

腹腔洗浄液に対するreal-time RT-PCRを用いた 膵癌根治切除後の腹膜播種再発予測

佐 藤 圭 (平成18年卒)

【背景と目的】

いくつかの癌腫においては腹腔洗浄細胞診(CY)陽性の術後腹膜転移再発予測における有用性が明らかとなっているが、膵癌におけるCYの意義は確立されていない。そこで、手術時に採取された腹腔洗浄液に対するreal time RT-PCRを行うことで、膵癌根治切除後の腹膜転移再発予測をすることを目的として研究を行った。

【方法】

膵癌に対しR0切除が施行された29例の腹腔洗浄液を前向きに採取し、腹腔洗浄液中のCEACAM5、KRT7、KRAS、MUC1の発現をreal time RT-PCRにより測定した。また、同一症例におけるCYの結果も収集し、これら29例の予後を追跡した。術後2年以内に腹膜転移再発を来した群7例と腹膜転移再発を来さなかった群22例の2群に分類し、両群間における腹腔洗浄細胞液におけるCEACAM5、KRT7、KRAS、MUC1の発現を比較した。

【結果】

MUC1のみが腹膜転移再発群において有意に高発現していた。また、CY陽性症例は腹膜転移陽性群のうちの1例のみであった。ROC曲線を用いて腹膜転移再発におけるMUC1発現のカットオフ値を算定し、このカットオフ値を元に解析対象とした29例をMUC1高発現群と低発現群の2群に再分類し、予後の比較を行った。累積発生関数を用いて比較したところ、MUC1高発現群において有意に腹膜転移再発率が高かった。また、MUC1高発現群は有意に無再発生存率と疾患特異的生存率が不良であった。

【考察】

CYは術後腹膜転移再発予測において、特異度に優れていたが感度が著しく低く、CY単独での有用性は十分ではなかった。一方、腹腔洗浄液中のMUC1高発現は、膵癌根治切除術後の腹膜転移再発のみならず無再発生存、疾患特異的生存の予測に有用な可能性が示唆された。

Predictive Ability of Preoperative PT-INR and Postoperative MCP1 for Post-hepatectomy Liver Failure

(術前PT-INR及び術後MCP1による肝切除後肝不全の予測)

有坂早香 (平成20年卒)

【背景・目的】 手術手技や周術期管理の進歩に伴って肝切除の手術成績は改善しつつあるものの、他の消化器外科手術に比較して術後合併症発生率は依然として高く、肝不全は肝切除後の3-6.3%に起こると報告されている。肝切除後肝不全 (Posthepatectomy liver failure; PHLF) に対する有効な治療法は未だ確立されておらず、発症するとしばしば致命的になる。そのため肝切除後肝不全を術前に予想し手術を回避する、もしくは術後早期に発症を予見し、早期に治療を開始することで肝切除の安全性を改善できる可能性がある。本研究は術前および術後早期の炎症反応および凝固因子の変化を計測し、肝切除後肝不全発生の危険因子を抽出し、肝不全の予測能を高めることを目的とした。

【対象と方法】 肝葉切除以上の肝切除術を受けた68人の患者において、手術当日および術後1, 3, および5日目の炎症マーカーおよび凝固因子の変動を前向きに測定した。肝切除後肝不全の診断はInternational Study Group of Liver Surgery (ISGLS) の定義に基づいて術後5日目に行なった。Grade B及びCの肝切除後肝不全と診断された患者を肝不全 (LF) 群として分類し、肝不全の治療を必要としない患者を非肝不全 (non-LF) 群として分類した。

【結果】 肝切除後肝不全と診断された患者は10人 (13.2%) であり、Grade Aが1人、Grade Bが5人 (7.4%)、Grade Cが4人 (5.9%) だった。肝不全群 (LF群; n = 9) と非肝不全群 (非LF群; n=59) に分けて検討すると、患者背景に差は認められなかった。非LF群よりもLF群の方が合併症率及び死亡率が高く、術後在院日数も延長していた。非LF群よりもLF群の方が大量の赤血球輸血を要し、赤血球輸血量は術後のIL-6, MCP-1, および術後1日目のIL-10などの炎症性サイトカインの値と有意に相関していた。

術前の炎症マーカーは2群間で有意差は認められなかったが、術後1日目のMCP-1, IL-6, およびIL-10の値は、肝不全群で有意に高値だった。凝固線溶因子に関して、術前の血小板数とADAMTS13活性は肝不全群で有意に低く、PT-INRは肝不全群で有意に延長していた。

ROC分析では、rICGKのAUC=0.880、術後1日目の総ビリルビンのAUC=0.990が高値だった。しかし、術前のrICGK値による肝切除後肝不全予測の感度は88.9%、特異度86.4%であり、術後1日目の総ビリルビンの感度88.9%、特異度94.9%だった。

相互に相関したマーカーの組み合わせを除外し、互いに相関していない2変数に関して2変量ロジスティック回帰分析を行なった。Youden indexが最も高値だったのは、術前のPT-INRと術後1日目のMCP-1値の組み合わせだった。これら2変数を用いたロジスティック回帰モデル ((術前PT-INR値) + (POD1の0.00079×MCP-1値) = 1.37) は、Grade B及びCの肝切除後肝不全を100%の感度と89.8%の特異性で予測可能だった。

【考察】 従来の予測式で安全と思われた患者でもPHLFを発症し、在院死した症例が認められるのに対して、本研究の予測式で安全と考えられる53人の患者はPHLFや在院死を認めなかった。術後1日目のMCP-1の値は赤血球輸血量と有意に相関しており、手術侵襲を反映した予測式で、肝切除後肝不全のリスクをより正確に予想することができると考えられる。

肝切除後の高サイトカイン血症が術後感染症や臓器障害の予測因子となることが報告されている。一方、IL-6が欠損すると肝再生が阻害される事や、IL-10が肝再生を負に調節することが報告されており、炎症性サイトカインは適切な範囲に制御する必要があると考えられる。

炎症と凝固のクロストークにより凝固が亢進し、血栓が形成されることが知られており、血栓の形成には肝星細胞から産生されるADAMTS13の低下も関与している。本研究では術前からLF群の血小板数の減少とADAMTS13活性の低下及びPT-INR延長に代表されるような凝固亢進が観察された。術前のADAMTS13活性の低下に起因した無症候の凝固亢進状態が肝不全の一因になっており、肝切除後には手術侵襲が加わることで炎症性サイトカインが上昇して高サイトカイン血症をきたし、さらに凝固が亢進することで凝固の制御ができなくなり肝障害や多臓器不全を引き起こすと考えられる。

【結語】 術前の凝固因子と術後早期の炎症性サイトカインの組み合わせが、肝切除後肝不全の予測に役立つ可能性が示唆された。

Low incidence of high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia lesions in a *Crmp4* gene-deficient mouse model of pancreatic cancer

(*Crmp4* 遺伝子欠損膵癌モデルマウスにおいて高度異型膵上皮内腫瘍性病変の発生率は低下する)

矢 澤 慶 一 (平成20年卒)

【背景】

膵上皮内腫瘍性病変 (Pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN) は膵癌の前癌病変とされている。しかしPanIN進行の分子メカニズムに関しては、明らかにされていない。これまでに切除標本の膵癌組織中に発現するcollapsin response mediator protein 4 (CRMP4) が静脈浸潤、肝転移と予後増悪に深く関与していることが報告されている (Hiroshima et al, 2013)。CRMPsは神経軸索ガイダンス分子であるsemaphorin-3Aの下流分子であり。CRMPsはリン酸化修飾を受けることで細胞骨格を制御するすることが知られている。さらにCRMP4はCD3陽性細胞と共局在しており、浸潤性Tリンパ球に発現していることも明らかにされている (Sato et al, 2016)。しかし、CRMP4とPanINの関係は未だ解明されていない。

【目的】

膵癌モデルマウスを用いて、PanINの発生、進行におけるCRMP4の存在意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】

LSL-KRAS^{G12D}; Pdx1-Cre (以下KC-*Crmp4* 野生型WT) マウスと *LSL-KRAS^{G12D}; Pdx1-Cre; Crmp4^{-/-}* (以下KC-*Crmp4* ノックアウトKO) マウスにcaerulein (50 μ g/kg) を腹腔内投与して、急性膵炎を発症させ、PanIN病変を誘導した。PanIN病変のgrade評価、CRMP4の免疫組織化学 (IHC) 的検討を行った。またPanIN間質領域におけるCRMP4の局在をTリンパ球マーカーであるCD3、活性型膵星細胞マーカーである α SMAを用いて行い、共焦点レーザー顕微鏡を用いて共局在の評価を行った。さらにCRMP4の発現強度とPanIN gradeの関係を検討した。

【結果】

KC-*Crmp4* KO (n=11) と比較してKC-*Crmp4* WT (n=19) では、high-grade PanIN病変 (PanIN-2および-3) がより頻繁に観察された (χ^2 検定; $P=0.044$)。CRMP4野生型マウスの正常膵では、導管および腺房細胞の一部でCRMP4の弱い発現が検出された。CRMP4の発現は、PanIN病変の上皮細胞およびPanIN病変を囲む間質でも検出された。定量的共局在解析を行ったところ、CRMP4と α SMAまたはCRMP4とCD3の共局在の割合は、それぞれ $39.0 \pm 1.95\%$ 、 $13.7 \pm 0.98\%$ であった (n=3, $P=0.003$)。PanIN-2病変の免疫蛍光二重染色では、PanIN病変を取り巻く間質領域の細胞に、CRMP4および α SMAが共局在していた。間質領域のCRMP4の発現強度とPanIN gradeの相関を調べたところ、CRMP4陰性群よりもCRMP4陽性群の方がhigh-grade PanINがより頻繁に観察された ($P=0.023$)。

【結語】

CRMP4は炎症の促進や細胞骨格の再構築を促すことでPanINの進行に関与している可能性が示唆された。CRMP4の関与するシグナルを阻害することがPanINの発生と膵癌を予防する治療戦略となる可能性がある。

Impact of intramuscular adipose tissue content on short-term and long-term outcomes of hepatectomy for colorectal liver metastasis : a retrospective analysis

(大腸癌肝転移患者におけるIntramuscular adipose tissue content (IMAC) の臨床的意義)

堀 井 伸 利 (平成21年卒)

【背景・目的】

近年骨格筋減少、サルコペニアは多くの悪性腫瘍において術後短期成績、術後長期成績の予後規定因子であるとの報告が散見され、その多くの報告においては、骨格筋面積など筋肉量に注目した評価方法が用いられている。しかし近年、骨格筋の質を評価するため筋肉内の脂肪化を表すIntramuscular adipose tissue content (IMAC) というパラメーターが提唱されており (Hamaguchi et al., 2014)、いくつかの悪性疾患においてはIMACの値が高いことが短期予後、長期予後と関連している可能性が報告されている (Hamaguchi et al., 2015)。しかしながら、大腸癌肝転移患者においてIMACの臨床的意義は十分な検討はなされていない。

【対象及び方法】

2008年3月～2016年12月までに当院で大腸癌肝転移に対し初回肝切除を行った患者で術前臍レベルでのPlain CT 画像がある160例のうち二段階肝切除施行例とLiver first approachを除外した115例を対象とし、IMACと予後との関連を検討した。

IMACの他には、日常臨床で用いられる、患者関連因子、腫瘍関連因子、周術期関連因子を検討した。

IMACのカットオフ値は男性-0.335：女性-0.258とし、それ以上のIMACを有する患者群をHigh IMAC群 (H群) (N=64)、それ以外の患者群をNormal IMAC群 (N群) (N=51) とし両群間での術後短期及び長期成績の比較を行った。

【結果】

H群では、有意にClavien-dindo分類grade3以上の術後合併症発生率が高く (H群 17.1% vs N群 1.9% : P=0.011)、5年無再発生存率、全生存率ともに有意に悪かった (5年無再発生存率：H群 19% vs N群 38% P=0.045) (術後5年全生存率：H群 68% vs N群 21% P<0.001)。PNI、mGPS、腫瘍マーカーはH群とN群で有意差はなかった。BMIはH群で高い傾向にあるが短期、長期予後との相関はなく、再発形式に関して両群間で有意な差はなかった。多変量解析で、High IMACは合併症発生、全生存率の独立した予後規定因子であった。

【結語】

IMACは転移性肝癌に対する肝切除後の合併症発生、全生存率の予測因子となりうる可能性が示唆された。

Novel Breast Cancer Brain Metastasis Patient-Derived Orthotopic Xenograft Model for Preclinical Studies

ヒト患者由来移植片を用いた前臨床動物モデルとしての新規乳癌脳転移モデルの確立と癌微小環境の検討

押 正 徳 (平成22年卒)

【背景・目的】

日本では年間1万人以上の女性が乳癌で死亡しており、その主な原因は脳転移である。脳転移腫瘍に対する新薬の開発は進められているものの依然として臨床応用されている薬剤はない。その原因の一つとして、乳癌脳転移を正しく模倣する前臨床モデルの欠如が挙げられる。近年、有用な前臨床モデルとして患者自身の腫瘍を免疫不全マウスに移植し生成するPatient-derived xenograft (PDX) 腫瘍が注目されている。しかし脳転移PDXモデルは手技の困難さなどから十分に確立されていない。そこで本論文では、ヒトの乳癌脳転移腫瘍をより良く模倣する新規乳癌脳転移同所性PDXマウスモデルの確立を目指した。

【方法】

脳転移乳癌患者から摘出された転移腫瘍を1mm³に切離し様々な方法を使用して免疫不全マウスの右脳尾状被殻、または乳房に異種移植した。薬剤効果実験にはエポチロンBを使用した（エポチロンBは動物実験で脳転移腫瘍に対し薬効が認められたものの実際の臨床試験では乳癌脳転移腫瘍に効果は認められなかった）。

【結果】

脳転移同所性移植手技として新規開発したピペット法は術後死亡率、腫瘍生着部位、生着率、成長速度、いずれにおいても他の移植方法（セッシ法、注射針法）と比較し良好であった。乳癌脳転移腫瘍を用いた異所性（乳房）と同所性（脳内）PDX腫瘍における生着率の比較では、異所性移植では初代PDX腫瘍の生着率は80%以下であるのに対し、同所性は100%であった。同所性・異所性PDX、元ヒト乳癌脳転移腫瘍のmRNA発現を用いてSignaling pathwayにおける類似性を評価したところ異所性PDXと比較し同所性PDXは元ヒト腫瘍により近いことが示された。薬剤効果実験では異所性移植PDX腫瘍では薬剤使用群は有意に腫瘍成長が抑制されたのに対し、同所性PDX腫瘍では臨床試験の結果と同様に薬剤効果は認められなかった。

【結語】

よりヒト脳転移腫瘍を模倣する新規乳癌脳転移同所性PDXモデルを確立した。本モデルを前臨床で使用することで、患者にとって治療効果のない薬剤の臨床試験を防止することが期待される。

Significance of HMGA2 expression as independent poor prognostic marker in perihilar and distal cholangiocarcinoma resected with curative intent

(肝門部周囲胆管癌, 遠位胆管癌におけるHMGA2発現の予後予測因子としての意義)

高橋 智 昭 (平成22年卒)

【序論】 肝外胆管癌は予後不良な悪性腫瘍の一つであり、その主占拠部位により肝門部周囲胆管癌、遠位胆管癌に分類される。外科的切除が長期生存を期待できる唯一の治療法であるが、再発率は高く、治癒切除が得られた症例であっても5年生存率は肝門部周囲胆管癌が25-40%、遠位胆管癌は27-44%と予後不良である。上皮間葉転換 (Epithelial mesenchymal transition: EMT) は上皮系細胞から間葉系細胞への形態変化を示す過程であり胎生期の臓器発生において重要な役割を果たすが悪性腫瘍においてはその浸潤能力、転移能力の獲得に進展に関与する。High-mobility group AT-hook 2 (HMGA2) は、様々な悪性腫瘍においてEMTを介して増殖・分化に関わり、予後不良因子として報告されている。本研究では肝外胆管癌に分類される肝門部周囲胆管癌、遠位胆管癌におけるHMGA2蛋白発現と臨床因子との関連を比較検討した。

【対象と方法】 教室で2009年1月から2016年12月までに術前治療を施行せずに根治切除を企図して外科切除を行い、組織型が腺癌であった、肝門部周囲胆管癌41例と遠位胆管癌39例を対象とした。対象症例の切除標本ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて免疫組織化学染色でHMGA2蛋白の発現を評価した。HMGA2の発現と臨床病理学的因子や予後との関連を統計学的に解析、検討した。

【結果】 HMGA2蛋白は一部の症例で腫瘍細胞の核濃染として発現を認めた。その発現量を1視野内における発現割合に応じて4段階に群分けを行い、発現割合の多い2群をHMGA2陽性、少ない2群をHMGA2陰性とし、2群に群分けを行った。HMGA2発現陽性率は、肝門部周囲胆管癌、遠位胆管癌それぞれで51%と41%であった。HMGA2陽性群、陰性群の臨床病理学的因子を比較すると、肝門部周囲胆管癌ではHMGA2陽性群で血管侵襲 (P=0.020)、神経侵襲 (P=0.048) が有意に多く、遠位胆管癌では低分化腺癌がHMGA2陽性群で有意に高率であった (P=0.013)。生存分析では、HMGA2陽性群は陰性群と比較し、全生存期間で肝門部周囲胆管癌 (P=0.02)、遠位胆管癌 (P=0.0008) いずれのサブタイプにおいても有意に予後不良であった。Cox回帰比例ハザード分析では、肝門部周囲胆管癌でHMGA2陽性 (P=0.015) とリンパ節転移陽性 (P=0.006)、低分化腺癌 (P=0.001)、リンパ管浸潤 (P=0.006)、血管浸潤 (P=0.004) が単変量解析で有意な予後不良因子であり、多変量解析では、HMGA2陽性 (P=0.003) と低分化腺癌 (P<0.001) が独立した予後規定因子であった。遠位胆管癌ではHMGA2陽性 (P=0.003) とリンパ節転移陽性 (P=<0.001)、低分化腺癌 (P=0.024) が単変量解析で有意な予後不良因子であり、多変量解析ではHMGA2陽性 (P=0.012) とリンパ節転移陽性 (P=0.017) が独立した予後規定因子であった。

【考察】 本研究の結果から、肝門部周囲胆管癌、遠位胆管癌にはHMGA2を強く発現しているサブタイプが存在し、これらの症例は発現のない症例と比較し有意に予後不良であることが明らかになった。HMGA2の発現は他の悪性腫瘍においてリンパ節転移や遠隔転移、血管侵襲、リンパ管侵襲、神経侵襲、腫瘍の悪性度と相関が見られることが報告されており、本研究でも肝門部周囲胆管癌で血管侵襲と神経侵襲、遠位胆管癌において腫瘍の悪性度と相関が認められ、HMGA2の発現が腫瘍の悪性度を反映する因子であることが示唆された。HMGA2はEMTに様々なパスウェイを介して重要な役割を果たしており、その関連パスウェイとしてTGF β パスウェイやWnt/ β カテニンパスウェイなどが関与していることが報告されている。またmicro RNAであるlet7ファミリーがHMGA2の発現を制御することも報告されている。HMGA2発現は予後予測因子に有用なバイオマーカーであり、術後の治療方針の決定に有用である可能性が示唆された。また、HMGA2さらにはHMGA2のLIN28、let-7による調節機構は新規治療薬開発のターゲットとして有用である可能性がある。

膵癌に対する術前化学放射線療法は、 癌微小環境下でのM2 type マクロファージの浸潤量を 男性と比較し女性で多く低下させる

松 木 裕 輝 (平成23年卒)

【本論文の概要と背景】

膵癌は難治性癌の代表疾患であり、現代においてもなお予後不良な疾患である。術前化学放射線療法（NACRT）が癌免疫賦活能を有していることが報告されるようになり注目を集めている。しかし、その詳細なメカニズムは未だ不明な点が多い。膵癌において男性が予後不良因子であることが報告されており、治療に対する免疫応答に性差があることが最近の研究で分かってきている。以上から、NACRTが有する癌免疫賦活能に性差があると仮説した。

【対象と方法】

2006年から2014年までの間に切除境界膵癌（BR膵癌）を診断された症例は91例認めた。そのうち、58例に外科的切除が行われ、研究対象（BR群）とした。また、NACRTを施行せずupfrontに外科切除を行った切除可能膵癌（R膵癌）31例も比較群として、研究対象（R群）とした。それぞれの群で性別ごとに臨床病理学的因子を用いて、予後因子の検討を行った。また、微小環境下での免疫応答を免疫染色を用いて評価した。

【結果】

1) 予後因子の検討

R群においては、DFSおよびOSに性差を認めなかった ($p=0.995$)。一方、BR群では多変量解析でDFS、OS共に女性で有意に良好であった ($p=0.040$)。また、多変量解析でも性別は独立した予後規定因子として選択された (DFS: $p=0.044$, OS: $p=0.044$)。

2) 性別と免疫応答の関連性の検討

予後に性差を認めなかったR群においては、CD204+TAMsの浸潤量および癌局所でのInterferon regulatory factor 5 (IRF-5) 発現細胞に差は認めなかった ($p=0.514$, $p=0.567$)。一方、予後に性差が生じたBR群においては、男性と比較し女性で有意にCD204+TAMsの浸潤量が少なかった ($p=0.009$)。また、女性で有意に癌局所のIRF-5発現細胞が多かった ($p<0.001$)。さらに、CD204+TAMsの浸潤量と癌局所でのIRF-5発現細胞数は負の相関を示した ($r=-0.385$, $p=0.003$)。

【結語】

膵癌において、NACRT施行症例では予後に性差が生じた。NACRT後のIRF-5発現に関連したCD204+TAMsの浸潤量減少が予後改善に寄与していると考えられた。

経口recombinant methioninaseは膵癌同所移植マウスの TRAILレセプター2の発現を増加させ、 tigatuzumabとの併用で腫瘍を縮小させる

山 本 淳 (平成23年卒)

【背景・目的】

膵癌は最も予後不良な悪性腫瘍の一つである。進行膵癌に対しては化学療法が治療の中心となるが、その治療効果や選択肢は限定的であり、新たな治療法の開発が必要である。ヒト腫瘍細胞はその増殖にメチオニンを要し、正常細胞に比べてメチオニン依存性が高い (Hoffman and Erbe, 1976)。近年、遺伝子発現解析により、メチオニン制限が様々な癌におけるTNF関連アポトーシス誘導リガンドレセプター2 (TRAIL-R2) の発現を増加させることが報告されているが (Kokkinakis et al., 2004; Strelakova et al., 2015)、膵癌における報告はない。本研究ではメチオニン制限がTRAIL-R2の発現、および抗TRAIL-R2抗体であるtigatuzumabの抗腫瘍効果に与える影響について解明することを目的とした。

【方法】

ヒト膵癌細胞株のMIA PaCa-2とBxPC-3をコントロールの培地とメチオニンフリーの培地でそれぞれ培養し、メチオニン制限がtigatuzumabのアポトーシス誘導効果に与える影響について *in vitro* で検証した。また、MIA PaCa-2, BxPC-3およびヒト正常線維芽細胞であるHs27を用いてメチオニン制限がTRAIL-R2の発現に与える影響を *in vitro* で検証した。またRFP発現MIA PaCa-2を用いて同所移植膵癌マウスモデルを作成し、メチオニン分解酵素であるrMETaseを用いて、メチオニン制限が腫瘍におけるTRAIL-R2の発現およびtigatuzumabの効果に与える影響を *in vitro* で検証した。

【結果】

メチオニン制限は *in vitro* で膵癌細胞におけるtigatuzumabの効果を増強し、カスパーゼ活性やアポトーシス誘導効果を増加させた。メチオニン制限は膵癌細胞におけるTRAIL-R2の発現を増加させた一方で、正常線維芽細胞におけるTRAIL-R2の発現には影響を与えなかった。またTRAIL-R2の発現を抑制するMAGED2タンパクが、メチオニン制限により膵癌細胞で減少した一方、正常線維芽細胞では変化が見られなかった。膵癌細胞におけるMAGED2 mRNAの発現量は、メチオニン制限による変化は見られなかった。メチオニン制限同所移植膵癌マウスモデルでは、rMETaseによるメチオニン制限は腫瘍のTRAIL-R2の発現を増加させ、tigatuzumabによるアポトーシスを増強した。またrMETaseとtigatuzumabの併用療法群のみで腫瘍の縮小を認めた。

【考察】

今回の結果から、メチオニン制限は膵癌細胞特異的にTRAIL-R2の発現を増加させることで、tigatuzumabのアポトーシス誘導効果を増強することが示唆された。TRAIL-R2発現の増加は、メチオニン制限がMAGED2 mRNAの翻訳過程に影響を与え、MAGED2タンパクの発現量が減少することで引き起こされる可能性が示唆された。

【結語】

メチオニン制限は膵癌においてTRAIL-R2の発現を増加することで、抗TRAIL-R2療法の効果を増強した。

論文奨励賞

※IFは2020年12月時点

2020年にpublishされた論文のトータルIF上位3名

金賞 押 正徳先生 (H22) トータルIF 89.110

銀賞 佐原康太先生 (H24) トータルIF 56.693

銅賞 渡邊 純先生 (H13) トータルIF 17.049

若獅子賞 (若手 (大学院入学前) で年間の論文トータルIFが最も高い者)

大矢浩貴先生 (H26) トータルIF 4.216



論文奨励賞を受賞して

押 正徳 (平成22年卒)

この度は論文奨励賞という荣誉ある賞を頂戴し、大変光栄に存じます。遠藤教授はじめ、同門会の先生方のお力添えにより、私は2017年12月からの3年間、米国ニューヨーク州にあるRoswell Park Comprehensive Cancer Centerに留学をさせて頂きました。留学先では乳腺外科教授、高部和明先生の熱い御指導の下、動物・細胞実験からIn silico translational research、クリニカルトライアルに至るまで、幅広い研究に携わらせて頂きました。様々な職種、国籍、研究分野の方々と共に研究を進めることで視野を広げることができ、得るもの多い充実した研究生活を送ることが出来ました。そして最終的に研究成果を論文として形にすることができました。このような機会を頂きましたこと、心より御礼申し上げます。留学で得た知識を医局に少しでも還元できるよう、研鑽を積んで参りたいと存じます。今後とも御指導・御鞭撻の程、何卒よろしく御願申し上げます。



論文奨励賞を受賞して

佐原康太 (平成24年卒)

この度は論文奨励賞を頂戴し、誠にありがとうございます。このような成果を挙げることができたのも、ひとえに海外留学の機会を与えて下さった遠藤教授を始め、医局員の先生方のお力添えによると感じております。個人的にここ1年で最も嬉しかったのは、JAMA Surgeryという一流外科系雑誌に、1本ですがAcceptされたことでした。今後も基礎研究とあわせて研究活動を継続し、少しでも貢献できるように研鑽を積んで参りたいと思います。また現在は大学院生として研究に従事する時間を頂いておりますが、これも臨床に従事して下さっている医局の諸先輩方にお支え頂いており、心より感謝申し上げます。最後になりますが、同門の先生方からのこれまでの御指導・御支援に心より感謝し、引き続きの御指導・御鞭撻をお願い申し上げます。



論文奨励賞を受賞して

渡邊 純 (平成13年卒)

この度は論文奨励賞銅賞をいただき、誠にありがとうございます。英文論文を執筆するにはかなりの労力と時間がかかります。

まして忙しい日常臨床を行いながら論文を執筆することは、かなりハードルが高いと考えられます。

しかし、諸先輩方が築きあげてこられたこれまでの治療成績を示すこと、日常臨床で生じたsomething newを公表し他の外科医の先生方に還元すること、日常臨床で生じたclinical questionに対する答えを公表することによって、自分が直接診察する患者さん以外の、多くの患者さんが恩恵を受けられる可能性を秘めていると思います。

そう考えることによって論文執筆、公表に対してmotivationを保つことができます。よって、ガイドラインなどに引用される論文を執筆することが今後の目標です。

また、英文論文執筆のhow toを後輩たちに伝えていくことにも重点を置いていきたいと思えます。

これまでの同門会の先生方からの御指導・御支援に心より感謝いたします。今後とも何卒よろしく御願いたします。



論文奨励賞を受賞して

大矢浩貴 (平成26年卒)

この度は論文奨励賞 若獅子賞を頂戴し大変光栄に存じます。主として御指導頂きました渡邊純先生、遠藤主任教授をはじめ同門の先生方のお力添えにより本年は4編の英文論文を執筆することができました。私は入局して4年になりますが普段の臨床業務に追われ、昨年まで1編の論文も形に残せたことがありませんでした。右も左もわからない状態からのスタートではありましたが、周囲からの御指導をうけながら論文として形に残すことができたこの1年は非常に大きな経験となりました。今回執筆させて頂いた4編の論文はいずれも大腸グループの研究テーマを頂いたものを、グループの勉強会で諸先生方からのご意見を頂戴しながら執筆を進めました。いずれも一人では完成することができなかつたと思います。この場をお借りし御礼申し上げます。この若獅子賞という賞は若手の医局員が対象となる賞であり、医局全体ではまだまだより多くの論文を執筆されている先生方が多くいらっしゃいます。現状に満足せず、今後とも継続して論文執筆に取り組んでいくことが重要と考えています。この賞を頂戴したことを励みに、今後とも研鑽を積んで参りたいと思えますので、引き続き御指導・御鞭撻のほどよろしく御願いたします。

ライブ部門高視聴率賞 (第120回日本外科学会定期学術集会)

渡邊 純 (平成13年卒)

[SY-10] シンポジウム (10)

直腸癌根治術－最新の標準術式を求めて－【Video】

2020年8月14日 (金) 15:10-17:10 第3会場

司 会：山本聖一郎 (東海大学医学部付属病院消化器外科)

司 会：長谷川 傑 (福岡大学消化器外科)

特別発言：杉原 健一 (東京医科歯科大学)

ディスカッサント：塩見 明生 (静岡県立静岡がんセンター大腸外科)

ディスカッサント：渡邊 純 (横浜市立大学附属市民総合医療センター
消化器病センター外科)



2020年日本消化器外科学会学会賞

(JSGS Young Investigator of the Year 2020 (若手医師部門))

※これまでの業績に対する受賞のため発表のタイトルなく、またCOVID19蔓延により授賞式もとりやめとなっております。

村上 崇 (平成18年卒)

帝京大学ちば総合医療センター 外科 助教
横浜市立大学 消化器・腫瘍外科学 客員研究員

若手奨励賞 (第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE))

三宅謙太郎 (平成19年卒)

切除不能胆道癌に対する長期化学療法後 Conversion surgery

三宅謙太郎¹⁾, 松山隆生¹⁾, 遠藤 格¹⁾

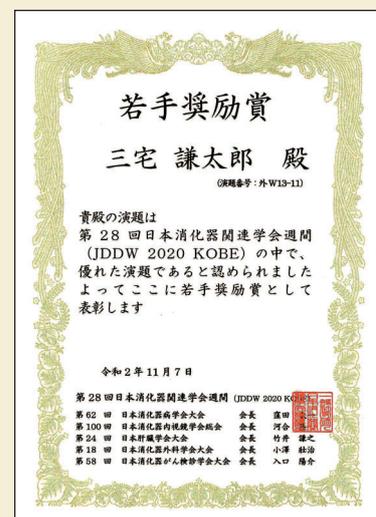
1) 横浜市立大学 消化器・腫瘍外科

【目的】胆道癌は早期発見が困難であり、初診時あるいは切除を企図した開腹時に切除不能と診断されることが少なくない。切除不能胆道癌の治療は化学療法が中心だが、Down-stagingを企図した長期化学療法が奏功しConversion surgeryが可能となる症例が存在する。今回教室における切除不能胆道癌に対するConversion surgery (CS) の治療成績を検討し、安全性および有用性について報告する。

【方法】広範囲胆管浸潤、再建不能な動脈浸潤、下大静脈もしくは肝静脈根部浸潤、遠隔転移、残肝予備能不足のいずれかを満たす症例を切除不能胆道癌と定義した。切除不能胆道癌に対して2007年7月から2020年3月までに化学療法あるいは放射線療法を導入した症例を対象とした。CSの適応は、治療後にRESIST基準でSDあるいはPRとなり、耐術能を有する症例とした。CS施行例の治療成績を検討し、CS非施行例との長期成績を比較した。

【結果】切除不能胆道癌111例中22例 (20%) にCSを施行した。CS施行例の平均年齢は62.7歳、男性10例、女性12例、局在は肝内胆道癌7例、肝門部領域胆道癌10例、遠位胆道癌2例、胆嚢癌2例、乳頭部癌1例、主な切除不能因子は動脈浸潤2例、静脈浸潤5例、遠隔転移15例 (肝転移6例、腹膜播種4例、傍大動脈リンパ節転移5例) であった。化学療法レジメンはGC15例、GS6例、GEM1例で、投与期間は平均29週、RECISTによる効果判定はPR7例、SD15例であった。施行術式は肝三区域・尾状葉切除5例、片葉・尾状葉切除9例、膵頭十二指腸切除3例、縮小切除5例でR0切除率は86.3% (19/22例) であった。平均手術時間814分、出血量1904ml、Clavien-Dindo分類Grade IIIa以上の重症合併症は12例 (54.5%) に生じた。手術関連死はなく、術後平均在院日数は32日であった。治療開始日からの5年生存率は、CS施行例で64%、CS非施行例で6.4%とCS施行群で有意に良好であった (p<0.001)。

【結語】CSは高いR0切除率により長期生存を得られる可能性があり、初診時切除不能であっても治療奏功例では積極的にCSを考慮すべきである。



近赤外光観察によるリアルタイムナビゲーション画像を駆使した 腹腔鏡下下部消化管手術

諏訪雄亮¹⁾, 渡邊 純¹⁾, 後藤晃紀¹⁾, 渡辺卓央¹⁾, 鈴木紳祐²⁾, 中川和也³⁾,
諏訪宏和⁴⁾, 石部敦士²⁾, 武田和永¹⁾, 大田貢由⁵⁾, 國崎主税¹⁾, 遠藤 格²⁾

- 1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター
- 2) 横浜市立大学 消化器・腫瘍外科
- 3) 国立病院機構横浜医療センター 外科
- 4) 横須賀共済病院 外科
- 5) 横浜市立みなと赤十字病院 外科

【背景】大腸癌手術における近赤外光観察は術中リアルタイムにリンパ流、血流の可視化が可能で郭清精度の向上、リンパ節郭清の縮小、合併症低減に寄与できる可能性がある。

【目的】近赤外光によるリアルタイムナビゲーション画像を駆使した腹腔鏡下下部消化管手術の有用性を明らかにする。

【方法】リンパ流の可視化はリンパ流の複雑な 1) 脾彎曲部癌のリンパ流 2) 下部直腸癌の側方リンパ節郭清に応用可能である。1) 局注針を用いてICG 2.5mg/1.0mlを病変近傍の漿膜下に局注する。腹腔鏡の近赤外光観察を用いるとリンパ流が観察されるため、そのリンパ流を含めた確実な郭清が可能となる (2) 腫瘍下縁4箇所(2箇所)の粘膜下層にICG 0.5mg局注する。TME 施行後側方リンパ節が蛍光認識可能となる。特に263Dリンパ節は下膀胱血管、内陰部動脈沿いに存在し郭清範囲を迷う部分もあるが、蛍光下では郭清すべき最深部まで過不足ない郭清が可能となる。血流可視化はICGを12.5mgをIVし近赤外光で観察すると吻合腸管の血流観察が可能である。辺縁動脈の描出が良好な部位で吻合することで吻合部の血流不良を防げる。

【結果】1) 2013年からcN0と診断した脾彎曲部癌70例に施行し20例にリンパ節転移を認めた。全ての転移リンパ節は蛍光でリンパ流を同定された範囲内に認めた。2) ICG蛍光法併用側方リンパ節郭清を148例に施行し31例に転移を認めた。3例は近赤外光観察画像のみからリンパ節を認識できたため転移リンパ節を郭清できた症例であった。3) 2014年から腹腔鏡下低位前方切除術を施行した550例中ICGによる吻合部血流評価施行の有無について2群に分けプロペンシティブスコアマッチングをした。各211例が選択され、Grade2以上の縫合不全は施行群に低かった(施行群/非施行群10 (4.7%) /22 (10.4%), p=0.042)。施行群の12例 (5.7%) で血流評価後に腸管切離線を変更した。

【結語】近赤外光観察による術中リアルタイムナビゲーションは郭清精度の向上や合併症の軽減に寄与できる可能性がある。



The Best Presenter Award in International Session (第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2020 KOBE))

諏訪雄亮 (平成19年卒)

TaTME and Robotic surgery for lower rectal cancer

Yusuke Suwa¹, Jun Watanabe¹, Itaru Endo²

- 1) Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center.
2) Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University.

Backgrounds : Although the study comparing TaTME and Robotic surgery for rectal cancer was limited, both procedures have been increased recently.

Methods : We started 2 team TaTME in 2017, and Robotic TME (R-TME) in 2015. We performed TaTME on 81, R-TME on 20 patients for lower rectal cancer, and retrospectively compared outcomes.

Outcomes : Patients backgrounds in TaTME and R-TME were 62 / 63 yr-old, and BMI was 23.8 / 22.9. Distance between tumor and anal verge was 50 / 50mm (p=0.064). Duration of operation was 249 / 318min (p<0.01), amount of bleeding 75 / 13ml (p=0.004). Hartmann procedure was performed on 5 / 1.

The number of postoperative complication were 23 / 7 (28.4 / 35.0%, p=0.563), and anastomosis leakage was 4 / 4 (5.3 / 21.1%, p=0.0274).

Depth of tumor \geq T3 was 23 / 8 (28.14 / 40.0%), DM was 16 / 20mm (p=0.330), and RM < lmm was 1 / 0 (1.2 / 0.0%, p=0.618).

Conclusions : Although TaTME needs more surgeons than R-TME, the duration of operation was shorter and the rate of leakage was lower. The oncological outcomes were similar. The choice of the procedure depends on the situation of the facility.

Index Term 1 : TaTME

Index Term 2 : Robotics Surgery

第28回 日本消化器関連学会週間 ▶ ENGLISH

JDDW 2020 KOBE

会期: 2020年11月5日~8日
会場: 神戸コンベンションセンター

The Best Presenter Award in International Session

The Best Presenter Award in International Session

Congratulations on winning the Best Presenter Award in International Session!

JDDW 2020では、International Sessionの発表者のうち、
当日優秀な発表を行った演者に、
「The Best Presenter Award in International Session」として、
5万円を進呈することといたしました。
下記演者が受賞となりましたのでご案内申し上げます。

4	IS-S4-5_S	TaTME and Robotic surgery for lower rectal cancer
	Yusuke Suwa	Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center

ビデオセッション優秀演題賞 (第120回外科学会定期学術集会総会)

後藤晃紀 (平成20年卒)

横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター

演題名「経肛門アプローチによる側方リンパ節郭清」

Poster presentations award (16th Annual Research Day)

押 正徳 (平成22年卒)

The E2F pathway score as a predictive biomarker of response to neoadjuvant therapy among patients with ER+/HER2- breast cancer.

Masanori Oshi^{1,2}, Hideo Takahashi¹, Yoshihisa Tokumaru¹,
Ryusei Matsuyama², Itaru Endo², Kazuaki Takabe^{1,2,3}

- 1) Breast Surgery, Department of Surgical Oncology, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, New York 14263, USA.
- 2) Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan.
- 3) Department of Surgery, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York, Buffalo, New York 14263, USA.

【Abstract】

Background : Self-sufficiency in growth signals that result in uncontrollable cell proliferation is one of the original Hallmarks of cancer. E2F pathway is one of the growth signals that play a critical role in cell cycle. Although highly proliferative cancer is aggressive with poor outcome, it is known to respond to neoadjuvant chemotherapy better, thus a measure to detect it can be a candidate of not only prognostic but also predictive biomarker for treatment response. Here, we hypothesized that the high E2F pathway score reflect tumor aggressiveness, thus, it predicts metastasis and response to neoadjuvant treatment for breast cancer patients.

Methods : We defined the E2F pathway score by the degree of enrichment by Gene Set Variant Analysis (GSVA). A total of 3905 tumors from nine cohorts (TCGA, METABRIC, GSE20194, GSE23988, GSE25066, GSE28844, GSE32646, GSE33658, and GSE110590) were utilized.

Results : Tumors with high E2F pathway score was significantly associated with CDK pathway-related genes and had enrichment of expression of genes related with other cancer proliferation gene sets, such as

G2M checkpoint, MYC targets v1 and v2, MITOTIC spindle, MTORC1 signaling, PI3K/AKT/MTOR, and DNA repair. The score was significantly associated with clinical aggressive factors, including Subtype ($p < 0.001$), Stage ($p < 0.001$) and Grade ($p < 0.001$). The score correlated with copy number valuation ($r = 0.605$, $p < 0.001$). High score enhanced multiple immune cells, including CD4 memory T cell, T helper cell (Th1 and Th2), Tregs, Macrophage M1 and B cell, which were validated by another independent cohort. The score was higher in metastatic tumor compared to primary tumor of same patient in Luminal ($p = 0.006$) and Normal ($p < 0.001$) subtype of breast cancer. Additionally, a good response to neoadjuvant treatment led to a significant reduction in the E2F values. Interestingly, the score associated with treatment response to neoadjuvant therapy, especially in ER+ breast cancer patients ($p < 0.001$). And the trends were observed in multiple cohorts. High score was significantly associated with high expression of genes which related with T cell exhaustion markers.

Conclusions : E2F pathway score associated with breast cancer aggressiveness and with response to neoadjuvant chemotherapy in ER+ breast cancer patients.

The E2F pathway score as a predictive biomarker of response to neoadjuvant therapy among patients with ER+/HER2- breast cancer

Masanori Oshi^{1,2}, Hideo Takahashi¹, Yoshihisa Tokumaru¹, Li Yan³, Ryusei Matsuyama², Itaru Endo², Kazuaki Takabe^{1,2,4}

¹Breast Surgery, Department of Surgical Oncology, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, New York 14263, USA.
²Department of Gastrointestinal Surgery, Hideo Oishi City University Graduate School of Medicine, Yokohama 226-8502, Japan.
³Department of Biostatistics & Bioinformatics, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, New York 14263, USA.
⁴Department of Surgery, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York, Buffalo, New York 14263, USA.

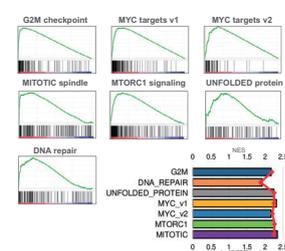
Introduction

Self-sufficiency in growth signals that result in uncontrollable cell proliferation is one of the original Hallmarks of cancer. E2F pathway is one of the growth signals that play a critical role in cell cycle. We hypothesized that the high E2F pathway score reflect tumor aggressiveness, thus, it predicts metastasis and response to treatment for breast cancer patients

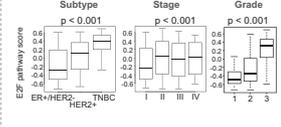
Methods

We determined that the high E2F pathway score, which calculated by Gene Set Variant Analysis (GSVA), will be reflected with high E2F pathway activity. Utilizing publicly available multiple breast cancer cohorts, we scored 3,905 tumors of 9 breast cancer cohorts for this activity based on their gene expression for the Hallmark E2F targets gene set.

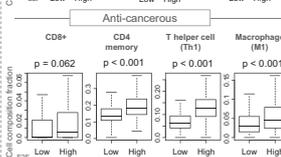
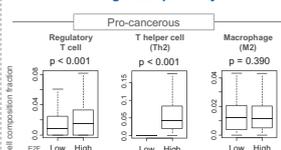
1. Tumors with a high E2F pathway score have enriched expression of other cell cycle-related gene sets.



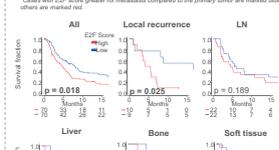
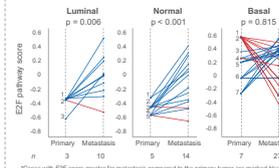
2. High E2F pathway score is associated with worse clinical features



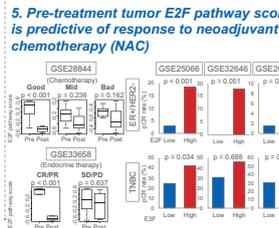
3. Immune cell infiltration is increased in tumors with a high E2F pathway score.



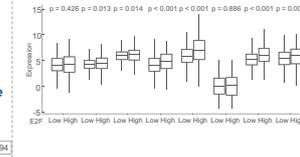
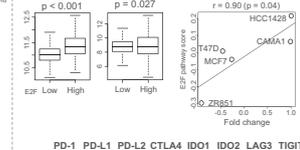
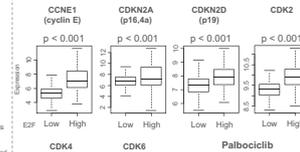
4. Metastatic tumors have a higher E2F pathway score than their primary tumors



5. Pre-treatment tumor E2F pathway score is predictive of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC)



6. Patients with a high E2F pathway score have increased CDK-related genes and expression of T cell exhaustion markers



Conclusion

We demonstrated that the E2F pathway score might serve as a useful tool for identifying responders to NAC for patients with ER-positive breast cancer. Our findings also suggest possible future use of the E2F score as a predictive biomarker for response to immune checkpoint and CDK inhibitor therapy.

金 賞 (第22回横浜サージカルビデオフォーラム)

山田淳貴 (平成24年卒)

当院におけるIPOM-Plus

山田淳貴

横浜市立みなと赤十字病院 外科



腹壁癒痕ヘルニアは、腹部手術の約10%程度に発症すると報告されている。当院ではIPOM-plus (intraperitoneal onlay mesh-plus) 法を採用している。単純閉鎖よりも再発率が低く腹腔鏡で行うことで創が小さく低侵襲とされる。腹壁欠損部を縫縮しているためメッシュのBulgingや漿液腫の予防に期待できる。Optical法でのポート挿入、癒着剥離、エンドクローズを用いた腹壁欠損部の縫縮、メッシュの準備から釣り上げ、ポート抜去の手術手技を供覧した。当院ではこれまでに54例の手術を施行し、平均の手術時間は149分、出血量は5ml、術後平均在院日数は4日だった。術後合併症としてBulgingが1例、再発症例は2例(4%)と良好な成績であった。

銅 賞 (第22回横浜サージカルビデオフォーラム)

泉澤祐介 (平成16年卒)

当院における腹壁癒痕ヘルニアの手術手技

泉澤祐介

横浜保土ヶ谷中央病院 外科



当院での手術手技を供覧する。基本術式はIPOM plusとしている。スコープは5mmの軟性鏡を用いる。1st ポートは最も癒着の少ない部位とされるひだり上腹部 (Palmer's point) に12mmポートを入れる。気腹圧は10cmH₂Oとしている。続いて腹腔内を確認し、癒着の少ない部位に5mmポートを2本留置する(ひだり側腹部、ひだり下腹部が多い)。腹壁との癒着を剥離する際にはとにかく腹腔内臓器の損傷を避けることに留意する。腸管損傷をきたすと人工物が使用できなくなるため、腸管を損傷するくらいなら躊躇なく腹壁を削るつもりで剥離を行う。

ヘルニア門の全貌が明らかになったら、体表にマーキングを行う。ヘルニア門をトレースし、2-3cmおきに縫合糸をかけるラインを左右方向に引く。このとき体表の穿刺部と腹腔内の針の出る想定部位に乖離がないよう、23G針で体表より穿刺を行い位置の確認を行う。糸をかける順番としては、①助手が腹腔鏡用穿刺針を用いて糸を把持し体表より刺入、②術者が腹腔内でその糸を把持、③助手が再びヘルニア門を挟んだ反対側から腹腔鏡用穿刺針を刺入、④術者が腹腔鏡用穿刺針に糸をかけ、助手に腹腔外へ誘導してもらう、である。なお腹膜の遊離腹腔側同士が合わさり創傷治癒が働かないと考えられるため、ブレードの非吸収糸を使用している。

頭側より尾側へ糸をかけたら、腹腔鏡用穿刺針を用いてヘルニア門直上の表皮下を通して、縫合糸を反対側に誘導し皮下で結紮する。結紮時には気腹圧を5cmH₂Oに下げる。ヘルニア門から3cm Overlapさせる大きさにメッシュをトリミングし、頭尾側、左右測の計4か所に2-0Nylonをかけ挙上用の糸とする。

気腹圧を10cmH₂Oとし、メッシュを腹腔内へ挿入し頭尾側・左右側方向、裏表に注意して展開する。気腹圧を5cmH₂Oとし、腹腔鏡用穿刺針を刺入し2-0Nylonを体腔外へ誘導する。このときやや外側より刺入するとメッシュがたるまない。Nylon糸を皮下で結紮する際には腹腔内臓器が腹壁とメッシュの間に巻き込まれないよう注意する。メッシュの辺縁に全周性にタッキングを行うが、ポート近位側の辺縁はタッキングし辛いことがあり、その際には対側に5mmポートを追加してタッキングを行う。腹壁・メッシュ間への腸管の迷入・穿孔の報告もあり、確実なタッキングのためにポート追加を躊躇してはならないと考える。ひだり上腹部の12mmポート部は、ポート部ヘルニアを回避するため腹腔鏡用穿刺針を用いて腹膜・筋膜を縫合し2層で閉創する。5mmポート部は表皮のみ真皮埋没縫合を行い終刀とする。



サージカルビデオフォーラム表彰式 by Zoom

文部科学省科学研究、厚生労働省科学研究班、および財団からの科学研究費

<科学研究等取得一覧－2020年度分>

文部科学省科学研究費 基盤研究（C）	遠藤 格 松山 隆生（分担） 本間 祐樹（分担） 廣島 幸彦（分担）	膵癌における癌局所免疫が果たす役割の解明
文部科学省科学研究費 基盤研究（B）	石部 敦士 渡邊 純（分担）	排便時ガスによる大腸癌新規診断法の研究
文部科学省科学研究費 若手研究	三宅謙太郎	メチオニン制限による膵癌新規治療の開発
文部科学省科学研究費 基盤研究（C）	市川 靖史（分担）	乳癌における遺伝子多型の解明及び薬剤感受性とPrecision Medicine