

医療維新

九大名誉教授・前原氏「外科学、がん治療学でさらに努力続ける」

第24回日本癌治療学会中山恒明賞受賞記念講演

レポート 2018年12月3日 (月)配信 大西裕康 (m3.com編集部)

2018年3月末日で九州大学大学院消化器・総合外科（第二外科）教授を退任し、同4月1日から公立学校共済組合九州中央病院の病院長を務める前原喜彦氏（九州大学名誉教授）は10月18日、日本癌治療学会が横浜市内で開いた学術集会で日本癌治療学会中山恒明賞受賞記念講演を行った。

講演に先立って開かれた授賞式では、日本癌治療学会について「昭和60年に入会し33年、私の外科医人生、研究者人生の中で最も力を入れてきた学会の一つ」と紹介し、代議員、理事、そして理事長を務め、長年にわたって運営にも携わってきた学会活動を振り返った。その上で、関係者に謝辞を述べ、「中山恒明先生は、私が最も尊敬する外科医の一人であり、この賞を受賞できることは外科医にとってまさにこの上ない喜びと感じております。これから、受賞を励みに、外科学、がん治療学の道でさらに努力を続けたい」と力強く語った。



授賞式で挨拶する九大名誉教授・前原氏

記念講演では、約15年教授を務めた九大第二外科での取り組みや、自身が理事長を務める「がん集学的治療研究財団」での取り組みを中心に下記の6領域に分けて紹介した。

- (1)がん創薬につながる基礎研究
- (2)外科手術・手技と機器の開発
- (3)がんの早期診断の取り組み
- (4)がんの予防への取り組み
- (5)外科領域での国際協力
- (6)がん集学的治療研究財団におけるデータベース事業
(厚生労働省「臨床効果データベース整備事業（2018年11月5日採択）」)

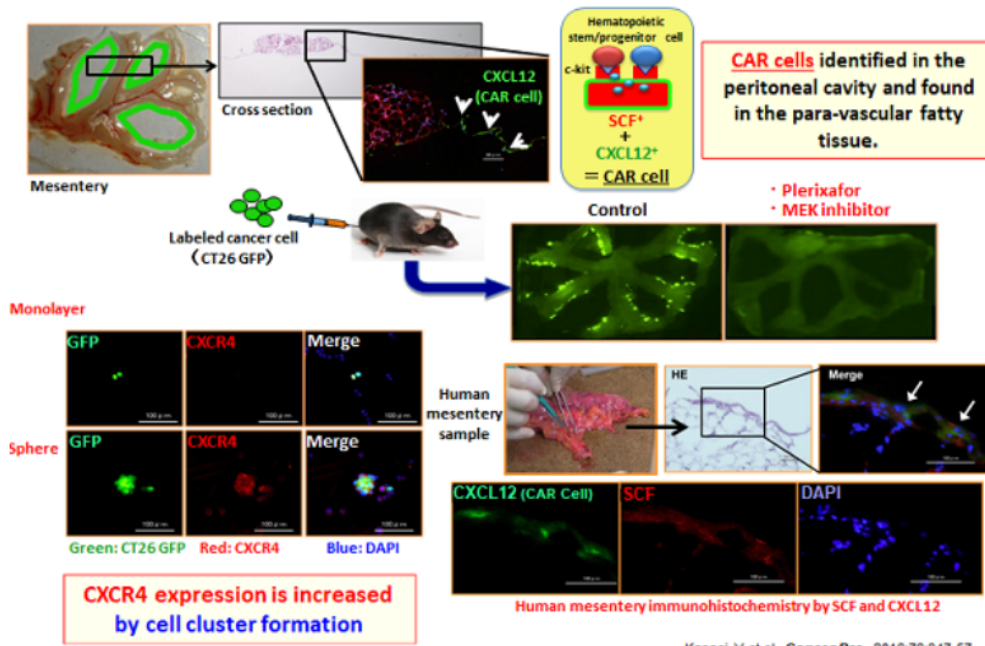


受賞記念講演で登壇した前原氏

がん創薬につながる基礎研究については、消化器がんの最も進行した病態の一つである腹膜播種に関する研究と、大腸がんの再発阻止を目指している研究の成果を提示。腹膜播種では、結節を形成する際にがん細胞が引き寄せられる「CAR(CXCL12-abundant reticular)細胞」の存在を明らかにしたと説明。「治療としてケモカイン受容体拮抗薬、MEK阻害剤で播種の結節を強力に阻止することができた」と述べ、成果を強調した。

I-1. Management of peritoneal dissemination

CXCR4-Dependent “Niche Directivity” of Dissemination



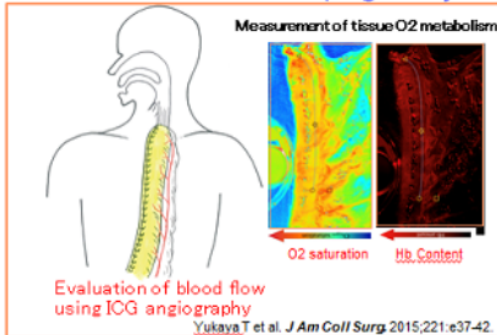
(提供：前原氏)

大腸がんの再発阻止では、化学療法後に残存した抗がん剤に抵抗性を持つがん細胞に着目。LGR5陽性の大腸がん幹細胞の継代培養に成功し、この細胞を用いて治療効果などを検証したところ、活性酸素除去に関わる分子群が上昇していることが分かり、活性酸素代謝阻害剤で細胞増殖を抑制することができた。前原氏は、これらの結果を踏まえ「がん幹細胞の発現率が高いがんに対する新しいアプローチが必要になる」との見方を示した。

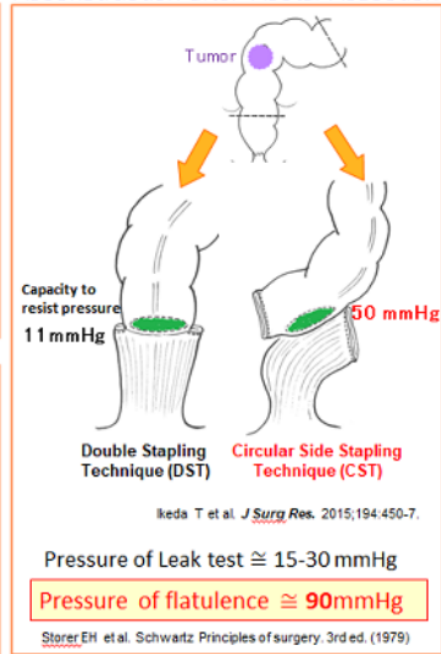
外科手術・手技と機器の開発では、▽食道がん切除時の適切な切離ライン決定法▽胃がん切除後に誰でも安全かつ確実に吻合できる「Book Binding Technique (BBT)」▽直腸がん切除後の耐圧能を向上させた「Circular Side stapling Technique (CST)」▽同切除後の耐圧能をさらに向上させた吻合部のバイオマテリアルコーゲン補強の開発——の4技術を紹介。吻合部の耐圧能については、従来の技術、「Double Stapling Technique (DST)」の吻合部（耐圧能 11mmHg）に比べBBTがおよそ5倍(50mmHg)を実現したものの、おならの圧である90mmHg以上には耐えられないため、独自に開発したバイオマテリアルコーゲンによる補強を考案したと説明した。

II. Development of surgical procedures and devices

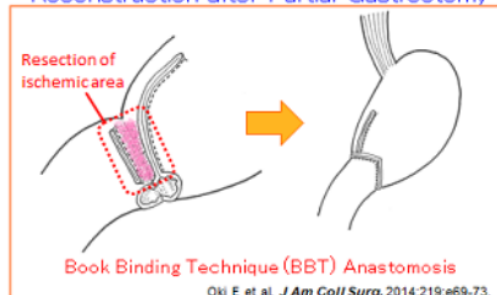
Reconstruction after Esophagectomy



Reconstruction after Rectal Resection



Reconstruction after Partial Gastrectomy



(提供：前原氏)

また、加齢とともに皮膚コラーゲン量が減少していく経過のデータも示しながら、ヒトのたんぱく質の30%を占めるコラーゲンの重要性を指摘。その上で、「65歳の私のコラーゲン量は20歳の若者の約半分ではない。すなわち倍の確率で吻合不全を起こしやすいということにもなる」と述べ、吻合部を補強する重要性は患者の年齢に比例すると解説した。開発した補強法では、耐圧能が300mmHgに達する。

II. Development of surgical procedures and devices

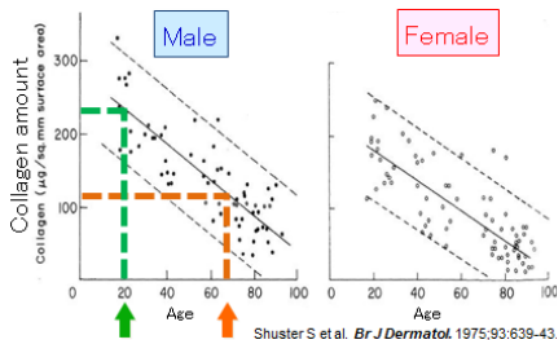
Formation of Tissue Skeleton

— Evolution from unicellular organisms to organisms with multiple cells —

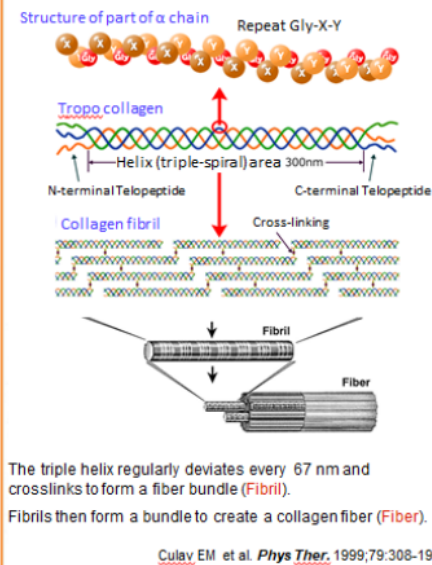
Collagen in animals

- 30% of human protein
 - Triple-helical structure with **glycine - X - Y** (Proline/Hydroxyproline)
 - Relaxing and swelling at $\geq 40^\circ\text{C}$, producing three molecules of gelatin.
- (In bone..... collagen = rebar, calcium = concrete)

Changes in skin collagen content with aging



(提供：前原氏)



「がんの病態を脂質代謝異常として捉えることが必要」

がんの早期診断では、「がんの匂い」に注目した研究の結果として、「がんの病態を脂質代謝異常として捉えることが必要ではないかと考えている」との認識を示した。

がん特有の匂いが存在する可能性を示した報告がインパクトファクターの高い雑誌に載ったことから、前原氏は「匂い物質」の同定に挑戦。乳がんのがん細胞株と線維がんの細胞株の培養液で、がんと正常との比較で異なる揮発性物質を調べたところ、中鎖脂肪酸が検出された。がん探知犬で実験したところ中鎖脂肪酸には反応せず、匂い物質の同定には至らなかったが、下記の理由などから、がんの病態を脂質代謝異常として捉える必要性を指摘した。



受賞記念講演で登壇した前原氏

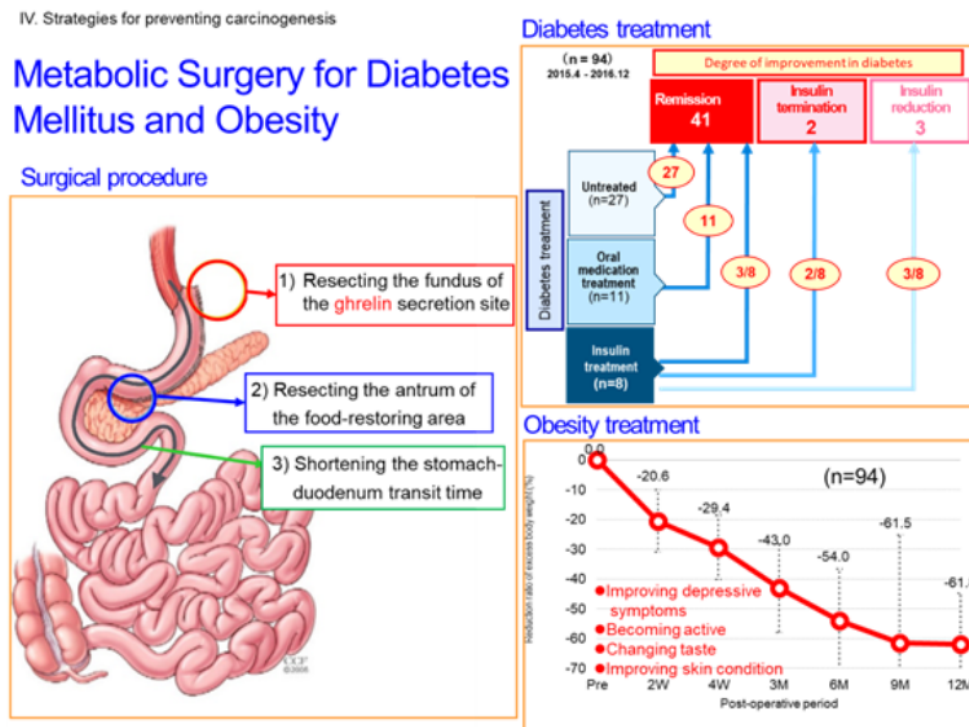
がんの病態を脂質代謝異常として捉える必要性を指摘した。

- ・既にがんで中鎖脂肪酸が上昇するという機序を示す学術論文報告がある
- ・がん以外に中鎖脂肪酸が上昇する唯一の疾病である小児の常染色体劣性遺伝疾患「中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症」の症状が、がんの悪液質とそっくりである

がんの予防への取り組みに関しては肝がんを取り上げた。まず、肝がんの外科治療の術式開発の実績として、▽肋骨や横隔膜などに覆われた肝臓に対する腹腔鏡下術を安全・確実にした左半腹臥位で実施する方法▽肝臓を熱凝固した際に炭化を引き起こさない「水たらし」の開発▽肝臓の切除不能症例に対する生体肝移植を応用して一度肝臓を全摘し主要部分を切除後に再移植する術式の開発——を紹介した上で、肝がん発生の原因について「アルコール」「C型肝炎」「B型肝炎」「NASH」を提示。アルコールについては、「米国でも増加傾向にあり社会的な問題になっており、生活指導やお酒の飲み方、人生の生き方への助言などが重要」と指摘した。

C型肝炎については、有効な治療薬が登場しているため、肝がんの原因としては減少すると改めて説明。B型肝炎については、「ゲノム編集技術で、B型肝炎ウイルスを切り出すほかないと思う」との考えを示した上で、ゲノム編集技術を用いた研究結果として「HBV感染肝がん細胞内のHBV-DNAを切断し、ウイルスタンパクの産生を抑制し、HBV複製も抑制が可能だった」と明らかにした。

NASHについては、メタボリック手術の術式と効果についての研究内容を提示し、「胃の部分切除により、食物の通過時間の変化、消化管ホルモンの分泌が変化し、糖尿病ではインシュリンが必要なくなり、肥満も改善し、うつ状態も改善していく」と説明。さらに「興味深い点は、腸内細菌叢の変化を調べたところ、症状の改善とともに細菌叢が劇的に変化し正常に近づいていく。つまり、赤ちゃんの頃の便に近づくということ。腸内細菌叢の正常化が、糖尿病、肥満の病態を改善させる可能性を示唆していると思う」との考えも示した。



(提供：前原氏)

外科領域における国際協力に関しては、1992年に九大第二外科へ入局した川原尚行氏（現NPO法人人口シナンテス理事長）のアフリカ・スーダンにおける無医村での医療活動を紹介。九大第二外科では、川原氏からの紹介のもと、スーダンから医師を受け入れるなどの協力・支援も続けてきた。「（川原氏を通じて）九大第二外科は、全国の大学との交流を続け、人材派遣につなげ、今年10月には、（成果の一つとして）日本・スーダン間で医療機器支援の会談も持つことができた。九大第二外科を視察し感銘を受けた医師が中心となって、スーダンにおける肝移植センターの建設も進んでいる。来年には建物が完成する予定」と述べた。

前原氏が理事長の「がん集学的治療研究財団」におけるデータベース（DB）事業については、「（同財団が）1980年以降、51の大規模臨床試験に取り組み、登録症例数は4万例を超えている。そのうち10試験は大腸がん術後補助化学療法試験で、登録症例数は1万3816例になる。この症例数をデータベース化する」と説明。「利点」と「新たに解析できること」を下記の通りそれぞれ4点ずつ示した。

【利点】

- ・臨床データとしてバリデーション後の信頼性高い正確なデータ
- ・生死、再発などのイベントがフォローされており、解析結果が得られやすい
- ・大規模統合解析で、臨床試験グループ間の差がなくなる

【新たに解析できること】

- ・サブセットによる薬物効果、副作用の違い（年齢、性別、併用疾患など）
- ・がん薬物療法による二次発がんの頻度の検討
- ・臨床試験のエンドポイントの設定
- ・海外DBとの統合による人種差や国による地域差

海外DBとの統合については、「現在、米国の『ACCENTデータベース』との統合を考えている」と明かした上で、「我が国と欧米の大腸がんが生物学的に同じなのか、違うのかという、長年の命題に答えが出るであろうと思っている」と期待を示した。

最後は共同研究施設や政府の研究支援、関係者らに対し謝辞を述べた上でCOIを示し、締めくくった。

Collaborative Research Institutes

- Department of Surgery and Science, Kyushu University
- Emergency & Critical Care Center, Kyushu University
- Department of Advanced Medical Initiatives, Kyushu University
- Department of Surgery and Molecular Targeting Therapy, Kyushu University
- Department of Innovative Applied Oncology, Kyushu University
- Department of Surgery and Multidisciplinary Treatment, Kyushu University
- Department of Molecular Oncology, Kyushu University
- Department of Molecular Cancer Biology, Kyushu University
- R&D Laboratory for Innovative Biotherapeutics, Kyushu University
- Research and Development Center for Taste and Odor Sensing, Kyushu University
- Department of Molecular Virology, Osaka University
- Endoscopy and Endoscopic Surgery, Fukuoka Dental College
- Taiho Pharmaceutical Co., Ltd
- Chugai Pharmaceutical Co., Ltd
- Yakult Honsha Co., Ltd
- Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

Acknowledgements

The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)

Representative acquisition number

- Grant-in-Aid for Scientific Research (S) ----- 1
- Grant-in-Aid for Scientific Research (A) ----- 2
- Grant-in-Aid for Scientific Research (B) ----- 6
- Grant-in-Aid for Scientific Research (C) ----- 2
- Grant-in-Aid for Challenging Exploratory Research ----- 5
- Grant-in-Aid for Encouragement of Scientists ----- 1
- Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas ---- 4

21

The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)

Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

Representative acquisition number

- Health Labour Sciences Research Grant ----- 6

政府から支援を受けた研究一覧 (提供 : 前原氏)

The 56th Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology

Disclosure of Conflict of Interest

Name of first author : Yoshihiko Maehara

Matters requiring disclosure of COI
with regard to our presentation are as follows:

Research funding :

- Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
- Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
- Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
- Yakult Honsha Co., Ltd.

Acceptance of Researchers :

- Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
- Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
- Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

COI (提供 : 前原氏)

(完)