

研究室紹介



総合医療センター
消化管外科・一般外科
石田 秀行



総合医療センター消化管・一般外科では、2005年の外科系診療科再編後、食道・胃・小腸・大腸・肛門および腹膜・腹壁疾患の外科を中心とした診療を行っています。はじめの3年間はあらゆる意味で基礎研究を行う余裕はなく、研究の足場は臨床研究のみに置いてきましたが、2008年後半から徐々に外科研究室(共同利用)を利用した基礎研究を行う環境が整備され、当院の他の診療科(病理部を含む)、ゲノム医学教育センター、国際医療センター病理診断科等の協力を得て、定常的に研究を行う体制が構築されております。われわれが行っている研究の一端をご紹介します。

食道・胃・大腸の悪性腫瘍の手術症例は年間コンスタントに合計300例以上あり、その大部分の患者さまから血液や切除標本の一部を研究に利用することの同意を得ています。癌を切除して治癒を目指すことが我々の責務であります。切除した癌からその特徴を知ること、すなわち癌の研究をすることも大切なことと考えています。様々な疾患において、遺伝子の異常で説明できるほど分子生物学の進歩は著しく、特に癌は、遺伝子異常の蓄積が原因と考えられています。実際に癌治療において、最近発売される分子標的治療薬は、その癌の遺伝子異常を標的として効果を発揮するように創られています。つまり、今後、癌の治療を考えていくうえで、遺伝子の研究は欠かせないものなのです。そこで、われわれの教室(診療科)では、学位取得を目指している卒業後5年から10年の医師が中心となり、消化器癌の癌化のメカニズム、癌転移の機序、抗癌剤耐性機構、癌免疫について解明するため日夜研究に取り組んでおります。実験室には、分子生物学の解析に必要な機器や器具類が揃っており、日中はメスを持ち、夜はピペットを握るという臨床と研究を行うに十分な環境が整っています。現在、実験助手も2名おり、継続的な研究成果があげられるよう励んでおります。

癌研究といっても、癌種によって癌化に関わる遺伝子群は異なっています。また、発癌、転移、抗癌剤の感受性などについても調べたいことが幅広く、研究の裾野はきわめて広いものです。世界中の研究者たちが様々な研究に取り組んでいる中で、われわれの研究課題は、われわれが大学で置かれている環境を生かして、臨床に携わり得られた情報をもとに、その研究成果をフィードバックできる分野に重点を置いています。

当科では、放置すれば100%大腸癌が発症する家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis; FAP)の症例が集まっており、診断、治療、その後の経過観察を一貫して行っています。この疾患は、adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子の変異が原因と発見されてから、APC 遺伝子の変異部位とFAPの臨床的特徴との関連や、FAPの随伴病変(胃・十二指腸腺腫、デスマイオイド、甲状腺癌など)の発生との関連が報告され、遺伝子解析が臨床的特徴の裏付けに役立っています。また、これまで一般的な大腸癌の発癌メカニズムと考えられてきたadenoma-carcinoma sequenceという大腸癌の多段階発癌説は、このFAPの家系の遺伝子解析から得られたものであり、この疾患の研究にはまだまだゴールはありません。最近、われわれは、FAPの大腸癌症例から癌化に関わる新たな遺伝子を見出しました(未発表)。この遺伝子群は、一般的な大腸癌の発癌にも関与していると考えられ、現在これらの遺伝子の働きについて解析しています。

遺伝性大腸癌には、全大腸癌の1-5%を占めると推定されているリンチ症候群があります。MLH1, MSH2, MSH6, PMS2などのミスマッチ修復遺伝子のいずれかの生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患であり、家系内に大腸癌のほか、子宮内膜癌、卵巣癌、腎盂・尿管癌、胃癌などの関連腫瘍が発生します。大腸癌以外のさまざま

な悪性腫瘍を発生する疾患の特徴から、発見者の Henry T. Lynch 博士にちなんでリンチ症候群と呼ばれています。昨年、発刊に携わりました「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」遺伝性大腸癌診療ガイドラインに記載されているように、リンチ症候群の診断には、患者背景から選択する一次スクリーニングと、MSI (microsatellite instability) 解析の2次スクリーニングがあります。日常診療で見過ごしてしまっている可能性もあり、日本におけるリンチ症候群の実態については不明です。そこで、われわれは自験例からリンチ症候群のスクリーニングをいかに効率よく行えるかという点に着目し、自分たちでMSI解析を行いながら、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*の遺伝子配列を調べ、変異の有無の解析を行える流れをつくりました。また、遺伝子発現を免疫染色で調べるなど、網羅的にスクリーニング解析するために適した方法の検索にも努めています。

われわれの研究のほんの一部を紹介しました。研究をすることにより新たな発見が得られることが、さらなる研究への動機づけとなり、その結果治療に役立てられ患者にフィードバックされるはずで、また、研究することで、我々自身も疾患の理解を深め、その結果患者へのインフォームドコンセントにも理解を得られ、こうした積み重ねが、医療全体の質を向上し、世界における日本のデータを提供できるものと考えています。

当科では、日本のみならず世界に通用する臨床的技量とリサーチマインドをもった医師の育成に全力で応援しています。当科の研究業績の大部分は臨床研究ですが、研究室を利用した成果も少しずつですが、得られるようになってきました。今後研究室を利用した業績が飛躍的に向上するよう、臨床研究との両輪で鋭意努力していく所存です。興味のある方は是非当科ラボにお立ち寄りください。

主要論文

- 1) Miyazaki T, Okada N, Ishibashi K, Ogata K, Ohsawa T, Ishiguro T, Nakada H, Yokoyama M, Matsuki M, Kato H, Kuwano H, Ishida H. Clinical significance of plasma level of vascular endothelial growth factor-C in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:839-43.
- 2) Iwama T, Kuwabara K, Ushiyama M, Yoshida T, Sugano K, Ishida H. Identification of somatic APC mutations in recurrent desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis to determine actual recurrence of the original tumor or de novo occurrence. *Fam Cancer* 2009;8:51-4.
- 3) Ohsawa T, Sahara T, Muramatsu S, Nishimura Y, Yathuoka T, Tanaka Y, Yamaguchi K, Ishida H, Akagi K. Colorectal cancer susceptibility associated with the hMLH1 V384D variant. *Mol Med Rep* 2009;2:887-91.
- 4) Ishibashi K, Okada N, Miyazaki T, Sano M, Ishida H. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol* 2010;15:82-7.
- 5) Sobajima J, Kumamoto K, Haga N, Tamaru J, Takahashi T, Miyazaki T, Ishida H. Early evaluation of the apoptotic index ratio is useful in predicting the efficacy of chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2012;3:287-92.
- 6) Kumamoto K, Kuwabara K, Tajima Y, Amano K, Hatano S, Ohsawa T, Okada N, Ishibashi K, Haga N, Ishida H. Thymidylate synthase and thymidine phosphorylase mRNA expression in primary lesions using laser capture microdissection is useful for prediction of the efficacy of FOLFOX treatment in colorectal cancer patients with liver metastasis. *Oncol Lett* 2012;3:983-9.
- 7) Ishida H, Hatano S, Ishiguro T, Kumamoto K, Ishibashi K, Haga N. Prediction of lateral lymph node metastasis in lower rectal cancer: Analysis of paraffin-embedded sections. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:485-90.
- 8) Iseki H, Takeda A, Andoh T, Kuwabara K, Takahashi N, Kurochkin I V, Ishida H, Okazaki Y, Koyama I. ALEX1 suppresses colony formation ability of human colorectal carcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2012;103:1267-71.
- 9) Kumamoto K, Ishibashi K, Okada N, Tajima Y, Kuwabara K, Kumagai Y, Baba H, Haga N, Ishida H. Polymorphisms of GSTP1, ERCC2, TS-3'UTR are associated with clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. *Oncol Lett* 2013 (in press).