

研究室紹介

総合医療センター 呼吸器外科

中山 光男



呼吸器外科はサブスペシャリティー外科の一分野ですが、代表的な悪性疾患の一つである肺癌から気胸といった良性疾患まで広い診療範囲を有しています。総合医療センター呼吸器外科教室は1997年に旧第1、第2外科の統合に伴い吉竹毅教授の後任として菊池功次教授が赴任し外科教室の一部門として始まり、2002年に呼吸器外科教室として独立しました。教授以下4名で診療を開始した初年度は、全麻手術総数110例、肺癌手術症例46例であり、まずは臨床の充実と医局員の確保に心血を注いできました。その後診療実績、医局員ともに徐々に充実し、2008年に中山光男が教授就任。現在は中山教授、儀賀准教授、泉講師、福田助教、青木助教、井上助教(大学院生)、杉山助教(出向中)の7人体制となり、年間の全麻手術総数220例、肺癌手術症例数90例と多忙な診療の傍ら臨床研究、基礎研究など積極的に行っています。そのような中でいくつかの研究が実を結びつつあり、今回はそのご紹介をさせていただきます。

フィブリン糊を応用した肺からの気漏防止法

フィブリン糊製剤は呼吸器外科分野において特に肺からの空気漏れの防止に頻用されています。しかしその使用方法に関する基礎的な検討はまだ少なく、その有効性にも限界があります。そこでわれわれはフィブリン糊と吸収性シートを組み合わせた新たな非縫合胸膜修復法(Pack法)を考案しビーグル犬を用いた胸膜損傷実験で修復後の耐圧能が従来方法に比べ有意に高いことを示しました。同法は従来方法に比べ、修復直後からより確実に肺漏をコントロールし得ると考えられビーグル犬に作成した気腫性肺のモデルにおいても従来法に比し有用である可能性が示唆されました。フィブリン糊と吸収性シートを組み合わせた仕様は肺の臓側胸膜の再生を促す足場となる可能性も考えられ、現在も研究が進行中です。

肺転移におけるMMP-13の役割

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)遺伝子ファミリーは細胞外マトリックスの分解や生理活性物質の分解および活性化に関与し、悪性腫瘍の組織内微小環境を変容させて腫瘍細胞の浸潤・転移に重要な役割を果たすと言われています。MMP-13はMMPファミリー分子の中でも幅広い基質特異性を有し、種々の悪性腫瘍細胞や間質細胞で発現していますが、転移形成に重要な腫瘍細胞の血管外への遊出における役割に関する報告はありませんでした。本研究では、慶應義塾大学医学部病理学教室の岡田保典教授にお力添え頂き肺転移におけるMMP-13遺伝子欠損(MMP-13 KO)マウスを用いた肺転移モデルを作製して解析を行いました。その結果宿主由来のMMP-13は肺局所でendostatinの産生を亢進させ、メラノーマ細胞の血管外への遊出抑制を通して肺転移抑制作用を持つことが示されました。固形癌の転移の機構はまだまだ明らかになっておらず、その一端を解明する手がかりとして期待されます。

高速シーケンサーによる肺癌変異遺伝子検査システム

非小細胞肺癌は癌細胞が有する遺伝子変異と分子標的薬の効果とが最も良く対応づけられている悪性腫瘍の一つです。EGFR遺伝子変異を有する癌にはgefitinib, erlotinibなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬が著効するため、進行期非小細胞肺癌の肺癌診療における遺伝子変異検査は必須事項とされています。さらにEGFR以外にALK融合遺伝子、ROS融合遺伝子も検索する必要があるとされており医学の進歩により今後も「必須」とされる遺伝子変異検索項目は増加すると考えられます。理想としては、必要となる全ての遺伝子変異検査を全例に施行すべきですが、ここで2つの問題が出てきます。一つは、患者の1/3は癌細胞の塊である

癌組織（組織検体）が採取できず、細胞診検体のみで診断しなければならないこと。二つ目は遺伝子変異検索増加による医療費の高騰です。この2つの問題を解決するためには、肺癌患者ほぼ全例で採取可能な細胞診検体を用いて、必要とされる複数の遺伝子変異検査を包括的に行うシステムが要求されます。そこで本研究では本学呼吸器内科 萩原弘一教授のご指導のもと高速シーケンサー（MiSeq[®]）を用いて細胞診検体より複数の癌関連遺伝子を同時に解析するシステム—MINTs（Mutations Investigation System Using Next-era Sequene）—を確立しました。このシステムでは細胞診検体に癌細胞が1%含まれていれば、感度・特異度が99%、偽陽性・偽陰性が1%以下の高精度な検査ができます。また、現行の遺伝子変異検査では1遺伝子変異につき2～6万円の費用がかかりますが、このシステムでは3千円で複数の癌関連遺伝子の解析が出来ます。その検査精度及び廉価性は厚生労働省研究補助金創薬基盤推進研究事業から認められ、現在薬事承認に向けてのデータの集積を行っております。

キセノンCTを応用した臨床研究

非放射性キセノンガス（Xe）は標準状態の密度が空気と比し高いことからCT値が高く、吸入すれば肺の造影剤としての役割を担うことが知られています。本研究は総合医療センター放射線科 本田憲業教授との共同研究で肺切除後呼吸機能予測における非放射性Xe1回呼吸法CT換気図（Xe-images）の有用性を検討し、その精度を従来法（亜区域法、肺血流SPECT, CTvolumetry）と比較しました。結果としてはXe-images, 亜区域数計測, 肺血流SPECT, CTvolumetryのそれぞれで、肺機能は術前予測値と術後実測値の間で有意な回帰が得られ、特に、Xe-imagesとCTvolumetryでより強い相関が得られました。両者の間に差はなかったもののXe-imagesは、術後呼吸機能予測に応用できる可能性が示唆されました。現在は術後にもXe-imagesを取得し比較検討する研究が進行中です。

多施設共同研究

当研究室は複数の多施設共同研究に参画しております。これらの研究の中で、大腸癌の肺転移に対する外科的切除の意義、肺癌の術後補助療法としてのTS-1+ドセタキセルの安全性と有用性、肺癌の術後補助療法としてUFTを用いる場合の腫瘍におけるチミジル酸シンターゼ評価の重要性などに関する新たな知見が得られており、今後のさらなる研究の基盤となっております。

以上のように研究の萌芽がいくつか発生しつつ

あり、今後医局員数のさらなる充実とともに、教室内リサーチマインドの充実をはかってゆきたいと考えています。

主要論文

- 1) Gika M, Kawamura M, Izumi Y, Kobayashi K. The short-term efficacy of fibrin glue combined with absorptive sheet material in visceral pleural defect repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007 Feb;6(1):12-5.
- 2) Izumi Y, Gika M, Shinya N, Miyabashira S, Imamura T, Nozaki C, Kawamura M, Kobayashi K. Hemostatic efficacy of a recombinant thrombin-coated polyglycolic acid sheet coupled with liquid fibrinogen, evaluated in a canine model of pulmonary arterial hemorrhage. *J Trauma* 2007 Oct;63(4):783-7; discussion 787.
- 3) 横山勝, 石橋敬一郎, 外間尚子, 石畝亨, 宮崎達也, 松木盛行, 石田秀行, 儀賀理暁, 山畑健, 江口圭介, 中山光男, 菊池功次. 新規抗癌剤導入時代の大腸癌肺転移に対する外科治療における諸問題. 癌と化学療法 (0385-0684) 2008 Nov;35(12):2198-200.
- 4) Izumi Y, Kawamura M, Gika M, Nomori H. Granulation tissue formation at the bronchial stump is reduced after stapler closure in comparison to suture closure in dogs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Mar;10(3):356-9.
- 5) Fukuda H, Mochizuki S, Abe H, Okano HJ, Hara-Miyauchi C, Okano H, Yamaguchi N, Nakayama M, D'Armiento J, Okada Y. Host-derived MMP-13 exhibits a protective role in lung metastasis of melanoma cells by local endostatin production. *Br J Cancer* 2011 Nov 8;105(10):1615-24.
- 6) Honda N1, Osada H, Watanabe W, Nakayama M, Nishimura K, Krauss B, Otani K. Imaging of ventilation with dual-energy CT during breath hold after single vital-capacity inspiration of stable xenon. *Radiology* 2012 Jan;262(1):262-8.
- 7) Komiyama K, Kobayashi K, Minezaki S, Kotajima F, Sutani A, Kasai T, Mori K, Hoshi E, Takayanagi N, Koyama S, Eguchi K, Nakayama M, Kikuchi K; Kanto Respiratory Disease Study Group. Phase I/II trial of a biweekly combination of S-1 plus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (KRSG-0601). *Br J Cancer* 2012 Oct 23;107(9):1474-80.
- 8) Yanagita H1, Honda N, Nakayama M, Watanabe W, Shimizu Y, Osada H, Nakada K, Okada T, Ohno H, Takahashi T, Otani K. Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison

- of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. *Jpn J Radiol* 2013 Jun;31(6):377-85.
- 9) 井上慶明. 高速シーケンサーによる肺癌変異遺伝子検査システム. *分子呼吸器病* 2014;18(1):70-2.
- 10) Eguchi K, Oyama T, Tajima A, Abiko T, Sawafuji M, Horio H, Hashizume T, Matsutani N, Kato R, Nakayama M, Kawamura M, Kobayashi K. Intratumoral gene expression of 5-fluorouracil pharmacokinetics-related enzymes in stage I and II non-small cell lung cancer patients treated with uracil-tegafur after surgery: A prospective multi-institutional study in Japan. *Lung Cancer* 2015 Jan;87(1):53-8.