

外科学第二

1 構成員

	平成17年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	1人（1人）
助手（うち病院籍）	5人（2人）
医員	7人
研修医	0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	2人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	2人
合 計	26人

2 教官の異動状況

- 今野 弘之（教授）（H16. 11. 1～現職）
- 鈴木 昌八（助教授）（H17. 3. 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）
- 坂口 孝宣（助手）（H15. 11. 1～現職）
- 丸山 敬二（助手）（H16. 7. 31～H16. 8. 1 松田病院）
- 三岡 博（助手）（H12. 4. 1～現職）
- 太田 学（助手）（H16. 9. 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16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5編（1編）
そのインパクトファクターの合計	9.40
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0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）	4編（4編）

(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	13編 (10編)
そのインパクトファクターの合計	4.03

(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. Ishimaru K., Mitsuoka H., Unno N., Inuzuka K., Nakamura S., Schmid-Schonbein G.W. : Pancreatic proteases and inflammatory mediators in peritoneal fluid during splanchnic arterial occlusion and reperfusion. Shock 22(5) : 467-471, 2004. [3.122]
2. Suzuki S., Yokoi Y., Kurachi K., Inaba K., Ota S., Azuma M., Konno H., Baba S., Nakamura S. : Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. World J Surg 28 : 160-165, 2004. [1.952]
3. 海野直樹, 三岡 博, 石丸 啓, 犬塚和徳, 中村 達 : 包括評価制度下における腹部大動脈瘤に対するY-graft 置換術とStent-graft 内挿術の比較検討. 日血外会誌13(7) : 649-656, 2004.
インパクトファクターの小計 [5.07]

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. Miki K., Unno N., Nagata T., Uchijima M., Konno N., Koide Y., Nakamura S. : Butyrate suppressed hypoxia-inducible factor-1 activity in intestinal epithelial cells under hypoxic conditions. Shock 22(5) : 446-452, 2004. [3.122]
2. Yokoi Y., Suzuki S., Baba S., Inaba K., Konno H., Nakamura S. : Clinicopathological features of hepatocellular carcinomas (HCCs) arising in non-B, non-C, and non-alcoholic patients : a retrospective study of patients undergoing hepatic resection. J Gastroenterol 40 : 274-282, 2005. [1.209]
インパクトファクターの小計 [4.33]

(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. 三岡 博 : ショックと腸管内プロテアーゼ. 医薬の門44 (3) : 197-200, 2004.
2. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 中村 達 : 肝切除後の残肝再発に対する治療. 外科66 : 1666-1670, 2004.
3. 坂口孝宣, 中村 達, 鈴木昌八 : 脾臓損傷の対処法. 手術58 (5) : 653-656, 2004.
インパクトファクターの小計 [0.00]

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. 中村 達, 鈴木昌八, 坂口孝宣 : 肝静脈再建の手技. 消化器外科27 (4) : 393-402, 2004.
2. 中村 達, 鈴木昌八 : 胆管癌に対する光線力学的治療法. 外科65 : 1168-1171, 2004.
3. 中村 達, 坂口孝宣, 鈴木昌八 : 肝癌手術における non-touch isolation technique の考え方と実践. 臨床外科59 : 37-42, 2004.

4. 竹原康雄, 鈴木昌八 : 外科医の求める画像診断. 臨床画像20 : 1448-1457, 2004.
インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. 鈴木昌八, 中村 達 : 肛門部胆管癌に対する肝切除術. 桜井健司, 北島政樹(編)今日の外科手術と術前・術後の看護ケア. 南江堂 pp501-509, 2004.
2. 鈴木昌八, 中村 達 : 胆道鏡を用いたレーザー治療. 藤田直孝(編)胆道・膵疾患のインターベンション治療. メディカルビュー社 pp137-143, 2004.
3. 鈴木昌八, 中村 達 : 脾臓および門脈. 門田守人(編)ナースのための消化器外科. メディカ出版 pp329-349, 2004.
4. 今野弘之, 神谷欣志 : 食道, 咽頭重複癌に対する消化管再建の工夫. 北島政樹 (編) 消化器外科診療二頁の秘訣. 金原出版 pp84-85, 2004.

(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. Suzuki S., Inaba K., Kurachi K., Yokoi Y., Ohata K., Ota S., Tanaka T., Konno H., Baba S., Hirano T., Nakamura S. : Photodynamic therapy for malignant biliary obstruction. A case series. Endoscopy 36 : 83-87, 2004. [4.034]
2. 平松良浩, 今野弘之, 神谷欣志, 馬場 恵, 太田 学, 近藤賢司, 寺田博文, 田中達郎, 中村 達 : TS-1低容量CDDP療法により長期生存を得ている再発胃癌の2症例. 癌と化療31 (5) : 763-766, 2004.
3. 平松良浩, 今野弘之, 神谷欣志, 馬場 恵, 太田 学, 近藤賢司, 山本真義, 菊池寛利, 田中達郎, 相村春彦, 中村 達 : Imatinib mesylate による neoadjuvant therapy が有効であった胃GIST症例. 癌と化療31 (8) : 1219-1223, 2004.
4. 菊池寛利, 今野弘之, 神谷欣志, 馬場 恵, 太田 学, 近藤賢司, 平松良浩, 山本真義, 田中達郎, 相村春彦, 大橋 学, 神田達夫, 中村 達 : 胃GIST術後再発に対しImatinib 投与中の2例. 癌と化療31 (10) : 1569-1573, 2004.
5. 東 幸宏, 中村利夫, 林 忠毅, 宇野彰晋, 今野弘之, 中村 達 : 腹腔鏡補助下に切除した狭窄型虚血性小腸炎の1例. 日臨外会誌65 (5) : 1277-1280, 2004.
6. 犬塚和徳, 海野直樹, 三岡 博, 石丸 啓, 今野弘之 : 下肢急性動脈閉塞を呈した遺残坐骨動脈の1例. 日臨外会誌65 (11) : 3065-3069, 2004.
7. 石丸 啓, 中村利夫, 深澤貴子, 大場浩次, 丸山敬二, 今野弘之 : 妊娠中期に発症した癒着性イレウスの1例. 日臨外会誌65 (12) : 3279-3282, 2004.
8. 海野直樹, 三岡 博, 齋藤孝晶, 石丸 啓, 犬塚和徳, 中村 達 : ステンントグラフト内挿術1年後にエンドリークによる瘤径の拡大を来し, ステンントグラフト再内挿術を施行した腹部大動脈瘤の一例. 日血外会誌13 (3) : 433-436, 2004.
9. 菊池寛利, 今野弘之 : 消化管間質腫瘍にイマニチブが有効であった症例. 治療学38 (12) :

1390-1394, 2004.

10. 東 幸宏, 中村利夫, 林 忠毅, 深澤貴子, 丸山敬二, 今野弘之, 松田保秀, 中村 達: クローン病に合併した広範な臀部慢性膿皮症の1例. 日本大腸肛門病誌57 (5): 286-290, 2004.
11. Ota S., Suzuki S., Mitsuoka H., Unno N., Inagawa S., Takehara Y., Sakaguchi T., Konno H., Nakamura S.: Effect of a portal venous stent for gastrointestinal hemorrhage from jejunal varices caused by portal hypertension after pancreatoduodenectomy. J HBP Surg 12: 88-92, 2005.
12. 東 正樹, 鈴木昌八, 坂口孝宣, 東 幸宏, 太田茂安, 稲葉圭介, 今野弘之, 中村 達: 高CA19-9血症をともなった膵粘液性嚢胞腺腫の1例. 日消病会誌102 (2): 202-206, 2005.

インパクトファクターの小計 [4.03]

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. Nishiyama R., Kanai T., Abe J., Hara R., Watahiki Y., Sakaguchi T., Nakamura S.: Hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. J HBP Surg 11(3): 215-219, 2004.

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成16年度
特許取得数 (出願中含む)	1件

1. 生体組織 (臓器) 酸素供給システム (出願者: 海野直樹)

5 医学研究費取得状況

	平成16年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (940万円)
(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	3件 (1,036.8万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	4件 (220万円)

- (1) 文部科学省科学研究費

今野弘之 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「近赤外励起ラマン分光の消化器癌診断における応用」
260万円 (新規)

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」160万円 (継続)

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」130万円 (継続)

中村利夫 (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」100万円 (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」90万円（継続）
- 神谷欣志（代表者）基盤研究（C）（2）「消化器腫瘍の悪性化に関与するp27/Skp2経路の解析と標的遺伝子の同定」200万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

海野直樹：Magnetic Resonance Angiography 検査において、病的所見の診断における診断の可否について郡内比較するオープン試験。治験薬 SHL451A（日本シェーリング株式会社）2004. 7. 5 - 10. 31（34.8万円）

海野直樹：NT702の閉塞性動脈硬化症に伴う間歇性跛行患者を対象とした二重盲検群間比較による用量設定試験（第II相）。治験実施計画番号：NT702-0401（大正製薬）2004. 7. 27～2005. 9. 30（390万円）

今野弘之：癌患者におけるC13-URA呼気試験の単回経口投与試験（第III相試験）治験実施計画番号：URA-04-001（大塚製薬）2004. 8. 31～2005. 3. 31（612万円）

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	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	2件
(3) 学会座長回数	1件	7件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	19件
(6) 一般演題発表数	5件	

(1) 国際学会等開催・参加

4) 国際学会・会議等での座長

1. Suzuki S. : The 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery, Yokohama (Japan) 2004.12.

5) 一般発表

口頭発表

1. Ota S., Suzuki S., Sakaguchi T., Azuma M., Jindo O., Inaba K., Nakamura T., Konno H., Nakamura S. : Outcome of surgical management after hepatic arterial infusion chemotherapy for multiple colorectal liver metastases. The 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery, 2004. 12. Yokohama (Japan)

ポスター発表

1. Ohta 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 intes-

- tinal adenomas in APC deficient mice. American Association for Cancer Research 95th Annual Meeting. 2004. 3. Orlando (USA)
2. 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. Orlando (USA)
 3. Saito T., Unno N., Inuzuka K., Konno H., Nakamura S. : Peritoneal lavage with hyperbarically oxygenated perfluorochemical preserves intestinal mucosa against ischemia-reperfusion injury. 27th Annual Conference on Shock, 2004. 6. 8, Halifax (Canada)
 4. Azuma M., Suzuki S., Sakaguchi T., Jindo O., Ota S., Inaba K., Konno H., Nakamura S. : Three cases of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. The 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery, 2004. 12. Yokohama (Japan)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第11回外科侵襲とサイトカイン研究会 2004. 12. 18

3) シンポジウム発表

1. 三岡 博, 北村史郎, 海野直樹, 石丸 啓, 犬塚和徳, 桑原邦郎, 中村 達 : High-technology imagingとcomputer flow dynamics による血管吻合部の流体力学的評価. 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4. 大阪
2. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 神藤 修, 東 正樹, 太田茂安, 稲葉圭介, 田中達郎, 今野弘之, 中村 達 : 胆管癌に対する内視鏡下光線力学的治療法. 第42回日本癌治療学会 2004.

4) 座長をした学会名

1. 今野弘之 : 第104回日本外科学会定期学術集会 2004. 4. 大阪
2. 今野弘之 : 第59回日本消化器外科学会定期学術総会 2004. 7. 鹿児島
3. 鈴木昌八 : 第59回日本消化器外科学会定期学術総会 2004. 7. 鹿児島
4. 今野弘之 : 第63回日本癌学会学術総会 2004. 9. 福岡
5. 今野弘之 : 第42回日本癌治療学会総会 2004. 10. 京都
6. 鈴木昌八 : 第66回日本臨床外科学会 2004. 10. 盛岡
7. 海野直樹 : 第11回外科侵襲とサイトカイン研究会 2004. 12. 18

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

今野弘之 : 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, 日本癌治療学会評議員, 日本がん転移学会評議員, 日本胃癌学会評議員, 日本食道学会評議員, 日本臨床外科学会評議員, 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, 日本癌病態治療研究会世話人

鈴木昌八 : 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
 海野直樹：日本脈管学会評議員，日本ショック学会評議員

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	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. 鈴木昌八：Journal of Investigative Surgery (The Academy of Surgical Research, USA)
 (Associate Editor) (PubMed/Medline登録有り) インパクトファクター：0.667

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 今野弘之：Surgery Today (Japan) 3回
2. 鈴木昌八：Journal of Investigative Surgery (USA) 6回
3. 鈴木昌八：Surgery Today (Japan) 2回
4. 海野直樹：日本脈管学会誌

9 共同研究の実施状況

	平成16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16年度
産学共同研究	0件

11 受賞

(2) 国内での受賞

海野直樹：第32回日本血管外科学会 優秀ポスターパネル演題賞, 2004. 5. 14

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 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った。LPS投与後24

時間の生存率は雄ラットに比し、雌ラットで有意に良好であったが、卵巣摘除ラットの生存率は低下した。雄ラットで観察されたLPS投与後の血漿TNF- α 値の上昇が雌ラットでは有意に抑えられた。肝および脾臓でのiNOS mRNA発現は雌ラットに比し、雄ラットおよび卵巣摘除ラットで有意に高かった。病理組織学的には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。これらの組織傷害の程度は雌ラットでは軽度であった。

【目的の達成度】本研究で確認できた結果をまとめ、英文論文としてJ Hepatol. に投稿した。2005年度中に同誌に掲載される予定である。

2. 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。Ki-67 labeling indexによる肝細胞と類洞内皮細胞の再生過程は、PVL群では門脈結紮後にこれらの肝組織構成細胞の再生が一度みられたが、その後の肝切除による再生はnon-PVL群に比較すると軽微であった。以上の結果から、PVL群では門脈結紮後に肝細胞と類洞内皮細胞の再生が起り、肝切除時には非門脈結紮域の類洞構造は十分に構築された状態となっており、このことがエンドトキシンによる肝微小循環障害の進展による肝傷害の軽減につながったものと考えられた。

【目的の達成度】得られた研究結果をもとに、現在英文論文を作成中である。

3. 肝細胞癌におけるtight junction蛋白claudin-1の発現

【目的】癌細胞は悪性化に伴い、極性を喪失、周囲組織から離脱、自発的運動を獲得し、浸潤や転移をおこす。この過程において、細胞間接着装置の異常が認められることが報告されている。従来の研究は主に adherens junction に着目され、胃癌、大腸癌、肝癌などで adherens junction 構成蛋白E-cadherin（E-cad）の発現低下や存在部位異常があることが報告されている。一方、癌細胞運動における tight junction の重要性を示した研究は少ない。本研究の目的は、肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：HCC）におけるtight junction構成蛋白claudin-1（CL-1）の発現と臨床病理学的因子との関連をあきらかにすることである。

【概要】HCC切除標本を用い、免疫組織染色にてE-cad、CL-1の非癌部及び癌部での発現を検討

し、癌部での目的蛋白発現細胞数が非癌部の発現細胞数と同等である場合を発現保持、非癌部よりも発現細胞数が少ない場合を発現低下とした。高分化型HCCではE-cad, CL-1とも14例中12例に発現が保持されていた。一方、低分化型HCCではE-cad 発現は18例中 9 例に保持されていたが、CL-1発現は 4 例にしか保持されていなかった（高分子 vs 低分化, $p < 0.01$ ）。門脈浸潤のないHCCでは36例中22例（61.1%）にCL-1発現が保持されていたのに対し、門脈浸潤を伴うHCCでは19例中 5 例（26.3%）しか保持されていなかった（ $p < 0.05$ ）。更に、CL-1発現減弱症例は発現保持症例と比べ、有為に肝切除後の予後が不良だった（ $p < 0.05$ ）。これらの結果より、CL-1発現の減弱はHCCの脱分化及び門脈浸潤と関連があると考えられた。また、CL-1発現減弱がHCC切除後の予後不良因子である可能性が示唆された。

【目的の達成度】 得られた研究成果をもとに、現在英文論文を作成中である。

4. 肝細胞癌腫瘍血管及び周囲非癌組織類洞の内皮細胞における血管内皮細胞特異的な tight junction 蛋白 claudin-5の発現

【目的】 Tight junction 蛋白 claudin-5 (CL-5) は血管内腔にある物質の腔外への透過性を調節し、CL-5の欠損は低分子物質の透過性亢進を起こすことが知られている。肝細胞癌 (HCC) は非常に血管に富み、血管密度が腫瘍の悪性度と相関することが知られているが、腫瘍血管の性質についての詳細な検討はない。本研究の目的は、血管内皮透過性の指標としてのCL-5蛋白発現とHCCの臨床病理学的因子との関連を検討することである。

【概要】 HCC切除標本を用い、CL-5蛋白及び一般的な血管内皮細胞マーカーであるCD34の免疫染色を行い、発現様式、腫瘍内微小血管密度 (MVD) を検討した。非癌部では類洞内皮細胞のCD34発現は炎症の程度に関係なく門脈周囲に限局したが、CL-5は正常肝では門脈から中心静脈周囲まで均一に発現し、炎症・繊維化が高度であると門脈周囲に限られた。腫瘍部では、CD34に基づくMDV (CD34 MDV) は腫瘍径の大小、分化度、門脈浸潤や肝内転移の有無の間では有為の差は見られなかったが、CL-5 MDVは低分化癌、門脈浸潤陽性癌では高・中分化癌、門脈浸潤陰性癌と比べて有為に低かった。CD34 MDV, CL-5 MDVの多寡では肝切除後生存率に有為差が見られなかったが、低分化癌ではCD34 MDV, CL-5 MDVともに高値である症例は有為に予後不良であった。以上より、肝細胞癌が低分化であり、門脈浸潤があると腫瘍血管でのCL-5発現は低下する。しかし、低分化癌ではCD34, CL-5をとともに発現する腫瘍血管が増生するほど予後不良であり、低分化HCCでは2つの subgroup が存在すると考えられた。

【目的の達成度】 得られた研究結果をもとに、現在英文論文を作成中である。

5. 大腸癌の進展におけるインターロイキン8とプラスミノージェンアクチベーターシステムとの関連

【目的】 血管新生とは内皮細胞の浸潤、移動、増殖によって既存の血管から新たな血管が形成される過程である。インターロイキン8 (IL-8) と血管内皮増殖因子 (VEGF) は大腸癌における重要な血管新生促進因子であり、IL-8とVEGFは相互に関連して腫瘍の進展に関与することが臨床学的検討により示されている。さらに、プラスミノージェンアクチベーターシステム (PAS) は腫瘍浸潤に重要な役割を果たしており、特にuPA, uPAレセプター (uPAR) は腫瘍増殖、浸潤に重要である。今回われわれは大腸癌の進展におけるIL-8, VEGFおよびPASと臨床病理学的因子との関

連について検討した。

【概要】1994年から1996年までに浜松医科大学において大腸癌の手術が施行された87症例から得た腫瘍および健常組織を用いて、IL-8、VEGF、uPA、uPAR、PAI-1およびPAI-2の抗原値を酵素標識免疫定量法（ELISA）にて測定した。各々の腫瘍組織と健常組織における抗原値の比較、各々の抗原値間における関連、各々の抗原値と臨床病理学的因子および生存率との関連について検討した。IL-8は健常組織に比べ腫瘍組織において高値を示し、IL-8と腫瘍径、深達度、Dukes 分類および肝転移との間に有意な関連を示した。このことより、IL-8は大腸癌において腫瘍増殖、浸潤、転移に関与していることが示唆された。以前よりIL-8とVEGFは腫瘍組織において血管新生との関連が示されてきたが、今回IL-8とVEGFとの間に相関が認められた。また、IL-8はuPAR、uPAおよびPAI-1との間において相関することがはじめて定量的検討にて示された。さらに、われわれは以前、定性的検討にてVEGFとuPARとの関連を報告したが、今回はVEGFとuPARおよびPAI-1との関連も定量的検討にて示された。これらによりIL-8およびVEGFはPASを活性化することによって大腸癌の進展に寄与している可能性が示唆された。PAS因子の中ではuPARとPAI-1が臨床病理学的因子と関連を示したが、uPAの活性化はuPARに結合して発現されるためuPARはuPA自身よりも大腸癌の進展においてより重要であり、PAI-1は細胞と細胞外基質との接着を調節することによって腫瘍増殖や浸潤を促進させているものと考えられた。

【目的の達成度】本研究にて得られた結果をまとめ、英文論文としてEur Surg Res. に投稿した。2005年度に同誌に掲載される予定である。

6. ラマン分光解析によるPhotodynamic diagnosis (Optical biopsy) の基礎的研究

【目的】現在癌の診断に病理組織学的検査は必須であるが、その診断には時間を要する。術中あるいは内視鏡検査施行時に、ごく短時間に診断できる新たな方法が樹立されれば、病変の境界や広がりもreal timeに診断できる。ラマン分光とは、物質に単色光を照射した際、入射光と異なる振動数の光が散乱される（ラマン散乱）現象である。この散乱光の振動数と強度は物質固有のスペクトルを示し、これを測定することにより、組織を構成する分子の定量解析、構造解析が可能となる。すなわち、ラマン分光法により癌組織と正常組織との明確な識別が可能となれば、簡便で、迅速かつ、低侵襲な癌診断を行うことができる。本研究の目的は、近赤外励起ラマン分光を内視鏡に応用し、得られる胃粘膜組織スペクトルの統計学的解析から組織診断を行うことである。

【概要】当科にて上部消化管内視鏡検査を施行し組織学的に診断された胃癌症例について検討した。それぞれの患者の癌部、非癌部よりそれぞれ3検体ずつ採取し、すべて独立の検体として近赤外励起ラマン分光法を用いてスペクトルを測定した。179のスペクトルより最小2乗法による解析の結果、胃癌の診断率に関して、感受性75%、特異73%、正診率69%であった。ラマン分光解析によるPhotodynamic diagnosis (Optical biopsy) は、客観的な診断方法であり、さらにその精度を高め、内視鏡に応用することにより、内視鏡検査施行時に胃癌をリアルタイムかつ非侵襲的に診断できる可能性が示唆された。

【目的の達成度】現在さらに症例を蓄積し解析を進めているところである。