
話 題

消化器癌の治療法選択における分子生物学の応用 —特に膵癌における検討—

京都大学第一外科 大 塩 学 而

消化器癌，特に膵癌では腫瘍の悪性度が高く手術療法のみでは治療が困難な症例が多く，放射線療法，化学療法などの集学的治療が必要となる事が多い．一方，癌の生物学的特性が分子生物学的手法を用いて明らかになりつつある．我々は，膵癌の生物学的特性を明らかにするとともに，その結果を利用し放射線治療，化学療法などの治療法選択の指標を明らかにし，より合理的な膵癌治療をめざしている．

診断への応用

膵癌の治療のためには早期膵癌の発見が必須であるが，残念ながら現在まで容易に測定でき，なおかつ信頼度の高い方法は見つけられていない．膵液中における Ras 遺伝子の mutation を RT-PCR 法で見つける方法が報告されているがその後の研究で，慢性膵炎患者膵液中にも mutation が見られた事からその信頼度は決して高くなく，膵液採取を ERCP などにより行う必要があるためその有用性は限られていると考えられる．このため，さらに臨床的に応用するためには血液など容易に採取可能なサンプルにおいて診断を行う事が必要と考えられる．血液を用いた遺伝子診断には，流血中を流れているわずかな癌細胞から，DNA，mRNA を採取し検査を進める方法と，癌遺伝子関連蛋白を測定する方法がある．前者の方法としては，RT-PCR 法などを用いて Ras 遺伝子の mutation の有無を調べる方法，CEA mRNA を測定する方法があり，現在臨床応用可能か検討中である．後者の方法としては，p53 蛋白の測定を行っている．正常の p53 蛋白は数分で消失し，血清中や細胞内では通常の方法では稀にしかとらえる事ができない．しかし，p53 の mutation を伴う癌細胞では持続的にこの蛋白が発現されており，これを血清中では，EIA により，細胞内のは immunohistochemistry により測定可能である．膵癌患者血清中では，p53 蛋白は増加しており，約 20% の膵癌症例で陽性であった¹⁾．

治療への応用

分子生物学を応用した診断法は膵癌の診断のみでなく，治療法選択の指標として有用になると考えられる．

膵癌に対して拡大手術などの治療が行われているが，5 年生存率は残念ながら非常に低い．このため放射線療法，化学療法を組み合わせ治療成績を上げる必要がある．放射線治療，化学療法は症例により感受性が異なるため，感受性を治療開始前に推定する事が可能であればより効率的な治療

GAKUJI OHSHIO: Application of Molecular Biology for Treatment of Digestive Carcinomas

Instructor of the First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Key words: Pancreatic Carcinoma, Radiation, Chemotherapy, Ras, p53

索引用語: 膵癌, 放射線治療, 化学療法, Ras, p53

が可能となる。化学療法に関しては、これまで腫瘍を採取し抗癌剤を加えて培養しその感受性を検討する方法が主に行われてきたが、その再現性、安定性に問題があり、培養そのものも限られた施設で限られた症例しか行う事ができないなどの問題点がある。現在我々は、抗癌剤感受性に関連していると考えられている、multiple drug resistant (MDR) gene, metallothionein, glutathion-S-transferase, multiple drug resistant related protein (MRP) などの腫瘍組織での発現、抗癌剤の治療効果との相関を検討し、化学療法の効果を薬剤使用前に推定する事を目的として研究を進めている²⁾。

一方、放射線治療に対する感受性の測定方法としてサイトカラシン B を利用し、腫瘍の感受性を *in vitro* で測定している³⁾。サイトカラシン B は細胞分裂は阻害するが核分裂は阻害しないため、サイトカラシン B を投与しさらに 2, 4 Gray 放射線照射を行い、多核細胞数および微小核形成数を測定し腫瘍の増殖能および放射線感受性を測定することが可能である。

この方法により、膵癌の Potential doubling time は、平均 4.6 日 ($n=6$) で、肺扁平上皮癌の 8.0 日 ($n=4$)、肺腺癌の 8.2 日 ($n=16$) に比較し短く、放射線照射による微小核数の増加 (放射線感受性が高い) はそれぞれ平均 0.17, 0.22, 0.15 であり、膵癌は肺癌に比較し増殖能は高く、放射線感受性は肺扁平上皮癌よりも低い事が明らかとなった。しかし、膵癌症例内でも 0.08 から 0.34 までと感受性には大きな差が認められ、症例により放射線治療効果が期待できる。また化学療法の感受性と同様に放射線治療の治療効果に影響すると考えられる metallothionein などの発現との関連も検討中である。

膵癌では、Ras, p53 などの遺伝子の異常が報告されているが、特に p53 は apoptosis に関係し、化学療法、放射線治療効果に影響を与える事が考えられている。

放射線治療を行った膵癌症例において、膵癌組織における p53, Ras の変異などの因子と治療効果の判定を主に予後との関連において検討すると、p53 protein の発現と放射線治療の関係では、膵癌切除症例の中では、p53 protein 陽性例の平均生存日数は $368+42$ 日 ($n=16$) で陰性例では、 $550+112$ 日 ($n=23$) であった。Ras 遺伝子の mutation の有無あるいは mutation の type と放射線治療の間には相関関係を認めなかった。

分子生物学的手法が開発され、癌の生物学的特性はかなり明らかになってきたが、これらを利用した診断、治療は始まったばかりでありこれからの大きな進歩が期待される。

文 献

- 1) Suwa H, Ohshio G, et al.: Clinical significance of serum p53 antigen in patients with pancreatic carcinoma. (submitting)
- 2) Ohshio G, Imamura T, et al.: Immunohistochemical study of metallothionein in pancreatic carcinomas. (J Can Res Clin Oncol in press)
- 3) Shibamoto Y, Ohshio G, et al.: Assessment of the proliferative activity and radiosensitivity of human tumors using the cytokinesis-block micronucleus assay. Br J Cancer 70: 67-71, 1994.