

# 外科学第二

## 1 構成員

	平成 14 年 3 月 31 日現在
教授	1 人
助教授	1 人
講師（うち病院籍）	2 人（ 2 人）
助手（うち病院籍）	5 人（ 3 人）
医員	6 人
研修医	3 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	8 人（ 0 人）
研究生	3 人
外国人客員研究員	0 人
技官（教務職員を含む）	1 人
その他（技術補佐員等）	4 人
合 計	34 人

## 2 教官の異動状況

中村 達（教授）（H10.4.1 現職）

今野 弘之（助教授）（H10.8.1 現職）

鈴木 昌八（講師）（H10.11.1 現職）

海野 直樹（講師）（H12.4.1 現職）

中村 利夫（助手）（H8.7.1 現職）

横井 佳博（助手）（H11.7.1 現職）

田中 達郎（助手）（H13.8.31 浜松医科大学外科学第二助手 H13.9.1 浜松医科大学光学医療診療部助手）

丸山 敬二（助手）（H12.4.1 現職）

三岡 博（助手）（H12.4.1 現職）

神谷 欣志（助手）（H12.4.1 現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	12 編（2 編）
そのインパクトファクターの合計	21.71
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	3 編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	7 編（7 編）

そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	3編 (3編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	9編 (6編)
そのインパクトファクターの合計	0.71
(6) 国際学会発表数	14編

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Konno H., Abe J., Kaneko T., Baba M., Shoji T., Sunayama K., Kamiya K., Tanaka T., Suzuki S., Nakamura S., Urano T. (2001): Urokinase receptor and vascular endothelial growth factor are synergistically associated with the liver metastasis of colorectal cancer. Jpn. J. Cancer Res. 92(5): 516-523. [2.120]
2. Suzuki S., Sakaguchi T., Yokoi Y., Kurachi K., Okamoto K., Okumura T., Tsuchiya Y., Nakamura T., Konno H., Baba S., Nakamura S. (2001): Impact repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. Surgery 129 : 421-428. [2.456]
3. Ohta M., Konno H., Tanaka T., Baba M., Kamiya K., Oba K., Kaneko T., Shoji T., Igarashi A., Nakamura S. (2001): Effect of combination therapy with matrix metalloproteinase inhibitor MMI-166 and mitomycin C on the growth and liver metastasis of human colon cancer. Jpn. J. Cancer Res. 92(6): 688-695. [2.120]
4. Baba M., Konno H., Tanaka T., Kamiya K., Baba S., Sugimura H., Nakamura S. (2001): Relationship of p53 and helicobacter pylori to clinicopathological features of human remnant stomach cancer after gastric surgery for primary gastric cancer. Onc. Rep. 8:831-834. [1.290]
5. 山本尚人, 海野直樹, 三岡博, 内山隆, 齋藤孝晶, 中村利夫, 鈴木昌八, 今野弘之, 中村達, 金子寛 (2001) : 腹部消化器外科疾患を合併した腹部大動脈瘤手術症例の経験. 日臨外会誌 62 (5) : 1136-1140.
6. Unno N., Nakamura T., Mitsuoka H., Uchiyama T., Yamamoto N., Saito T., Sugatani J., Miwa M., Nakamura S. (2002): Association of a G<sup>994</sup>→T missense mutation in the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene with risk of abdominal aortic aneurysm in Japanese. Annals of Surgery 235 (2): 297-302. [5.987]
7. Nakamura T., Sakaguchi T., Unno N., Sugatani J., Miwa M., Nakamura S. (2002): Relationship between the platelet activating factor acetylhydrolase gene and intractability of ulcerative colitis. Dis. Colon Rectum. 45 (3): 389-392. [1.690]

インパクトファクターの小計 [15.663]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Matsuda I., Konno H., Tanaka T., Nakamura S. (2001): Antimetastatic effect of hepatotropic

- liposomal adriamycin on human metastatic liver tumors. Surg. Today. 31 (5):414-420. [0.356]
2. Ohara M., Unno N., Mitsuoka H., Kaneko H., Nakamura S. (2001): Peritoneal lavage with oxygenated perfluorochemical preserves intestinal mucosal barrier function after ischemia-reperfusion and ameliorates lung injury. Crit. Care Med. 29 (4): 782-788. [3.824]
  3. 金子寛, 海野直樹, 内山隆, 今野弘之, 中村達 (2001): 四肢静脈血栓症の原因について. 静脈学 12(3) : 257-261.
  4. Oba K., Konno H., Tanaka T., Baba M., Kamiya K., Kaneko T., Shouji T., Igarashi A., Nakamura S. (2002): Prevention of liver metastasis of human colon cancer by selective matrix metalloproteinase inhibitor MMI-166. Cancer Lett. 175 : 45-51. [1.517]
  5. Sakaguchi S., Minowa K., Shibunushi T., Ichino M., Mitsuoka H., Unno N., Yamamoto N., Nakamura S. (2002): Revascularization to prevent postoperative bowel infarction after surgery for acute superior mesenteric artery thromboembolism. Surg. Today. 32 (3): 243-248. [0.356]

インパクトファクターの小計 [6.053]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

### A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 海野直樹, 小原誠, 三岡博, 山本尚人, 齋藤孝晶, 石丸啓, 中村達 (2001): 上腸間膜動脈遮断モデルを用いての酸素化 Perfluorochemical 腹腔内還流の有効性についての検討. 日本 Shock 学会誌 16(2) : 54-59.
2. 海野直樹, 中村利夫, 三岡博, 内山隆, 山本尚人, 齋藤孝晶, 三輪匡男, 菅谷純子, 中村達 (2001): 血漿型 PAF-acetylhydrolase 遺伝子変異と腹部大動脈瘤の関連について. 脈管学 41 : 433-437.
3. 山本尚人, 海野直樹, 三岡博, 内山隆, 齋藤孝晶, 中村達, 金子寛 (2002): 下肢静脈瘤下腿穿通枝診断における超音波検査と術中所見. 静脈学 13 : 11-15.

### B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

### C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

## (3) 総 説

### A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 今野弘之, 柏原秀史, 小路毅, 中村達 (2001): 大腸癌治療最新研究—大腸癌に対する分子標的治療. Tumor Dormancy Therapy 3(2) : 247-250.
2. 中村達, 鈴木昌八, 横井佳博 (2001): 肝臓における肝静脈切除再建の適応と手技. 日外会誌 102(11) : 805-809.
3. 横井佳博, 鈴木昌八, 中村達 (2001): 肝静脈再建を含む肝切除術. 外科 63(10) : 1203-1208.

4. 鈴木昌八, 中村達 (2001): 肝外側区域切除術. 消外 24(5): 772-778.
5. 横井佳博, 鈴木昌八, 中村達 (2001): 肝静脈再建を含む肝切除術. 手術 55(6): 792-796.
6. 田中達郎, 今野弘之, 中村達 (2002): 消化器外科における自己血輸血の意義. 外科治療 86(1): 97-98.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 長嶋孝昌, 石原康守, 海野直樹, 小谷野憲一, 川村修, 山口貴司 (2001): ASOの早期発見, 早期治療. Medical Tribune 2001.12. 20号: 1-4.

#### (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 今野弘之, 中村達 (2001): 抗血管新生療法におけるアポトーシス誘導. 北島政樹, 佐治重豊 (編) がん治療におけるアポトーシスの応用. 医薬ジャーナル社 50-63.
2. 中村達, 鈴木昌八, 三岡博 (2002): 併存疾患を持つ患者の評価と管理. 松野正紀, 上西紀夫, 田中雅夫 (編) 消化器外科 周術期管理のすべて メジカルビュー社 2-19.
3. 鈴木昌八, 中村達 (2002): 胆道系手術 術前・術中・術後の一般的管理. 松野正紀, 上西紀夫, 田中雅夫 (編) 消化器外科 周術期管理のすべて メジカルビュー社 286-291

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

#### (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Igarashi A., Maruo Y., Ito T., Ohsawa K., Serizawa A., Yabe M., Seki K., Konno H., Nakamura S. (2001): Huge cystic lymphangioma of the pancreas: report of a case. Surg. Today. 31 (8): 743-746. [0.356]
2. 中村利夫, 丸山敬二, 柏原秀史, 砂山健一, 大端考, 深澤貴子, 綿引洋一, 西山雷祐, 金井俊和, 中村達 (2001): 急性膵炎が原因と考えられた大腸穿孔の1例. 日消外会誌 34(6): 624-627.
3. 山本尚人, 海野直樹, 三岡博, 内山隆, 齋藤孝晶, 中村達 (2001): 両側深大腿動脈瘤の1例. 日血外会誌 10(1): 31-35.
4. 三岡博, 海野直樹, 内山隆, 山本尚人, 齋藤孝晶, 中村達 (2001): 血流を認めなかった大腿深動脈瘤が下肢血行再建術後に拡張・破裂した症例. 日血外会誌 10(5): 553-556.

5. Yokoi Y., Suzuki S., Sakaguchi T., Okumura T., Kurachi K., Konno H., Nakamura S. (2002): Subphrenic abscess formation following superselective transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiat. Med.* 20 (1): 45-49.
6. Nakamura T., Maruyama K., Kashiwabara H., Sunayama K., Ohata K., Fukazawa A., Yasumi K., Sugimura H., Nakamura S. (2002): Diverticulitis causing a high serum level of carbohydrate antigen 19-9 : report of a case. *Surg. Today.* 32 (3): 282-284. [0.356]
7. 深澤貴子, 中村利夫, 横井佳博, 丸山敬二, 柏原秀史, 砂山健一, 大端考, 鈴木昌八, 今野弘之, 中村達 (2002): 肝膿瘍を合併したクローン病の1例. *日消病会誌* 99(2): 152-156.  
インパクトファクターの小計 [0.712]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 金子猛, 今野弘之, 田中達郎, 神谷欣志, 馬場恵, 太田学, 近藤賢司, 小路毅, 五十嵐章, 中村達 (2001): 間欠的低用量 FP 療法が有用であった残胃癌術後再発の1例. *癌と化療* 28 (4): 535-538.
2. 平山一久, 中村利夫, 深澤貴子, 大端考, 砂山健一, 柏原秀史, 丸山敬二, 今野弘之, 三浦克敏, 中村達 (2001): 悪性リンパ腫の化学療法中に発生したサイトメガロウイルス腸炎による回腸穿孔の1例. *日消病会誌* 98(10): 1185-1189.

## (6) 国際学会発表

1. Yamamoto N., Unno N., Mitsuoka H., Uchiyama T., Saito T., Nakamura S.: Peritoneal lavage with oxygenated perfluorochemicals in experimental hemorrhagic shock. 24th Annual Conference on Shock 2001.6. Marco Island, USA.
2. Uchiyama T., Unno N., Mitsuoka H., Yamamoto N., Saito T., Nakamura S.: Pringle maneuver-induced endotoxin tolerance in rats : Role of gut-derived endogenous endotoxin leakage. 24th Annual Conference on Shock, 2001.6. Marco Island, USA.
3. Mitsuoka H., Takei Y., Murata M., Unno N., Yamamoto N., Saito T., Murata M., Nakamura S. : Interventional radiology of abdominal aortic aneurysm assisted by 3-D digital subtraction angiography. *Global Endovascular Therapy 2001* 2001.6. Monaco.
4. Mitsuoka H., Takei Y., Unno N., Yamamoto N., Saito T., Murata M., Nakamura S.: Evaluation of three-dimensional digital subtraction angiography of popliteal artery aneurysm. *Global Endovascular Therapy 2001* 2001.6. Monaco.
5. Konno H. : Cancer metastasis and activated coagulation. Advisory Board Meeting on Low Molecular Weight Heparin in The 8th International Symposium on Thromboembolism 2001.6. Florence, Italy.
6. Kurachi K., Suzuki S., Sakaguchi T., Yokoi Y., Okumura T., Inaba K., Konno H., Nakamura

- S.:Role of Kupffer cells and the spleen on pro-and anti-inflammatory cytokine production in endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy. 39th World Congress of Surgery of the International Society of Surgery (ISS) 2001.8. Brussels, Belgium.
7. Suzuki S., Yokoi Y., Kurachi K., Okumura T., Inaba K., Konno H., Nakamura S. : Surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. 39th World Congress of Surgery of the International Society of Surgery (ISS) 2001.8. Brussels, Belgium.
  8. Nakamura S., Suzuki S., Yokoi Y., Kurachi K., Konno H. : Hilar node metastasis in repeat hepatectomy for hepatic metastasis of colorectal carcinoma. 39th World Congress of Surgery of the International Society of Surgery (ISS) 2001.8. Brussels, Belgium.
  9. Okamoto K., Suzuki S., Kurachi K., Yokoi Y., Konno H., Nakamura S. : Beneficial effect of deletion variant of hepatocyte growth factor for hepatic regeneration in ischemically damaged liver. 39th World Congress of Surgery of the International Society of Surgery (ISS) 2001.8. Brussels, Belgium.
  10. Mitsuoka H., Takei Y., Murata M., Unno N., Yamamoto N., Saito T., Murata M., Nakamura S.: Videodensitometric analysis of 2d DSA for the optimization of contrast agent in 3d DSA and for the evaluation of IVR. 10th International and Interdisciplinary Symposium on Endoluminal Stents & Grafts 2001.10. Osaka, Japan.
  11. Yokoi Y., Fukazawa A., Kurachi K., Suzuki S., Nakamura S.:The immunoregulatory role of intraepithelial lymphocytes in liver allograft tolerance. The 2nd International Congress on Immunosuppression 2001.12. San Diego, USA.
  12. Unno N., Nakamura T., Mitsuoka H., Saito T., Ishimaru K., Nakamura S. : Single nucleotide polymorphisms (G<sup>994</sup> → T) in the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene is associated with graft patency of femoro-popliteal bypass. Society of University Surgeons 2002.2. Honolulu, USA.
  13. Mitsuoka H., Unno N., Takei Y., Murata M., Yamamoto N., Saito T., Ishimaru K., Nakamura S. : Videodensitometric flow analysis and 3D DSA of AAA. International Congress XV endovascular Interventions 2002.2. Phoenix USA.
  14. Takei Y., Mitsuoka H., Unno N., Fukuyama S., Shinmura M., Murata M., Narita H., Nomura T., Sakahara H.:Clinical usefulness of three-dimensional digital subtraction angiography for abdominal and peripheral aneurysms. European Conference of Radiology (ECR) 2002.3. Vienna, Austria.

#### 4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数 (出願中含む)	0 件

## 5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	6 件 (770 万円)
(2) 厚生科学研究費	1 件 ( 10 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1 件 ( 70 万円)
(4) 財団助成金	2 件 (100 万円)
(5) 受託研究または共同研究	1 件 (200 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	11 件 (680 万円)

### (1) 文部科学省科学研究費

中村 達 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「虚血, 再灌流障害を伴った硬変肝の切除後の再生  
- Endothelin の役割 -」 90 万円 (新規)

今野弘之 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「消化器癌に対するリポソーム化光感受性物質を用いた  
光線力学的治療」 260 万円 (新規)

海野直樹 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 「循環不全患者に対する酸素化 perfluorocarbon 腹腔内  
還流の効果と還流装置の開発」 130 万円 (継続)

海野直樹 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「一酸化窒素 (.NO) redox による細胞骨格変成と tight  
junction の開大のメカニズムと腸上皮細胞透過性亢進作用について」 60 万  
円 (継続)

中村利夫 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「肝切除後エンドトキシン誘発肝傷害の病態におけるイ  
ンターロイキン 10 の関与」 120 万円 (継続)

横井佳博 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「肝移植寛容および拒絶時における腸管リンパ組織の動  
態, 機能および役割」 110 万円 (継続)

### (2) 厚生科学研究費

鈴木昌八 (研究協力者) 厚生省がん研究助成 10-11 大腸がんの肝・肺転移例に関する治療法  
の確立に関する研究班 研究経費: 10 万円 (継続) 主任研究者 加藤  
知行

### (3) 他政府機関による研究助成

海野直樹: 浜松医科大学教育研究基盤校費 「Rotational 3D-DSA を用いた血管疾患に対する新  
しい診断法並びに治療法の研究と開発」 70 万円

### (4) 財団助成金

海野直樹: 公益信託 外科学研究助成基金 50 万円

海野直樹: 公益信託 丸茂救急医学研究振興基金 50 万円

### (5) 受託研究または共同研究

海野直樹 (責任医師) 日本シェーリング(株) 200 万円

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

## 7 学会活動

	平成 13 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	10 件
(3) 学会座長回数	15 件
(4) 学会開催回数	0 件
(5) 学会役員等回数	31 件

### (2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 鈴木昌八，海野直樹，三岡博，山本尚人，齋藤孝晶，今野弘之，中村達：肝臓切除に伴う肝静脈再建の意義と問題点．第 29 回日本血管外科学会学術総会（シンポジウム）2001.5. 福岡．
2. 山本尚人，海野直樹，三岡博，内山隆，齋藤孝晶，中村達，金子寛：下肢静脈瘤下腿穿通枝の不全診断における術前超音波検査と術中逆流検査との比較検討．第 21 回日本静脈学会総会（シンポジウム）2001.6. 岐阜．
3. 横井佳博，鈴木昌八，稲葉圭介，倉地清隆，奥村拓也，中村達：進行胆嚢癌に対する肝臓同時切除の成績．第 13 回日本肝胆膵外科学会（ビデオシンポジウム）2001.6. 仙台．
4. 鈴木昌八，横井佳博，倉地清隆，稲葉圭介，奥村拓也，中村達：胆道癌に対する光線力学的治療法の試み．第 13 回日本肝胆膵外科学会（シンポジウム）2001.6. 仙台．
5. 今野弘之，神谷欣志，渡邊昌也，五十嵐章，小路毅，近藤賢司，金子猛，太田学，馬場恵，田中達郎，中村達，佐々木豊，向高洋幸，西野暢彦：喉頭，下咽頭，頸部食道癌に対する多科共同手術．第 26 回日本外科系連合学会学術集会（シンポジウム）2001.6. 東京．
6. 海野直樹，三岡博，山本尚人，齋藤孝晶，竹井康孝，五十嵐達也，中村達：血管内治療における回転 3D-DSA と virtual angioscope の有用性．第 7 回日本血管内治療学会（シンポジウム）2001.6. 大阪．
7. 稲葉圭介，鈴木昌八，横井佳博，倉地清隆，奥村拓也，今野弘之，中村達：胆道癌に対する光線力学的治療を併用した胆道ステント留置術．第 56 回日本消化器外科学会総会（ビデオシンポジウム）2001.7. 秋田．
8. 中村利夫，丸山敬二，砂山健一，柏原秀史，大端考，深沢貴子，中村達：Crohn 病における成分栄養療法の再手術予防効果について．第 56 回日本大腸肛門病学会総会（シンポジウム）2001.10. 東京．
9. 鈴木昌八，横井佳博，稲葉圭介，太田茂安，倉地清隆，田中達郎，今野弘之，平野達，中村達：胆管癌に対する光線力学的治療法の応用．第 22 回日本レーザー医学会総会（シンポジウム）2001.11. 金沢．
10. 海野直樹，三岡博，山本尚人，齋藤孝晶，石丸啓，中村達：血管外科領域における回転 3D-DSA と virtual angioscope の有用性．第 42 回日本脈管学会総会（シンポジウム）2001.11. 大阪

(3) 座長をした学会名

中村達：第101回日本外科学会総会 2001.4. 仙台（司会）  
今野弘之，小川健治：第101回日本外科学会総会 2001.4. 仙台  
今野弘之，磨伊正義：第10回日本がん転移学会総会 2001.6. 徳島  
中村達，嶋田紘：日本肝胆膵外科関連会議・仙台 2001.6. 仙台  
鈴木昌八，白井良夫：日本肝胆膵外科関連会議・仙台 2001.6. 仙台  
中村達，小林紘一：第26回日本外科系連合学会学術集会 2001.6. 東京（司会）  
今野弘之，浜之上雅博：第26回日本外科系連合学会学術集会 2001.6. 東京  
今野弘之：第56回日本消化器外科学会総会 2001.7. 秋田  
中村達，二村雄次：第56回日本消化器外科学会総会 2001.7. 秋田（司会）  
中村達：第37回中部外科学会総会 2001.9. 岐阜  
今野弘之：第63回日本臨床外科学会総会 2001.10. 横浜  
中村達，税所宏光：第43回日本消化器病学会大会 2001.10. 京都（司会）  
中村達：第39回日本癌治療学会総会 2001.11. 広島  
中村達：第6回日本消化器病学会東海支部教育講演会 2001.11. 名古屋（司会）  
今野弘之：第74回日本胃癌学会総会 2002.2. 東京

(5) 役職についている学会名とその役割

中村 達：日本外科学会教育委員，日本外科学会評議員，日本消化器外科学会評議員，日本消化器病学会評議員，日本肝胆膵外科学会評議員，日本臨床外科学会評議員，日本内視鏡外科学会評議員，日本腹部救急学会評議員，日本静脈学会評議員，日本肝臓学会東部会評議員，日本胆道外科研究会世話人，中部外科学会評議員，東海外科学会評議員，静岡県外科医会幹事  
今野弘之：日本外科学会認定医試験実行委員，日本外科学会評議員，日本消化器外科学会評議員，日本胃癌学会評議員，日本臨床外科学会評議員，日本癌転移学会評議員，日本癌病態研究会世話人，中部外科学会評議員，東海外科学会評議員，静岡県外科医会評議員  
鈴木昌八：日本肝胆膵外科学会評議員，日本臨床外科学会評議員，日本内視鏡外科学会評議員，日本消化器病学会東海支部評議員，東海外科学会評議員  
海野直樹：日本脈管学会評議員  
中村利夫：日本大腸肛門病学会評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成13年度
学術雑誌編集数	3件

1. 中村 達：Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Editorial board (Editor)
2. 中村 達：International Journal of Clinical Oncology, Editorial board (Editor)
3. 鈴木昌八：Journal of Investigative Surgery (Editor)

## 9 共同研究の実施状況

	平成 13 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	1 件
(3) 学内共同研究	0 件

### (2) 国内共同研究

海野直樹：PAF-acetylhydrolase と動脈硬化症との関連 静岡県立大学薬学部臨床薬品学教室

## 10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	0 件

## 11 受賞（学会賞等）

1. 海野直樹：日本ショック学会会長賞
2. 海野直樹：丸茂救急医学研究奨励賞

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 硬変肝の虚血・再灌流障害における Endothelin の関与

【目的】ラット肝硬変モデルを用いて、肝部分切除に伴う肝虚血再灌流障害での肝微小循環に及ぼす Endothelin (ET) の役割と本病態における ET 受容体拮抗剤の効果について検討した。

【概要】4%thioacetamide 水溶液を腹腔内投与して作成した肝硬変ラットを用いた。肝門部で60分連続して肝流入血行を遮断した後に肝左外側葉を切除する C 群, 10分間の肝流入血行遮断と5分間の解除を6回繰り返した後に肝左外側葉切除を行う I 群, 肝虚血30分前に ET 受容体拮抗剤 (TAK-044, 3mg/kg) を静注し, C 群と同様の処置を行う TAK 群の3群を作成し, 比較した。再灌流3時間の血漿 AST 値は C 群 2112IU/L に比し, I 群, TAK 群ではその上昇が有意に抑えられた。肝組織酸素飽和度 (HSO<sub>2</sub>) は, I 群では虚血60分後から再灌流6時間目まで高値を維持し, TAK 群の HSO<sub>2</sub> は C 群に比べ, 再灌流5分後から有意な改善がみられた。非硬変肝組織に比して, 硬変肝組織の ET-1 値は有意に高かった。再灌流時間とともに血漿および肝組織の ET-1 値は増加したが, I 群に比し C 群での ET-1 値の増加は著明であった。再灌流3時間での肝類洞内の鬱血は C 群に比し, I 群および TAK 群では軽微であった。以上のことから硬変肝の肝切除においては肝微小循環の面から間歇的肝流入血行遮断法が連続的な流入血行遮断法より安全であり, この病態には ET-1 が関与する事が判明した。ET 受容体拮抗剤はこの障害の軽減に有用である。

### 2. 肝切除後の再生時におけるエンドトキシン過敏反応 -リンパ球の役割-

【目的】肝切除術後早期の再生途上の肝はエンドトキシンに対して過敏反応を示す。本研究の目的はこの病態におけるリンパ球の役割について調べることである。

【概要】F344 ラットに70%肝切除を行い, 2日目に lipopolysaccharide (LPS : 1 mg/kg) を投

与すると、約80%のラットが24時間以内に死亡した。抗ラットリンパ球抗体により汎リンパ球を低下させると生存率は著明に改善し、リンパ球のこの病態への関与が示唆された。さらに、T cell depletion と B cell depletion のラットを作成して LPS に対する生存率を検討した。T cell depletion ラットでは生存率は悪化したが、B cell depletion ラットでは全例生存した。以上のことから本病態には B cell が関与することが判明した。肝切除後に LPS を投与されたラットでは血中 IgM 濃度の上昇が著しく、肝に IgM および C3 の沈着が認められた。一方、肝切除のみ、あるいは Naive animal に等量の LPS を投与してもこのような IgM と C3 の変化はみられなかった。肝切除後の再生時において、B cell はエンドトキシンに対して過敏であり、多クローン抗体の過剰反応が致死的肝不全の病態進展の一因である。

### 3. Cyclooxygenase-2 阻害剤の消化器癌の転移抑制効果についての検討

【目的】非ステロイド抗炎症剤が大腸癌発生を減少させ、その原因として Cyclooxygenase-2 (COX-2) の抑制が指摘されている。COX-2 は大腸癌などいくつかの癌において発現が確認されている。また癌の転移における VEGF, IL-8 などの誘導に宿主-腫瘍間相互作用が、報告されている。そこで我々は大腸癌肝転移モデルを用いて COX-2 と肝転移の関係について検討を行った。

【概要】ヒト大腸癌 TK-4 を BALB/c ノドマウスの皮下 (SC群)、腹膜 (PI群)、盲腸 (CI群) に移植した 3 群を作成し、移植 5 週後に肝転移巣数、肝重量、原発腫瘍における COX-2, VEGFmRNA 発現 (Northern blot), Apoptotic index (AI) (TUNEL 法), 微小血管密度 (MP-12 染色), COX-2 蛋白発現 (抗 COX-2 抗体を用いた免疫染色) を評価した。SC 群, PI 群, CI 群の肝転移個体数, 各個体当たりの肝転移巣数はいずれも CI 群で他の 2 群に比し有意に多かった (個体数:  $p < 0.001$ , 肝転移巣数:  $p < 0.05$ )。VEGFmRNA は腫瘍で健常粘膜に比し高発現したが、各群間での発現量に差は無かった。COX-2mRNA は健常粘膜と腫瘍での発現に差は無かったが、CI 群で SC 群と比べ有意に高かった ( $p < 0.05$ )。COX-2 蛋白発現は有意差は認めないものの CI 群で高発現する傾向にあり、腫瘍に隣接した健常粘膜においても発現が観察された。微小血管密度は各群で差を認めず、COX-2 mRNA 発現量と微小血管密度との間に関連は認めなかった。AI は CI 群において有意に低く、また COX-2 mRNA 発現との間に負の相関が認められた ( $p < 0.01$ )。また肝転移が発生した個体の移植腫瘍は非発生個体と比し AI が有意に低かった ( $p < 0.05$ )。これらの結果より、大腸癌肝転移モデルにおいて、COX-2 は宿主、腫瘍相互作用に関与する因子であり、アポトーシスを抑制することにより肝転移を促進しているものと考えられた。

【目的の達成度】本臨床研究の結果については、英文論文投稿中である。

### 4. 消化器癌に対するリポソーム化光感受性物質を用いた光線力学的治療

【目的】PDT はレーザー光線と腫瘍親和性光感受性物質との併用により悪性腫瘍内で光化学反応を惹起せしめ、腫瘍を選択的に破壊する治療法である。腫瘍親和性光感受性物質であるホトフィリンを人工脂質膜であるリポソームに封入することにより、腫瘍内のホトフィリン濃度を増加させるとともに正常組織の取り込みを減少させ、選択的腫瘍破壊効果を増強することが期待される。本研究では、リポソーム化ホトフィリンの生体内分布と抗腫瘍効果の増強を実験的に明らかにする。

【概要】 ホトフィリン封入率90%、3ヶ月間安定なりポソーム化ホトフィリンが作成され実験に使用した。まず、このリポソーム化ホトフィリン投与後の生体内薬剤濃度の検討を行った。ヒト胃癌 MT-2 をヌードマウス背部皮下に移植後、ホトフィリン投与群（C群）、リポソーム化ホトフィリン投与群（L群）に群別し、ホトフィリン量として10mg/kgを尾錠脈より投与し、投与後4, 8, 24時間後の腫瘍組織、肝、腎、皮膚、血清におけるホトフィリン濃度を分光蛍光光度計にて測定した（C, L群ともに n=4x3）。ホトフィリン腫瘍内濃度は投与後8時間でL群に有意に高値であった（p<0.05）。L群において有意な肝集積生を認めたが、他の臓器では有意な集積生の相違は認めなかった。続いて治療実験を行った。ホトフィリンまたはリポソーム化ホトフィリン投与後8時間および24時間後にEximaDyeLaser（EDL）による照射（40J/cm<sup>2</sup>）を行い、照射後1, 3, 5, 7日目に推定腫瘍重量および腫瘍内血流を測定した（C, L群ともに n=4x2）。投与後8時間における照射によりL群で有意な推定腫瘍重量の低下が1, 3, 5, 7日目すべてで認められた。また投与後8, 24時間いずれの照射後もL群において腫瘍血流量の低下が1, 3, 5, 7日目すべてで認められた。また、照射後9日目に犠死せしめ腫瘍退縮率とapoptotic index（AI）を検討した。投与後8時間照射でL群において有意な腫瘍退縮率の増加とAIの増加が認められた。以上より、リポソーム化ホトフィリンによるPDTが有用な消化器癌治療のmodalityとなることが示された。

【目的の達成度】 本臨床研究の結果については、英文論文投稿中である。

#### 5. 胃癌の進展における plasminogen activating system の意義と血管新生との関連

【目的】 plasminogen activating system (PAS) は消化器癌の浸潤において matrix metalloprotease と共に主要な役割を果たしている。これまで教室では、PAS と消化器癌の進展との関連を報告してきたが、今回胃癌における PAS と臨床病理学的因子との関連、及び腫瘍血管新生との関連について検討した。

【概要】 1995年から1998年の当科における初回胃癌切除症例101例を対象とした。uPA, uPAR, PAI-1 及び VEGF の間接免疫酵素抗体法を用いた免疫組織染色を行い、癌細胞質が強く homogenous に染色される場合のみを陽性として、臨床病理学的因子との関連及び Factor VIII 関連抗原の染色により求めた微少血管密度 (MVD) との関連を検討した。uPA, uPAR, PAI-1, VEGF はいずれも腫瘍細胞に発現を認めたが PAI-1 は間質系細胞も染色され、uPA, uPAR, PAI-1, VEGF の染色陽性率はそれぞれ 23%, 33%, 37%, 27% であった。臨床病理学的因子との関連は、深達度（染色陽性率 mp 以深 > m, sm）では uPA, uPAR, PAI-1, リンパ節転移 (+>-) は uPAR, PAI-1, 組織型（分化型 > 未分化型）は uPA, uPAR, PAI-1, VEGF, ly 因子 (+>-) は uPA, v 因子 (+>-) は uPA, uPAR, PAI-1, VEGF と有意に関連した。MVD は VEGF 陽性例で高値であるばかりでなく、uPA, uPAR 陽性群でいずれも有意に高値であった。Kaplan-Meier 法による検討では uPA 陽性群で有意に予後不良であり、多変量解析においてリンパ節転移、深達度、uPA が独立した予後因子として同定された。以上より、uPA, uPAR, PAI-1 は PAS 全体として synergistic に癌の浸潤に関与しているばかりではなく腫瘍血管新生も促進することにより胃癌の進展に寄与していると考えられる。uPA 発現は胃癌の予後因子となり、PAS の制御は有力な胃癌治療法として期待される。

【目的の達成度】本臨床研究の結果については、英文論文投稿中である。

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

15 新聞，雑誌等による報道

1. 海野直樹：静岡新聞 生命科学の最先端 最新医療技術⑤. 2002.1.12夕刊.