学　位　論　文

Combined Analyses of hENT1, TS, and DPD Predict Outcomes of Borderline-resectable Pancreatic Cancer

（hENT1, TS, DPDの組み合わせ検討による切除可能境界膵癌の予後予測）

藪　下　泰　宏

【序論】膵癌は切除が唯一の根治を目指せる治療法ではあるが、診断時に切除可能なものは20％程度にとどまるうえ、たとえ切除できたとしても５年生存率は10％程度と報告されている（Wray et al., 2005）（Nihon日本膵臓学会, 2007）。しかしながら、近年の膵癌に対する化学療法の進歩により治療成績は向上しつつある。特にBorderline resectable膵癌に対しては切除先行しても、治癒切除とならない可能性が高いため、術前に化学療法もしくは化学放射線療法を施行した後に切除を目指す術前補助療法が治療の主流となりつつある（Nihon日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会, 2016）。教室でも2008年よりBorderline resectable膵癌に対して術前化学放射線療法を導入してきた。レジメンはゲムシタビン（GEM）とS-1の併用化学療法を２コース行い、その後S-1投与下に30Gyの放射線療法を行うものである。
以前から、GEMの薬剤感受性因子としてhENT1、S-1の薬剤感受性としてTS、DPDが報告されているが臨床応用されておらず、個々の症例における術前化学療法の効果予測が望まれてきた。本研究では術前化学放射線療法を行った膵癌における、hENT1/ TS/ DPDの発現と予後との関連を研究した。

【対象・方法】2009年から2012年に治療を行ったBorderline resectable膵癌57例中、術前化学放射線療法を施行したのちに、切除術を施行した47例を対象とした。術前化学放射線療法を施行前にEUS-FNAで採取した検体および切除検体の免疫染色により腫瘍細胞におけるhENT1/TS/DPDを評価した。術前化学療法の効果判定、および長期成績との関連を検討した。

【結果】EUS-FNAで得られた検体は21例であった。FNAで得られた検体におけるhENT1/TS/DPDの発現と長期成績に関連は認められなかった。一方、切除検体の検討においては、薬剤感受性の好適因子と考えられるhENT1陽性/TS陰性/DPD陰性の３つの因子のうち、３つの因子を持つ症例は術前化学放射線療法の臨床的効果（部分奏功：PR）と強い関連を示した（p=0.002）（表１）。また、良好な因子を２つ以上持つ症例は、持たない症例に比べて有意に予後良好であった（p=0.002）（表２）。

表１．切除検体における各因子の発現とNACRTの臨床的効果判定との関連

	hENT1		p	TS		p	DPD		p	hENT1/TS/DPD		P	hENT1/TS/DPD		P	hENT1/TS/DPD		P
	Positive (n=26)	Negative (n=21)		Positive (n=26)	Negative (n=21)		Positive (n=32)	Negative (n=15)		Any ≧1 matched (n=40)	The other (n=7)		Any ≧2 matched (n=19)	The other (n=28)		3matched (n=6)	The other (n=41)	
Radiographic response			0.164			0.136			0.073			0.473			0.074			0.002
PR	8	3		4	7		5	6		10	1		7	4		5	6	
SD	18	18		22	14		27	9		30	6		12	24		1	35	
Lymph node metastasis			0.317			0.454			0.401			0.457			0.172			0.104
Negative	15	9		12	12		15	9		21	3		12	12		5	19	
Positive	11	12		14	9		17	6		19	4		7	16		1	22	
Evans' criteria			0.552			0.448			0.540			0.226			0.676			0.413
Grade Ⅰ, Ⅱa	13	11		14	10		16	8		19	5		9	15		4	20	
Grade Ⅱb, Ⅲ	13	10		12	11		16	7		21	2		10	13		2	21	

表２．各因子と各因子と３年無再発生存率との単変量解析、
３年生存率との単変量および多変量解析

	N	DFS 3 year rate (%)	p	OS 3 year rate (%)	P	HR	95%CI	P
Age			0.641		0.648			
<65	23	34		31				
≧65	24	30		38				
Gender			0.734		0.930			
Male	31	33		30				
Female	16	28		45				
Tumor location			0.747		0.028	2.539	0.861-7.489	0.091
Head	36	35		25				
Body - Tail	11	32		59				
Major vessel resection			0.843		0.709			
Yes	37	33		36				
No	10	30		27				
Surgical margin			0.832		0.438			
R0	43	33		36				
R1	4	25		25				
Lymph node metastasis			0.243		0.134			
Negative	24	40		53				
Positive	23	24		17				
Pathological differentiation			0.283		0.630			
Well	7	0		0				
Others	40	38		38				
Evan's criteria			0.396		0.190			
Grade Ⅰ Ⅱa	24	38		42				
Grade Ⅱb Ⅲ	23	28		25				
Adjuvand Chemotherapy			0.301		0.250			
Yes	35	33		34				
No	12	32		30				
hENT1			0.565		0.224			
Positive	26	32		37				
Negative	21	30		30				
TS			0.090		0.013			
Positive	26	15		10				
Negative	21	48		65				
DPD			0.524		0.035			
Positive	32	30		22				
Negative	15	38		59				
hENT1/TS/DPD Positive/Negative/Negative								
Any ≧1 matched	40	36	0.209	37	0.339			
the other	7	14		17				
Any ≧2 matched	19	52	0.056	70	0.002	3.403	1.335-8.675	0.010
the other	28	17		10				
3 matched	6	44	0.421	100	0.005			
the other	41	31		23				

【考察】今回の検討では、hENT1/TS/DPDではそれぞれ単独では予後を規定するマーカーとはならなかったものの、GEMの良好な効果予測と考えられるhENT1高発現、S-1の良好な効果予測と考えられるTS低発現、DPD低発現ののうち、2つ以上の良好な因子を持つものは予後良好な結果が認められた。切除検体のhENT1/TS/DPDの発現を組み合わせることにより、GEM+S-1による術前化学放射線療法を行ったBorderline resectable膵癌の予後予測因子となることが示唆された。感受性によって化学療法の選択していくことができれば、さらなる個別化治療の恩恵が得られるものと思われる。薬剤感受性因子の有用性のエビデンスが確立していき、臨床へのフィードバックが得られるようになれば、膵癌の治療はさらに発展していくものと考えられる。

Surgical and histological boundary of the hepatic hilar plate system : Basic study relevant to surgery for hilar cholangiocarcinoma regarding the “true” proximal ductal margin
（肝門板とグリソン鞘境界に関する解剖学的及び組織学的検討）

菊　地　祐太郎

【背景・目的】肝臓の入り口である肝門部には、肝門板と呼ばれる厚い結合組織が肝門部胆管を覆うように存在しており、灌がいでは肝十二指腸間膜に、肝内ではグリソン鞘に連続している（Couinaud, 1989, Kawarada et al.,2000）。胆管、動脈及び門脈といった主要脈管の変位は肝内ではなく、この肝門板内で見られるため、肝門板の理解は肝臓への外科的アプローチにおいて極めて重要である。一方、肝門部胆管へ浸潤を示す肝門部領域胆管癌では、切除の可否及び術式を決定する際に胆管分離限界点の理解が必須である。胆管分離限界点は各肝切除術式毎に決まっており、肝門板からグリソン鞘に移行する肝門板－グリソン鞘境界が胆管分離限界点と言われている。しかし、実際に肝門板－グリソン鞘境界の解剖学的位置を検討した報告は存在しない。実際、肝門部領域胆管癌において最も肝切除量の多くなる肝切除術式である左３区域切除及び右３区域切除の胆管分離限界点は臨床的にはそれぞれ、前者が門脈前・後区域枝の合流部（P point）の右縁、後者が門脈臍部（U point）の左縁と定義されている（Nagino et al., 2006, Hirano et al., 2007）。本研究では、解剖献体を用いて、肝門板とグリソン鞘との境界点を解剖学的及び組織学的に検討した。

【対象及び方法】横浜市立大学医学部の系統解剖で用いられる解剖献体55例のホルマリン固定された肝臓を用いた。40例を解剖学的検討に用いて、11例を組織学的検討に用いた。本検討では左３区域切除及び右３区域切除の胆管分離限界点即ち肝門板－グリソン鞘の境界の同定を解剖学的及び組織学的に行うことを試みた。組織学的検討では、左右３区域切除の臨床的な胆管分離限界点であるP point右縁及びU point左縁からそれぞれ後区グリソン鞘及び肝Segment2に向かって5㎜間隔で連続切片を左右ともに４枚ずつ作製して（それぞれ中枢側から末梢側に向かってR1/R2/R3/R4及びL1/L2/L3/L4とした）、ビクトリアブルー染色を用いて肝門板－グリソン鞘境界点周囲の組織学的所見を観察した。

【結果】解剖学的検討では、左３区域切除の胆管分離限界点即ち肝門板－グリソン鞘境界点は、臨床的な胆管分離限界点であるP point右縁よりも中央値で6.9mm（Interquartile rage: 6.0-8.3mm）肝内側に存在していた。一方、右３区域切除の胆管分離限界点即ち肝門板－グリソン鞘境界点は、臨床的な胆管分離限界点であるU point左縁よりも中央値で8.9mm（Interquartile rage: 6.7-10.2mm）肝内側に存在していた。

組織学的に肝門板側から肝内側に向かって連続切片を観察すると、切片上の胆管と肝動脈は末梢側に向かうに従って近接して走行していた。特に右側・左側ともにR2からR3及びL2からL3の位置、即ち左右ともに臨床的な胆管分離限界点から5-10mmの間で有意に胆管と肝動脈の間の距離が狭くなっていた（右側：P = 0.0015、左側：P = 0.036）。また、左右ともに中枢側の肝門板内では脂肪組織や膠原繊維が豊富であるのに対して、末梢側に向かうに従って胆管周囲の脂肪組織や膠原繊維は減少し、弾性線維が増加する所見が見られた。実際に、Image Jというsoftwareを用いて弾性線維の割合を計算してみると右側・左側ともにR2からR3及びL2からL3の位置で有意に弾性線維の割合が増加している所見が見られた（右側：P = 0.020、左側：P = 0.028）。さらに、それぞれの切片において胆管と動脈の間に存在する微小動脈の密度を計算すると右側・左側ともにR2からR3及びL2からL3の位置で有意に密度が大きくなっている所見が観察された（右側：P = 0.003、左側：P = 0.001）。

【考察】今回の検討から、解剖学的な胆管分離限界点即ち肝門板－グリソン鞘境界点は左右ともに個人差はあるものの、臨床的な胆管分離限界点よりも末梢側に存在していることが示唆された。そして、肝門板－グリソン鞘の位置とほぼ一致して胆管周囲の弾性線維の増加が見られ、これが胆管を周囲の脈管から剥離困難としている原因と考えられた。さらに、肝門板 - グリソン鞘の位置とほぼ一致して胆管と動脈の間の微小動脈の密度が上昇しており、臨床においては手術中の胆管分離限界点付近の剥離ではこの微小動脈を損傷するリスクが高くなるため特に注意が必要であることが示唆された。

【結語】解剖学的な胆管分離限界点即ち肝門板－グリソン鞘境界点は左右ともに臨床的な胆管分離限界点よりも末梢側に存在していることが示唆された。このことにより、肝門部領域胆管癌の手術において、現在の臨床で考えられている胆管分離限界点よりもさらに末梢まで胆管切離を行うことができる可能性が出てきた。これは、現在，切除不能と診断される肝門部領域胆管癌の切除可能性が広がることを示唆している。

Heat Shock Protein 105 ペプチドワクチンは進行食道がんおよび大腸がん患者に抗腫瘍免疫反応を惹起する臨床第Ⅰ相試験の免疫モニタリングとアウトカム

清　水　康　博

【背景と目的】HSP105はヒト大腸がんや食道がんなど種々のがん種に高発現する腫瘍抗原である。我々はHLA-A2およびA24拘束性HSP105ペプチドを２種類ずつ同定し、HSP105ペプチドワクチンの安全性および有効性を評価することを目的とした第Ⅰ相医師主導治験を実施した。今回は投与患者における免疫モニタリングの結果を示す。

【方法】標準的化学療法に不応/不耐となった進行食道がん・大腸がん患者を対象とし、HLA-A24群、HLA-A2群ごとにそれぞれ異なるHSP105由来ペプチドワクチンを７日毎に皮内投与した。全患者よりワクチン投与前と投与後２週間毎に30mlの採血を採取し、免疫学的有効性の指標として患者PBMCを用いてIFN-γ ELISPOT assayを行った。また、投与部位皮膚や腫瘍組織の生検を施行し抗原特異的CTLの浸潤を評価した。

【結果】A24群、A2群ともに、安全性に問題はなかった。IFN-γ ELISPOT assay よりA24群では７例（*ex vivo*）、A2群では８例（*ex vivo* ４例、*in vitro* ６例）で末梢血中に特異的CTLの誘導が確認された。統計解析によりCTL誘導の有無および強さが病勢進行の抑制と関連しており、PFSとOSの予測因子となりうる可能性が示された。また、投与部位皮膚および転移リンパ節・遠隔転移巣の解析より、それらの組織に特異的CTLが浸潤している事が示された。さらにA24ワクチンを投与した大腸がん患者の末梢血とA2ワクチンを投与した食道がん患者のリンパ節組織から２種類のCTLクローンの樹立に成功した。いずれのCTLクローンもHSP105ペプチドを特異的に認識し細胞傷害性を発揮することが示された。

【結語】HSP105ペプチドワクチンの安全性とCTL誘導効果（免疫効果）が確認され、CTL誘導により患者予後が改善する可能性が示された。今後、腫瘍内局注療法、免疫チェックポイント阻害抗体療法との併用の他、本試験で得られたCTLクローン由来TCRの遺伝子導入Ｔ細胞療法への展開も検討している。

A Simple and Easily Reproducible Model of Reversible Obstructive Jaundice in Rats
（可逆的なラット閉塞性黄疸モデルの作成）

平　谷　清　吾

【序論】胆管癌や膵癌は閉塞性黄疸を来す代表的な悪性疾患である。唯一根治を望める治療が外科的切除であるが手術単独での予後は極めて不良である。近年、癌に対する治療、特に化学療法の発展は目覚ましく、術前化学療法や長期化学療法後に外科的な切除を行うことで予後の改善が示唆されている（Kato et al., 2013）。術前に胆道ドレナージを行うべきかどうかの是非については未だに結論が出ていない問題である。すなわち、減黄せずに手術を行うと術後に肝障害が遷延することが危惧されるためドレナージは必要という意見や、胆道ドレナージそのものに合併症があること、胆道ドレナージが胆道感染を引き起こし、それが術後感染性合併症を来すことなどからいまだ議論の余地がある（van der Gaag et al., 2010, Sugawara et al., 2013）。閉塞性黄疸の状態では多くの化学療法薬は安全に投与できず胆道ドレナージによる減黄が必要となる。また胆道ドレナージ後（減黄後）の肝切除は行われているものの、いまだ手術後の肝不全は多く、その病態の解明が長い間の問題であったが多くの閉塞性黄疸の動物モデルは不可逆的であり、適切な動物モデルがないため進展しなかった。今回我々は簡便で再現性の高い、可逆的なラット閉塞性黄疸モデルの作成を目的とした。

【対象及び方法】実験動物として7週齢のWister系雄性ラットを用いた。4-0ポリプロピレン糸（2cm長）を結紮したU字型のチタニウム製ヘモクリップで総胆管をクランプすることで閉塞性黄疸を惹起させた。総胆管の周囲にヒアルロン酸癒着防止剤（セプラフィルム®）を敷き閉腹した。3日後に再開腹し結紮した糸を牽引することでクリップを除去し、黄疸を解除した。生存率分析のため30匹のラットを使用した。可逆的閉塞性黄疸肝（ROJ）群とSham（SH）群で血液生化学検査および摘出した肝臓の組織病理学的所見について比較検討した。統計学的解析にはSPSS version 21.0（IBM Corp., Armonk, NY, USA）を使用した。

【結果】生存率分析では死亡率および合併症発生率は6.7%であった。閉塞性黄疸を惹起させた3日後に血性の総ビリルビン（T-Bil）、Asparate aminotransferase（AST）、Alanine aminotransferase（ALT）はROJ群で著明に上昇していた（ROJ：Tbil, 6.8+-0.6mg/dl; AST, 490.7+-224IU/L; ALT, 145+-66IU/L）。黄疸を解除した後、血性のT-Bil、AST、ALT値は有意に減少した。黄疸が引き起こされ、改善したこれらの変化は組織学的にも確認できた。

【考察】ラットの可逆的な閉塞性黄疸モデルはいくつか報告されている。Huangらは総胆管を結紮し閉塞性黄疸ラットを作成した後、8mm長、径0.8mmのプラスチックチューブで結紮部をバイパスするように胆管内に挿入し黄疸を解除したとしているが、これらの方法は非常に繊細な手技を必要とし容易ではないと考えられた（Huang et al., 2017）。Orucらは、総胆管の周囲に自作のプラスチックチューブを巻き付け、チューブごと総胆管を結紮し閉塞性黄疸モデルを作成した後、その糸を切断することで黄疸を解除したと報告している。すばらしい方法だが、使用するチューブを自作する必要があり汎用性に乏しいと考えられる（Oruc et al., 2009）。Kirklandらはマウスを対象として、市販の金属クリップに糸を結紮したものを総胆管にクランプし、後に体外に出しておいた糸を牽引することで開腹せずに金属クリップを総胆管から外し閉塞性黄疸を解除する方法を報告している（Kirkland et al., 2010）。しかし、初回手術時に総胆管を確保していないことや、黄疸を解除する際に開腹し直接クリップを視認していないためか、成功率は37%と低いことが問題であった。我々はKirklandらの方法を改良しラットに適応することでよりよい可逆的閉塞性黄疸モデルの作成ができるのではないかと考えた。Kirklandらと同様に、黄疸を解除しやすいように、総胆管に対して糸による結紮ではなく金属クリップでクランプすることとした。さらに4-0ポリプロピレン糸を金属クリップに結紮し、総胆管の周囲にヒアルロン酸癒着防止剤（セプラフィルム®）を敷くことでより簡便で再現可能な可逆的閉塞性黄疸モデルを作成することができた。成功率は93.3%であり、これまでの報告よりも良好であった。

【結語】今回我々は、より簡便で再現可能なラットにおける可逆的閉塞性黄疸モデルを作成することに成功した。このモデルを用いることで今後様々な閉塞性黄疸に対する実験に利用できると考えられた。

Lnc RNA H19 is associated with poor prognosis in breast cancer patients and promotes cancer stemness.

（long non-coding RNA H19は乳癌における不良な予後に関連し、癌幹細胞化を促進する）

島　　秀　栄

【背景と目的】乳癌は世界の女性の癌の中で最も多いものの一つだが、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）の発現状況によってサブタイプ分類されるようになり、そのサブタイプに基づいた全身治療によって、 近年予後が劇的に改善されてきた（Perou et al., 2000）。一方で、乳癌の薬剤耐性に起因する再発や転移による死亡率は依然高い。癌幹細胞（Cancer Stem Cell：CSC）は腫瘍の中で、自己複製能や異なる様々な細胞系統を造成することのできる能力（多系統分化能）といった独特の性質をもつ小数の細胞群であるが、近年、癌幹細胞の存在が腫瘍の発生や多様性、進展、転移、再発の原因として考えられるようになってきた（Clarke MF et al., 2006）。この癌幹細胞のマーカーのひとつとしてAldehyde dehydrogenase 1（ALDH1）が広く知られている。我々はこれまでALDH1の発現状況が乳癌の予後と関連していることを示してきたが、ALDH1が実際に癌幹細胞にとって、どの様な役割を担い、不良な予後をもたらすのかについては明らかになっていなかった（Charafe-Jauffret E et al., 2009）。本研究では、ALDH1が癌幹細胞の中で担う役割を明らかにするため、ALDH1に関連する遺伝子を探索し、さらにその遺伝子と癌幹細胞との関連性について考察した。

【対象と方法】ALDH1陽性の乳癌検体５症例を用いて、レーザーマイクロダイセクション（LCM）で各検体組織をALDH1陽性部分と陰性部分に分離し、それぞれの組織での遺伝子発現状況の差異をマイクロアレイで比較解析した。その結果、唯一H19遺伝子が5症例全てで発現上昇していることを発見した。そこで乳癌細胞株HCC1934とモデル細胞株iCSCL10Aを用いて、RNAi実験によってH19をknock downし、細胞株内でスフィア形成能がどの様に変化するかを解析することで、H19が癌幹細胞性に及ぼす影響を検討した。さらに乳癌臨床検体180症例を用いて、H19発現状況と乳癌の予後との関連を解析した。また包括的情報プラットフォームKeyMolnetを用いて、文献的にH19と乳癌幹細胞の関連性について考察した。

【結果と考察】細胞株を用いた*in vitro*の解析では、siRNAによってH19をknock downすると、実験に用いたHCC1934とiCSCL10Aの両細胞株でスフィア形成能が有意に低下することが示された。乳癌臨床検体を用いた解析では、H19陽性症例が、病理学的に悪性度が高いとされるホルモン陰性患者、腫瘍径の大きい患者、リンパ節転移陽性の患者で有意に多かった。また同検討の予後解析では、H19陽性症例で有意に５年無病生存率75.1%：91.0%（P=0.001）と全生存率87.1%：97.5%（P=0.002）が低かった。サブタイプ別の検討では、H19の発現状況が予後悪化に最も影響を及ぼしたのはサブタイプ内で最も予後が悪いとされるtriple negative群であった（５年無病生存率63.6%：88.5%、P=0.038、５年全生存率76.4%：100.0%、P=0.032）。包括的情報プラットフォームKeyMolnetによる文献的ネットワーク解析では、miR-103、miR-107、let-7、 miR-29b-1、 Trxの５つの因子がH19と乳癌幹細胞両者に関連している可能性が示された。

【結語】癌幹細胞バイオマーカーのひとつであるALDH1の関連遺伝子をマイクロアレイ解析で探索し、H19遺伝子を発見した。*in vitro*の実験でH19の発現が癌幹細胞性に促進的に働く可能性を示した。臨床検体を用いた検討で、H19発現状況と乳癌の予後が相関していた。文献的にH19と乳癌幹細胞との関連を示す因子を発見した。

MiR-194-5p in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Peritoneal Washings is Associated with Peritoneal Recurrence and Overall Survival in Peritoneal Cytology-Negative Patients

（洗浄腹水中のmicroRNA解析による膵癌再発・予後因子の同定）

久　保　博　一

【序論】膵癌は診断や治療において過去数十年に大幅な進歩を認めていない非常にまれな疾患である。膵癌における遠隔転移のうち、肝転移および腹膜播種、リンパ節転移が上位を占めている。腹膜播種と関連し、膵癌手術の際には腹腔内洗浄細胞診を行われている。しかしながら、洗浄細胞診陽性と予後が関連するかどうかについては議論の分かれるところである。そのため、洗浄腹水を用いて洗浄細胞診に代わる新たなマーカーの検索が行われている。当教室では、膵癌洗浄腹水中の遺伝子解析を行い、MUC1高発現群で有意に腹膜播種再発が多くDisease specific survivalが不良であることを報告した（Sato et al., 2018）。一方で、さまざまな癌種においてmicroRNAとの関連が報告されている。そこで、手術中に採取している洗浄腹水を用いてmicroRNAの解析を行い、さらなる鋭敏な膵癌の再発・予後因子の検索を行った。

【実験対象と方法】2016年1月から2017年7月までに膵癌に対して手術を施行した63症例を対象とした。そのうち、intra-ductal papillary mucinous carcinoma（IPMC, 膵管内乳頭粘液性腺癌）と診断された4例を除き、59例を対象とした。まず膵癌洗浄腹水検体のうち①膵癌手術後非再発例、②膵癌術後腹膜播種再発例、③膵癌腹膜播種による非切除例のそれぞれについてmiRNA解析を行い、発現に差のあるmiRNAの同定を行う。膵癌切除症例の洗浄腹水において、マイクロアレイで同定されたmiRNAのRTPCRを行い、発現解析をする。膵癌の術前因子、手術因子、術後因子や再発形式とともに解析を行い、予後予測因子としての意義を検討する。

【結果】膵癌切除症例は42例、非切除症例は17例であり、そのうち腹膜播種による非切除症例は8例であった。膵癌腹水検体についてマイクロアレイ解析を施行したところ、腹膜播種症例においてmiR-141-3p、miR-194-3p、miR-194-5p、miR-200c-3p、miR-3663-5pが高発現であり、miR-4446-3p、miR-8485、miR-3121-3pが低発現であることを同定した。同定されたmiRNAのうち、miR-141-3p、miR-194-3p、miR-194-5p、miR-200c-3pを対象としmiR-26b-5pを内在性コントロールとしてRT-PCRを行ったところ、腹膜播種による非切除症例でその他の症例と比較しmiR-141-3p、miR-194-3p、miR-194-5p、miR-200c-3pとも有意に高い結果であり、マイクロアレイ解析で同定された因子が腹膜播種症例において高発現であることが示唆された。さらに、切除した症例について術後腹膜播種再発10例についてみてみると、ROC曲線を作成し二群に分けると切除後腹膜播種再発症例では有意にmiR-194-5pが高値であった。また、OSにおいてもmiR-194-5p高発現群で有意に不良であった。miR-194-5pは腹膜播種再発予測因子および予後予測因子となりうる可能性が示唆された。

【考察】本研究では、洗浄細胞診はすべての症例で陰性であったが、腹膜再発は10症例で観察された。これら10例のうち9例は、術後補助化学療法としてTS-1投与を行った。TS-1高発現の17例のうち8例が腹膜再発を起こしたが、術後補助化学療法なしの症例よりも大幅に生存率が良好であり、TS-1術後補助化学療法が生存率の改善に役割を果たすことが示唆されている。Modified　FOLFIRINOXレジメンによる術後補助化学療法は、膵癌の切除患者においてゲムシタビンよりも有意に長い生存をもたらしたが、副作用の発生率は高いと報告した（Conroy et al., 2018）。この高い毒性を考慮すると、患者の選択が重要であると考えられ、洗浄腹水中のmiR-194-5p発現は利用できる可能性がある。また、切除可能膵癌の術前補助化学療法の使用については議論の余地がある。日本では、PREP-01試験で切除可能膵癌に対する術前補助化学療法を報告した（Motoi et al., 2019）。今後、切除可能膵癌に対しても術前補助化学療法がより一般的になると考えられる。洗浄腹水中のmiR-194-5pの発現が、術前補助化学療法や術後補助化学療法の患者選択などにも応用できる可能性が考えられる。

【結語】膵癌洗浄腹水中のmiR-194-5p発現は膵癌術後の腹膜再発やOSと相関していることが示唆された。今後、さらなる症例の集積や検討を行うことにより、膵癌治療において洗浄腹水中のmiR-194-5p発現が応用される可能性が考えられた。

論文奨励賞

※IFは2019年12月時点

2019年にpublishされた論文のトータルIF上位3名

金　賞

佐原康太（H24） トータルIF 36.481

銀　賞

清水康博（H22） トータルIF 13.639

銅　賞

三宅謙太郎先生（H19） トータルIF 13.226

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）

鳥谷建一郎先生（H25） トータルIF 5.282

金賞

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の金賞という大変栄誉ある賞を頂き、身に余る光栄に存じます。このような賞は自分に縁のないものと思っておりましたが、2018年10月から1年3か月の間、米国に臨床研究留学させて頂く機会を頂いたためこのような成果を挙げることができました。留学中はひたすらパソコンに向かいながら、データベースを解析しては論文を執筆するといった繰り返しでした。米国の教授の意向もあり、手術見学すらさせてもらえず、歯がゆい思いをした時期もありました。ただ振り返ってみると日本で日常診療に携わりながらでは成し遂げることのできない数の論文を書かせて頂いたことは事実で、留学の機会を与えて頂いた遠藤主任教授を始め、医局員の先生方のお力添えに本当に感謝しています。また留学先では外科系一流ジャーナル（Annals of Surgery や British journal of Surgery）にトライする機会がありましたが残念ながらrejectが続いて悔しい思いも数多くしました。今後、大学院を卒業した暁には手術を含めた臨床業務を第一優先に邁進し、並行して一流ジャーナルを目指して臨床研究も続けていきたいと考えております。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。

銀賞

論文奨励賞を受賞して

清水康博（平成22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した。遠藤教授はじめ同門会の先生方のお力添えにより2017年4月から2年間、国立がん研究センター　先端医療開発センター　免疫療法開発分野の中面哲也先生の下に留学させていただきました。ペプチドワクチン療法の臨床試験における免疫モニタリング、多重免疫染色や新たな腫瘍マーカーの開発など様々な経験をさせていただきました。留学当時はピペットの使い方もままならない私でしたが、研究室のみなさまのご指導のおかげで実験を進めることができ、また成果を論文化することができました。この場をお借りし、皆様に改めて御礼申し上げます。この賞を頂戴したことを励みに、今後も精進して参ります。

銅賞

論文奨励賞を受賞して

三宅謙太郎（平成19年卒）

この度は論文奨励賞の銅賞を頂戴し、大変光栄に存じます。私は医局のお力添えにより2016年10月から2年半の間、米国カリフォルニア州立大学サンディエゴ校外科学（UCSD）のRobert M Hoffman先生のもとへ留学させて頂きました。留学先では前任の村上先生に2カ月弱直接指導をいただきながら研究を開始させていただくことができ、その後はHoffman先生の指導の下、他の大学や様々な国から集まってきている研究者、UCSDのレジデントたちなど、多くの仲間に恵まれて充実した研究生活を送ることができました。この度留学先での研究成果を論文として形に残すことができ大変栄誉のある論文奨励賞をいただくことができました。これを励みに医師、研究者として少しでも医局に還元、貢献できるよう研鑽を積んで参りたいと思います。末筆になりますが、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る次第です。

若獅子賞

論文奨励賞を受賞して

鳥谷建一郎（平成25年卒）

この度は論文奨励賞での若獅子賞という大変栄養ある賞を頂戴し、誠にありがとうございました。このようなご評価を頂けましたことは、大変栄光であるとともに、今後の励みにもなります。今回執筆させていただきました2編の論文は、センター病院で行った脾彎曲部癌の開腹と腹腔鏡手術のRCTの中期、長期成績に関する論文と、YCOG1307のサブ解析として直腸癌術後の排尿障害のリスク因子に関する論文です。どちらも大腸グループの諸先生方が研究計画、症例登録して頂いたものを遠藤教授および指導医である渡邉純先生をはじめ多くの諸先生方からのご指導の元で執筆させていただき、無事投稿、掲載することができました。この場をお借りし御礼申し上げます。2020年度からは大学院に入学し、研究を行う予定です。更なる研鑽を積み、諸先生方のように自身から研究計画を行い、発信できる医師を目指して参りたいと思います。引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

横浜労災病院包括的乳腺先進医療センター長の千島先生は、よこはま乳がん学校を2007年から主催されています。毎年、全国から集まった多職種を対象に講座を開講し、多様な学習の機会を提供するとともに、グループワークによりチーム医療の実践と普及を図っておられます。よこはま乳がん学校のプログラム修了者は600名を超え、さらに青森乳がん学校、沖縄乳がん学校も開講し、合わせて修了者は1,100名以上となっております。このように、日本の乳癌診療における医療人育成で、大きな功績を挙げられていることから、上條医療賞受賞にふさわしいものと判断させていただきました。

※公益財団法人昭和大学医学・医療振興財団ホームページ「2019年度顕彰実績」より

第６回昭和上條医療賞「医療人育成部門」（2019年度顕彰）

千島隆司（平成３年卒）

乳がん診療における「患者中心のチーム医療」の実践と普及

表彰状

乳がん診療における「患者中心のチーム医療」の実践と普及

よこはま乳がん学校
代表 千島 隆司 殿

貴団体は医療人の育成において多大な貢献をなされ斯界に新しい風を吹き込まれました
よってここにその顕著な功績を称え第６回昭和上條医療賞を授与し之を表彰いたします

2019年12月16日

公益財団法人
昭和大学医学・医療振興財団
理事長 山元俊憲

若手奨励賞（第27回日本消化器関連学会週間（JDDW 2019 KOBE））

諏訪雄亮（平成19年卒）

肥満患者においてロボット支援下大腸切除術は腹腔鏡下手術よりも有益か

諏訪雄亮[1)], 渡邉　純[1)], 鈴木紳祐[2)], 中川和也[3)], 諏訪宏和[4)], 樅山将士[5)], 石部敦士[2)], 大田貢由[6)], Hutan Ashrafian[7)], Ara Darzi[7)], 國崎主税[1)], 遠藤　格[2)]

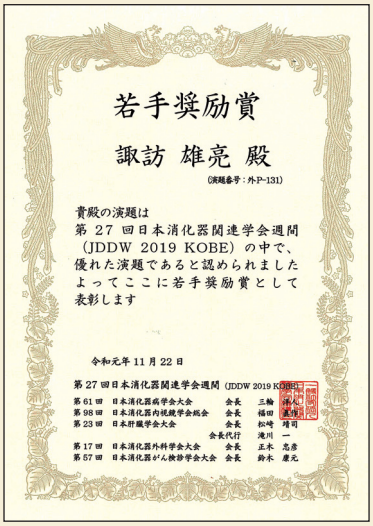
1）横浜市立大学附属市民総合医療センター　消化器病センター
2）横浜市立大学　消化器・腫瘍外科
3）国立病院機構横浜医療センター　外科
4）横須賀共済病院　外科
5）NTT 東日本関東病院
6）横浜市立みなと赤十字病院　外科
7）Department of Surgery and Cancer, Imperial College London

【背景】腹腔鏡下大腸切除は広く行われているが現在でも開腹移行率は5～20%であり、肥満患者ではさらに高いと報告されている。腹腔鏡下手術と比較しロボット手術は安定した視野や、多関節手術器具による狭い術野での良好な操作性、手振れ軽減作用から、肥満患者のような困難症例での期待が高いが、実際に有益かどうかはいまだ不明である。今回メタ解析において肥満患者の大腸切除術をロボット支援下手術と腹腔鏡下手術について比較検討する。

【方法】MEDLINE, EMBASE, Global Health, HMIC, MIDIRSを検索しPRISMA、MOOSEガイドラインに沿ってメタ解析を行った。肥満患者はBMIが30kg/m^{2}以上またはvisceral fat area（VFA）が130cm^{2}以上と定義し、良性悪性問わず肥満患者に対するロボット支援下大腸切除術と腹腔鏡下大腸切除術を比較し報告しているデータを解析対象とした。手術成績（手術時間、開腹移行率、術中出血量）および術後合併症、在院日数、病理学的腫瘍評価を解析項目とした。

【結果】データベースから抽出した171論文の全文解析を行い、選択基準に沿って8編を対象としメタ解析を行った。腹腔鏡下手術施行患者数は3,847人、ロボット支援下手術施行患者数は1,098人であった。手術時間はロボット支援下手術の方が平均48.3分長かったが（95% CI 24.0－72.6, p<0.01）、開腹移行率は腹腔鏡下手術の方が有意に高かった（OR 2.51, 95% CI 2.0－3.17, p<0.01）。術中出血量には有意な差を認めなかった（95% CI -43.23－20.9, p=0.451）。術後合併症発生率（95% CI 0.64－3.13, p=0.395）に有意な差は認めなかったが、在院日数はロボット支援下手術のほうが1.5日短かった（95% CI -2.66－-0.33 p=0012）。病理学的にはリンパ節郭清個数はロボット支援下手術の方が1.1個多かったが（95% CI 0.19－2.05, p=0.018）、直腸癌症例におけるCRM陽性率に差は認めなかった（95% CI 0.15－4.64, p=0.827）。

【結語】肥満患者の大腸切除において、ロボット支援下手術は腹腔鏡下手術と比較し手術時間は長かったが、開腹移行率は有意に低く、在院日数も短かった。また郭清リンパ節個数も有意に多かった。腹腔鏡下手術では困難症例と位置付けられている肥満患者において、今回の結果からロボット支援下手術の有用性を見出すことができるが、現在までのロボット手術の報告の多数はコホート研究であり今後着実なエビデンスを積み重ねる必要がある。



若手奨励賞（第27回日本消化器関連学会週間（JDDW 2019 KOBE））

福岡宏倫（平成22年卒）

TaTMEにおける術後排尿障害の検討

福岡宏倫[1)], 渡邉　純[1)], 井上　栞[1)], 渡辺卓央[1)], 柿添　学[1)], 鈴木紳祐[2)], 諏訪宏和[4)], 樅山将士[3)], 石部敦士[2)], 虫明寛行[1)], 大田貢由[1)], 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）横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科
3）NTT 東日本関東病院　外科
4）横須賀共済病院　外科

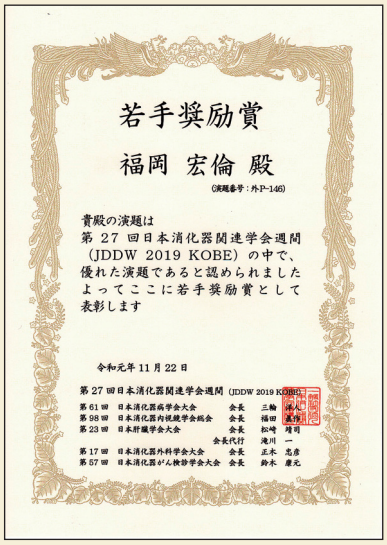
【背景】直腸癌手術において直腸間膜全切除（TME：total meso-rectal excision）完遂とCRM（circumferential resection margin）の確保は短期成績のみならず、長期成績の向上に寄与すると言われている。TMEを経肛門的に施行するtaTME（taransanal-TME）はCRMを確保することが期待できる術式だが、自律神経障害のリスクがある。

【目的】taTME施行症例の術後排尿障害の頻度を明らかにし、術式の妥当性を検討する。

【方法】2017年４月より腫瘍下縁が肛門縁から５cm以内に存在する病変に対してtaTMEの適応とした。通常術後３日目に尿道カテーテルを抜去し、残尿測定を施行。残尿100ml以上が数日間継続する場合には薬物療法や間欠的自己導尿を考慮している。

【結果】2017年４月から2019年１月までtaTMEを施行し自律神経完全温存した症例は61例で、男性39例、女性22例、年齢63歳（34-85歳）。直腸癌55例、直腸NET５例、直腸癌術後のS状結腸癌１例。側方郭清施行例14例（23%）。手術時間231分（153-509分）、出血量75ml（0-703ml）。術中尿道損傷なし。術後在院日数13日（9-22日）。最大腫瘍径24mm（0-100mm）。垂直断端陽性１例（1.6%）。肛門側断端距離18mm（5-160mm）。61例中53例（87%）で残尿測定し、最大残尿量50ml（5-350ml）。残尿が100ml以下となるまでの期間１日36例、２日12例、３日２例、４日２例。内服治療や間欠的自己導尿を要する症例は認めなかった。

【結語】taTMEの術後排尿障害は許容できる。



若手奨励賞

福岡　宏倫　殿

（演題番号：外P-146）

貴殿の演題は
第 27 回日本消化器関連学会週間
（JDDW 2019 KOBE）の中で、
優れた演題であると認められました
よってここに若手奨励賞として
表彰します

令和元年 11 月 22 日

第 27 回日本消化器関連学会週間（JDDW 2019 KOBE）
第 61 回　日本消化器病学会大会　会長　三輪　洋人
第 98 回　日本消化器内視鏡学会総会　会長　福田　眞作
第 23 回　日本肝臓学会大会　会長　松浦　睦
会長代行　滝川　一
第 17 回　日本消化器外科学会大会　会長　正木　忠彦
第 57 回　日本消化器がん検診学会大会　会長　鈴木　康元

若手奨励賞（第27回日本消化器関連学会週間（JDDW 2019 KOBE））

千田圭悟（平成24年卒）

The novel treatment strategy for rectal neuroendocrine tumor

千田圭悟[1)], 渡邉　純[1)], 福岡宏倫[1)], 渡辺卓央[1)], 柿添　学[1)], 諏訪宏和[2)], 樅山将士[3)], 石部敦士[4)], 大田貢由[1)], 國崎主税[1)], 遠藤　格[4)]

1）横浜市立大市民総合医療センター　消化器病センター外科
2）横須賀共済病院　外科
3）NTT 東日本関東病院　外科
4）横浜市立大附属病院　消化器・腫瘍外科

【目的】直腸神経内分泌腫瘍（RNET）は大腸癌と比較して詳細な病理学的検討が少ない。今回RNETでsm浸潤（sm depth）・budding grade（BD）を含めたリンパ節転移（LNM）率を評価し、各因子からLNMに対するrisk-scoring systemを作成した。

【方法】対象：2000／1月～2019／2月までのRNET G1/G2 143例。除外基準：1. 評価不能な検体、2. 大腸癌合併例、3. 局所切除後経過観察期間＜12カ月とした。初回手術適応：腫瘍径＞10mm、追加手術適応：1. MP浸潤、2. 脈管侵襲（LVI）陽性、3. 垂直断端（VM）陽性、4. NET G2であった。sm depth・BDの評価は大腸癌に準じた。

【結果】適格基準を満たす100例を解析した。治療内訳［手術単独/追加手術/局所切除単独：19/26/55］であった。LNMは16例で認めた。LNM（－）/（＋）の臨床病理学的因子；年齢（歳）：［56 vs. 59, p=0.91］、腫瘍局在（Rs/Ra/Rb）［3/11/70 vs. 1/3/12, p=0.42］、腫瘍径（mm）［6.5 vs. 10.5, p=0.001］、深達度［sm/mp：82/2 vs. 15/1, p=0.12］、sm depth［＜2000um：34 vs. 0/≧2000um：46 vs. 15, p=0.002］、LVI（+）［20（24%）vs. 12（75%）, p＜0.001］、VM（+）［10（12%）vs. 3（19%）, p=0.69］、NET：G2［5（6%）vs. 1（6%）, p=1.00］、BD3［1（1%）vs. 2（13%）, p=0.06］. 既報との整合性を考慮し、1点：SM≧2000um、LVI（+）、VM（+）、NETG2, BD3/2点：腫瘍径≧15mm、MP浸潤とした。各total scoreのLNM率は［0点（0/32）：0%、1点（0/28）：0%、2点（7/24）：29%、3点（6/9）：67%、4点（1/3）：33%、5点（2/4）：50%］であった。scoring systemのAUCは0.89（95%CI 0.83-0.95）であった。Total score：2点をcut offとした場合、感度100%／特異度71%であり、従来の基準：感度88%／特異度57%と比較して高い診断能を有していた。

【結論】RNETにおいてsm depthとBDを含めたLMN risk-scoring systemは治療方針の決定に有用である可能性がある。

若手奨励賞

千田 圭悟 殿

（演題番号：外P-92）

貴殿の演題は
第 27 回日本消化器関連学会週間
（JDDW 2019 KOBE）の中で、
優れた演題であると認められました
よってここに若手奨励賞として
表彰します

令和元年 11 月 22 日

第 27 回日本消化器関連学会週間（JDDW 2019 KOBE）
第 61 回　日本消化器病学会大会　会長　三輪
第 98 回　日本消化器内視鏡学会総会　会長　福田
第 23 回　日本肝臓学会大会　会長　松崎　靖司
会長代行　滝川　一
第 17 回　日本消化器外科学会大会　会長　正木　忠彦
第 57 回　日本消化器がん検診学会大会　会長　鈴木　康元

優秀論文賞（日本消化器外科学会雑誌）

佐原康太（平成24年卒）

直腸癌術後に急激な経過を呈した重症 Clostridium difficile感染症の１例

佐原康太[1)], 大田洋平[1)], 阿部有佳[1)], 藪下泰宏[1)],
藪野太一[1)], 辰巳健志[2)], 望月康久[1)], 高橋正純[1)], 杉田　昭[2)]

1）横浜市立市民病院　消化器外科
2）横浜市立市民病院　炎症性腸疾患科

症例は63歳の女性で、特記すべき既往歴はなかった。直腸癌に対し、腹会陰式直腸切断術を施行し術後第10病日に退院した。術後第12病日から水様便の増加を認めたため術後第14病日に緊急入院となった。血液検査ではWBC　37,200/μl、CTでは横行結腸から下行結腸にかけて浮腫を伴う拡張を認め、便培養でClostridium difficile感染症（Clostridium difficile infection；以下、CDIと略記）と診断した。抗生剤治療を行ったが同日、CT所見の増悪、全身状態の著しい悪化を認め、入院24時間後に重症CDIによるショックと診断し緊急で、大腸全摘、回腸人工肛門造設術を施行した。摘出検体では横行結腸～下行結腸に偽膜付着を伴う小潰瘍が多発していた。術後集中治療を行ったが、術後30時間後に多臓器不全で永眠された。術前CDI発症リスクの低い患者においても重症CDIにより致死的な経過を辿ることがあり、術後下痢症状に留意すること、年齢や白血球数の推移など考慮した手術治療の早期決断・介入が重要であると考えた。

銅　賞（第21回横浜サージカルビデオフォーラム）

田村裕子（平成25年卒）

S状結腸永久式人工肛門（腹膜外経路）

田村裕子

横浜市立市民病院

当院では、永久式結腸人工肛門は原則として腹膜外経路で造設している。腹膜外経路は造設の手技がやや煩雑ではあるものの、ストマ傍ヘルニアが少なく内ヘルニアを起こしにくいといった長所がある。

腹腔鏡下ハルトマン手術の際の人工肛門造設のビデオを供覧した。腹腔鏡下で腹膜を剥離し、S状結腸を誘導。ストマサイトに皮切を置き、筋鞘を切開。腸管を誘導した。筋鞘と腸管を固定し、腸管を反転。Brooke式の人工肛門を造設した。

当院では３年間に48件の単項式ストマ造設があり、そのうち46件が大腸ストマであった。ストマサイトヘルニアを１件認めたが、再造設を要した症例はなかった。

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－2019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
横浜総合医学振興財団 「医学・医療関連事業」	山田　顕光	乳癌多施設共有データベースの構築
日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞研究助成金	三宅謙太郎	メチオニン制限が膵癌に対する抗TRAIL-R2療法の有効性に与える影響の検討
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 基盤研究（C）	藪下　泰宏 遠藤　　格（分担） 廣島　幸彦（分担）	膵癌・膵前癌病変における神経軸索ガイダンス因子CRMP4の機能の解明
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
日本医療研究開発機構（AMED） 研究費	國崎　主税	患者のQOL向上をめざした胃がんに対する低侵襲標準治療確率に関する多施設共同試験