

## Recombinant human soluble thrombomodulin prevents liver failure after excessive hepatectomy in rats

(過大肝切除後肝不全におけるトロンボモジュリンの肝保護作用)

大 田 洋 平

**【背景】** 広範な肝切除は時として致命的となりえる。教室ではラットの90%肝切除は全例生存する一方、95%肝切除は致命的であることを報告し、以後過大肝切除についての研究を進めてきた。過大肝切除後肝不全のメカニズムとして教室ではこれまでに肝切除の侵襲によりHeat shock proteinの低下やアポトーシス関連遺伝子の発現変化によるアポトーシスの促進、Cell Cycle関連遺伝子や肝細胞分裂を抑制するPlasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現変化による肝細胞再生遅延があることを報告してきた。

Thrombomodulin (以下TM) は主に3つの作用を持つ。TMがThrombinと結合し血管内皮でProtein Cを活性化する。凝固因子を不活化し第V因子、第Ⅷ因子を抑制することで強力な抗凝固作用を持つ。また、線溶を抑制するPlasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を抑制することで線溶系の促進による抗血栓効果を持つ。TMは致命的なサイトカインストームを惹起する代表的なAraminのひとつであるHMGB-1をTMが吸着分解しマクロファージや好中球の細胞表面のToll like receptor、RAGEへの結合を抑制することで抗炎症作用を持つ。さらに活性化Protein Cが血管内皮のG蛋白共役受容体であるProtease activated receptor-1 (PAR-1)、Endothelial proteic C receptor (EPCR) と複合体を形成しG蛋白を発現する。また、活性化PCはSphingosine Kinase1を活性化しSphingosine-1-phosphate (SIP)を増加させる。G蛋白やSIPを介してApoptosis関連遺伝子を発現変化させ抗Apoptosis作用を持つことが報告されている。これらの作用からトロンボモジュリンが過大肝切除後肝不全予防に有用ではないかとの仮説を立てた。

**【目的】** 今回の研究はラット過大肝切除モデルにおける肝不全予防に対してTMの有用性を明らかにした。

**【対象と方法】** 8週齢雄性ラットにrTM (TM群) と生食 (対照群) を尾静脈より緩徐に静脈内投与したのち95%肝切除を行った。まずトロンボモジュリンの至適投与量を明らかにするため、対照群とトロンボモジュリン投与量を1, 2, 4mg/kgの3群に分けて比較したところ2mg投与群で1週間生存率・生存期間が有意に延長したため (p=0.001) 以後の実験はTMの投与量を2mg/kgとした。

TM群または対照群で薬剤投与後に95%肝切除を行い、切除直後、切除後1, 3, 6, 12, 24時間目で肝組織、血液を採取し血液生化学データ、組織学的変化、遺伝子発現変化を比較検討することでTMの肝不全抑制効果について解析した。

**【結果】** TM群で1週間生存率 (TM群: 対照群= 0% : 28.6% p<0.001)、生存期間中央値 (52h : 20h p<0.001) が有意に延長した。血液生化学検査ではTM群は対照群と比較して術後6時間目のALT値が抑制された。

組織学的には術後1時間後、3時間後の残肝重量がTM群で有意に増加した。また、細胞増殖マーカーであるKi67陽性細胞が術後3, 6, 12時間後で有意に増加した一方、TUNEL陽性細胞は術後3, 6, 12時間後で有意に減少した。

Real Time PCRではrTM群でPAR-1が術後6時間で有意に増加し肝再生遅延を惹起するPAI-1、Apoptosis促進遺伝子Baxもそれぞれ術後6時間で有意に減少した。また肝細胞増殖因子HGFが術後3時間で有意に増加した。

免疫組織学的染色とWestern blottingではTM群で肝細胞のPAR-1 mRNAおよび24時間後のタンパク発現の増加を認めた。

**【考察】** ラット95%肝切除モデルは致命的な急性肝不全モデルで90%肝切除では全例生存する一方、95%肝切除では全例96時間以内に死亡することが報告されている。致命的肝切除モデルでは門脈圧の上昇、ミトコンドリアのエネルギー危機などからFree radicalおよび高サイトカイン血症が誘導される。一方、血管内皮障害は軽度で血管内皮障害によるDIC

や循環障害とは病態が異なるとされている。cDNA Microarrayの結果からp21, Fas, PAI-1、多くのCaspaseがup regulateする一方、Bcl-2 familyやCyclineのdown regulateを認めた。これらのことから過大肝切除後は肝細胞のApoptosisの促進と残肝再生の遅延により肝不全が惹起されることが報告されてきた。

肝再生遅延のメカニズムとして肝細胞の定常状態であるG0期から肝切除などのプライミング刺激によりG1期に入るがこの際に細胞外マトリックス (Extracellular matrix ; ECM) は肝再生の初期段階で重要な役割を果たしており、ECMがplasminogen activator(PA)により分解されることでG1期に入る。またG1期からS期にかけてはCycline familyがその調節を担う。PAI-1は線維素溶解カスケードにおけるPAの重要な生理的不活性化であり肝再生の負の調節因子であるが過大肝切除ではPAI-1の発現が増加する。また、Cyclineが発現低下することで肝再生が遅延する。

PCはTMに結合したThrombin結合して活性化する。活性化PCはProtein Sを補酵素としてFVa, FVIIIaを選択分解してトロンビン形成の律速段階であるテナーゼ、プロトロンビナーゼ複合体産生を抑制して抗凝固作用を示し、同時にPAI-1と結合不活化して向線溶作用を発現する。

PAR-1はG蛋白共役受容体で血管内皮に発現する。TMにより活性化されたPCにより発現増加する。PAR-1はG蛋白を誘導することでTNF- $\alpha$  依存性E-セレクチンなどの細胞接着分子の発現抑制を介して好中球活性化の阻害、VCAM-1、およびICAM-1, PAI-1の抑制を通じて線維素溶解状態を促進することも明らかになっている。

また、APCはPAR-1を介して抗Apoptosis蛋白であるBcl-2レベルを維持した状態で向Apoptosis蛋白であるp53、BaxのDown regulationさせることで抗Apoptosis効果を有する。さらにPAR-1活性化を通し誘導したS1PにはApoptosisの調節因子としての働きがありその動的均衡が細胞の生死に関与すると考えられている。

実験の結果、95%肝切除においてrTM投与群の生存期間の延長と7日間生存率の改善が見られrTM投与による予後改善効果が得られた。組織免疫染色からrTM投与により投与早期から有意にTUNEL陽性細胞の減少、Ki67陽性細胞の増加が見られた。このことからrTM投与群ではアポトーシスの減少と肝再生の促進が術後早期から起こっていたことが示唆された。

RT-PCRの結果からrTMの投与によりPAR-1の発現増加とPAI-1の発現減少が見られrTMの投与によりAPCが誘導されPAR-1の発現増加によるApoptosisの抑制、PAI-1の発現抑制による肝再生促進の可能性が示唆された。さらに早期からSPHK1のup-regulationがあり、rTM投与によりこれらS1Pを介したApoptosis抑制作用などの複数の多方面から肝保護作用を持ち結果的にHepatocyte growth factorの増加により肝保護作用がある可能性が示唆された。

一方で血管内皮を中心としたPAR-1働きがどのような機序で肝再生を促進したのか、HMGB-1, IL-6は有意な低下は見られずTMの抗炎症作用による肝不全への寄与などは不明でありさらなる研究が必要と思われた。

**【結語】** rTMにはPAR-1を介した肝再生促進とアポトーシス抑制による肝保護作用を認めた。rTMは過大肝切除後の治療戦略の選択肢となる可能性が示唆された。

# High expression of ATP-binding cassette transporter ABCC11 in breast tumors is associated with aggressive subtypes and low disease-free survival

(乳癌におけるABCC11高発現は増殖能の高いサブタイプと無病再発期間に関連する)

山 田 顕 光

**【背景と目的】** 乳癌は多様性に富む癌種である。エストロゲンレセプター (ER)、プロゲステロンレセプター (PgR)、ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) の発現によっていくつかのサブタイプに分類されるが、そのサブタイプによって抗癌剤への反応性や予後が異なることが知られている (Goldhirsch et al., 2013)。薬物動態に影響を及ぼす一要素であるATP結合カセット輸送体 (ABC輸送体) は、抗癌剤を含む様々な薬物を細胞内から外へ排出する膜蛋白であり、多剤耐性関連因子として知られている (Dean, 2009)。我々はその中のABCC11の遺伝子多型と乳癌発症との関連を報告してきたが、乳癌組織におけるABCC11の生物学的な役割は不明である (Ota et al., 2010)。今回、ABCC11を含む乳癌において代表的な役割を担っているといわれるABC輸送体の発現頻度や強度が乳癌サブタイプごとに観察し、その予後と相関を観察した。

**【対象と方法】** 当院で手術を行った乳癌検体281例のパラフィンブロックから組織マイクロアレイ (Tissue Microarray: TMA) を作成し、免疫組織的手法により代表的なABC輸送体であるABCB1、ABCC1、ABCC11、ABCG2の発現を解析した。乳癌サブタイプはER、PgR、HER2によって免疫組織学的に決定した。ABC輸送体の蛋白発現は臨床病理学的因子および予後との関連、さらに術前化学療法に対する病理学的寛解率の関連を解析した。またABCC11遺伝子多型とABCC11蛋白発現との関係も解析した。

**【結果と考察】** TMAは281例の内訳は、Luminal A : 191例 (68.0%)、Luminal B : 17例 (6.0%)、HER2 : 27例 (9.0%)、Triple negative : 46例 (16.4%) であった。臨床病理学的因子とABCB1発現に関連は見られなかった。ABCC1はER陰性群で有意に高頻度に発現していた (P値=0.001)。ABCC11はリンパ節転移陽性群で有意に高頻度に発現していた (P値=0.040)。ABCG2はER陰性群、若年、閉経前女性、腫瘍径2cm以上の群で有意に高頻度に発現していた (各々P値=0.001, 0.003, 0.001, 0.007)。281例全例で観察すると、多変量解析においてABCC1とABCC11の発現は有意に短い無病再発期間と関連した (各々P値 = 0.027, 0.003)。TMAのうち50例は検体採取後に術前化学療法施行した。症例数が少なく有意差は認められなかったが、ABCC11の発現が、病理学的完全奏率が低い傾向がみられた。ABCB1、ABCC1、ABCC11、ABCG2の発現で病理学的完全奏率との相関はみられなかった。ABCC1、ABCC11とABCG2はHER2やTriple negativeなど増殖活性の高いサブタイプに発現していたがABCB1はそうではなかった。予後不良群とされているHER2やTriple negative乳癌サブタイプの中では、ABCC11高発現群はABCC11低発現群と比べて有意に短い無病再発期間であった。ABCC11遺伝子多型とABCC11蛋白発現には相関が得られなかった。

**【結語】** ABCC1、ABCC11、ABCG2は、増殖能の高い乳癌サブタイプで高発現していた。特にABCC11はTriple negativeにおける予後因子として認められ、今後更なる研究を行う予定である。

# Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay (EAA) in biliary tract infection

## (Endotoxin Activity Assay (EAA) による胆道炎の重症化予測の検討)

佐藤 真理

**[Introduction]** Acute cholangitis and cholecystitis (AC) progresses from local biliary infection to systemic inflammatory response syndrome (SIRS), because of spillage of pathogens or pathogen associated molecules. Advanced disease then leads to sepsis with or without disseminated intravascular coagulation (DIC) and organ dysfunction. Endotoxemia is often observed when AC progresses to a severe pathological condition of sepsis (Shimada H, et al., 1984). For the measurement of endotoxin in blood, a turbidimetric assay using *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL assay) has been widely used. However, the usefulness of this assay in biological samples is limited (Marshall JC, et al., 2004). Recently, another method for rapid measurement of blood endotoxin levels within 2 h, the Endotoxin Activity Assay (EAA), was developed, and its usefulness is widely accepted (Valenza F et al., 2009 ; Yoneyama H, et al., 2010 ; Pathan N, et al., 2010). In this study, we measured EAA levels in patients with biliary tract infection at the early stage of disease progression. We also examined the relevance of EAA levels for magnitude of activated neutrophils by endotoxin and evaluated its usefulness as a prediction marker of disease severity.

**[Methods]** We retrospectively reviewed 98 collected consecutive cases of acute biliary tract infection who were admitted between June 2011 and August 2012. They also fulfilled at least two of the diagnostic criteria for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) on admission. Patients' clinical and microbiological data and blood examination data were prospectively collected. We examined the baseline characteristics of age, sex, white blood cell count, C-reactive protein levels, procalcitonin levels, endotoxin levels measured by the LAL assay, EAA levels, and bacterial culture of blood and bile samples on admission. At the time of the EAA, blood samples were drawn and whole blood was sent for blood culture. For analysis, laboratory data were used from the time point closest to when the EAA was performed. The Japanese Association for Acute Medicine DIC score and the sequential organ failure assessment score (SOFA score) were recorded within 24 h after admission.

**[Results]** Endotoxin levels measured by the LAL assay were mostly below the detection limit and there was no correlation with EAA levels. Blood culture was done in the samples from all the patients. The positive culture rate of blood was 28% in all patients. The percentage of distribution of bacterial organisms was 20% for Gram-negative organisms and 8% for Gram-positive organisms. The positive culture rate of blood was significantly higher in over points 0.4 group than under points 0.4 group. Patients were then stratified according to their EAA results into the following groups: the low (L) group (EAA levels < 0.4) and the high (H) group (EAA levels  $\geq$  0.4).

The WBC count was not significantly different between the two groups. CRP and PCT levels were increased in the H group compared with the L group. There were no significant differences in the prothrombin time international normalized ratio and fibrin and fibrinogen degradation products between the two groups. However, platelet counts were significantly lower in the H group than in the L group. The ratio of patients with a JAAM DIC score of  $\geq$  4 was significantly higher and the duration of DIC was significantly longer in the H group than in the L group. The ratio of patients with an SOFA score of  $\geq$  5 was significantly higher and hospital stay was significantly longer in the H group than in the L group. The percentage of patients with a JAAM DIC score of  $\geq$  4 (62% vs. 9%,  $p < 0.001$ ) was significantly

higher, the percentage of patients with an SOFA score of  $\geq 5$  ( $p < 0.001$ ) was significantly higher, and hospital stay ( $p = 0.003$ ) was significantly longer in patients with a severe grade of AC than in patients with a mild or moderate grade. The ratio of patients with EAA levels  $\geq 0.4$  in the severe grade of the JGL was significantly higher than that in patients with a mild or moderate grade (32% vs. 15%,  $p = 0.05$ ). The positive culture rate of blood was higher in patients with a severe grade than in patients with a mild or moderate grade (57% vs. 19%,  $p = 0.001$ ).

**【Discussion】** The LAL assay is widely used for measurement of endotoxin in blood. Blood culture is also used for the detection of bacteremia, but the results of a positive culture rate are not usually high. Additionally, both methods require time to obtain results, and their clinical usefulness is limited because of low sensitivity and possible false positive results. The EAA has been developed and used as an alternative to the LAL assay (Romaschin A, et al., 1998). In our study, the EAA is practical for evaluating biliary tract infection. The EAA levels reflect blood infection and magnitude of activated neutrophils by endotoxin, as well as the severity of AC. On the other hand, several patients with low EAA levels ( $< 0.4$ ) showed positive results in blood culture. Most of those cases were categorized as a mild or moderate grade of severity. Rapid and precise assessment of disease severity is critically important for the improvement of patient outcomes of AC. The combination of the EAA levels and other biomarkers may improve the performance of disease severity prediction. We also show that EAA levels may be a useful marker for that purpose.

# Programmed death-1 blockade enhances the antitumor effects of peptide vaccine-induced peptide-specific cytotoxic T lymphocytes (免疫抑制機構の観点からのペプチドワクチン療法の効果増強を目指した研究)

澤 田 雄

**【背景・目的】** ペプチドワクチン療法などのがん抗原特異的免疫療法のさらなる抗腫瘍効果増強のために、がん細胞および抗原提示細胞からのT細胞に対する抑制系のシグナル伝達を制御することが、重要な戦略と考えられている。PD-1/PD-L1は腫瘍免疫で決定的な役割を担う抑制系シグナル経路として注目され、そのブロッキング抗体を用いた臨床試験が盛んに行われている。本研究の目的は、T細胞に対する抑制系のシグナル伝達を、PD-1抗体を用いてブロックすることで、ペプチドワクチン療法の増強が行えるかを検討することである。

**【対象及び方法】** 肝細胞癌を対象としたGPC3ペプチドワクチン療法臨床試験患者の末梢血単核球を用いて、GPC3抗原特異的細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte ; CTL) のPD-1発現をフローサイトメータで解析した。PD-1抗体添加時のGPC3特異的CTLの抗腫瘍免疫応答をフローサイトメータを用い、CD107 assayで解析した。またマウス皮下腫瘍モデルを用いて、ペプチドワクチンとPD-1抗体を用いた治療実験を行った。

**【結果】** ワクチン投与後に、投与前検出できなかったGPC3デキストラマー陽性細胞 (GPC3特異的CTL) をex vivoで検出可能であり、GPC3デキストラマー陽性細胞のPD-1分子の発現はデキストラマー陰性細胞に比較し高い結果であった。肝がん細胞株は、IFN- $\gamma$ を添加培養すると、PD-L1分子の発現細胞割合が増加した。これらの肝がん細胞株をターゲットに用いてCD107a assayを行うと、PD-1抗体を添加培養したGPC3ペプチド特異的CTLクローンは、コントロールに比較し、脱顆粒マーカーCD107aの発現割合が増加した。マウス治療実験では、OVAペプチドワクチンとPD-1抗体を併用投与した群でのみ、コントロール群に比較し有意な腫瘍の増大抑制効果を認めた (N=10,  $p<0.05$ )。腫瘍浸潤リンパ球をフローサイトメータで解析すると、腫瘍内に浸潤するOVA-テトラマー陽性リンパ球を検出可能であり、CD8陽性リンパ球中のOVA-テトラマー陽性リンパ球の割合は、PD-1抗体併用投与群で有意に高い結果であった。

**【考察】** 現在、ペプチドワクチン療法およびPD-1抗体療法は各がん腫で臨床試験段階であり、本邦では悪性黒色腫においてPD-1抗体は薬価収載されている。本研究の結果より、ペプチドワクチン療法とPD-1抗体の併用療法が、がんに対して有効な免疫療法である可能性が示唆された。今後は、ペプチドワクチン療法とPD-1抗体との併用療法の臨床試験実施にむけて必要な知見を集積する。

# Low Infiltration of Peritumoral Regulatory T Cells Predicts Worse Outcome Following Resection of Colorectal Liver Metastases (腫瘍辺縁の制御性T細胞の低浸潤は大腸癌肝転移巣切除後の予後不良を予測する)

中 川 和 也

**【背景・目的】** 各種の癌腫において腫瘍周囲に浸潤するリンパ球が観察され、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL: Tumor infiltrating lymphocytes) と呼ばれ、宿主の抗腫瘍免疫を反映している。制御性T細胞 (Treg) はTリンパ球の一種で、腫瘍免疫や炎症を抑制する働きを持っている。腫瘍周囲へのTreg浸潤の多寡と予後との相関には一定のコンセンサスは得られておらず (deLeeuw et al., 2012)、特に大腸癌肝転移巣において予後との関連に関する報告はKatz et al. (2013) の1編のみである。本研究では大腸癌肝転移巣の腫瘍周囲浸潤リンパ球の多寡と長期成績との関連を明らかにすることを目的とした。

**【対象・方法】** 大腸癌肝転移初回切除162例を対象とした。CD4陽性細胞をヘルパーT細胞 (Th)、CD8陽性細胞を細胞障害性T細胞 (CTL)、Foxp3陽性細胞をTregと定義し、免疫組織染色により検討した。腫瘍辺縁部3視野の陽性細胞をカウントし、平均値を算出した。max  $\chi^2$  乗法でカットオフ値を決定し、2群にわけ (H群; 高度浸潤群、L群; 低浸潤群)、予後との相関を検討した。

**【結果】** 腫瘍辺縁ThのL群、H群はそれぞれ44例、109例であった。L群はH群と比較して、腫瘍径が大きく ( $p<0.01$ )、術前CA19-9が高値であった ( $p=0.01$ )。5年癌特異生存率はL群で40.9%とH群の56.0%に比較し、不良な傾向を認めた ( $p=0.06$ )。腫瘍辺縁CTLのL群、H群はそれぞれ114例、46例であった。L群はH群と比較して、年齢が若かった ( $p=0.03$ )。5年癌特異生存率はL群で46.3%とH群の61.3%に比較し、不良な傾向を認めた ( $p=0.10$ )。腫瘍辺縁TregのL群、H群はそれぞれ106例、49例であった。H群はL群に比較し、片葉転移が多く ( $p<0.01$ )、腫瘍径が小さく ( $P<0.01$ )、術前CEAが低値 ( $P=0.03$ ) であった。5年癌特異生存率はL群で44.9%とH群の75.5%に比較し不良であった ( $p<0.01$ )。多変量解析で、Treg低浸潤 (HR, 2.4; 95% CI, 1.2-4.5;  $p=0.01$ )、腫瘍径3cm以上 (HR, 1.8; 95% CI, 1.1-2.9;  $p=0.03$ )、転移個数4個以上 (HR, 2.1; 95% CI, 1.3-3.6;  $p<0.01$ ) の3因子が独立した予後不良因子であった。再発形式については腫瘍辺縁のTregのH群とL群で差を認めなかった。

**【結論】** 大腸癌肝転移巣周囲のTreg低浸潤は独立した予後不良因子であった。腫瘍辺縁のTregは腫瘍増殖を助長する有害な炎症を抑制し、抗腫瘍性に働く可能性が示唆された。

# Macroscopic type is a prognostic factor for recurrence-free survival after resection of gastric GIST

(胃GISTの肉眼型は術後無再発生存期間の予後規定因子である)

宮 本 洋

**【背景と目的】** gastrointestinal stromal tumor (GIST) の再発や転移のリスク分類は、腫瘍径、核分裂像 (mitotic rate) で分類されている (Fletcher CD et al., 2002; Miettinen M and Lasota J, 2006; Joensuu H et al., 2012)。しかし、腫瘍径が小さい、もしくは核分裂像が目立たないGISTでも再発や転移を示すことがある。根治切除後の胃GISTの再発危険因子を検討し、肉眼発育形式との関連を明らかにする。

**【対象と方法】** 1991年2月から2010年8月までに当院と関連施設で根治切除し、術後補助療法を施行しなかった胃GIST症例214例を検討した。年齢、性別、占拠部位、腫瘍径、核分裂像、肉眼的発育形式を検討項目とした。

**【結果】** 根治切除後の再発は15例 (7.0%) で認めた。単変量解析で、年齢 (平均値65.1歳、 $P=0.742$ )、性別 (男:女=112:102、 $P=0.331$ )、占拠部位 (U:M:L=108:80:26、 $P=0.748$ ) では再発危険因子に差を認めなかった。単変量解析と多変量解析共に、腫瘍径  $> 3.5\text{cm}$  (中央値3.5cm、 $P=0.01$ , Hazard ratio (HR) 7.1)、mitotic rate  $> 5/50$  high-power fields (HPF) ( $\leq 5/50$  HPF :  $> 5/50$  HPF=161:53、 $P<0.001$ , HR 7.9)、発育形式が管外型 (Exoluminal type) あるいは混合型 (Mixed type) の症例 (壁内型 (Intramural): 管内型 (Endoluminal): 管外型 (Exoluminal): 混合型 (Mixed)=49:61:71:33、 $P=0.043$ , HR 3.7) は再発危険因子であった。NIHリスク分類において、発育形式がExoluminal typeあるいはMixed typeである場合は、リスク分類を一つ上げ、再分類すると、中間リスク群で再発を認めた3例すべてが新しいリスク分類では、高リスク分類に再分類され、再発15例全例が、高リスク群となった。

**【考察】** 胃GISTにおいて、腫瘍径とmitotic rateが再発の危険因子として知られていたが、さらに、管外型と混合型の肉眼発育形式が再発危険因子であると示唆された。再発のリスクが高い症例には分子標的薬による術後補助療法が必要と考えられているが、術後補助療法の適応にも肉眼発育形式が応用できると考えられた。

**【結語】** Exoluminal typeあるいはMixed typeの発育形式は、胃GISTの再発危険因子であることが示唆された。今後更なる研究が必要である。

## 論文奨励賞

金賞（1年間で論文のIFが最も高い者）

廣島幸彦（H15）（24.654）Oncotarget, PLoS One（3回），  
Anticancer Research, Annals of surgical oncology, Pancreatology

銀賞（1年間で最もIFが高い論文を書いた者）

村上 崇（H18）（6.359）Oncotarget

銅賞（若手（大学院入学前）で論文、学会発表の内容から選出）

山本 淳（H23）和文論文2編・学会発表5編



### 論文奨励賞を受賞して

廣島幸彦（平成15年卒）



このような賞がいただけたのは大変光栄なことであるとともに、研究を進めていくうえで大きな励みになると感じています。この場を借りて、このような機会を設けていただきました遠藤教授、ならびに同門会、医局員の

皆様に心からお礼申し上げます。

私は、一昨年から引き続き3回目の受賞となりますが、このような賞がいただけたのは、五嶋良郎教授を始めとする薬理学教室の先生方、留学先のRobert M. Hoffman教授、そして何よりも留学のチャンスを与えてくださった遠藤格教授のお蔭だと思っております。今までの受賞は留学時代に築き上げた結果によるものですので、これからは日本での仕事で大きな成果を出し、再度受賞できるようこれまで以上に精進を積み、皆様のご期待に添えるよう、頑張りたいと思います。いままでと変わらぬご支援のほどをお願い申し上げます。



### 論文奨励賞を受賞して

村上 崇（平成18年卒）



この度は論文奨励賞という栄誉ある賞を頂戴し、恐縮ながら大変有り難く存じます。このような機会をお与えくださいました遠藤教授ならびに医局員の先生方に深く感謝申し上げます。

この度ご評価を頂きました論文は全て留学先のカリフォルニア大学サンディエゴ校での研究論文になります。直接ご指導頂いた廣島幸彦先生、当研究所のRobert M. Hoffman教授はじめ現地の多くの方々のご指導、ご助力を頂いたことにより微力ながら結果を残すことができました。私は、稀な留学のチャンスを与えて頂いていること、医局員の先生方が厳しい臨床の現場で頑張っておられますことを念頭におき、この地において自分を律することを課題としてきました。今後皆様のお役に立てるようになるには知識は当然のこと、物の考え方、議論の仕方、表現の仕方、英文の書き方などを厳密に突き詰めていかなければと感じております。今後とも頑張りますのでご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



### 論文奨励賞を受賞して

山本 淳（平成23年卒）



この度は論文奨励賞という、過分な評価をいただき、誠にありがとうございます。このような賞をいただけたのも、ひとえに今までご指導いただいた先生方のおかげと、心より感謝しております。

初めて論文を執筆したのは入局1年目の藤沢市民病院に勤務していた時でしたが、論文のいろはもわからず書いた稚拙な原稿を、仲野先生、山岸先生に最後まで丁寧にご校閲いただいたおかげで掲載することができました。両先生に心よりお礼申し上げます。その後も各施設の指導医の先生方に、学会発表・論文のテーマを与えていただき、ご指導いただいたこと、この場を借りてお礼申し上げます。

このような賞をいただいたことを励みに、今後も論文執筆や学会発表に邁進してまいりますので、若輩者ですがご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い致します。

3月5日(木)・6日(金)に開催されました【第51回日本腹部救急医学会総会】に於いて、  
当科肝胆膵グループの森隆太郎先生(H12卒)が  
平成26年度の日本腹部救急医学会学会賞を受賞されました。森先生、おめでとうございます!!

日本腹部救急医学会学会賞(第51回日本腹部救急医学会総会)

森隆太郎(平成12年卒)

膵・胆道癌術前化学療法中の  
急性胆管炎の病態と危険因子に関する検討

【目的】

膵・胆道癌に対する術前治療中に発生した急性胆管炎の病態と原疾患治療への影響、発生危険因子を明らかにする。

【方法】

2007年以降2012年3月までに術前治療を施行した膵・胆道癌97例を対象とした。原疾患別に急性胆管炎の特徴を比較し、術前治療と手術に与える影響および危険因子について検討した。

【結果】

急性胆管炎は膵癌36%、胆道癌34%に発生し、平均発生回数は胆道癌で有意に多く、DIC合併、重症例は胆道癌にのみ認められた。胆道癌では薬剤投与量、NAC完遂率ともに胆管炎群で有意に低下していた。膵癌ではリンパ節転移陽性が、胆道癌ではNAC前リンパ球数低値、ALP高値が独立危険因子だった。

【結語】

術前治療中急性胆管炎は胆道癌でより高頻度におこり、薬剤総投与量減少と治療期間延長をきたした。リンパ球数減少、肝胆道系酵素高値遷延例は胆管炎の高危険群である。



## Genomic profiling for chemotherapy-induced cognitive impairment and peripheral neuropathy

Kumiko Kida M.D.

The department of breast surgical oncology, St. Luke's international hospital

**Background** : Chemotherapy can offer long-term survival for breast cancer patients. However, chemotherapy may induce several neurological adverse events. Peripheral neuropathy is one of common events. Another neurological events recently focused is chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI), so-called 'chemobrain'. Although these events may impair activities of daily living, the mechanism is undefined. We previously reported the potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage, as a predictive marker of CICI\*. On brain MRI, grey matter volume and white matter integrity reductions were reported after chemotherapy. With regard to the individual variation of neurotoxic grades, single nucleotide polymorphisms is considered to be related. Furthermore, there are not enough evidence and it is urgently required to examine gene profiling for neurological adverse events.

**Purpose** : To evaluate gene profiling as a marker of CICI and neuropathy and to elucidate the diagnostic and therapeutic measures.

**Patients** : A hundred breast cancer patients treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy whose regimen is anthracycline and taxane combination.

**Methods** : All patients take cognitive function tests and plain brain MRI at three points; before beginning and just after completion of chemotherapy and six months later. The peripheral neuropathy evaluation tests and serum pNF-H level are checked every three weeks during chemotherapy. The SNP analysis using whole genome genotyping by blood sample is evaluated for all patients. The association among the cognitive function tests, brain MRI volumetry, pNF-H level, the grade of neuropathy and SNP status is statistically analysed.

\* Natori A, Ogata T, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H : Potential Role of pNF-H, a Biomarker of Axonal Damage in the Central Nervous System, as a Predictive Marker of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. Clin Cancer Res.

## Yokohama Award of ISS/SIC Japan Chapter (万国外科学会 WSC2015)

鈴木紳祐 (平成19年卒)

この度は、2015年8月23日～27日にバンコクで開催された万国外科学会（World Congress of Surgery）において、「Yokohama Award」を受賞させていただきました。大変光栄に感じております。私の研究テーマは大腸癌肝転移巣における肥満細胞浸潤の意義について、当教室での切除症例を用いて検討したものです。当教室の遠藤格教授をはじめ、横浜市立大学がん総合医科学の市川靖史

教授、免疫学教室の田村智彦教授に御指導いただき研究してまいりました。昨今、腫瘍免疫に関する報告は学会・論文などで多くなされており、今回の学会発表の場でも、聴衆の方からも多くの質問をいただきました。

学会参加直前のに学会会場付近での爆破テロが起きてしまいました。そのためか、多くの日本人が学会参加を取りやめたそうです。情勢が分からない中で参加することは危険を伴うために、やむを得ない選択だと考えます。そんな中、学会で北川教授のスピーチを拝聴いたしました。「2011年の横浜開催の際には放射能汚染の報道がある中で、多くの参加とサポートをいただきありがとうございます。2015年の今回は我々がサポートする番です。」という様な内容であったと思います。今回、学校に参加させていただき、昼夜にわたり多くのタイの方々と接する機会がありました。微力ではありますが、少しでも恩返し出来ていたら幸いです。

最後に、このような貴重な経験をさせていただき、万国外科学会日本支部の皆様に深く御礼申し上げます。

(2015年11月1日 万国外科学会 (ISS/SIC)

日本支部ニュース 第41号 より)



## HIGH INFILTRATION OF MAST CELLS PREDICTS WORSE OUTCOME FOLLOWING RESECTION OF COLORECTAL LIVER METASTASES

S. Suzuki\*<sup>1</sup>, Y. Ichikawa<sup>2</sup>, A. Ishibe<sup>1</sup>, T. Kumamoto<sup>1</sup>,  
R. Matsuyama<sup>1</sup>, K. Takeda<sup>1</sup>, M. Ota<sup>3</sup>, I. Endo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gastroenterological Surgery,

<sup>2</sup> Oncology, Yokohama City University School of Medicine,

<sup>3</sup> Gastroenterological Surgery,

**Introduction :** Tumor infiltrating mast cells (MCs) are considered a primary host immune response against cancer. From some reports, their roles are not determined yet and vary with the type of cancer. There was no report about tumor-infiltrating MCs in colorectal liver metastases (CRLM). Aim of this study is to determine whether peritumoral MC infiltration of CRLM become a predictive factor of survival after curative resection of CRLM.

**Materials & Methods :** A total of 135 patients who underwent potentially curative resection for CRLM between 2001 and 2010 were included in our retrospective study. Expression of tryptase which are markers for MCs was determined via immunohistochemistry of resected tumor specimens. The different types of immune cells in the 3 most abundant peritumoral areas were counted, and the each cell number was utilized to predict a good prognosis. The cut-off point of each immune cell number was calculated to select a group of good prognosis after liver resection by using the Youden index from the ROC curve. Using these cut-off points, 135 patients were classified into 2 groups and statistic difference of prognosis was calculated by Kaplan-Meier analysis and the log rank test, and statistic difference of clinic-pathological feature was calculated by chi square test and cox proportional hazard regression. This study was approved by the Yokohama City University Ethics Committee.

**Results :** Cancer-specific survival (CSS) at 1, 3, and 5 years were 91.0%, 62.4%, and 37.4%, respectively. The cut-off points were fixed 26 of MCs. The cut-off point of MCs classified 2 groups which showed significantly different prognosis. 54% (73 of 135) of patients were classified in the high MC group. Five-year disease free survival (DFS) of the high MC group and the low MC group was 1.6% and 42.6%, respectively (P<0.001) and CSS of the 2 was 38.1% and 55.6%, respectively (P<0.01). In the clinicopathological feature, only the peritumoral vessel density showed significant difference, significantly higher in the high MC group. Multivariate analyses indicated that hypoalbuminemia and high peritumoral MC infiltration were significant predictors of unfavorable CSS.

**Conclusion :** High peritumoral MC infiltration predicts poor prognosis in patients after resection of liver metastases of colorectal cancer. High MC infiltration might be related with peritumoral neovascularization.

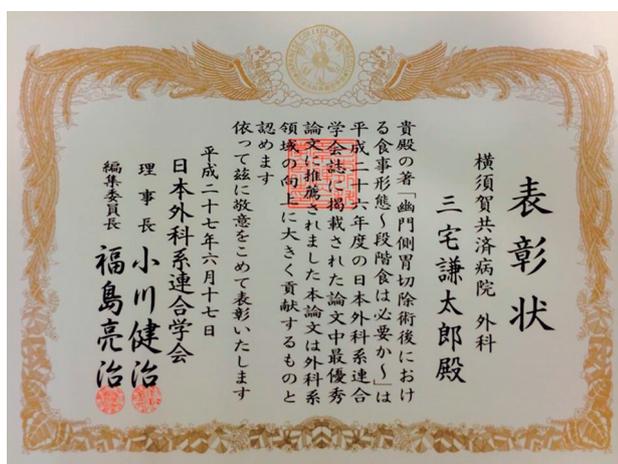
6月18日(木)・19日(金)に開催されました【第40回日本外科系連合学会学術集会】に於いて、  
当科大学院生の三宅謙太郎先生(H19卒)が  
平成26年度の同学会誌掲載論文中、最優秀論文に選ばれました。三宅先生、おめでとうございます！！

## 日本外科系連合学会学会賞 平成26年度最優秀論文 (第40回日本外科系連合学会学術集会)

三宅謙太郎 (平成19年卒)

### 受賞論文

「幽門側胃切除術後における食事形態 ～段階食は必要か～」



## 横浜市立大学医学教育部門 平成26年度ベストティーチャー賞

秋山浩利 (昭和63年卒)

本学医学教育推進部門による平成26年度のベストティーチャー賞が決まりました。これまでは学生投票のみで決定していましたが、今年度は個人賞の選出にあたり、学生投票に加えて各教室長からの推薦を元に部門でも選考することとなり、当科の秋山浩利先生が3年生で2位、5年生では1位と、ダブル受賞となりました！秋山先生、おめでとうございます！！先日発表された平成26年度のベストティーチャー賞の表彰式が行われました。5年生で1位を獲得された秋山先生、おめでとうございます。



ベストティーチャー賞	
平成26年度における個人賞・団体賞は選考の結果、下記の通りとします。	
【個人賞】	
◆2年生	1位: 梅村 将就 助教 (循環制御医学) 1位: 椎名 政昭 助教 (生化学)
◆3年生	1位: 和田 秀文 准教授 (皮膚科学) 2位: 秋山 浩利 准教授 (消化器・腫瘍外科学)
◆4年生	1位: 福森 正彦 准教授 (附属病院 臨床研修センター) 2位: 上田 敦久 准教授 (免疫・血液・呼吸器内科学)
◆5年生	1位: 秋山 浩利 准教授 (消化器・腫瘍外科学) 2位: 河合 駿 指導診療医 (附属病院 小児科)
◆6年生	1位: 川崎 祐介 指導診療医 (附属病院 整形外科) 2位: 東山 雄一 助教 (附属病院 神経内科)

## 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－2015年度分>

文部科学省科学研究費 基盤研究（C）	遠藤 格 森 隆太郎（分担） 広島 幸彦（分担）	膵癌間質のプロテオーム解析
文部科学省科学研究費 若手研究（B）	広島 幸彦	膵癌におけるSMAD4の発現と微小環境構築による癌進展メカニズムの解明
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業	遠藤 格（分担）	小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究
長寿医療研究開発費	秋山 浩利（分担）	課題番号26-10高齢者術後せん妄予防・治療のための標準化プログラム作成および術前CGA/虚弱評価による高齢者手術の安全性評価に関する研究
日本医療研究開発機構（AMED） 革新的がん医療実用化研究事業	澤田 雄（分担）	オリジナル抗原 HSP105由来ペプチドワクチンの適応拡大などに関する基礎的検討と症例登録への協力 オリジナル抗原 HSP105由来ペプチドワクチンの FIH医師主導治験
日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞研究助成金	森 隆太郎	膵癌術前化学放射線療法後切除例の予後予測因子に関するプロテオーム解析
日本医療研究開発機構（AMED） 研究費 平成27年度医薬品等規制調和・ 評価研究事業	市川 靖史（分担）	バイオ医薬品の安全性評価・品質管理に関する研究 臨床データ・生体サンプルを用いたバイオ医薬品の薬理作用評価法・予測法の開発
日本医療研究開発機構（AMED） 革新的がん医療実用化研究事業	國崎 主税（分担）	ステージⅢ胃癌に対する術前診断の妥当性研究：術前補助化学療法への転換を目指して
日本医療研究開発機構（AMED） 革新的がん医療実用化研究事業	大田 貢由（分担）	側方骨盤リンパ節転移陽性の難治性下部直腸癌の予後改善を目指した治療法に関する研究