sup>, 吉村 衛<sup>1)</sup>, 阿辻清人<sup>1)</sup>, 吉村 衛<sup>1)</sup>, 松本邦夫<sup>2)</sup>, 中村敏一<sup>2)</sup>, 山岸久一<sup>1)</sup>

(京都府立医科大学消化器外科<sup>1)</sup>, 大阪大学大学院医学研究科・分子組織再生分野<sup>2)</sup>)

【目的】NK4はHGFアンタゴニストとしての作用に加え, 腫瘍血管新生抑制作用を介して抗腫瘍効果を発揮することが報告されている。今回我々は, 新たに宿主免疫能への関与を示唆する所見を得たので報告する。【方法】1) CT26-NK4及びCT26-NEO(コントロール)細胞を同系マウスあるいはヌードマウス皮下に移植し, それぞれの腫瘍原性, 生存期間を比較した。2) 同系マウスにおいて腫瘍完全退縮が得られたマウスに対し, rechallenge testを行った。3) 両群より採取した脾細胞を培養し, IFN- $\gamma$ を測定した。4) 組織学的解析を行った。【結果】1) ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果, 生存期間延長効果は, 同系マウスモデルに比べ減弱した。2) CT26親細胞を用いたrechallenge testにおいて, 6匹中5匹のマウスが腫瘍を拒絶した。3) CT26-NK4群では, 脾細胞からのIFN- $\gamma$ 産生能増強が認められた。4) CT26-NK4群では腫瘍浸潤リンパ球の増強が認められた。【総括】NK4による強力な抗腫瘍効果には, 腫瘍血管新生抑制に加えて, 宿主細胞性免疫が関与している可能性が示唆された。

**PP-2-520** NK4遺伝子導入による腹膜転移抑制

藤原 齊, 窪田 健, 天池 寿, 高嶋一博, 稲田 聡, 吉村 衛, 阿辻清人, 萩原明於, 山岸久一  
(京都府立医科大学消化器外科)

【目的】昨年の本学会にて, 腹膜乳斑は癌細胞の選択的な着床部位となるだけでなく, アデノウイルスの選択的な感染部位となることを報告した。今回, HGFアンタゴニスト/血管新生阻害活性を示すNK4を用い, アデノウイルスベクター(Ad)による乳斑選択的なNK4発現による腹膜転移抑制効果を検討した。【方法】1) HGFがヒト胃癌細胞株MKN45およびNK4遺伝子導入MKN45のmotilityに及ぼす影響を検討した。2) ヌードマウスにNK4あるいはlacZ発現Adを腹腔内投与後, MKN45を移植し, 転移抑制効果と比較した。3) GFP発現MKN45移植後の大網乳斑におけるGFP発現をFACSにて定量し, NK4発現がMKN45の乳斑選択的な着床に及ぼす影響を評価した。【結果】1) HGF刺激により, MKN45のmotilityは亢進したが, NK4発現により強力に抑制された。2) NK4発現Ad前投与により, 腹膜転移形成は強力に抑制された。3) 乳斑NK4発現によりMKN45の乳斑への着床は抑制された。【結論】乳斑選択的なNK4発現により, 腹膜転移を抑制できる可能性が示された。