

# 外科学第二

## 1 構成員

	平成21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）	6人（4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	5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	1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	28人

## 2 教員の異動状況

今野 弘之（教授）	（H16. 11. 1～現職）
鈴木 昌八（准教授）	（H12. 4. 1～H19. 3. 31助教；H19. 4. 1～現職）
海野 直樹（講師）	（H12. 4. 1～現職）
中村 利夫（講師）	（H12. 4. 1～現職）
坂口 孝宣（助教）	（H15. 11. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
神谷 欣志（助教）	（H12. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
太田 学（助教）	（H19. 4. 1～現職）
倉地 清隆（助教）	（H15. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
山本 尚人（助教）	（H17. 5. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
中村 光一（臨床助教）	（H20. 9～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	7編（2編）
そのインパクトファクターの合計	25.528
(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)	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)	11編 ( 7編)
そのインパクトファクターの合計	4.796

(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. Yamamoto M, Kikuchi H, Ohta M, Kawabata T, Hiramatsu Y, Kondo K, Baba M, Kamiya K, Tanaka T, Kitagawa M, Konno H. : TSU68 prevents liver metastasis of colon cancer xenografts by modulating the premetastatic niche. *Cancer Res*. 2008;68: 9754-62. (7.514)
2. Kawabata T, Mizuno T, Okazaki S, Hiramatsu M, Setoguchi T, Kikuchi H, Yamamoto M, Hiramatsu Y, Kondo K, Baba M, Ohta M, kamiya K, Tanaka T, Suzuki S, AND Konno H: Optical diagnosis of gastric cancer using near-infrared multichannel Raman spectroscopy with a 1064-nm excitation wavelength. *J Gastroenterol* 43: 283-290, 2008(3.117)
3. Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara, D, Tanaka H, Konno,H: Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescent lymphography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36(2) 230-236, 2008(3.007)
4. Sakaguchi T, Suzuki S, Higashi Y, Inaba K, Nakamura S, Baba S, Kato T, Konno H. Expression of tight junction protein claudin-5 in tumor vessels and sinusoidal endothelium in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 147: 123-131, 2008(1.875)
5. 中村利夫, 倉地清隆, 深沢貴子, 林忠毅, 中村光一, 中島昭一, 鈴木昌八, 今野弘之: 進行再発大腸癌に対するCPT-11併用Modified AIO Regimenの第I相試験. *癌と化学療法*35(10): 1697-1701, 2008(0)
6. 山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木 実, 西山元啓, 田中宏樹: 下肢静脈瘤術後補助療法としての硬化療法の変遷 *静脈学* 119(4): 213-218, 2008(0)

インパクトファクターの小計 [15.513]

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. Iwaizumi M, Shinmura K, Mori H, Yamada H, Suzuki M, Kitayama Y, Igarashi H, Nakamura T, Suzuki H, Watanabe Y, Hishida A, Ikuma M, Sugimura H: Human Sgol downregulation leads to chromosomal instability in colorectal cancer. *Gut*: 58(2): 249-60, 2008. (10.015)

インパクトファクターの小計 [10.015]

(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. Unno N, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Nishiyama M, Tanaka H. Indpcyanine greenfluorescence lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. *Progress in Lymphology XXI: Proceeding of the 21th International Congress of Lymphology*,

### (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, 神谷欣志: 【胃癌のすべて】 特殊な胃癌 皮膚疾患と胃癌.  
消化器外科; 31 (5): 887-891, 2008 (0)
2. 今野弘之, 深澤貴子, 中村利夫: 【外科栄養 最近の進歩】 消化管 短腸症候群の栄養管理  
外科70 (10): 1085-1089, 2008 (0)
3. 海野直樹: 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC - 「閉塞性動脈硬化症」 -  
第3章 診断 画像所見: (1) DSA, CTA, MRA p64-71, 2008 (0)
4. 坂口孝宣, 鈴木昌八, 今野弘之: 胆道癌 (肝外胆道) の画像診断【肝・胆・膵外科医  
が画像診断に望む情報 (解説/特集) 臨床画像 24 (9): 1088-1097, 2008 (0)
5. 坂口孝宣, 中村達: 【かんたん理解! 肝胆膵の疾患】 肝臓の疾患 (解説/特集) 消化器  
外科Nursing 13 (10): 1008-1012, 2008 (0)

インパクトファクターの小計 [0.00]

#### 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. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 稲葉圭介, 中村達, 今野弘之: 肝静脈再建を伴う肝切除術  
手術 62 (1): 35-40, 2008 (0)
2. 鈴木昌八, 坂口孝宣, 稲葉圭介, 森田剛文, 大石康介, 鈴木淳司, 福本和彦, 鈴木一也, 中  
村達, 今野弘之: 【再発癌への挑戦 肺・肝転移, 手術でどこまで制御できるか】 大腸癌肝  
転移切除後の残肝再発および肺転移に対する外科治療の意義 (解説/特集) 癌の臨床 54(10):  
823-830, 2008 (0)

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. 海野直樹: 血管外科領域におけるICG蛍光血管造影の応用p258-368  
ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて 草野満夫監修(株)インターメディカ 2008
2. 海野直樹: 形態学的・機能的以上をとらえる新しい画像診断法 p301-302  
ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて 草野満夫監修(株)インターメディカ 2008
3. 海野直樹: ICG蛍光血管造影の応用p258-368  
ICG蛍光Navigation Surgeryのすべて 草野満夫監修(株)インターメディカ 2008
4. 海野直樹: 大腿動脈-大腿動脈交叉バイパス (F-F crossover bypass) P63-70  
心臓外科の器械出し 松田捷彦 監修(株)メディカ出版2008

### (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

Yamamoto M, Kamiya K, Tanaka T, Setoguchi T, Kawabata T, Hiramatsu Y, Kondo K, Ohta M, Konno H: Long-surviving case of advanced esophageal small cell carcinoma with a multidisciplinary treatment approach. *Esophagus* 5:99-103, 2008 (0)

Suzuki A, Suzuki S, Sakaguchi T, Oishi K, Fukumoto K, Ota S, Inaba K, Takehara Y, Sugimura H, Uchiyama T, Konno H. Colonic fistula associated with severe acute pancreatitis: report of two cases. *Surg Today* 38: 178-183, 2008 (0.804)

海野直樹, 相良大輔:サルボグレラート投与により歩行距離が延長した閉塞性動脈硬化症の1例 *Angiology Frontier* vol.7 (4) 53-57, 2008 (0)

瀬戸口智彦, 田中達郎, 今野弘之, 川端俊貴, 山本真義, 近藤賢司, 太田学, 神谷欣志, 馬場恵: 内視鏡的に切除が可能であった巨大Brunner腺過形成の一例. *Gastroenterological Endoscopy* 50 (12), 3040-3047, 2008 (0)

鈴木淳司, 鈴木昌八, 坂口孝宣, 福本和彦, 太田茂安, 稲葉圭介, 竹原康雄, 馬場聡, 菊山正隆, 今野弘之: 右肝管内粘液産生胆管癌の1切除例 *日消外会誌* 41 (2): 206-211, 2008

福本和彦, 鈴木昌八, 森田剛文, 大石康介, 鈴木淳司, 稲葉圭介, 坂口孝宣, 竹原康雄, 馬場聡, 今野弘之: 非治癒切除肝硬変合併胆嚢癌に術後補助化学療法として低用量Gemcitabine投与を行い長期無再発生存中の1例 *日消外会誌* 41 (8): 1599-1603, 2008 (0)

大石康介, 鈴木昌八, 坂口孝宣, 福本和彦, 稲葉圭介, 今野弘之: 正中弓状靭帯圧迫症候群による背側腓動脈瘤の1例 *日臨外会誌* 69 (10): 2649-2655, 2008 (0)

中村光一, 中村利夫, 倉地清隆, 深沢貴子, 林忠毅, 中島昭人, 鈴木昌八, 今野弘之: CPT-11/5-FU/1-Leucovorin療法によって治癒切除可能となった腹部大動脈周囲リンパ節転移を有するS状結腸癌の1例. *癌と化学療法* 35 (6) : 1017-1020, 2008. (0)

森田剛文, 倉地清隆, 中村利夫, 太田茂安, 鈴木昌八, 今野弘之: MDCTが術前診断に有用であった子宮広間膜異常裂孔ヘルニアの1例. *日臨外医会誌* 69 (5) : 1227-1231, 2008. (0)

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Hayashi T., Nakamura T., Kurachi K., Asai Y., Nakajima A., Suzuki S., Kono H.: Ulcerative Colitis Accompanied with Sarcoidosis and Dermatomyositis: Report of a Case. *Dis Colon Rectum*. 51 (4) : 474-6.2008. [2.621]
2. Shinmura K, Suzuki M, Yamada H, Tao H, Goto M, Kamo T, Nagura K, Kageyama S, Kato M,

Ogawa S, Maekawa M, Takamochi K, Suzuki K, Nakamura T, Sugimura H.: Characterization of adenocarcinoma of the lung in a familial adenomatous polyposis patient.

Pathol Int. 58 (11) : 706-12. 2008. [1.371]

インパクトファクターの小計 [3.992]

#### 4 特許等の出願状況

	平成20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20年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (896万円)
(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 (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

- ・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20年4月～平成21年3月 143万円（継続）
- ・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20年4月～平成21年3月 247万円（継続）
- ・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20年4月～平成21年3月 338万円（新規）
- ・瀬戸口智彦（代表者）若手研究（B）消化管間質腫瘍悪性化機序の解明 平成20年4月～平成21年3月 168万円（継続）

##### (5) 受託研究または共同研究

- ・Stage II 大腸癌に対する術後補助化学療法に関する研究－第Ⅲ相臨床試験－. SACURA trial 大鵬製薬
- ・Stage III 結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としてのUFT/Leucovorin療法とTS-1療法の第Ⅲ相比較臨床試験および遺伝子発現に基づく効果予測因子の探索的研究」ACTS-CC trial 大鵬製薬
- ・術後補助化学療法におけるフッ化ピリミジン系薬剤の有用性に関する比較臨床試験（治療切除直腸癌に対するUFT療法とTS-1療法との比較検討）JFMC35-C1（ACTS-RC）. 大鵬製薬

## 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	件
(2) シンポジウム発表数	0件	9件
(3) 学会座長回数	0件	6件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	21件
(6) 一般演題発表数	8件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### 口頭発表

Unno N.: Indocyanine Green Fluorescence Lymphography: Quantitative analysis of lymph function.

Asian Venous Forum, Hakone

Unno N. : Indocyanine green fluorescence angiography and lymphography: A novel imaging

technique in surgery 第8回慶北ー浜松合同医学シンポジウム 9月26日 浜松市

Suzuki M.: Assessment of superficial lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. Eur Society of Vascular Surgery Annuary Meeting, Nice, France

##### ポスター発表

Yamamoto M, Kikuchi H, Ohta M, Kawabata T, Hiramatsu Y, Kondo K, Baba M, Kamiya K, Tanaka T, Kitagawa M, Konno H.: The role of angiogenic inhibitor TSU68 for the prevention of colon cancer liver metastasis. American Association of Cancer Research (AACR) 99th Annual Meeting: April 12-16, 2008, San Diego, California.

Nishiyama M.: Transperitoneal oxygenation with hyperbarically oxygenated perfluorocarbons in a rat hypoxic model. Int Shock Society, Koeln, Germany

Sagara D.: Transperitoneal leakage of gut derived-inflammatory mediators during abdominal aortic aneurysm surgery. 6th Congress of the International Federation of Shock Society, 31st Annual Conference of Shock (US Shock Society), June 30, Cologne, Germany

Nakamura T, Kurachi K, Fukazawa A, Nakamura K, Konno K腹部大動脈瘤を合併した大腸癌に対する治療戦略 第11回世界内視鏡外科学会 横浜 2008年9月

Kurachi K, Nakamura T, Fukazawa A, Nakamura K, Konno K : Usefulness of Laparoscopic Colectomy for Elderly Patients (Over 80-years) with colon cancer 第11回世界内視鏡外科学会 横浜 2008年9月

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

川端俊貴, 岡崎茂俊, 上原隆志, 瀬戸口智彦, 山本真義, 近藤賢司, 馬場 恵, 太田 学, 神谷欣志, 田中達郎, 今野弘之 : ラマン散乱顕微鏡による生体機能の解析 - 近赤外 (1064nm) 励起ラマン分光法による胃癌診断の可能性, 第47回日本生体医工学会大会, 2008年5月, 神戸

中村利夫, 倉地清隆, 深澤貴子, 中村光一, 澤柳智樹, 原田 岳, 鈴木昌八, 今野弘之 : 下部進行直腸癌に対する外来術前化学放射線療法を試み. 第33回日本外科系連合会定期学術集会 千葉 2008年5月

中村利夫, 倉地清隆, 深澤貴子, 中村光一, 澤柳智樹, 原田 岳, 鈴木昌八, 今野弘之 : 直腸癌に対する集学的治療 直腸癌局所再発例の集学的治療における外科治療の位置づけ. 第46回日本癌治療学会 名古屋 2008年10月

中村利夫, 倉地清隆, 深澤貴子, 中村光一, 澤柳智樹, 原田 岳, 鈴木昌八, 今野弘之 : 当院におけるInfliximab治療導入によるCrohn病外科治療の適応と手術時機の変遷. 日本消化器外科学会 札幌 2008年7月

倉地清隆, 中村利夫, 深澤貴子, 中村光一, 澤柳智樹, 原田 岳, 鈴木昌八, 今野弘之 : 家族性大腸腺腫症に合併した腹部デスマイド腫瘍の検討 第108回日本外科学会 長崎2008年5月

倉地清隆, 中村利夫, 深澤貴子, 中村光一, 澤柳智樹, 原田 岳, 鈴木昌八, 今野弘之 : 大腸癌術後早期回復への取り組み 第70回日本臨床外科学会 東京 2008年11月

山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木実, 田中宏樹 : 静脈血栓塞栓症の予後一 大静脈フィルターの適応と意義— 第36回日本血管外科学会総会

山本尚人, 海野直樹, 犬塚和徳, 相良大輔, 鈴木実, 田中宏樹 : 静脈血栓塞栓症の治療戦略 第28回日本静脈学会総会

坂口孝宣, 鈴木昌八, 森田剛文, 大石康介, 鈴木淳司, 福本和彦, 稲葉圭介, 中村達, 今野弘之 : 肝静脈造影による肝内静脈間交通枝 (vv shunt) の同定

4) 座長をした学会名

今野弘之：第108回日本外科学会定期学術集会 2008年 5月 長崎  
第17回日本癌病態治療研究会 2008年 6月 京都  
第63回日本消化器外科学会総会 2008年 7月 札幌  
第46回日本癌治療学会総会 2008年10月 名古屋  
第81回日本胃癌学会総会 2009年 3月 東京  
海野直樹：第36回日本血管外科学会総会

(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

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

中村利夫 日本臨床外科学会評議員，  
日本大腸肛門病学会評議員，  
日本消化器内視鏡学会評議員  
日本消化器病学会評議員

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

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

稲葉圭介 日本肝胆膵外科学会評議員

## 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	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

海野直樹：Surgery Today 2件（Japan）

## 9 共同研究の実施状況

	平成20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20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 消化管間質腫瘍悪性化機序の解明

2004年8月～2008年11月までに当院で手術を施行した原発GIST6例と肝転移GIST8例を対象としすべての検体からmRNAを抽出し、マイクロアレイ解析を施行した。原発部位は胃が4例、小腸が2例ですべてイマチニブ非投与例であった。肝転移症例はイマチニブ非投与切除症例が5例、イマチニブ投与後切除症例が3例であった。悪性化に関与する遺伝子検索のため1. 原発部位（胃 vs 小腸）2. 大きさ（<5cm vs >5cm）3. Ki67（<10% vs >10%）4. exon変異部位（exon11 vs それ以外）5. 原発巣と転移巣 6. イマチニブ投与転移群と非投与転移群 7. 再発までの期間（<12ヶ月 vs >12ヶ月）をパラメーターとして各々2群に分け、発現の異なる遺伝子群を検索した。

【結果】2群間での遺伝子発現を $p=0.05$ 、Fold change2倍以上をカットオフ値として解析した結果1.235遺伝子2. 208遺伝子3. 3遺伝子4. 19遺伝子5. 429遺伝子6. 75遺伝子7. 58遺伝子が候補に挙げられた。その中から癌の転移や悪性化に関わるといわれている16個の遺伝子を、悪性化メカニズムに関わる癌遺伝子として候補に挙げRT-PCR解析を施行した。その結果有意差のあった遺伝子を4個に絞り、蛋白発現を調べるため、現在多施設からパラフィンブロックを集積し免疫組織染色を施行中である。

### 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その可能性を報告し（J Gastroenterol. 2008）、さらなる正診率の向上を目指している。

現在我々は、健常人胃粘膜組織と胃癌組織との比較検討により詳細な検討を行い、また臨床応用を目指し、内視鏡検査を疑似すべく胃癌切除検体を直接測定し、ラマン分光法による胃癌診断の可能性を検討している。生検では、癌組織と健常人胃粘膜は感度94%、特異度97%、正診率95%で、また胃癌検体直接測定では、癌と非癌は感度92%、特異度71%、正診率81%で、ラマン分光法により判別が可能であった。

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ある。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 $1.29 \pm 1.16$ 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。

### ④ 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。これまでICG蛍光リンパ管造影によるリンパ環流障害における特異的な形態学的異常を報告してきたが，さらにリンパ環流の機能的診断にも本法は応用できると考え，ICG注射部位から膝，鼠径部への到達時間，Transit time (TT) を測定することにより，リンパの流速を計測した。この方法はアイソトープシンチグラムである動的リンパ管シンチグラムによるTT値とも良く相関し，四肢のリンパ機能評価法としても有望であることを報告した。本邦は四肢リンパ還流不全を形態学的，機能的に簡便に診断しうる新しい画像診断法として有望と考えられ，引き続き，研究を行っている。

#### ⑤ ICG近赤外線蛍光を利用した肝胆道系手術後胆汁漏防止の研究

上述したICGの性質を利用し，胆管内にICGを注入することで，肝切離面や胆管腸管吻合部の胆汁漏を術中に発見する方法 (ICG leak test) を発案した。胆道再建のない肝切除時には胆嚢管断端から挿入したチューブより，胆道再建手術時には空腸経由で胆管内に挿入したチューブより0.5mg/dlのICG溶液を注入，近赤外線カメラを用いて肝切離面や胆道再建部を観察した。このleak testによって発見された胆汁漏は術中に修復した。このleak test施行以前は胆道再建のない肝切除患者32例中3例，胆道再建を施行した23例では5例の術後胆汁漏を認めたが，leak test施行後は胆道再建のない肝切除患者31例，胆道再建を施行した21例で術後胆汁漏は皆無となった。今後，症例を積み重ね，更なる検討を行っていく。

#### ⑥ 質量顕微鏡 (mass microscopy) を用いた悪性腫瘍のproteome・metabolome解析

消化管に限らずこれまで悪性腫瘍に対して様々な研究が行われてきたが，病理組織学的な診断に基づいて検討されることが殆どである。また遺伝子の変化，蛋白の量・局在の変化などが腫瘍細胞の動態に与える影響も分子生物学的手法を用いることで解析されてきた。しかし，それら病理学的・分子生物学的研究は標的となる遺伝子・分子が同定されて初めて可能になる。よってこれらの手法は非癌部・癌部の違い等を網羅的に検討することには不利であった。

本研究では質量顕微鏡 (mass microscopy) を用いて生体組織の質量分析を行い，分子レベルでの悪性腫瘍の性質を検討し，これまで病理学的に判定されてきた予後因子との関連性や新見を得る事を目的としている。質量顕微鏡とはマトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI; matrix-assisted laser desorption/ionization) による質量分析を発展させ，生体組織における分子イメージングを可能にした装置である。これにより組織細胞内での生体分子の網羅的な解析に加え，組織抽出物を用いた解析手法では失われてしまっていた対象分子の位置情報を得ることができるようになった。

胃癌ホルマリン固定標本を用いた解析では，癌部と非癌部において異なるスペクトルが得られ，予後不良とされている低分化型癌と比較的予後良好な高分化型癌を識別できるスペクトルや生体分子が同定された。この研究成果は現在，論文投稿中である。

今後は、日本人の死亡原因として頻度の高い胃癌・大腸癌・肝臓癌などの手術摘出標本を用いて解析を進めていく予定である。

#### ⑦ 加齢における肝切除後肝再生遅延のメカニズムの解明—細胞内シグナル解析による検討

高齢化社会の到来により、肝切除を含めた消化器手術症例における高齢者の割合が増加している。高齢者に肝葉切除以上の大量肝切除が必要となる場合、心、肺、腎機能低下に起因する術後合併症のみならず、加齢による肝再生遅延の問題が肝臓外科医を悩ませてきた。その遅延機序は未だ不明であり、メカニズムの解明は急務である。本研究は肝再生過程に与える加齢の影響を、虚血再還流を伴うラット大量肝切除モデルを用いて明らかにすることを目的とした。12週齢（Young；Y群）、18カ月齢（Old；O群）の雄性ラット2群を用いて、1時間全肝虚血の後に70%肝切除を施行し、肝切除後48時間目までの生存率、T-bil、GOT、GPT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、残肝重量/体重比を経時的に検討した。さらに、肝細胞のDNA合成能をBrdU Labeling index（LI）で検討し、肝再生に関与するJak/STAT3経路およびPI-3K/Akt経路に関連する蛋白および細胞周期関連因子（Cyclin D1、Cyclin E、Cyclin B1、Cdc2）の肝組織中（核、細胞質別）での発現量およびリン酸化状態を解析した。結果として、肝切除後48時間目までの生存率は、O群（20%）がY群（53%）に比し低下した。O群はT-bilが持続的に高値を示し、3時間目のGOT、GPTもY群に比し高値であった。残肝重量/体重比は48時間目までO群はY群に比し低値を示したが、BrdU LIはO群で増加していた。O群では24時間目の血中IL-6の著明な増加、24時間目以降のSTAT3のリン酸化および核内移行の増加、Cyclin Eの発現増加を認め、細胞周期S期までの亢進を認めた。しかし、Cyclin B1の核内移行とCdc2の脱リン酸化は制限され、細胞周期M期への移行が遅延していた。以上から、加齢における再生遅延の原因は、加齢にともなう虚血再還流傷害の増強と、細胞周期M期への移行の遅延が原因の一つと考えられた。いかなる因子が細胞周期移行の遅延を引き起こしているのか、その作用機序の解明を現在進めている。