

外科学第二

1 構成員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（1人）
助教（うち病院籍）	5人（3人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	6人
研修医	3人
特任研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	9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）	0人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	29人

2 教員の異動状況

今野 弘之（教授）	（H.16.11. 1～現職）
鈴木 昌八（准教授）	（H.12. 4. 1～現職）
海野 直樹（講師）	（H.12. 4. 1～現職）
中村 利夫（講師）	（H.12. 4. 1～現職）
坂口 孝宣（助教）	（H.15.11. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
神谷 欣志（助教）	（H.12. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
太田 学（助教）	（H.19. 4. 1～現職）
倉地 清隆（助教）	（H.15. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
山本 尚人（助教）	（H.17. 5. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5編（2編）
そのインパクトファクターの合計	28.837
(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）	4編（3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)	0編 (0編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	4編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	6.365

(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. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, Konno H. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg* 45:1016-1021, 2007 (3.311)
2. Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Nishiyama M, Tanaka H, Konno H. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of blood flow: a feasibility study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 Oct 25; 35(2) 205-207, 2008 (2.156)
3. Inuzuka K, Unno N, Yamamoto N, Sagara D, Suzuki M, Nishiyama M, Konno H. Effect of hyperbarically oxygenated-perfluorochemical with University of Wisconsin solution on preservation of rat small intestine using an original pressure-resistant portable apparatus. *Surgery*. 142(1):57-66, 2007. (2.977)
4. Higashi Y, Suzuki S, Sakaguchi T, Nakamura T, Baba S, Reinecker HC, Nakamura S, Konno H. Loss of claudin-1 expression correlates with malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 139(1): 68-76, 2007. (2.038)
5. Sakaguchi T, Suzuki S, Suzuki A, Fukumoto K, Jindo O, Ota S, Inaba K, Kikuyama M, Nakamura S, Konno H. Late postoperative complications in patients with pancreaticobiliary maljunction. *Hepatogastroenterol* 54: 585-589, 2007. (0.756)
6. Ota S, Suzuki S, Sakaguchi T, Baba S, Mitsuoka H, Nakamura S, Konno H. Significance of morphological alteration by portal vein branch ligation in endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy. *Liver Int* 27(8): 1076-1085, 2007. (2.344)
7. Kondo K, Kaneko T, Baba M, Konno H. VEGF-C and VEGF-A synergistically enhance lymph node metastasis of gastric cancer. *Biol Pharm Bull*. 30(4):633-637, 2007. (1.614)
8. Kamiya K, Suzuki S, Mineta H, Konno H. Tonometer pHi monitoring of free jejunal grafts following pharyngolaryngoesophagectomy for hypopharyngeal or cervical esophageal cancer. *Dig Surg*. 24(3):214-220, 2007. (1.389)
9. Kikuchi H, Uchida C, Hattori T, Isobe T, Hiramatsu Y, Kitagawa K, Oda T, Konno H, Kitagawa M. ARA54 is involved in transcriptional regulation of the cyclin D1 gene in human cancer cells. *Carcinogenesis*. 28(8):1752-1758, 2007. (5.406)
10. Kikuchi H, Yamamoto M, Hiramatsu Y, Baba M, Ohta M, Kamiya K, Tanaka T, Suzuki S, Sugimura H, Kitagawa M, Kanai T, Kitayama Y, Kanda T, Nishikura K, Konno H. Effect of loss of heterozygosity of the c-kit gene on prognosis after hepatectomy for metastatic liver gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Sci*. 98(11):1734-9, 2007. (3.165)
11. 海野直樹, 山本尚人, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 今野弘之: 腹部大動脈瘤に

対する局所麻酔下ステントグラフト内挿術の検討 日本血管内治療学会誌 8:77-80, 2007

12. 山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 今野弘之: 大腿動脈以下の閉塞病変に対する血管内治療と外科的治療 日本血管内治療学会雑誌 8(1): 92-96, 2007.

インパクトファクターの小計 [25.156]

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. Kohler H, Sakaguchi T, Hurley BP, Kase BJ, Reinecker HC, McCormick BA. Salmonella enterica serovar Typhimurium regulates intercellular junction proteins and facilitates transepithelial neutrophil and bacterial passage. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293 (1): G178-187, 2007 (3.681)

インパクトファクターの小計 [3.681]

(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. Unno N. A novel fluorescence lymphography in secondary lymphedema. Phlebology Digest 20, 25-27, 2007
2. 海野直樹, 犬塚和徳, 山本尚人, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 田中宏樹, 今野弘之: 高圧酸素化perfluorochemicalによる虚血腸管保護作用についての実験的検討 日本Shock学会雑誌 22(2)27-31, 2007
3. 海野直樹: 器械出しの奥義 大腿動脈—大腿動脈交叉バイパス Ope Nursing 12, 6-9, 2007
4. 犬塚和徳, 海野直樹, 山本尚人, 相良大輔, 鈴木 実: 近赤外線分光法を用いた腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術における術中骨盤内血流の評価の試み 脈管学2007, 47:39-45
5. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 中村利夫, 中村達, 今野弘之: <特集II> 大腸癌肝転移切除後の残肝および肺再発に対する外科治療成績 消化器科 45(1): 77-83, 2007
6. 今野弘之, 神谷欣志: 【術中偶発症発生対策】胃・十二指腸手術 消化器外科, 30(4), 417-426, 2007.
7. 神谷欣志, 今野弘之: 手術手技 下咽頭頸部食道癌切除後の遊離回盲部再建術手術, 61(10), 1503-1509, 2007.
8. 今野弘之, 太田学: 侵襲をめぐるQ&A 血管新生 腫瘍血管の正常化(normalization)概念と臨床的意義について教えて下さい (Q&A) Surgery Frontier, 14(4), 457-459, 2007
9. 中村利夫, 仲山順子, 倉地清隆, 今野弘之: 【合併症を伴った維持透析患者の栄養管理】外科系疾患 短腸症候群 (解説) 臨床透析23 (12): 1825-1830, 2007

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. Unno N, Yamamoto N, Nishiyama M, Fujimoto H. Inferior gluteal artery aneurysm with arterio-venous fistula. J Vasc Surg 45(6):1262, 2007. (3.311)

2. Unno N, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Suzuki M, Konno H, Tsuru T, Ushiyama T, Suzuki K. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo repair and autotransplantation for renal artery aneurysm: Report of a case. Surg Today 37 (2):169-72, 2007. (0.698)
3. Inuzuka, K, Unno,N, Mitsuoka H, Ishimaru. K, Sagara D, Suzuki M, Konno H. Hemorrhagic shock with delayed retroperitoneal hemorrhage after deployment of an inferior vena cava filter: report of a case. Surg Today 2007;37(7):618-21. (0.698)
4. Inaba K, Suzuki S, Sakaguchi T, Kobayashi Y, Takehara Y, Miura K, Baba S, Nakamura S, Konno H. Double primary liver cancer (intrahepatic cholangioma and hepatocellular carcinoma) in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 14(2): 204-209, 2007 (1.658)
5. Hayashi T, Nakamura T, Kurachi K, Fukazawa A, Nakajima A, Nakamura K, Suzuki S, Konno H. Crohn's disease-associated colorectal cancer in Japan: report of four cases. Int J Colorectal Dis. 22(12):1537-42, 2007 (0)
6. 犬塚和徳, 海野直樹, 山本尚人, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓 ステントグラフト内挿術が奏功した炎症性腹部大動脈瘤の1例 日血外会誌 16:679-683, 2007
インパクトファクターの小計 [6.365]

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. 平松良浩, 菊池寛利, 山本真義, 近藤賢司, 馬場恵, 太田学, 神谷欣志, 田中達郎, 鈴木昌八, 今野弘之: 食道原発悪性リンパ腫の1例 日本消化器外科学会雑誌, 40(5), 553-558, 2007.
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19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19年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (1,031万円)
(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	1件 (50万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (150万円)
(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

- ・犬塚和徳 (代表者) 若手研究B 酸素化perfluorochemicalと携帯型耐圧容器を用いた臓器保存法の研究平成19年4月～平成20年 3月 100万円 (継続)
- ・坂口孝宣 (代表者) 基盤研究 (C) 血小板活性化因子不活化酵素遺伝子多型・活性値と肝切除

後との関連性の検討，平成19年4月～平成20年3月 208万円（継続）

- ・神谷欣志（代表者） 基盤研究（C） 下咽頭・頸部食道癌における音声再建術後の音声，嚥下機能の評価 平成19年4月～平成20年3月 138万円（新規）
- ・山本真義（代表者） 若手研究（B） 血管新生阻害剤TSU68による肝転移抑制機序の解明と至適併用スケジュールの決定 平成19年4月～平成20年3月 247万円（新規）
- ・川端俊貴（代表者） 若手研究（B） 近赤外（1064nm）励起ラマン分光法による消化器癌診断 平成19年4月～平成20年3月 338万円（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

平成19年度浜松医科大学プロジェクト報奨研究費“Indocyanine Green（ICG）近赤外線蛍光を利用したリンパ流の研究”平成19年4月～平成20年3月 50万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

- ・ Stage II 大腸癌における分子生物・病理学的マーカーによる再発high-risk群とフッ化ピリミジン感受性群の選択に関する研究 50万円
- ・ Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Rectal Cancer（JFMC35-C1:ACTS-RC） 100万円

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	13件
(3) 学会座長回数	0件	11件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	25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. Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Nishiyama M, Tanaka H, Konno H. A novel imaging technique of fluorescence lymphography using indocyanine green for patients with lymphedema. World congress of the international union of phlebology Asian chapter meeting 2007. 6. 20 Kyoto
2. Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Nishiyama M, Tanaka H, Konno H. Indocyanine green fluorescence lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. 21st International Congress of Lymphology 9. 26-29, 2007 Shanghai, China
3. Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Nishiyama M, Tanaka H, Konno H. Quantitative assessment of superficial lymph function using indocyanine green fluorescent lymphography. 5th Annual Conference of The American Society of Lymphology 11. 26-28,

2007 Kansas City, USA

ポスター発表

1. Yamamoto N, Unno N, Inuzuka K, Sagara D, Suzuki M, Nishiyama M. CT venography for sciatic nerve varices; report of a case. World congress of the international union of phlebology Asian chapter meeting 2007. 6. 20 Kyoto

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓: 深部静脈血栓症に対するカテーテル血栓溶解療法と肺血栓塞栓症予防 第35回日本血管外科学会2007年 5月, 名古屋
2. 山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓: 下肢静脈瘤術後補助療法としての硬化療法とその変遷 第27回日本静脈学会2007年 6月, 京都
3. 山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓: 単径靭帯以下の病変を有する重症虚血肢に対する外科治療と血管内治療 第13回日本血管内治療学会2007年 7月, 東京
4. 山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 鈴木昌八, 今野弘之: 末梢血管治療における外科治療と血管内治療 第69回日本臨床外科学会2007年11月, 横浜
5. 海野直樹, 犬塚和徳, 山本尚人, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 田中宏樹, 今野弘之: 高圧酸素化 perfluorochemicalによる虚血腸管保護作用についての実験的検討 第22回日本ショック学会2007年 5月, 大津
6. 海野直樹, 山本尚人, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓: 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術と内腸骨動脈バイパスのhybrid手術 第37回日本心臓血管外科学会2007年 2月, 東京
7. 相良大輔, 海野直樹, 三岡 博, 山本尚人, 犬塚和徳, 鈴木 実, 西山元啓, 今野弘之: 腸肝由来炎症性エディエーターの経腹膜経路についての臨床的検討 第22回日本ショック学会2007年 5月, 大津
8. 犬塚和徳, 海野直樹, 山本尚人, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 田中宏樹: 高齢者の腹部大動脈瘤および胸部下行大動脈瘤に対する局所麻酔下ステントグラフト内挿術の検討 第13回日本血管内治療学会2007年 7月, 東京
9. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 大石康介, 鈴木淳司, 福本和彦, 太田茂安, 稲葉圭介, 倉地清隆, 中村利夫, 鈴木一也, 中村達, 今野弘之: 大腸癌肝転移切除後の残肝再発及び肺転移に対する外科治療の意義 第69回日本臨床外科学会総会 2007年, 10月, 東京
10. 太田 学, 瀬戸口智彦, 川端俊貴, 山本真義, 神谷欣志, 馬場 恵, 田中達郎, 今野弘之: 血管新生阻害剤TSU68は腫瘍間質圧を減少させる 第18回消化器癌発生学会, 2007年11月, 札幌
11. 山本真義, 瀬戸口智彦, 川端俊貴, 菊池寛利, 山本真義, 平松良浩, 近藤賢司, 馬場 恵,

太田 学, 神谷欣志, 田中達郎, 鈴木昌八, 今野弘之: 血管新生阻害剤TSU68による肝転移抑制メカニズムの解析, 第18回日本消化器癌発生学会, 2007年11月, 札幌

12. 川端俊貴, 岡崎茂俊, 山本真義, 近藤賢司, 馬場恵, 太田 学, 神谷欣志, 田中達郎, 鈴木昌八, 今野弘之: レーザー光計測・制御システムの新開発 1064nm近赤外励起ラマン分光法による胃癌診断の可能性, 日本レーザー医学会, 2007年 9 月, 旭川
13. 神谷欣志, 太田 学, 瀬戸口智彦, 川端俊貴, 菊池寛利, 山本真義, 平松良浩, 馬場 恵, 鈴木昌八, 峯田周幸, 今野弘之: 治療方針決定困難例の検討 - この症例をどうする - 食道・下咽頭・胃同時性三重複癌に対して外科的切除・再建術を施行した1例, 日本食道学会, 2007年 6 月, 横浜

4) 座長をした学会名

今野弘之: 第107回日本外科学会定期学術集会 2007年 4 月 大阪

第16回日本癌病態治療研究会 2007年 6 月 東京

第80回日本胃癌学会総会 2008年 2 月 横浜

鈴木昌八: 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会 平成19年 6 月 横浜

第62回日本消化器外科学会定期学術総会 平成19年 7 月 東京

第69回日本臨床外科学会総会 平成19年11月 東京

中村利夫: 第62回日本消化器外科学会定期学術集会 平成19年 7 月 東京

第69回日本臨床外科学会 平成19年11月 東京

海野直樹: 第35回日本血管外科学会 2007年 5 月, 名古屋

第22回日本ショック学会 2007年 5 月, 大津

神谷欣志: 第61回日本食道学会学術集会 2007年 6 月 横浜

(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, 専門医試験委員

日本癌治療学会評議員, 総務委員会委員

日本癌学会評議員

日本消化器病学会評議員, 学会機関誌編集委員, 東海支部幹事

日本胃癌学会評議員, 理事

日本食道学会評議員

日本消化器内視鏡学会評議員

日本がん転移学会評議員

日本臨床外科学会評議員

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
 東海外科学会評議員
 海野直樹 日本血管外科学会評議員
 日本脈管学会評議員
 日本ショック学会評議員
 東海血管外科研究会世話人
 静岡県血管外科懇話会代表世話人
 坂口孝宣 日本肝胆膵外科学会評議員
 神谷欣志 日本食道学会評議員

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）	4件	2件

(2) 外国の学術雑誌の編集

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 0.85

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

鈴木昌八： Journal of Investigative Surgery (USA) 5回
 Surgery (USA) 1回
 Surgery Today (Japan) 2回
 日本消化器病学会雑誌 1回
 海野直樹： Journal of Endovascular Therapy (USA) 1件
 Surgery Today (Japan) 4件

9 共同研究の実施状況

	平成19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19年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. Indocyanine Green (ICG) 近赤外線蛍光を利用したリンパ流の研究

現在、リンパ流を描出しうる保険適応のある画像診断法はなく、四肢のむくみの診断や乳ガン、骨盤内臓器手術、放射線治療後の2次性リンパ浮腫の診断は他の鑑別疾患を除外し、医師の経験に頼っているのが実情である。また有用な画像診断法がないこと、適切な動物実験モデルがないことからリンパ浮腫の病態や、治療についての研究も他領域と比べ遅れていると言わざるを得ない。我々はリンパ流の画像診断に、Indocyanine Green (ICG) による近赤外線光を近赤外カメラで観察し研究を開始した。ICGは肝機能検査などで日常臨床で頻繁に使用される極めて副作用の少ない試薬である。ICGは波長760nm光で励起され、840nmの近赤外光を発する。この近赤外光はヘモグロビンや水の吸収を受けない生体の分光的窓に属し、組織を比較的良く透過することから、生体組織の観察に適している。この特性を利用して、リンパ管の蛍光造影撮影に成功した。リンパ浮腫患者にこの方法を応用したところ、子宮癌術後リンパ浮腫患者では足背部から足全体にびまん性に蛍光シグナルが認められ、乳癌手術後の上肢リンパ浮腫患者では腫大した上肢側への腋窩周辺のリンパ管蛍光の異常拡張像が認められた。本邦は四肢の腫脹におけるリンパ還流不全を簡便に描出する新しい画像診断法として有望と考えらる。

2. 近赤外 (1064nm) 励起ラマン分光法を用いた胃癌診断

現在日本においては、高齢化と共に悪性新生物の死因順位は1位であり、増加の一途を辿っている。日常診療においてもこれに対する診断・治療が主たるものである。胃癌に対しては上部消化管内視鏡検査が普及し、拡大内視鏡、NBI、自家蛍光内視鏡など、内視鏡を用いた早期診断の技術も進んでいる。その結果胃癌の早期診断・治療が可能となってきた。しかし一般に最終診断は病理組織学的診断に委ねられ、これには時間と労力を要し、また各病理医の診断も必ずしも一致しない。検査により悪性(癌)を疑うも、直ちに治療を開始できないことも多い。ルーチンとなりつつある生検及び病理検査は医療費を増加させる。

また現状の内視鏡診断は個人の経験や施設により差異し、簡便に行える客観的で新たな診断方法の樹立が求められる。ラマン分光法とはラマン散乱(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現象)を用いた分光法で、散乱光の振動数と強度は物質固有のスペクトルを示し<分子の指紋>と呼ばれる。組織を構成する分子の定量、構造解析が可能で、これにより術中や内視鏡時に癌診断が可能となれば治療法や切除範囲の決定に有力となる。我々はラマン分光法による胃癌診断の基礎的研究を進めている。胃粘膜生検検体を用いた研究では、ラマン分光法により約70%の正診率で胃癌が判別できることを、J.of Gastroenterology (2008)にて報告した。さらに、2006年11月~2007年3月に病理学的に診断された前治療歴の無い胃癌患者12例、56検体より解析を行うと主成分分析(PCA)による判別分析で感度84%、特異度88%、正診率86%と向上が見られている。

近赤外励起ラマン分光法により、客観的で簡便・迅速・非侵襲的に胃癌診断できる可能性が示唆される。また機器の開発や測定法によりより精度の高い胃癌診断が可能であると考えられる。現在機器及び測定法の改良を行い正診率の向上を目指している。

3. 血管新生阻害剤による腫瘍血管の正常化とその併用療法についての研究

血管新生阻害剤は本邦においても既にベバシツマブが大腸がんにおいて臨床応用されている。

また血管新生阻害剤は既存の抗癌剤との併用によってのみその効果が認められている。にもかかわらず血管新生阻害剤と抗癌剤との併用療法が抗腫瘍効果を認めるのかについてのメカニズムは解明されていない。既に臨床の現場で用いられているにもかかわらずメカニズムがわかっていないことは実は有効な方法を見逃したり、無駄に使用している可能性も十分に考えられている。したがってメカニズムの解明は急務である。

今までは血管新生阻害剤は腫瘍血管への血流を阻害し腫瘍を兵糧攻めすることと考えられていた。しかしこれでは抗癌剤の到達経路も破壊されてしまい、併用療法が無効となってしまい、また併用療法の効果を説明できない。そこで現在我々はヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いて併用療法のメカニズムの解明を行っている。VEGFレセプターチロシンキナーゼ阻害剤を用いて腫瘍間質圧の変化と腫瘍内血管の変化を検討した結果、血管新生阻害剤投与1週間で腫瘍内圧の有意な低下と腫瘍血管の変化を認めた。これらはRK Jainらが提唱している腫瘍血管をより正常に近い状態（Normalization）となり抗癌剤のdeliveryが改善されることを部分的に示している可能性が示唆された。今後さらにその解明を進め、また既存のcytotoxic drugと血管新生阻害剤との併用療法の至適投与方法やそのメカニズムの解明を進めている。

4. 血管新生阻害剤TSU68による肝転移抑制メカニズムの解析

血管新生阻害剤の作用機序として、腫瘍細胞に対する栄養や酸素の供給を阻害する「兵糧攻め」理論に加え、腫瘍特有の構造的、機能的異常血管を一時的に正常化させることにより化学療法の効果増強を得る「Normalization」理論など新たなメカニズムの存在が明らかとなってきた。本研究では血管新生阻害剤TSU68（VEGFR2, PDGFR, FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor）による抗腫瘍効果、肝転移制御機構を明らかにすることを目的としている。これまでの実験では、ヒト大腸癌肝転移株をヌードマウス盲腸に同所移植し、移植7日後より治療群にはTSU68（n=19）、対照群にはVehicle（n=19）を経口投与し、5週間後の腫瘍重量、肝転移数を測定した。組織学的評価として、腫瘍細胞密度、Apoptotic index、Microvessel density（MVD）、MIB-1 indexを測定した。

2. 非担癌状態と担癌状態における肝臓内の遺伝子発現変動と、TSU68投与による発現変化をマイクロアレイにて検証した。結果として1. 肝転移は治療群0、対照群 1.29 ± 1.16 と治療群で完全に阻止された。また治療群で著明な腫瘍細胞密度の低下（ $p < 0.0001$ ）、MVD、MIB-1 indexの有意な減少（ $p = 0.0014$, $p = 0.0319$ ）、Apoptosisの増加を認めた（ $p = 0.0001$ ）。2）マイクロアレイにて担癌状態で発現が2倍以上し、TSU68によって発現が抑制された遺伝子CXCL1を同定した。以上から大腸癌肝転移においてCXCL1/CXCR1,2が関与している可能性が考えられた。また血管新生阻害剤による肝転移阻害の作用機序として、肝内のケモカイン産生抑制が関与している可能性が示唆された。さらに今後ケモカインを含めた肝転移抑制作用機序を解明してゆく。