

外科学第二

1 構成員

	平成16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（2人）
医員	10人
研修医	4人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	6人（0人）
研究生	0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）	2人
合 計	32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～H15.4.30）
坂口 孝宣（助手）	（H15.11.1～現職）
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15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5編（0編）
そのインパクトファクターの合計	12.49
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	8編（8編）
そのインパクトファクターの合計	

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	1編 (1編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	16編 (13編)
そのインパクトファクターの合計	1.84

(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., Ohta M., Baba M., Suzuki S., Nakamura S. : The role of circulating IL-8 and VEGF protein in the progression of gastric cancer. *Cancer Science* 94(8) : 735-740, 2003. [1.918]
2. Ohta M., Konno H., Tanaka T., Baba M., Kamiya K., Syouji T., Kondoh K., Watanabe M., Terada H., Nakamura S. : The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. *Cancer Letters* 192 : 215-225, 2003. [2.346]
3. Mitsuoka H., Unno N., Takei Y., Saito T., Ishimaru K., Miki K., Nakamura S. : Videodensitometric blood flow analysis of abdominal aortic aneurysm and intravascular coagulation. *Journal of Vascular Surgery* 38(2) : 340-345, 2003. [3.467]

インパクトファクターの小計 [7.731]

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. Kojima Y., Suzuki S., Tsuchiya Y., Konno H., Baba S., Nakamura S. : Regulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine responses by Kupffer cells in endotoxin-enhanced reperfusion injury after total hepatic ischemia. *Transpl. Int.* 16(4) : 231-240, 2003. [2.52]
2. Igarashi A., Konno H., Tanaka T., Nakamura S., Sadzuka Y., Hirano H., Fujise Y. : Liposomal photofrin enhances therapeutic efficacy of photodynamic therapy against the human gastric cancer. *Toxicology Letters* 145 : 133-141, 2003. [2.242]

インパクトファクターの小計 [4.762]

(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. 石丸 啓, 三岡 博, 海野直樹, 竹井泰孝, 村田 守, 竹田浩康, 齋藤孝晶, 三鬼慶太, 中村 達 : 腸骨・大腿動脈狭窄病変に対しステントを留置した症例における術前画像解析の比較検討について. *Jpn Intervent Radiol Suppl.* (4) : 26-27, 2003.

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. 中村利夫, 中村 達 : 周術期における経腸栄養管理. 消化器外科 26(6) : 822-825, 2003.
2. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 中村 達 : 肝癌切除に伴う肝静脈再建の意義と問題点. 外科治療 89(4) : 469-470, 2003.
3. 横井佳博, 中村 達 : 肝内の骨髄由来細胞から産生されるインターロイキン-6が肝再生に必要である. Frontiers in Gastroenterology 8(2) : 138-139, 2003.
4. 中村利夫, 中村 達 : シメチジンはsialyl Lewis-X (sLx), A(sLa) 高発現大腸癌患者の生存率を上げる. Frontiers in Gastroenterology 8(2) : 140-141, 2003.
5. 丸山敬二, 中村 達 : β -カテニンの遺伝子異常は胃癌におけるWntシグナル伝達機構活性化の主な原因である. Frontiers in Gastroenterology 8(2) : 142-143, 2003.
6. 鈴木昌八, 中村 達 : 血清HGF濃度はC型肝炎ウイルス関連性肝疾患での肝細胞癌の発生を予測する有用な指標である. Frontiers in Gastroenterology 8(2) : 144-145, 2003.
7. 近藤賢司, 今野弘之, 中村 達 : リンパ内皮～癌転移研究の新分野～. Frontiers in Gastroenterology 8(2) : 146-147, 2003.
8. 中村 達, 鈴木昌八 : 転移性肝癌に対する治療戦略. 日外会誌 104(10) : 701-706, 2003.

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

(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. 中村 達 : がんの早期治療. 無病息災 浜松医科大学公開講座 静岡新聞社 32-37, 2004.

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. Yokoi Y., Suzuki S., Baba S., Ohzeki T., Yajima S., Okada S., Okumura T., Konno H., Nakamura S. : Aggressive hepatectomy for complete remission of metastatic germ cell tumor following chemotherapy: report of a case. Hepato-Gastroenterology 50 : 1136-1139, 2003. [0.833]
2. Inaba K., Suzuki S., Yokoi Y., Ota S., Nakamura T., Konno H., Baba S., Takehara Y., Nakamura S. : Hepatic inflammatory pseudotumor mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma : report

of a case. Surg. Today. 33 : 714-717, 2003. [0.501]

3. 深澤貴子, 中村利夫, 丸山敬二, 宮崎茂夫, 中村 達 : 肝腫瘍回盲部切除後経過観察中にビタミンB12欠乏性貧血を呈したCrohn病の1例. 日臨外会誌 64(4) : 932-935, 2003.
4. 石丸 啓, 亀井秀策, 高橋孝行, 藤崎真人, 中村利夫, 中村 達 : 経肛門的腸管減圧チューブにて安全に手術した膀胱に穿通したS状結腸癌の1例. 日臨外会誌 64(9) : 2233-2237, 2003.
5. 深澤貴子, 中村利夫, 木俣博之, 丸山敬二, 宇野彰晋, 東 幸宏, 林 忠毅, 今野弘之, 中村 達 : 内視鏡下生検時の排膿により治癒した横行結腸周囲膿瘍の1例. Gastroenterol. Endosc. 45(10) : 2100-2103, 2003.
6. 石丸 啓, 中村利夫, 宇野彰晋, 深澤貴子, 柏原秀史, 丸山敬二, 今野弘之, 中村 達 : CT経時的観察による変化から内ヘルニアと診断した1例. 日本腹部救急医学会雑誌 23(7) : 1083-1086, 2003.
7. 三岡 博, 海野直樹, 今野弘之, 齋藤孝晶, 石丸 啓, 中村 達 : 早期胃癌を合併した腹部大動脈瘤に対しステントグラフト内挿術と内視鏡的粘膜切除術で対処した症例. 日血外会誌 12(6) : 601-605, 2003.
8. 犬塚和徳, 藤崎真人, 高橋孝行, 平畑 忍, 前田 大, 清水和彦 : 食道neuroendocrine carcinomaの1例. 日臨外会誌 64(11) : 2731-2735, 2003.
9. 山本真義, 丸尾祐司, 鈴木 実, 那須野寛也, 芹沢 淳, 大澤浩一郎 : 巨大な小網リンパ管腫の1例. 日臨外会誌 64(11) : 2897-2900, 2003.
10. Nakamura T., Nakamura R., Maruyama K., Fukazawa A., Uno A., Hayashi T., Higashi Y., Hosoda Y., Nakamura S. : Refractory ulcerative colitis complicated by a cytomegaloviral infection requiring surgery: report of a case. Surg. Today. 34(1) : 68-71, 2004. [0.501]
11. 林 忠毅, 中村利夫, 丸山敬二, 三岡 博, 深澤貴子, 宇野彰晋, 東 幸宏, 今野弘之, 中村 達 : 内腸骨静脈血栓症を合併した上行結腸癌の1治験例. 日消外会誌 37(1) : 82-86, 2004.
12. 東 幸宏, 中村利夫, 砂山健一, 丸山敬二, 今野弘之, 中村 達 : 食道潰瘍を合併した潰瘍性大腸炎の1例. 日臨外会誌 65(1) : 143-146, 2004.

インパクトファクターの小計 [1.835]

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）

1. 平野真苗, 杉本 健, 佐野宗孝, 金岡 繁, 伊熊陸博, 梶村昌良, 横井佳博, 馬場 聡 : 術前診断が困難であった粘液非高産生性膵管内乳頭粘液性腺癌の1例. 日消病会誌 100(7) : 878-883, 2003.

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. 平山一久, 土屋泰夫, 五十嵐章, 林 忠毅, 横井佳博, 中村利夫, 馬場 聡 : S状結腸単純性潰瘍の1例. 日本消化器内視鏡学会雑誌 45(4) : 862-867, 2003.
2. 五十嵐章, 伊藤 孝, 稲葉圭介, 清水 亨 : 十二指腸閉塞を呈したgroove pancreatitisと思われた1例. 日臨外会誌 64(9) : 2271-2276, 2003.

3. 亀井秀策, 藤崎真人, 高橋孝行, 平畑 忍, 前田 大, 戸倉英之, 犬塚和徳, 船橋益夫, 樋野忠司, 石田 治: チューブ虫垂瘻造設により減圧を得た大腸癌イレウスの1例. 日大腸肛門病誌 57(1): 34-38, 2004.

4 特許等の出願状況

	平成15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15年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (730万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 鈴木昌八 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「肝再生遅延を伴う温阻血脂肪肝に対するHO-1とHGFによる肝不全発症阻止効果」 150万円 (新規)
- 海野直樹 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「閉塞性動脈硬化症及び下肢深部静脈血栓症とPAF-AH遺伝子異常との関連について」 140万円 (新規)
- 横井佳博 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「肝切除と術後のエンドトキシン過敏反応における腸管リンパ組織の動態と役割」 150万円 (新規)
- 丸山敬二 (代表者) 若手研究 (B) 「大腸癌における β カテニンおよび関連因子の発現とその腫瘍内局在の検討」 80万円 (継続)
- 三岡 博 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「ショックにおける細胞活性化メカニズムと白血球活性化因子の解明」 80万円 (継続)
- 神谷欣志 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「消化器癌の転移におけるCDK阻害蛋白質p27^{kip1}の役割」 130万円 (継続)

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

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	2件
(2) シンポジウム発表数	0件	2件
(3) 学会座長回数	0件	11件
(4) 学会開催回数	0件	4件

(5) 学会役員等回数	0件	0件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Qiu Z.F., Nakamura S. : The alteration of β -catenin expression lation with development of colonic tumor in APC ^{Δ 474} mice. The International College of Surgeons The 49th Annual Congress of The Japan Section 2003. 6. 日本

ポスター発表

1. Mitsuoka H. : Has high resolution 3D CTA made preoperative angiography for branch diseases of AAA absolute? International Symposium on Endovascular Therapy 2004. 1. USA
2. Ota M., Konno H., Tanaka T., Baba M., Kamiya K., Kondoh K., Hiramatsu Y., Kikuchi H., Nakamura S., Kashiwabara H. : Angiogenic inhibitor, SU6668, inhibits the growth of intestinal adenomas in APC deficient mice. American Association for Cancer Research 95th Annual Meeting 2004. 3. USA
3. Konno H., Watanabe M., Igarashi A., Ohta M., Kamiya K., Baba M., Tanaka T., Nakamura S. : Photodynamic therapy with PEG-liposomal photosensitizer for gastric cancer. American Association for Cancer Research 95th Annual Meeting 2004. 3. USA

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 中村 達, 真辺忠夫 : 2nd Gastro Intestinal Cancer Symposium for Surgeons 2003. 6. 28 名古屋
2. 中村 達 : 平成15年度前期日本消化器外科学会教育集会 2003. 7. 18 東京
3. 中村 達 : 第266回東海外科学会総会/静岡県外科医会第196回集談会 2003. 10. 19 浜松
4. 中村 達 : 平成15年度後期日本消化器外科学会教育集会 2004. 1. 31-2. 1 浜松

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 中村 達, 鈴木昌八 : 肝腫瘍切除における肝静脈再建についての考察. 第103回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 4 札幌
2. 中村 達 : 転移性肝癌の治療指針. 第12回新潟外科感染症研究会 2004. 2. 27 新潟

3) シンポジウム発表

1. 田中達郎, 戸澤孝太郎, 花井洋行, 神谷欣志, 今野弘之, 中村 達 : 消化管悪性疾患に対するPhotodynamic therapyの適応と有効性についての検討. 第17回日本レーザー医学会東海地方会 2003. 7. 12 名古屋

2. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 東 正樹, 太田茂安, 稲葉圭介, 中村利夫, 今野弘之, 中村 達 :
大腸癌肝転移切除後の残肝再発に対する治療. 第65回日本臨床外科学会総会 2003.11.14
福岡

4) 座長をした学会名

1. 今野弘之 : 第103回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 6 札幌
2. 中村 達 : 第39回日本肝癌研究会 2003. 6. 19 金沢
3. 今野弘之, 北台靖彦 : 第12回日本がん転移学会学術集会 2003. 6. 27 金沢
4. 中村 達 : 2nd Gastro Intestinal Cancer Symposium for Surgeons 2003. 6. 28 名古屋
5. 中村 達, 二村雄次 : 第31回日本血管外科学会学術総会 2003. 7. 10 金沢
6. 今野弘之, 櫻井一生 : 第17回日本レーザー医学会東海地方会 2003. 7. 12 名古屋 (司会)
7. 今野弘之 : 第58回日本消化器外科学会総会 2003. 7.16 東京
8. 中村 達, 宮崎 勝 : 第58回日本消化器外科学会総会 2003. 7. 17 東京 (司会)
9. 中村 達 : 第39回中部外科学会総会 2003. 9. 6 名古屋
10. 今野弘之 : 第41回日本癌治療学会総会 2003. 10. 24 札幌
11. 中村利夫 : 第58回日本大腸肛門病学会総会 2003. 11. 8 名古屋

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリー数は除く)	0件	0件

9 共同研究の実施状況

	平成15年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	0件

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	0件

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. ラット部分肝切除後のエンドトキシン過敏反応による肝障害と抗体～補体系の関与

【目的】従来肝切除後のエンドトキシン誘発肝障害にはKupffer細胞などMφの活性化による炎症性サイトカインの関与が重要であることが多く報告されてきた。またわれわれは肝切除後のエンドトキシン誘発肝障害では、エンドトキシンに対する過敏反応とB細胞の活性化が関与することをこ

れまで報告してきた。本研究の目的は、活性化B細胞の抗体過剰生産による補体系活性化が、この病態において重要な障害経路であることの検証である。

【概要】 Fischer雄性ラット8週齢にanti-rat IgM μ 鎖を腹腔内投与（以下i.p.）してB細胞を欠失させたラットを作製した（B(-)群）。また、ナイーブのFischer雄性ラット8週齢に補体因子C5の競合的抑制剤であるmonocarboxylic acid（以下K76）をlipopolysaccharide（以下LPS）投与60分前にi.p.し、補体系の抑制を行った（K76群）。これらに70%肝部分切除を行い、48時間後に致死量以下のLPS（1.5mg/kg）を静脈内投与する部分肝切除後エンドトキシン血症モデルを用いた。すると肝切除後には脾B細胞のclass II発現が増強し、またLPS投与後には肝細胞へのIgM沈着が著明に増加した。肝切除48時間後LPS投与後の24時間生存率は、肝切除群（以下HTx群）と比較してB群、K76群ともに有意に上昇した（ $p < 0.01$ ）。血漿中ALT値およびTNF- α 値は、HTx群と比較してB群、K76群とも有意に低値であった。K76群では血漿IgM値についてはHTx群と比較して有意な差はなかったが、免疫組織学的にはIgM、C3の肝細胞への沈着は抑制された。

以上の結果からラット部分肝切除後のエンドトキシン過敏反応において、肝切除によりprimingされたB細胞からの過剰な抗体産生と補体の活性化が、肝障害の重要な経路のひとつであることが示唆された。

【目的の達成度】 本研究の結果については、英文論文投稿中である。

2. 血管新生阻害による転移制御とchemoprevention

【目的】 自己増殖能を有する腫瘍細胞は自ら血管新生促進因子を産生することにより内皮細胞の増生を促し、永続的に"switch on"の状態にある。成育した癌細胞は転移巣を形成しさらに血管新生が促進される。すなわち固形癌の血管新生は血管新生因子の過剰発現又は/及び抑制因子の発現低下によっておこり、癌の成育、転移に必須であり、抗血管新生療法は担癌生体の生命予後改善における有望な治療手段となりうる。われわれは実験的検討により、血管新生阻害剤の消化器癌転移及びchemopreventionにおける有用性について明らかにする

【概要】

1) 固形癌の浸潤因子であるMMPを阻害することから浸潤抑制剤として分類されることもあるが、血管新生におけるMMPの役割は特に初期において重要であり抗血管新生療法剤の一つである。われわれは経口MMP阻害剤であるMMI-166を用いて大腸癌の自然肝転移モデルにおける抗腫瘍効果を検討し、対照群に比較し腫瘍先進部における浸潤が抑制された。さらに化学療法剤との併用療法による効果の増強が確認された（Cancer Science, 2002）。

本年度は米国Sugen社の開発したvascular endothelial growth factor受容体阻害剤であるSU6668の転移抑制効果を検討した。SU6668は米国で臨床治験が進んでいる分子標的抗血管新生療法剤である。SU6668はVEGF, PDGF, bFGFの3つの血管新生因子の受容体すべてを阻害する。大腸癌細胞の脾臓注入による肝転移モデルにおいてSU6668投与により大腸癌転移が有意に抑制され、担癌マウスの生存率も向上した。

2) 大腸癌臨床例の検討によりcyclooxygenase-2発現と臨床病理学的因子、予後との関連を明らかにした。またCOX-2の選択的阻害剤であるJTE-522を用いてAPC knockout miceにおける腺腫成育抑制効果を検討した結果、JTE-522は腺腫の成育（smallからlargeへの）を有意に抑制した。

すなわち腺腫の成育にCOX-2によるVEGF発現誘導が必須であることが示された。このことよりSU6668のchemopreventionを評価したところ顕著な腺腫成育抑制効果が認められた。

Cytotoxic drugによる腫瘍退縮を目的とした治療からnon-cytotoxic drugによる生存率の向上、QOLの改善を目的とした新たな癌治療の流れのなかで、抗血管新生療法の果たすべき役割は極めて大きい。Tumor dormancyという新たな治療概念は大きな反響を呼んだが、現在はそれをいかに実現するかが問われている。抗血管新生療法に対する考え方も腫瘍血管の特性が明らかになるに従い、腫瘍血管新生を制御すれば腫瘍が休眠状態になるという単純な考え方から、抗血管新生療法により腫瘍血管を正常化し併用療法による効果を狙うなど治療戦略自体も変化している。抗血管新生療法の特徴を生かした臨床試験におけるendpointの設定や、手術、放射線、化学療法など従来の癌治療と抗血管新生療法剤との併用など臨床導入において有効となりうる可能性の高い治療方法の設定を必要である。そのためには前臨床においてヒト腫瘍を用いた動物実験による評価が有用であろう。

【目的の達成度】

1. Oba K., Konno H, Tanaka T, Baba M, Kamiya K, Ohta M, Kaneko T, Shoji T, Igarashi A, Nakamura S. : Prevention of liver metastasis of human colon cancer by selective matrix metalloproteinase inhibitor MMI-166. *Cancer Lett* 175 (1) : 45-51, 2002.
 2. Konno H, Baba M, Shoji T, Ohta M, Suzuki S, Nakamura S. : Cyclooxygenase-2 expression correlates with uPAR levels and are responsible for poor prognosis of the colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 19(6) : 527-534, 2002.
 3. Sunayama K, Konno H, Nakamura T, Kashiwabara H, Shoji T, Tsuneyoshi T, Nakamura S. : The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in two different morphological stages of intestinal polyps in APC^{Δ474} knockout mice. *Carcinogenesis* 23(8) : 1351-1359, 2002.
 4. Qui ZF, Maruyama K, Sunayama K, Kashiwabara H, Shoji T, Nakamura T, Suzuki S, Konno H, Nakamura S. : Piroxicam-induced regression of intestinal adenomatous polyps in APC^{Δ474} mice. *J Invest Surg* 16 : 71-81, 2003.
3. 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PEG化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ことを目的とした。さらにPEG化リポソームを作製し、PEG化リポソーム化ホトフィリンによる治療効果の増強を検討した。

【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。ヒト胃癌MT-2をヌードマウス背部皮下に移植後、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。治療実験では、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Exima Dye Laser (EDL)

による照射 (40J/cm²) 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。投与後8時間における照射によりリポソーム化ホトフィリン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、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apoptosis indexの増加が認められた。さらに腫瘍親和性光感受性物質であるフォトフリン (PF) を人工脂質膜であるリポソームに封入することにより、フォトフリンの腫瘍内濃度を増加させ、正常組織での取り込みを減少させることができる可能性がある。そこで、リポソーム化フォトフリン (LPF) 及びPEG化リポソームフォトフリン (PEG-LPF) の作製をおこない同様の検討をおこなった。生体内分布の検討ではPF群では、静注後4時間で最大となりその後低下を認めた。これに対し、LPF群において、腫瘍内濃度は、静注後8時間まで増加し (1.20±0.35μg/g)、その後低下を認めた。投与後8時間での腫瘍内濃度はPF群よりLPF群において有意に高値であった (p<0.05)。またPEG-LPF群における腫瘍内PF濃度は、投与後24時間で最大 (0.97±0.10μg/g) となり、48時間後 (0.80±0.17μg/g) にもPF群より有意に高値であった (p<0.05)。治療実験ではLPFないしPEG-LPF投与による抗腫瘍効果の検討では、両群において、推定腫瘍重量の低下と組織学的壊死率の上昇を認めた。また、腫瘍内の血流減少とAIの増加も認めた。このことは、LPF投与により腫瘍血管障害と腫瘍細胞のアポトーシス誘導能が増強され、高い抗腫瘍効果を得られたことを示唆している。以上の実験結果よりリポソーム化ホトフィリンを用いたPDTは消化器癌治療の新しいmodalityとして有用であることが示唆され、さらにPEG化リポソーム化ホトフィリンを用いることで、PDTの腫瘍特異性が増すものと考えられる。

【目的の達成度】

1. Igarashi A., Konno H., Tanaka T., Nakamura S., Sadzuka Y., Hirano T., Fujise Y. : Liposomal photofrin enhances therapeutic efficacy of photodynamic therapy against the human gastric cancer. *Tox Lett* 2003 in press

4. 消化器癌の進展における plasminogen activating system の意義

【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。これまで教室では第2生理学教室との共同研究により、PASと消化器癌の進展との関連を報告してきた。本年度は胃癌におけるPAS蛋白発現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明らかにすることを目的とした。

【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、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FactorⅧ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】

1. Kaneko T., Konno H., Baba M., Tanaka T., Nakamura S. : Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in the gastric cancer. Cancer Science, in press

5. 肝切除後のエンドトキシン誘発肝傷害に対するエストロゲンの進展調節作用

【目的】肝切除術後の感染症は重篤な合併症であり、今まで多くの研究がなされてきたが、性差からこの病態に着目した研究はない。この研究では、肝切除後のエンドトキシン血症による肝傷害に対するエストロゲンの役割を明らかにし、本病態に対する治療への応用の可能性を研究する。

【概要】性成熟に達した14~15週齢ラットを用いる。70%肝切除を行い、48時間後にエンドトキシン (lipopolysaccharide; LPS) 1.5mg/kgを静脈内投与する。生存率に加え、投与1,3時間後に犠死させ、血液、肝臓、脾臓を採取し、生化学的および病理組織学的検討を行う。現在までにLPS投与後24時間の生存率は雄ラットに比し、雌ラットが有意に良好であること、雌ラットで血漿TNF- α 値が有意に低いことを確認している。病理組織学的にLPS投与後、雄ラットでは肝類洞の鬱血、好中球浸潤を伴う広範な肝細胞壊死を認め、脾臓には濾胞構造の破壊と高度の間質の鬱血がみられた。これらの傷害の程度は雌ラットでは軽度であった。

【目的の達成度】今後、このような基礎データをもとに、卵巣摘除ラットとエストロゲン投与雌ラットを作成し、同様な検討を行う。さらに、性差による肝臓、脾臓でのサイトカイン遺伝子とその遺伝子発現に関わる転写因子の発現への影響を検討する予定である。

6. ラット部分肝切除後のエンドトキシン誘発肝傷害における術前門脈枝結紮の影響

【目的】大量肝切除後の肝不全を回避する手段として、術前に切除予定側の肝内門脈枝塞栓術が行われる。肝切除術後の感染症は時に重篤な合併症として肝不全に進展する。門脈枝塞栓後の再生肝の感染に対する反応は解明されていない。本研究の目的は、術後肝不全に対する術前門脈枝塞栓術の有用性を、門脈枝塞栓後の再生肝の感染に対する反応の面から明らかにすることである。

【概要】SD雄性ラット8週齢を用いて次の2群を作成した。PVL群：肝左外側葉と内側葉に流入する門脈枝を結紮、1週間後にこの領域と尾状葉を含めた肝切除を行う。non-PVL群：開腹操作のみを行い、1週間後に肝左外側葉、内側葉および尾状葉の肝切除（80%肝切除）を行う。肝切除48時間後に致死量以下のLipopolysaccharide (以下LPS: 1mg/kg) を静脈内投与する部分肝切除後エンドトキシン血症モデルを用いた。LPS投与後7日間生存率はPVL群で有意に良好であった ($P<0.05$)。LPS投与による血漿ALT値の上昇はPVL群で有意に抑えられた。LPS投与後の組織学的肝傷害度と肝組織中好中球浸潤はPVL群で有意に抑制された。LPS投与後に肝組織中の類洞面積は減少したが、PVL群ではLPS直前および投与後の類洞面積は有意に広く保たれていた。以上の結

果から、ラット部分肝切除後のエンドトキシン誘発肝傷害に対する術前門脈枝結紮の効果は、肝微小循環障害の軽減に関連することが示唆された。

【目的の達成度】 今後は門脈枝塞栓後の再生肝の類洞内皮の形態学的、機能的再生過程およびLPS投与後の肝類洞内皮細胞と好中球の相互作用に着目して検討を加える予定である。

7. 【目的・概要】 膝関節以下への大腿-膝窩動脈バイパスの開存率は人工血管を使用した場合は、三年で約30%程度の開存率にすぎない。このような、かなり末梢側のバイパス手術においては、局所の吻合部の形態とそれに随伴する局所の流体力学的な因子が、新生内膜肥厚（NIH）などに影響をおよぼすことが知られている。この流体力学的な因子のうち最も重要なものは、内皮細胞に与えられる、sheer stressであることが知られている。1980年代より、ビニールチューブを使用した流体力学的な実験などにより様々な吻合部形態が考案されて、血管外科手術に使用されている。また、国外では、チューブを融合させた三次元の鋳型の中に液体を流したモデルを血管吻合部とみなしたcomputational fluid dynamics（CFD）の計算結果から理想形態を見出して、その形態を持つ人工血管の製造販売にいたっている。しかしながら、患者の体内に作成された血管吻合部における流体力学的な事項を計算した報告や、その計算結果とバイパス手術の長期開存とを照らし合わせて調査した研究は、国内のみならず国外においても見当たらない。そこでわれわれは、これらの血管吻合が施行された患者において、局所の流体力学的な因子をCFDで計算する方法を考案した。われわれの研究は、コンピューターシミュレーション技術と画像診断技術を組み合わせた、血管外科領域では独創的なものである。本研究の結果は、単に流体力学的な計算によるのみ得られる理想的形態の予測とは異なり、より現実的でなおかつ医用工学的にすぐれた理想的吻合形態を創作するために、重要な知見を得ることができる。また、長期的な予後と比較することでのみしかできなかった血管外科手技の評価方法の一つを提供するだけでなく、血管吻合完成後比較的短時間に、流体力学的な面から血管吻合技術を評価できるようになり、血管外科技術の習得にも有用な手段を提供できることになるものと思われる。

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