

講座のアピールポイント

肝臓、胆道（胆管、胆嚢、十二指腸乳頭部）、膵臓の悪性疾患、良性疾患を対象として、手術を中心に、化学療法、免疫療法、局所療法なども合わせた集学的治療を展開しています。特に肝切除、膵切除の開腹手術件数は以前から北関東有数の症例を誇っています。最近では開腹手術のみならず、腹腔鏡手術やロボット手術にも取り組んでおり、難治性疾患の多い肝胆膵領域においても、手術成績の向上とともに、患者さんにやさしい低侵襲な治療の両立にも取り組んでいます。

肝臓は、脂肪肝などの生活習慣病を背景として発症する患者さんの比率が近年増加し、以前とは診療現場が異なる様相を呈しています。肝炎ウイルスなどのリスク因子を持たない患者さんが増え、早期発見が困難になっているため、進行してから見つかるケースが増えているものの、肝機能（肝予備能）は保たれているため、手術の可能な症例が多く、外科の担当する症例はむしろ増える可能性があります。

胆管癌や胆嚢癌、膵臓癌はいまだ切除ができたとしても長期成績が不良で、よりよい治療法の開発が望まれています。当科では、切除後の再発抑制を目的とした術前補助化学療法の活用に関し早い時期から取り組み、成果を報告してきました。また、特に膵臓癌においては、その治療戦略を改良し、術前放射線治療なども取り入れることで、予後の向上に取り組んでいます。また、近年の化学療法の進歩に伴って、診断時切除不能とされた患者さんでも、化学療法が奏功することによって、切除が可能になるケース（コンバージョン症例といえます）が増加しています。当初手術が困難であっても、疾患の治療に習熟した施設で、諦めずに治療を続けることが大切です。

希少疾患である神経内分泌腫瘍についても豊富な経験を有しており、外科切除、薬物療法、核医学検査(SRS)・治療(PRRT)いずれにも対応しています。他施設で診断・治療に難渋している場合はお力になれると思います。

講座研究紹介

学会主導の多施設共同研究に多数参加し、All Japanのエビデンス構築に貢献しています。その中で、当科が主導した研究として、胆管内乳頭状腫瘍に関する日韓共同研究（日本胆道学会）、神経神経内分泌腫瘍肝転移に対する肝切除成績の多施設後ろ向き研究（日本神経内分泌腫瘍研究会）、腹腔鏡下肝切除の安全性に関する後ろ向き多施設研究（肝臓内視鏡外科研究会）などがあります。当科単独でも多くの臨床研究を行っており、膵頭十二指腸切除後再建方法に関する臨床試験、肝癌術後再発抑制を目指した前向き臨床試験、膵癌術前化学療法の治療成績、肝切除後の予後予測因子、などの研究成果を報告してきました。

近年は、ゲノム研究が盛んです。当科も手術した検体を多く所有している強みを生かして、

東京大学や岡山大学と共同で、肝臓の遺伝子変異や癌関連タンパク発現を解析し、あらたな治療法の開発につなげるべく、基礎的な研究も行っています。「日常臨床での気づき」から臨床の研究へ、またその背景の解明のための基礎研究へと、総括的な研究を進めています。

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Tumor DNA-dependent protein kinase catalytic subunit expression is associated with hepatitis B surface antigen status and tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma

Takayuki Shimizu, Taku Aoki, Shocho Mori, Yukihiko Ito, Masato Kato, Mitsuru Ishizuka & Keiichi Kohno

The DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs), which plays an important role in the DNA damage response, has been reported to be associated with tumor progression in various carcinomas. However, the clinical significance of DNA-PKcs in hepatocellular carcinoma (HCC) patients remains unclear. In the present study, we determined the tumor expression of DNA-PKcs in 106 resected HCC specimens by immunohistochemistry. The DNA-PKcs expression was scored as follows: 0, negative staining; 1, staining of nuclei at the tumor edge; 2, staining of the nuclei deep within the tumor and/or the tumor cytoplasm. The relationships between tumor expression of DNA-PKcs and the clinical characteristics and patient outcomes were investigated. Among the 106 HCCs, the distribution of staining for DNA-PKcs was as follows: 32 tumors were assigned a score of 0, 27 tumors were assigned a score of 1, and 47 tumors were assigned a score of 2. Statistical analysis revealed that tumor DNA-PKcs expression was significantly associated with the HBe antigen (HBeAg) status, presence/absence of portal vein invasion, size of the largest tumor nodule (>3 cm), and the serum alpha-fetoprotein level. Significant differences in the overall survival and recurrence-free survival were observed between patients showing (staining score 3 or 2) and not showing (staining score 0) tumor DNA-PKcs expression ($P = 0.008$ and $P = 0.002$, respectively). Our results suggest that tumor expression of DNA-PKcs is associated with tumor progression, HBeAg status and the postoperative outcomes in patients with HCC.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers encountered worldwide, and the third leading cause of cancer-related death^{1,2}. Hepatitis B and hepatitis C are well-known risk factors for the development of HCC. Although antiviral therapies directed against hepatitis B and C have been successfully developed, the role of development of HCC in patients with these hepatitis has not yet been completely elucidated^{3,4}. Since the precise mechanisms of development of HCC in patients with hepatitis B or C have not yet been clearly elucidated, investigation directed at elucidation of the precise mechanisms of development of HCC in patients with hepatitis are important.

DNA double-strand breaks (DSBs) are among the most harmful types of DNA damage to cell survival, as they can arrest the progression of the cell cycle, DSBs can occur during the DNA replication process, or during exposure to oxidant stress, chemotherapy or radiation⁵. Accumulation of DSBs causes cell death due to genomic instability and chromosomal translocation⁶. There are two cellular pathways available for the repair of DSBs, namely, non-homologous end joining (NHEJ) and homologous recombination (HR). Although NHEJ is available in all phases of the cell cycle, as compared to HR which is available only in the S and G2 phases, the accuracy

Second Department of Surgery, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan. Correspondence and requests for materials should be addressed to T.A. (email: aoki-2@dokkyomed.ac.jp)

当科から発表した肝細胞癌に関する研究論文 (Shimizu T, Aoki T, Mori S, et al. Sci Rep. 8: 15019, 2018.)