

外科学第二

1 構 成 員

	平成 27 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	2 人	(2 人)
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	5 人	(2 人)
診療助教	4 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	7 人	
研修医	0 人	
特任研究員	0 人	
大学院学生（うち他講座から）	10 人	(0 人)
研究生	0 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）	1 人	
合計	31 人	

2 教員の異動状況

- 今野 弘之（教 授）（H16.11.1～現職）
海野 直樹（准 教 授）（H25.7.1～現職）
坂口 孝宣（講 師）（H20.7.1～現職）
神谷 欣志（講 師）（H25.8.1～現職）
倉地 清隆（助 教）（H15.4.1～19.3.31 助手；H19.4.1～現職）
山本 尚人（助 教）（H17.5.1～19.3.31 助手；H19.4.1～現職）
平松 良浩（助 教）（H22.9.1～H24.1.31 診療助教；H24.2.1～現職）
菊池 寛利（助 教）（H24.7.1～現職）
犬塚 和徳（助 教）（H25.9.1～現職）
鈴木 淳司（診療助教）（H24.4.1～H26.3.31）
森田 剛文（診療助教）（H24.7.1～現職）
山本 真義（診療助教）（H25.10.1～現職）
原田 岳（診療助教）（H26.10.1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成26年度	
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	11 編	(2 編)
そのインパクトファクターの合計	18.24	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(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	3.58	
(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)	4 編	(2 編)
そのインパクトファクターの合計	1.21	

(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. Sakaguchi T, Suzuki S, Hiraide T, Shibasaki Y, Morita Y, Suzuki A, Fukumoto K, Inaba K, Takehara Y., Nasu H, Kamiya M, Yamashita S, Ushio T, Konno H: Detection of intrahepatic veno-venous shunts by three-dimensional venography using multidetector-row computed tomography during angiography. Surg Today 44:662-667, 2014. [1.20]
2. Kikuchi H, Kamiya K, Hiramatsu Y, Miyazaki S, Yamamoto M, Ohta M, Baba S, Konno H: Laparoscopic Narrow-Band Imaging for the Diagnosis of peritoneal Metastasis in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol 21(12):3954-3962, 2014. [3.94]
3. Miyazaki S, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Ozaki Y, Iino I, Ohta M, Kamiya K, Sakaguchi T, Unno N, Konno H: Three-dimensional fusion images combining CT gastrography and CT gastrography for early gastric cancer. Asian J Endosc Surg 8(1):54-58, 2015. [0]
4. Shibasaki Y, Sakaguchi T, Hiraide T, Morita Y, Suzuki A, Baba S, Setou M, Konno H: Expression of indocyanine green-related transporters in hepatocellular carcinoma. J Surg Res 193(2):567-576, 2015. [2.16]
5. Kamiya K, Unno N, Miyazaki S, Sano M, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Ohta M, Yamatodani T, Mineta H, Konno H: Quantitative assessment of the free jejunal graft perfusion. J Surg Res 194(2) :394-399, 2015. [2.12]
6. 井田艶子, 山本尚人, 加藤牧子, 兼子由美, 田中宏樹, 鈴木 実, 眞野勇記, 佐野真規, 斎藤貴明, 杉澤良太, 海野直樹, 今野弘之 当科における企業性弾性ストッキングの選択方法 静脈学 25(1):7-12, 2014 [0]

インパクトファクターの小計

[9.42]

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. Sasaki T, Kawabata Y, Suzuki N, Tanaka H, Sano M, Kato S, Takemura A, Unno N, Kojima T, Sato K. Decreased D2-40 immunoreactivity in stored paraffin sections and methods for preserving it. *Biotec Histochem* 89(6):412-418, 2014. [1.06]
2. Ohashi N, Tsuji N, Iwakura T, Isobe S, Ono M, Fujikura T, Sakao Y, Yasuda H, Kawamura K., Sakaguchi T, Kato A., Fujigaki Y. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life Prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatol Res* 43(11): 1156-1162, 2014. [2.22]
3. Shinmura K, Kahyo T, Kato H, Igarashi H, Matsuura S, Nakamura S, Kurachi K, Nakamura T, Ogawa H, Funai K, Tanahashi M, Niwa H, Sugimura H. RSPO fusion transcripts in colorectal cancer in Japanese population. *Mol Biol Rep* 41(8):5375-84, 2014. [1.96]

インパクトファクターの小計 [5.24]

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. 中村利夫、阿部仁郎、倉地清隆、原田岳、原竜平、阪田麻裕、石松久人、今野弘之：Crohn 病遊離穿孔例に対する緊急手術の検討 *腹部救急* 34 (6)：1113-1116, 2014. [0]
2. Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T. Current venous thromboembolism management and its outcomes in Japan: the nationwide JAVA observational study. *Circ J* 25; 78(3):708-17. 2014 [3.58]

インパクトファクターの小計 [3.58]

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(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: Utilization of oxidative stress biomarkers is important to assess treatment effects on exercise capacity in patients with intermittent claudication. *Circ J* 23;78(6): 1327-1328, 2014. [3.58]
2. 今野弘之：切除可能肝転移に対する治療（切除かイマチニブか） *ガイドラインには載っていない消化管がんVI GIST 治療の practice* 259-260, 2014(7). [0]
3. 山本尚人：選択的ストリッピング手術、最新医学、別冊 新しい診断と治療の ABC 86 静脈血栓塞栓症・下肢静脈瘤 170-177 2014. [0]
4. 海野直樹：傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する開窓型ステントグラフト内挿術 *外科系連合会雑誌* 39 (2):437-329, 2014. [0]

インパクトファクターの小計 [3.58]

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. 山本尚人、今野弘之、左近賢人、池田正孝、エキスパートによる消化器外科静脈血栓塞栓症診療指針、南江堂、東京、CQ15：開腹・腹腔鏡、良性・悪性の違いでVTE発症リスクは異なるか？CQ16：上部消化管手術後のVTE予防策は？pp.56-62、2014、消化器外科 [0]

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. Hiraide T, Sakaguchi T, Shibasaki Y, Morita Y, Suzuki A, Inaba K, Tokuyama T, Baba S, Suzuki S, Konno H: Pancreatic metastases of cerebellar hemangiopericytoma occurring 24 years after initial presentation: report of a case. Surg Today 44: 558-563, 2014. [1.21]
2. Miyazaki S, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Ozaki Y, Iino I, Ohta M, Kamiya K, Sakaguchi T, Unno N, Konno H: Three-dimensional fusion images combining CT gastrography and CT gastrography for early gastric cancer. Asian J Endosc Surg 8(1):54-58, 2015. [0]
3. 平出貴乗、坂口孝宜、木内亮太、武田真、柴崎泰、森田剛文、鈴木淳司、川田一仁、小林吉正、川原央好、馬場聡、松田宏一、今野弘之。10代に発症した肝間葉系過誤腫の1例。肝臓 55(12)：756-763, 2014. [0]
4. 森田剛文、坂口孝宜、海野直樹、木内亮太、武田真、平出貴乗、柴崎泰、鈴木淳司、菊池寛利、今野弘之。幽門側胃切除後の臍体尾部切除における残胃血流評価として術中 indocyanine green 蛍光造影を行った1例。消外 47(12):762-767, 2014. [0]

インパクトファクターの小計 [1.21]

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 特許等の出願状況

	平成 26 年度
特許取得数（出願中含む）	4 件

1.特願 2014-055499

名 称：シロスタゾール(Cilostazol)のステントグラフト内挿後の大動脈瘤縮小効果

発明者：海野直樹、山本尚人、犬塚和徳、斉藤貴明、田中宏樹

2.特願 2012-034531

名 称：蛍光検知装置 PCT/JP2013/053862

発明者：海野直樹、服部貴應、三輪光春

3.特許 2011-515916 PCT/JP2010/051706

名 称：リンパ圧測定システム及びその制御方法

発明者：海野直樹

4.特願 2011-124289

名 称：リンパ年齢推定システム、リンパ年齢推定方法、及びリンパ年齢推定プログラム

発明者：海野直樹、服部貴應、三輪光春、堀田 淳

5.特願 2014-153651

名 称：識別装置および識別方法

発明者：尾崎裕介、岩井秀直、今野弘之、菊池寛利、山内豊彦

5 医学研究費取得状況（※学外からの研究費のみお書きください）（万円未満四捨五入）

	平成 26 年度
(1) 文部科学省科学研究費	12 件 (2100 万円)
(2) 厚生労働省科学研究費	3 件 (980 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	1 件 (254 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	15 件 (971 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

基盤研究 (B) 抗血管新生治療中における癌微小環境変化の解析

基盤研究 (B) 二次性リンパ浮腫モデルの作成と治療法の開発

基盤研究 (C) 脂肪肝を背景とする肝細胞癌の発癌および悪性形質獲得における遊離脂肪調節の関与

基盤研究 (C) ICG蛍光血管造影法による新たな腸管血流評価法の確立

基盤研究 (C) CACの発癌過程におけるSirtuinの関与

基盤研究 (C) 浮腫におけるPhlebolympheoedemaの解析

基盤研究 (C) 光診断技術を応用した術中ナビゲーションシステムの新規開発

基盤研究 (C) 消化管間質腫瘍に対する新規治療標的の同定

基盤研究 (C) 腹部大動脈瘤の瘤壁における刷り応力と血管新生、リンパ管新生との関連について

基盤研究 (C) 大動脈肝転移における脂肪酸代謝の役割と新たな肝転移制御戦略の確立

基盤研究 (C) 定量位相顕微鏡を用いた新規CTC (血中循環腫瘍細胞) 検出器の開発

若手研究 (B) 質量顕微鏡を用いた肝癌微小環境における脂質合成・代謝経路の解析

(2) 厚生労働科学研究費

H26GT001B1 手術療法の標準化に向けた消化器外科専門医育成に関する研究、
今野弘之 (代表者)

H26GT009D0 がん診療ガイドライン普及促進とその効果に関する研究及び同ガイドライン
事業の在り方に関する研究、
今野弘之 (分担者)
(体表者：札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科 平田公一)

H26KG089B1 網羅的ドライバー遺伝子変異検索に基づく耐性 GIST の治療薬開発、
今野弘之 (分担者)
(代表者：国立がん研究センター東病院 西田俊朗)

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

6 新学術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	5 件
(2) シンポジウム発表数	1 件	7 件
(3) 学会座長回数	1 件	11 件
(4) 学会開催回数	0 件	1 件
(5) 学会役員等回数	0 件	31 件
(6) 一般演題発表数	5 件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

海野直樹、Abdominal aortic aneurysm – stentgraft treatment and postoperative surveillance. 浜松
医大－慶北大シンポジウム 2014 年 9 月 25 日、浜松

4) 国際学会・会議等での座長

海野直樹 浜松医大ー慶北大シンポジウム、Symposium II Clinical medicine - Diagnosis and Treatment、2014年9月25日 浜松

5) 一般発表

口頭発表

Ozaki Y, Label free imaging identification of white blood cells in-line cells based on object recognition using quantitative phase microscopy and machine learning: non-cytotoxic, marker-free Isolation of circulating tumor cells.

2nd International Symposium on Advances in Circulating Tumor Cells (ACTC), Oct. 8th-10th, 2014, Crete (Greece)

ポスター発表

1. Kikuchi H, cDNA and miRNA microarray analysis comparing gastric and metastatic liver gastrointestinal stromal tumors.
AACR 105th Annual Meeting, Apr.6th-9th, 2014, San Diego (USA)
2. Unno N, Low lymphatic pumping pressure is associated with leg edema and lower quality of life in healthy volunteers.
Gordon Research Conference. Molecular mechanisms in lymphatic function & disease, Mar 9th -14th, 2015, Lucca (Italy)
3. Masaki Sano, Involvement of TGF- β 1 and myofibroblasts in the pathophysiology of secondary lymphedema .
Gordon Research Conference. Molecular mechanisms in lymphatic function & disease, Mar 9th -14th, 2015, Lucca (Italy)
4. Kikuchi H, Overexpression of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 1 and Concomitant Lipid Alterations in Gastric Cancer.
Society of Surgical Oncology 67th Annual Cancer Symposium, Mar.25th-28th, 2015, Houston (USA)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第48回制癌剤適応研究会 会 期 : 2015年3月20日(金)

会 場 : オークラアクトシティホテル浜松

当番世話人 : 今野弘之

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 今野弘之、NCDの現状と展望 (特別企画3)

第114回日本外科学会定期学術集会、2014年4月3-5日、京都

2. 今野弘之、Current status and future aspects in National Clinical Database (特別企画2)

第69回日本消化器外科学会総会、2014年7月16-18日、郡山

3. 海野直樹、四肢リンパ機能評価法の開発並びに二次リンパ浮腫の動物モデルの開発(特別講演)
第16回リンパ微小循環研究会、2014年11月18日、大分
 4. 海野直樹、傍腎動脈大動脈瘤並びに両側総腸骨動脈瘤を有する腹部大動脈瘤に対する治療戦略
(ランチョンセミナー)
第47回日本胸部外科学会九州地方会総会、2015年1月24日、那覇
 5. 海野直樹、四肢リンパ還流診断法の開発とリンパ浮腫の病理(特別講演)
第23回日本血管外科学会東海北陸地方会 2015年2月28日、浜松
- 3) シンポジウム発表
1. 海野直樹、二次性リンパ浮腫の病理と診断 – from bedside to bench - (シンポジウム2)
第34回日本静脈学会総会、2014年4月17-18日、名護
 2. 菊池寛利、胃癌腹膜播種診断における NBI 併用審査腹腔鏡の有用性 (シンポジウム2)
日本消化器病学会東海支部第120回例会、2014年6月14日、岐阜
 3. 宮崎真一郎、長期抗 VEGF 抗体治療による低酸素および STC2 発現を介した大腸癌悪性形質獲得(シンポジウム1-2)
第23回日本がん転移学会学術集会・総会、2014年7月10-11日、金沢
 4. 今野弘之、NCD から見た本邦の外科医療の実力 (シンポジウム7)
第52回日本癌治療学会学術集会、2014年8月28-30日、横浜
 5. 武田真、術前 MDCT simulation と術中造影超音波・ICG 蛍光観察を併用した肝切除術の工夫 (シンポジウム1)
第9回肝癌治療シミュレーション研究会、2014年9月27日、大阪
 6. 菊池寛利、胃癌における LPCAT1 発現更新および脂質変化 (シンポジウム3)
第25回日本消化器癌発生学会総会・第8回国際消化器癌発生会議、2014年11月13-14日、福岡
 7. 菊池寛利、再発・転移 GIST に対する外科的介入の位置付け (スポンサードシンポジウム1)
第87回日本胃癌学会総会、2015年3月5日、広島
- 4) 座長をした学会名
1. 今野弘之 ビデオシンポジウム2 腹腔鏡下胃切除における消化管再建術の工夫
第114回日本外科学会定期学術集会、2014年4月3-5日、京都
 2. 海野直樹 一般演題10 静脈瘤
第34回日本静脈学会総会、2014年4月17-18日 沖縄
 3. 海野直樹 一般口演26 EVAR2
第42回日本血管外科学会学術総会、2014年5月21-23日、青森
 4. 海野直樹 一般演題7 リンパ管細上吻合術
第38回日本リンパ学会総会 2014年6月21日、東京
 5. 今野弘之 ワークショップ3-2 胸膜・腹膜播種の病態と最新治療
第23回日本がん転移学会学術集会・総会、2014年7月10-11日、金沢
 6. 今野弘之 パネルディスカッション2 胃切除術・胃全摘術におけるリスク評価と治療成績向上に向けた対策

- 第 69 回日本消化器外科学会総会、2014 年 7 月 16-18 日、郡山
7. 今野弘之 シンポジウム 1 分子標的薬時代に考えるべきこと
第 52 回日本癌治療学会学術集会、2014 年 8 月 28-30 日、横浜
8. 坂口孝宜 一般演題 248 肝臓 手術手技・成績 12
第 27 回日本内視鏡外科学会総会、2014 年 10 月 2-4 日、盛岡
9. 今野弘之 ワークショップ 11 症例検討：食道、胃
第 22 回日本消化器関連学会週間、2014 年 10 月 23-26 日、神戸
10. 今野弘之 ワークショップ 9 胃癌腹膜播種に対する治療戦略
第 76 回日本臨床外科学会総会、2014 年 11 月 20-21 日、郡山
11. 神谷欣志 ポスターセッション P17-11 併用療法 (1)
第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25-27、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 日本消化器外科学会：理事(専門医制度担当)、外科関連学会協議会代表委員、外科関連専門医制度委員会代表委員、NCD 専門医制度委員、学会機関誌編集委員
日本胃癌学会：理事長、理事、評議員、
日本がん転移学会：理事、評議員
日本病態プロテアーゼ学会監事
がん集学的治療研究財団理事
日本がん治療認定医機構：理事、日本専門医制評価・認定機構協議委員
日本外科学会：評議員、英文誌編集委員、静岡県安全管理責任者
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:財団評議員、学会評議員、学会機関誌編集委員、東海支部幹事
日本消化器内視鏡学会評議員
日本外科系連合学会：評議員、Fellow、Fellow 会員資格審査委員会委員、国際・渉外委員会委員
日本臨床外科学会評議員
日本食道学会評議員
日本消化器癌発生学会：評議員、会則委員長
日本癌病態治療研究会世話人
- 海野直樹 日本血管外科学会評議員
日本脈管学会評議員
日本静脈学会評議員
日本心臓血管外科学会評議員
日本リンパ学会評議員
日本外科学会邦文誌編集委員
蛍光 Navigation surgery 研究会世話人
浜松外科医会副会長

坂口孝宜 日本肝胆膵外科学会評議員
 日本臨床外科学会評議員
 日本腹部救急医学会評議員

神谷欣志 日本食道学会評議員
 日本胃癌学会代議員

山本尚人 日本静脈学会評議員
 日本血栓止血学会代議員

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

- (1) 国内の英文雑誌等の編集
- (2) 外国の学術雑誌の編集
- (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

今野弘之	20回	Surgery Today (日本)
	5回	Annals of Surgical Oncology (アメリカ)
	3回	Cancer Science (日本)
	2回	Japanese Journal of Clinical Oncology (日本)
	8回	Circulation Journal (日本)
海野直樹	1回	Surgery Today (日本)
	1回	Journal of Clinical Imaging (アメリカ)
	1回	Journal of Biomedical Optics (アメリカ)
	1回	Current Drug Target (アメリカ)
	1回	Thrombosis Journal (アメリカ)
	1回	World Journal of Gastroenterology (アメリカ)
	2回	Surgery Today (日本)
山本尚人	1回	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (日本)
菊池寛利	1回	Clinical Journal of Gastroenterology (日本)
	1回	Journal of Gastroenterology (日本)
	1回	Japanese Journal of Clinical Oncology (日本)
	2回	World Journal of Gastroenterology (アメリカ)
	1回	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (アメリカ)

9 共同研究の実施状況

	平成26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 26 年度
産学共同研究	1 件

1. 東レ・オペロンテックス株式会社 リンパ流を改善する弾性ストッキングの開発

11 受賞

- (1) 国際的な授賞
- (2) 外国からの授与
- (3) 国内での授賞

佐野真規 第 34 回日本静脈学会 Young Investigator Award 2014 年 4 月 1 日

「久型下大静脈フィルターの破損状況の検討-TrapEaseフィルターと Greenfieldフィルターの比較

菊池寛利、第 114 回日本外科学会定期学術集会 Young Investigator Award 2014 年 4 月 4 日

「消化管間質腫瘍における肝転移機構の探索」

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. (上部消化管外科)

- 1) ICG 蛍光血管造影法による新たな腸管血流評価法の確立

ICG 血管造影は、優れた視認性により臓器血流評価に対する有用性は広く知られるところとなったが、その客観的評価法は全く確立されていない。本研究では、下咽頭・頸部食道癌切除後の遊離空腸再建症例を対象とし、術中、術後の血流評価により ICG 血管造影による客観的評価法の確立を目指した。

術中評価の再建腸管ならびに術後のモニタリングフラップに対して、ICG 血管造影による血流評価を行った。術中 30 例、術後 25 例の解析において、いずれも静脈閉塞を来した症例で有意に中間輝度到達時間(T1/2max) (s)が延長することが示され、さらに ROC 解析により T1/2max は ICG 血管造影における有意な静脈閉塞予測因子であることが示された。遊離空腸再建における術中、術後の客観的評価法として、ICG 血管造影による T1/2max 値は有用な血流評価パラメーターとなりうると考えられた。

- 2) NBI 併用審査腹腔鏡による胃癌腹膜播種診断

胃癌腹膜播種は予後不良であるが、CT や PET 等による存在診断は容易でない。そこで審査腹腔鏡がしばしば施行されるが、炎症や癒着等の非腫瘍性病変と腹膜播種との鑑別に難渋することも多い。当科では、審査腹腔鏡の際に Narrow band imaging (NBI) 観察を用いた腹膜播種診断を行っている。

進行・再発胃癌に NBI 併用審査腹腔鏡を行い、腹膜播種を疑う腹腔内結節を採取し病理組織的に診断。白色光(WLI)および NBI 所見と病理組織診断結果を比較検討した。

対象病変はいずれも WBI で白色結節として認識され、NBI では結節内と周囲の血管像が強調して描出された。結節内血管像を、1)拡張 2)蛇行 3)不均一性 4)点状血管拡張(brown spot)の 4 項目

の有無で評価したところ、いずれも WBI に比べ NBI の正診率が良好であったが、単項目では全て 78%以下であった。1)-4)のいずれか陽性を腹膜播種(+)と診断すると、WBI で感度 50%、特異度 84.6%、正診率 64.5%であり、NBI では各 94.4%、69.2%、83.9%であった。WBI 観察で境界不明瞭な結節は全て腹膜播種(-)であり、これを陰性と診断すると、NBI で感度 94.4%、特異度 92.3%、正診率 93.5%と非常に良好であった。病理組織像との比較では、腫瘍細胞周囲の血管拡張像がみられ、NBI の拡張像、brown spot と一致していた。審査腹腔鏡の際、WBI で比較的境界明瞭な白色結節を同定し、NBI で結節内部に血管拡張、蛇行、不均一性または brown spot を認める場合は腹膜播種を強く疑う。

3) マイクロアレイ解析を用いた胃・小腸 GIST (消化管間質腫瘍) の生物学的相違の検討

GIST は発生部位により悪性度が異なり、胃 GIST に比べ小腸 GIST は予後不良であるが、生物学的相違や悪性度を規定する因子は明らかでない。本研究では、小腸 GIST の高悪性度に関与する遺伝子の探索を目的とし、胃および小腸 GIST における遺伝子発現プロファイルの比較を行うことにより両者の生物学的相違を検討した。

マイクロアレイにて胃 GIST、小腸 GIST、肝転移 GIST の遺伝子発現を比較した。クラスタリング解析にて、小腸 GIST は生物学的高悪性の肝転移 GIST に類似した遺伝子発現プロファイルを示し、胃 GIST と区別された。Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) では、小腸 GIST で細胞周期関連 gene set の発現が高く、高い細胞増殖活性が示唆された。免疫組織学的検討では、胃 GIST と比べ小腸 GIST で SLIT2 タンパク発現低下を認めた。GIST リスク分類において、同等の mitotic index を有していても胃より小腸 GIST でリスクが高い。このことは細胞増殖活性以外の要因も小腸 GIST の高悪性度に寄与することを示している。SLIT2 発現低下が、小腸 GIST の生物学的高悪性度へ寄与している可能性が示唆された。

4) 定量位相顕微鏡を用いた新規 CTC 選別手法の開発

血中循環腫瘍細胞 (Circulating Tumor Cells : CTC)は腫瘍組織から血中へ浸潤した細胞であり、固形癌患者の末梢血液中に微量に存在し転移に関わるとされる。しかし表面マーカーに依存した既存の CTC 検出方法ではその一部しか検出できない。一方で、末梢血液中の有核細胞は殆どが白血球であり、白血球を除去することで効率よく CTC を回収できると考えられる。本研究では、定量位相顕微鏡(Quantitative Phase Microscopy : QPM)を用いて、細胞を染色せず生きたままの状態の詳細に観察し、白血球と消化器癌を区別できるか検討した。健常人白血球 877 個、消化器癌 cell line 163 個を QPM で観察し、得られた画像(Quantitative Phase Image : QPI)から特徴量を抽出して画像認識システムへ学習させ、得られたアルゴリズムで白血球を cell line から選別したところ、AUC=0.90 が得られた。QPI に基づく画像認識システムは、細胞障害性のない、表面マーカーに依存しない新たな CTC 選別手法として期待される。

2. (肝胆膵外科)

現在、肝胆膵系腫瘍における脂質代謝に着目した研究を行っている。

過去の科研に基づく研究 (科学研究費 若手研究 B 「質量顕微鏡法を用いた肝細胞癌における脂質代謝異常の解明」 課題番号 22791271 研究代表者：森田剛文) において、肝細胞癌組織では LPCAT1 (Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1) という Lysophosphatidylcholine (LPC) に脂肪酸鎖を

付加することで Phosphatidylcholine (PC)を生成する酵素が高発現すること、LPCAT1 が細胞増殖能や遊走・浸潤能を高めることで肝細胞癌の悪性形質を高めること、を発見し、論文報告した(Morita Y. et al., J Hepatol 59(2): 292-299, 2013)。

更に、近年 Metabolic syndrome に随伴する NASH (non-alcoholic steatohepatitis)由来肝細胞癌 (NASH-HCC)の発生が多くなっていることに着目、NASH-HCC における脂質代謝の特性を調べた (科学研究費 基盤研究(C) 「肝脂肪肝を背景とする肝細胞癌の発癌および悪性形質獲得における遊離脂肪酸調節の関与」 課題番号 25462085 研究代表者：坂口孝宣)。 NASH-HCC は隣接非腫瘍組織と比べ、Palmitic acid (PA, C16:0)が少なく、Steolic acid (SA, C18:0)が多いこと、PA to SA 変換を行う ELOVL6 (elongase of very long fatty acid 6)が高発現していることを発見した。PA はミトコンドリアに運ばれて栄養素として活用されるものの、高濃度で存在すると小胞体ストレス(ER stress)を起こすことが知られている。NSH-HCC は、Metabolic syndrome 下の摂取された糖経路で過剰供給される PA を ELOVL6 で SA に変換することによって PA 誘導性 ER stress を回避して自己防御する機構を持っている、との仮説を立てた。肝細胞癌株を用い、ELOVL6 knockdown、PA や SA の培養液添加、などの条件を用いることで、上記仮説を立証し、現在投稿準備中である。

現在、脂肪酸を栄養素としてエンドサイトーシスによって取り込む際に必要な蛋白 caveolin の発現や役割にも興味を持ち、種々の研究を進めている。

また、消化器癌手術で得られた癌検体から癌細胞の球状塊 spheroid(Cancer tissue-originated spheroid: CTOS)を用いた研究も行っている。CTOS は癌組織本来の性質を保持したまま継続培養できる可能性のある system である。我々は、大腸癌組織由来 CTOS と大腸癌細胞株由来 spheroid を比較したところ、CTOS のみで spheroid 辺縁に Phosphatidylinositol (PI: C16:0 +アラキドン酸)が集積することを発見した。実際の大腸癌組織においても、非腫瘍部との境界に同種の PI が集積することを質量顕微鏡法にて確認し、癌の浸潤等にこの種の PI が何らかの役割を演じているのではないかと考え、研究をすすめている。

また、現在数種の CTOS を継代培養しているが、抗癌剤への抵抗性が異なることに着目し、5-FU 耐性 CTOS 株と 5-FU 感受性 CTOS 株の間での脂質種の相違、5-FU 感受性 CTOS 株の 5-FU 刺激前後での脂質種の相違を調べたところ、5-FU 耐性状態では炭素鎖二重結合のない脂肪酸 (飽和脂肪酸, ex palmitic acid, C16:0) が多く、逆に二重結合が一つ付加された脂肪酸 (不飽和脂肪酸, ex palmitoleic acid, C16:1) が少ない、ことを発見した。我々は、不飽和脂肪酸が細胞膜脂質に利用される場合は二重結合で屈曲する部分で緩みが生じるために細胞外の抗癌剤が内部に透過しやすい状況であり、抗癌剤に暴露されると二重結合のない直線的かつ強固な飽和脂肪酸を細胞膜脂質として利用することで細胞内への抗癌剤侵入を防ぐように防御しているのではないかと仮説を立てている。実際、C16:0 を C16:1 へと変換する SCD1 (stearoyl-CoA desaturase-1)は 5-FU 感受性株のほうが強く発現していることも確認している。現在、SCD1 knockdown 実験を行い、5-FU 耐性機構への SCD1 誘導性脂質変化の関与を証明しようと試みている。なお、この現象が 5-FU 特異的なのか、を他の抗癌剤を用いて調べている。SCD1 誘導性脂質変化が種々の抗癌剤感受性と関与しているとなれば、SCD1 が今後の癌治療の target となる可能性もあり、非常に興味深い。

3. (血管外科)

疾患の基礎的研究には、人の病態に酷似した動物モデルの存在が欠かせないが、慢性的にリンパの停滞から life span に及ぶ障害が持続する二次性リンパ浮腫には、これまで適切な動物モデルが存在しなかった。我々は長年の研究から、初期には炎症の活発な急性期浮腫、中長期には慢性的な炎症とリンパの停滞から皮膚、軟部組織の線維化と脂肪組織の増殖を引き起こす人リンパ浮腫に極めて高い類似性をもつ動物モデルの作製に成功した。本モデルをもちいて、急性期炎症とそれが慢性的に経過する中で key となる molecule を見つけ出し、病態メカニズムの解明を行った。その過程で、急性期には macrophage、慢性期には線維芽細胞、並びに筋線維芽細胞が分泌する TGF- β が線維化の進展に重要な役割を果たしていることを解明した。

4. (下部消化管外科)

①colitis-associated cancer (CAC) の発癌と Sirtuin との関連の解析

および②CAC に対する新たな発癌予防戦略の確立：潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患(IBD)の長期経過症例において、現疾患のコントロールに加えて CAC の発生率が高くなってきている。Sporadic cancer の発癌経路として、早期に APC、k-ras 遺伝子の変異により腺腫が発生し、その後の p53 変異によって癌に至るという adenoma-carcinoma sequence 説がよく知られているが、炎症粘膜を背景とする CAC の発癌経路は異なっており、p53 の変異が初期に発生することで dysplasia を生じ、その後の k-ras, APC 遺伝子変異により発癌に至ると考えられている。一方 p53 に変異のない CAC 症例も存在し、異なる発癌経路の存在が示唆されているものの、その詳細は不明である。CAC は長期罹患 IBD 患者の予後を左右する重要な合併症であり、予後改善のためにはさらに詳細な発癌機構を解明し、発癌予防のための新しい治療戦略の構築が求められている。近年 Sirtuin と低酸素、炎症、癌との関連が注目されている。その代表的なものとして、低酸素下での NAD⁺/NADH 比の低下による Sirt1 の不活性化と、HIF1 α のアセチル化亢進に伴う転写活性の増強を示したもの (Molecular Cell 2010) や、Sirt6/HIF1 α 複合体による Sirtuin の不活性化が発癌過程において重要な役割を担っていることが推測される。CAC では背景粘膜に強い炎症が既に存在し、低酸素や代謝ストレス状態にあるため、NAD⁺/NADH 比が低下し、Sirtuin が不活性化される。その結果 β catenin や HIF1 α 、NKkB の活性化を誘導し発癌に至る経路が推測される。しかし、これまでに CAC の発癌における Sirtuin の関与について詳細に解析された報告はなく CAC 発癌における各 Sirtuin の役割を明らかにし、発癌予防のための新しい治療戦略を確立することを目的とする。現在まで CAC 発癌マウスモデルを作成し、正常、dysplasia および癌部粘膜を採取。各部位における Sirtuin の発現レベルと上記下流蛋白のアセチル化レベルを *in vivo* で解析する。さらに、CAC 切除標本を用い、正常粘膜、dysplasia および癌部の各 Sirtuin の発現、下流蛋白の活性化を解析しているところである。

②大腸癌肝転移機構における脂肪酸代謝の役割の解明および②脂肪酸代謝経路を標的とした新たな肝転移制御戦略の確立：大腸癌肝転移の制御は死亡率低下のための最重要課題である。しかし未だ肝転移の分子生物学的機序は十分に解明されておらず、基礎的研究に基づいた転移メカニズムの解析と、新規治療標的の開発が必要である。大腸癌肝転移における脂肪酸酸化の重要性に着目し、肝転移動物モデルを用いた脂質代謝プロファイリング、および大腸癌肝転移切除検体を用いて

臨床検体における脂質代謝関連遺伝子、蛋白の発現比較を行うことで、大腸癌肝転移過程における脂質代謝の役割を明らかにする。さらに活性化 k-ras 遺伝子の脂質代謝への関与を明らかにすることで、k-ras 変異症例にも有効な新しい肝転移制御戦略を確立する。現在まで、低酸素という代謝ストレス下に置かれた環境で脂肪酸酸化によるエネルギー獲得が細胞の生存に必須ではないかと仮説を立てた。マウス胎児線維芽細胞を低酸素下（1%）で培養し、CPT1 阻害剤である Etomoxir を用いて脂肪酸酸化を阻害したところ、著明な細胞増殖抑制効果が確認された。今後引き続き大腸癌肝転移過程における脂質代謝の役割を明らかにする。さらに活性化 k-ras 遺伝子の脂質代謝への関与を明らかにすることで、k-ras 変異症例にも有効な新しい肝転移制御戦略を確立する予定である。

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. (肝胆膵外科)

業績としては、

Morita Y, Sakaguchi T, Ikegami T, Goto-Inoue N, Hayasaka T, Hang V.Y, Tanaka H, Harada T, Shibasaki Y, Suzuki A, Inaba K, Murakami M, Setou M, Konno H: Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 altered phospholipid composition and regulated hepatoma progression. J Hepatol 59(2): 292-299, 2013.

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. (肝胆膵外科)

癌に関して脂肪代謝や脂肪酸組成に着目し、かつ詳細な機構まで解析した報告は国際的にも限られている。また、質量顕微鏡を用いて、脂質種の位置情報まで解析できる研究はごく限られている。

上記 12 で述べたように、今後癌治療の新たな target となるような分子種同定も可能ではないかと考えている。

15 新聞，雑誌等による報道

海野直樹 「先進医療の現場 浜松医大病院 腹部大動脈瘤の緊急手術」 中日新聞、平成 27 年 3 月 2 日