学　位　論　文

拡大肝切除後に潜在する腫瘍の増殖機序の解明

樅　山　将　士

【背景】大腸癌治癒切除後の再発において、肝転移が最も多い再発転移形式である。肝切除は大腸癌肝転移症例に対する標準的な治療法の一つであるが、切除後の再発率は高率である。転移性腫瘍に対して大きく肝臓を切除すれば確実な腫瘍の切除と外科的断端の陰性という根治切除となる。しかし、切除される肝実質量が大きくなればなるほど増殖因子が多く分泌され、腫瘍の増殖が促進されることによって、早期の再発につながるという報告がある。肝転移における肝切除は部分切除から拡大肝切除や多段階肝切除などの様々な肝切除が用いられるが、肝切除が腫瘍の増殖へ及ぼす影響についてはいまだ不明な部分が多い。

【目的】本研究では、RFPを発現するトランスジェニックマウスとGFPを発現する腫瘍細胞を用いて、実験的な肺転移や肝転移を作成し、様々な肝切除を行い、その肺転移巣や肝転移巣がどのように増殖し、肝切除がどのような影響をおよぼすのかを検討した。

【方法】マウス単開腹モデル（Sham群）、35％肝切除モデル（Minor肝切除；以下Minor群）、2段階肝切除モデル（35％＋35％、Repeated minor肝切除；以下Repeated群）、70％肝切除モデル（Major肝切除；以下Major群）を用いて、肺転移巣、肝転移巣の腫瘍の発育を計測した。細胞は緑色蛍光タンパク質を発現するColon26マウス腺癌株（Colon26-GFP）を用い、マウスは赤色蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックヌードマウスを用いて、腫瘍及び、腫瘍内における宿主由来の間質の密度を蛍光強度で測定した。また血漿中のHepatocyte growht factor（HGF）、Vascular endothelial growth factor（VEGF）、Transforming growth factor β（TGF-β）の値をELISA法を用いて測定した。

【結果】肝切除後の肝再生において、手術後14日目の肝重量は4群間で差は認められなかった（p=0.636）。Major群において肺転移巣は他の群と比較して有意に腫瘍が増大した（p＜0.001）。また肝転移巣においても他の群と比較して有意に増大した（vs Sham群、Minor群：p＜0.001、vs Repeated群：p=0.003）。Sham群、Minor群、Repeated群の間で肝切除後の肺転移巣及び肝転移巣の腫瘍の大きさに差は認められなかった。肝転移巣内の宿主由来の間質密度の測定において、Major群の間質密度が他の群と比較して有意に高かった（p＜0.001）。血漿中のHGFの経時的変化では、肝切除方法に差は認められなかったが、VEGFではMajor群では他の群と比較して高い値を維持していた（vs Minor群：p=0.025、vs Repeated群：p=0.049）。肝切除後のTGF-βのピーク値はMajor群では他の群と比べて有意に高値を示した（術後14日目、vs Minor群：p=0.003、vs Repeated群：p=0.039）。

【結語】Major肝切除（70％肝切除）とRepeated 肝切除（二段階肝切除）は切除する肝実質量は同じだが、転移巣の腫瘍増殖に及ぼす影響は大きく異なり、Major肝切除は転移巣を刺激し腫瘍を増大させた。その要因として腫瘍内の宿主由来の間質が大きく関与している可能性が示された。Repeated肝切除後の腫瘍の増殖はMinor肝切除と同程度で低く抑えられていた。このことにより、転移巣の腫瘍を刺激して腫瘍の増殖を促すのは、肝切除の回数や最終的に切除される肝実質量によるものではなく、一回の肝切除量に起因することが示された。肝切除が治療上必要な時は、腫瘍の増殖を刺激するという点を考慮して、切除方法を選択することが望まれる。

乳癌における神経細胞軸索制御分子CRMP発現の臨床病理学的検討による新たなバイオマーカーとしての検討

嶋　田　和　博

【背景】CRMP（collapsin response mediator protein）はチューブリンの重合/脱重合により微小管の伸展退縮を制御する因子であり、脱リン酸化/リン酸化によって微小管より成る神経細胞軸索の伸展退縮を調節する細胞内蛋白として神経学的分野で研究されている。近年、CRMPは大腸癌や肺癌の悪性度との相関が報告されているが乳癌に関する報告はない。

【目的】CRMPの乳腺および乳癌組織における発現を観察し乳癌におけるCRMPの機能を解明する。

【方法】

1）原発性乳癌22例と正常乳腺４例を用いてリアルタイム逆転写酵素－ポリメラーゼ連鎖反応法（Quantitive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction: qRT-PCR）を施行し、CRMP（CRMP1～5）のmRNA発現量を乳癌と正常乳腺において比較した。

2）qRT-PCRにおいて乳癌と正常乳腺の間でのmRNA発現量に差を認めたCRMP2について、qRT-PCRに使用した凍結組織片から凍結切片を作成し、リン酸化型CRMP2も合わせて免疫組織化学染色（IHC：Immunohistochemistry）を施行しタンパクレベルでのCRMP2とリン酸化型CRMP2の発現を解析した。またIHC症例数の増加のために173例の乳癌とそれぞれの正常乳腺組織のパラフィン包埋組織を用いてティッシュマイクロアレイを作成しIHCを施行、乳癌の臨床病理学的因子とCRMP2、リン酸化型CRMP2との相関を検討した。

【結果】

1）qRT-PCRではCRMP1からCRMP5までの５つのサイブタイプの内、CRMP2 mRNAのみが正常乳腺と乳癌でその発現に差を認め、乳癌において有意に発現低下を認めた。

2）IHCでもCRMP2は正常乳腺と比べて乳癌において有意に発現低下を認めた。一方、チューブリンの脱重合作用を有するリン酸化型CRMP2は乳癌において有意に発現上昇を認め、核内に局在することが観察された。臨床病理学的因子との相関の検討では、高異型度およびトリプルネガティブの乳癌において核内のリン酸化型CRMP2の発現が有意に上昇していた。

【結論】CRMP2の低下とリン酸化型CRMP2の上昇は乳癌のprogressionに関与している可能性が考えられた。また微小管の脱重合を促進するリン酸化型CRMP2は、微小管の過重合によりその抗腫瘍効果を発揮するタキサン系抗癌剤の新たな効果予測因子となる可能性が示唆された。

膵癌の浸潤、転移過程における Collapsin Response Mediator Protein 4 の役割

廣　島　幸　彦

【背景・目的】膵癌はわが国の癌死亡数の第５位で、切除例の５年生存率は15％と他の消化器癌と比較し、著しく予後不良である。その原因として、早期から周囲に浸潤し、腹膜播種や肝転移を生じやすいことが考えられており、そのメカニズムの解明が待たれている。また、膵癌では膵臓や胆管周囲の神経に沿って癌が発育していく「神経浸潤」という進展様式が高頻度に認められることが特徴的であり、神経との親和性は膵癌の悪性度の根幹と深く関わっていると考えられている。近年、神経軸索成長に関する因子であるcollapsin response mediator proteins（以下CRMPs）が様々な癌腫において、癌の増殖、浸潤、分化、apoptosisに関与していると報告されている。膵癌に関しては、CRMPsの上流分子であるSemaphorin3A （以下Sema3A）、Neuropilin1（以下NP1）、PlexinA1（以下PlexA1）が膵癌組織において発現が亢進し、その発現は原発巣と比較し転移巣でさらに亢進していることが証明され、Sema3Aシグナリングの膵癌悪性化への関与が報告されている。このように、CRMPsと様々な癌腫との関連報告やCRMPsの上流に位置するSema3Aシグナリングと膵癌との関係が強く示唆される中、膵癌とCRMPsとの関連を検証した報告は未だなされていない。本研究ではSema3A-CRMPsシグナリングが膵癌の進展過程に関与しているとの仮説を立て、特に浸潤、転移過程におけるCRMPsの役割を解明することを目的とし、以下の実験を行った。

【方法と結果】膵癌切除症例11例の癌部、非癌部におけるCRMPsの発現をrealtime RT-PCR法により測定した。その結果、CRMPsの中でCRMP4のみが癌部において、非癌部と比較し有意に発現が上昇していた（p ＝ 0.008）。さらに、CRMPsの上流分子である（以下Sema3A）とその受容体（以下NP1）の発現量を同一サンプルを用いて、同様に検討した。その結果、NP1の発現量は癌部、非癌部で差を認めなかったが、Sema3Aの発現量は、非癌部と比較し、膵癌部で有意に上昇していた（P ＝ 0.003）。これらの結果から、Sema3A-NP1-CRMP4のシグナル伝達が膵癌の進展に関与している可能性が示唆された。次に、CRMP4高発現膵癌細胞株であるCapan1を用い、膵癌細胞におけるCRMP4の機能について検討した。siRNAを用いて、Capan1におけるCRMP4の発現をknock downし、増殖能、浸潤能を測定したところ、増殖能に変化は認められなかったが、浸潤能が有意に低下した。さらに膵癌切除症例53例の原発巣におけるCRMP4の発現を免疫組織化学にて検出した。CRMP4は53例中34例（64.2％）に高発現していた。非癌部の正常膵組織では膵管上皮のapical面にだけ染色され、その分布には極性が認められたのに対し、癌部では主に細胞質に認められ、一部核まで染色されており、癌化に伴い分布の極性が消失していた。発現強度は正常膵管上皮と比較し有意に上昇し、特に未分化な膵癌組織では、ほとんどすべての癌組織において強発現していた。また、４症例において原発巣と転移巣でのCRMP4の発現を比較した結果、４症例すべてにおいて転移巣で上昇していた。CRMP4の発現と臨床病理学的因子との関係について検討したところ、未分化な膵癌組織において他の組織型と比較し、有意に高発現していた（p ＝ 0.005）。また、CRMP4高発現群では、低発現群と比較し有意に腫瘍径が大きかった（p ＝ 0.048）。また、CRMP4の発現は高度静脈侵襲（JPS ： v2,v3）（p ＝ 0.044）、Stage（p ＝ 0.019）、肝転移の有無（p ＝ 0.021）と有意に相関したが、リンパ節転移の有無、リンパ管侵襲、膵内神経浸潤、膵外神経叢浸潤、根治度、再発率とは相関を認めなかった。次に、Overall survival（全生存率）およびRelapse free survival（無再発生存率）に寄与する因子を単変量解析と多変量解析を用いて検討した。単変量解析では、組織型、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無、CRMP4発現上昇が全生存率、無再発生存率において予後規定因子として選択された。多変量解析では、静脈侵襲の有無とCRMP4発現上昇が全生存率の予後規定因子として選択され、リンパ管侵襲の有無とCRMP4発現上昇が無再発生存率の予後規定因子として選択された。以上の結果から、CRMP4は膵癌の静脈内への浸潤を促進することにより、肝転移を助長し、膵癌患者の予後の増悪に深く関与している可能性が示唆された。

【結語】本研究において、①Sema3AとCRMP4は膵癌組織に高発現していること、②CRMP4は膵癌細胞株において、細胞の浸潤能に関与していること、③CRMP4は膵癌の高度静脈浸潤、肝転移を促進することにより、膵癌患者の予後の増悪に深く関与していることを明らかにした。この研究成果が今後の更なる詳細な臨床研究の礎となり、CRMP4が進行膵癌患者に対する新たな治療のターゲットになり得ると考えられた。また、CRMP4-siRNAを選択的に腫瘍に到達させることができれば、CRMP4を過剰発現している進行膵癌の浸潤や肝転移を抑制することが可能となり、膵癌の治療成績はさらに向上するものと考えられた。

論文奨励賞

金　賞（1年間で論文のIFが最も高い者）

山田顕光（H16）（10.49）　Breast Cancer Res Treat, 2回

銀　賞（1年間で最もIFが高い論文を書いた者）

廣島幸彦（H15）（5.321）　Cell Cycle

銅　賞（若手（大学院入学前）で論文、学会発表の内容から選出）

原田真吾先生（H20）和文論文2編・学会、研究会発表/筆頭　4編

和田朋子先生（H20）英文論文1編・和文論文1編・学会、研究会発表/筆頭2編

金賞

論文奨励賞　受賞のことば

山田顕光（平成16年卒）

この度は論文奨励賞金賞という、若輩には過分な賞を頂きまして誠にありがとうございます。大変光栄に思いますと同時に、ひとえにご指導頂いた先生方のおかげと心より御礼申し上げます。一本目の論文は留学前に横浜で行ってきた研究を留学中に執筆し、Breast Cancer Research and Treatmentからの論文発行に至りました。論文が発行されてすぐに、Letter to Editorに投稿が寄せられ、投稿に対する意見論文として短いながらももう一本同雑誌に掲載されました。自分の仕事に対して世界から即時の反応があることに驚くとともに大変嬉しく思ったことを鮮明に記憶しています。また紙面を通しての議論という経験もさせて頂き大変勉強になりました。今後も更なる飛躍ができるよう精進に努める所存ですので、御指導御鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

銀賞

論文奨励賞を受賞して

廣島幸彦（平成15年卒）

この度、受賞の連絡をいただき、大変有り難く思っています。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、去年に引き続き2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、基礎研究について全くの素人であった私を熱心に指導してくださった五嶋良郎教授を始めとする薬理学教室の先生方、私の下手な英語表現を一つ一つ丁寧に添削し、論文をブラッシュアップしてくださっているRobert. M. Hoffman教授、そして何の業績もなかった私を信じて多く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。これからは、この受賞に満足することなく、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。また、今後は後輩の先生方の指導にも尽力できたらと考えております。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。

銅賞

論文奨励賞を受賞して

原田真吾（平成20年卒）

平成25年度の業績において、銅賞という過分な評価をしていただき、大変うれしく光栄に思っています。受賞の吉報を耳にし、非常に驚くと同時にご期待に添えるよう頑張ろうと、改めて気持ちを引き締めています。

私が外科医1年目に恩師関戸仁先生のもとで学んだ1年間は、人間として外科医として大変勉強になる1年間でした。「外科医は手術、研究、○○が重要である」といつもご指導頂き、外科医としての姿勢をこの時学びました。この教えをもとに、横浜医療センター、みなと赤十字病院、市大センター病院、藤沢市民病院の先生方にご指導頂いたおかげで、今回このような賞を受賞でき、非常に感謝しております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。ありがとうございました。

銅賞

論文奨励賞を受賞して

和田朋子（平成20年卒）

消化器・腫瘍外科の先生方には日常臨床、また手術手技に関して日々一方ならぬご指導をいただいております。それだけで十分にお忙しいと思われるなかで、私のような若輩者に学会発表や論文執筆までご指導くださり大変ありがたく思っております。この賞をいただくことができましたのは、そのような機会と、よいご指導を与えていただきました結果と思い、この場をお借りしまして篤く御礼申し上げます。これからも日々精進し、いずれはご指導いただいたことを誰かに伝えられる者になりたいと思っております。これからもよろしくお願いいたします。

■ ポスター優秀演題賞（JDDW 2013 TOKYO）

松山隆生（平成10年卒）

ポスター優秀演題賞（JDDW 2013）

胆嚢摘出後に判明した潜在性胆嚢癌の現状と治療方針（Yokohama Clinical Oncology Group YCOG）アンケート調査から

松山隆生[1)], 佐野　渉[2)], 森　隆太郎[3)], 杉田光隆[4)], 山口直孝[5)], 窪田　徹[6)],
亀田久仁郎[7)], 望月康久[8)], 高川　亮[9)], 門倉俊明[10)], 松田悟朗[11)], 神谷紀之[12)], 遠藤　格[1)]

1）横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科学
2）藤沢市民病院　外科
3）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
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
6）済生会横浜市南部病院　外科
7）横浜市立市民病院　外科
8）横須賀市立市民病院　外科
9）済生会若草病院　外科
10）横浜船員保険病院　外科
11）国立横浜医療センター　外科
12）市立伊東市民病院　外科

【背景・目的】

教室の関連施設で構成するYokohama Clinical Oncology Group（YCOG）で調査を行い潜在性胆嚢癌の臨床病理学的な特徴について検討。

【対象・方法】

2000年１月から2009年12月までにYCOG参加12施設で経験した胆嚢摘出術6775例中の潜在性胆嚢癌について調査した。

【結果】

70例（1.03％）に潜在性胆嚢癌を認めた。壁深達度はm：19例（27.1％）、mp：５例（7.1％）、ss：35例（50％）、se：11例（15.8％）だった。壁深達度はm,mpの24例では二期的切除は行われず。残りの46例中24例（52.1％）で二期的切除が施行された。周囲浸潤pT別の５年生存率ではpT1：100％、pT2：51.6％、pT3/4：０％であった。壁深達度ss以深で二期的切除を行った24例（二期的切除郡）と行わなかった22例（非二期的切除郡）の５年生存率は二期的切除郡：51.9％、非二期的切除郡：29.1％で、二期的切除郡で遠隔成績改善の傾向を認めた（P=0.071）。さらにpT2（35例）に限定して検討すると５年生存率は二期的切除郡（17例）：68.4％、非二期的切除郡（19例）：35.5％で、二期的切除郡で有意に良好であった　（P=0.038）。さらに二期的切除を行った24例で単解析、多変量解析を行うとpT3/4（P=0.010、RR=7.8）、術中胆汁漏出（P=0.027、RR=4.5）が独立予後不良因子。

【結語】

潜在性胆嚢癌に対する二期的切除の有効性が多施設研究で示された。術中胆汁漏出は本来、生存率の高い潜在性胆嚢癌の治療成績を悪化させるので、術前診断が胆嚢結石であっても胆嚢損傷を可及的に回避する必要があると考えられた。

■ ポスター優秀演題賞（JDDW 2013 TOKYO）

熊本宜文（平成12年卒）

ポスター優秀演題賞（JDDW 2013）

アシアロSPECT/MDCT融合画像による門脈塞栓術前後の肝容積と機能的肝容積評価の有用性

熊本宜文, 田中邦哉, 笠原康平, 野尻和典, 森　隆太郎,
谷口浩一, 松山隆生, 武田和永, 秋山浩利, 遠藤　格

横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科学

【目的】

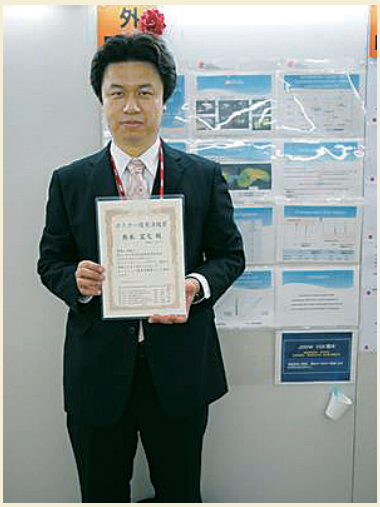
3D-CT画像により、各門脈枝の支配域の容量評価は可能となったが、機能的肝容量の評価法は確立されていない。本検討ではアシアロSPECTとMDCTの融合画像による門脈塞栓術（PVE）前後の肝容積と機能的肝容量評価の有用性を明らかにすることを目的とした。

【対象】

PVEを併用した、胆道再建を伴わない肝切除14例を対象とし、PVE前後での残存予定肝容量と機能的残肝容量を比較した。

【結果】

平均年齢は66歳で、原疾患は大腸癌肝転移10例（2例は残肝再発症例)、肝細胞癌4例であった。塞栓門脈は右門脈が10例、左門脈が1例、右3区域門脈が1例、前区域門脈が1例、後区域門脈が1例であった（3例で部分切除を併施)。肝切除術式は、右3区域切除1例、拡大右葉1例、拡大左葉1例、右葉切除術9例、前区域切除1例、後区域切除1例であった。門脈塞栓前の全肝に対する残肝予定肝容量（%LV）と機能的残存予定肝容量（%FLV）はそれぞれ、40.7±9.7%、46.5±15.8%で差は認められなかった。塞栓後の%LV、%FLVはそれぞれ53.5±10.9%、67.7±10.4%でいずれも塞栓前と比較し増加しており（それぞれP<0.01、P<0.01)、%FLVの増加率は1.63倍で%LVの増加率1.36倍より高値であった（P=0.01)。当教室の切除基準である兵庫医大予後得点（予後得点＝－84.6＋0.933×（肝切除率）＋1.11（ICGR15）＋0.999×（年齢））から切除不能と判断された症例で、SPECT/MDCT融合による機能的肝容積に基づく予後得点で切除可能と判断された3例では、肝切除後に肝不全等の合併症を認めなかった。



【結語】

アシアロシンチSPECT/MDCTの融合画像による分肝機能評価により、安全に肝切除適応を拡大できる可能性が示唆された。

■ ポスター優秀演題賞（JDDW 2013 TOKYO）

石部敦士（平成13年卒）

ポスター優秀演題賞（JDDW 2013）

腹腔鏡下超低位前方切除術における定型化の要点と成績

石部敦士, 大田貢由*, 諏訪雄亮, 鈴木伸祐, 金澤　周, 渡辺　純,
渡辺一輝*, 田中邦哉*, 秋山浩利*, 市川靖史**, 國崎主税, 遠藤　格*

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
横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科学 *
横浜市立大学医学部　臨床腫瘍科学 **

【目的】

腹腔鏡下超低位前方切除術（Lap-sLAR）とLap-ISRにおける定型化した手術手技と成績について報告する。

【適応】

sLAR：腫瘍下縁が歯状線より2cm以上口側の症例。sLARの定義は吻合部が歯状線から2cm以内。ISR：T2、あるいはT3で10mm以上口側に腫瘍の下縁が存在またはリンパ節転移（－）で腫瘍下縁が歯状線まで。

【手技】

sLAR：5-port法。Linear staplerを挿入する右下portは、恥骨上2～3cm頭側、側方臍ヒダの位置を目安に、なるべく内側尾側に設置する。直腸の剥離は後壁より開始し、骨盤神経叢の尾側で挙筋上腔を十分に展開しておくと、直腸と骨盤神経、神経血管側（NVB）の剥離面を認識しやすくなる。前壁側では腫瘍の位置によりDemonvilliers筋膜を温存・切離を決定するが、切除する場合では、NVB付近で意識的に直腸側を剥離しNVBの損傷に注意する。骨盤底では括約筋間まで十分に剥離することにより直腸切離が行いやすくなる。肛門側腸管の切離にはlinear staplerを用いる。可能なら１回で切離を行うが、狭骨盤では45mmステイプルを用い、計画的２回切離を行う。ISR：恥骨直腸筋は直腸右壁で認識しやすく、そこから括約筋間へ入る。同様に左壁で括約筋間に入り、次に後壁のhiatal ligamentを切離するとV字の恥骨直腸筋を認識できる。

【対象】

2008年３月から2012年３月、占拠部位Ra/Rb/P 421症例のうち、Lap-sLAR 36例（男22女14）、ISR ８例（男６女２）。pStage0/Ⅰ/Ⅱ/Ⅲaはそれぞれ sLAR 1/22/3/10、ISR 1/7/0/0。

【結果】

sLARの腫瘍歯状線距離は37.5mm（15-80）、ISR 6.9mm（0-15）。吻合部と歯状線の平均距離はsLAR 11.0mm（0-20）、ISR 1.1mm（－5-15）、平均pDMはsLAR 18.2mm（0-50）、ISR 10.3mm（1-20）。sLARの肛門側腸管の平均切離回数は1.7回（1-3）。縫合不全はsLAR ３例（8.3%）、ISR ２例（25%）であった。sLARでは術後incontinenceを認めていない。両群ともに局所再発を認めていない。

【結語】

Lap-sLAR、ISRでは適切な剥離層を保ち、括約筋間までの十分な剥離によりsurgical marginを確保できた。腫瘍歯状線距離15mmまではsLARが可能と考えられた。

2013年４月 ＜9th Women's Health Research Day 2013 Poster Awards＞ において
バージニア州立大学に留学中の山田顕光先生が下記の賞を受賞されました
http://www.womenshealth.vcu.edu/research/whrd.html

■ The Elizabeth Fries Young Investigator Award （若手研究者最優秀賞）
■ Clinical Award （臨床研究部門賞）

9th Annual Women's Health Research Day 受賞報告

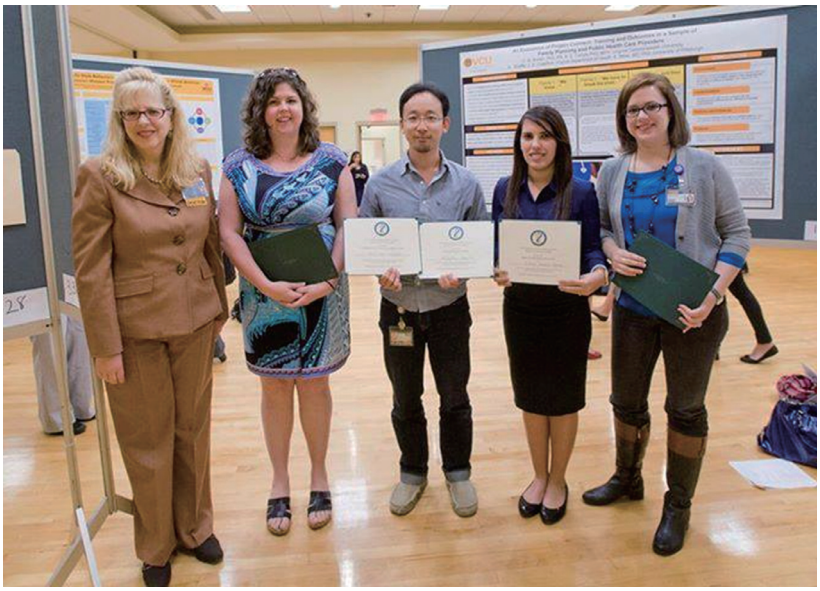
山田顕光（平成16年卒）

2011年８月から米国バージニア州リッチモンドにありますバージニア州立大学（Virginia Commonwealth University, VCU）の腫瘍外科、高部研究室にリサーチフェローとして留学させて頂いております。このたび、2013年４月24日にVCUで開催されました9th Annual Women's Health Research Dayにおいてポスター発表を行いましたところ、Clinical Award（臨床研究部門賞）とThe Elizabeth Fries Young Investigator Award（若手研究者最優秀賞）を同時受賞いたしましたので報告させて頂きます。

VCUでは生化学教室のSarah Spiegel主任教授の研究室と共同で、脂質シグナル伝達物質であるスフィンゴシン-１-リン酸（S1P）の癌における役割を中心に研究しています。高部研究室には私を含め３人の日本人ポスドクと１人の台湾人ポスドクがおり、さらにSpiegel教授の研究室にはインド、メキシコ、フランス、イスラエルなど世界各地から研究者が集まっており、多国籍の環境のなかで刺激に満ち溢れた基礎研究に明け暮れています。

私の横浜での研究テーマは、乳癌におけるABCトランスポーターの役割についてですが、ABCトランスポーターはVCUでのテーマである癌におけるS1Pの働きとも関連します。今回の発表では、渡米前に横浜で作成した乳癌組織マイクロアレイを用いて免疫組織学的解析を行い、S1P関連因子と患者予後との相関を明らかにして報告しました。横浜とVCUの研究テーマをリンクした研究内容がこのような形で評価されたことを大変嬉しく思うと同時に、周りの研究者たちに英語力ではかなわなくてもScienceでは負けないぞという自信に繋がり、今後の励みにもなりました。留学も残すところ10か月程ですが、少しでも多くのことを横浜に持ち帰るべく、日々研鑽を重ねていきたいと考えております。

最後になりましたが、米国留学という素晴らしい機会を与えてくださった遠藤教授、石川准教授ならびに同門会の先生方に厚く御礼申し上げます。



9th Women's Health Research Day 2013 Poster Awards

The Elizabeth Fries Young Investigator Award（若手研究者最優秀賞）
Clinical Award（臨床研究部門賞）

Human breast cancers that co-express sphingosine kinase 1 and ABCC1 have significant shorter disease free survival

Akimitsu Yamada[1,2,4], Masayuki Nagahashi[1,2], Tomoyoshi Aoyagi[1,2], Sheldon Milstien[2], Sarah Spiegel[2], Takashi Ishikawa[3], Itaru Endo[4], and Kazuaki Takabe[1,2]

1 Department of Surgery,
2 Department of Biochemistry and Molecular Biology, and Massey Cancer Center,
3 Department of Breast and Thyroid Surgery, Yokohama City University Medical Center,
4 Department of Clinical Oncology and Breast Surgery, Yokohama City University

Background : The pleiotropic bioactive lipid mediator sphingosine-1-phosphate（S1P）has emerged as a key regulatory molecule in breast cancer progression. We have previously demonstrated that S1P generated by sphingosine kinase 1（SphK1）in breast cancer cells is exported out of the cells via ATP-binding cassette（ABC）transporters, ABCC1 and ABCG2. ABC transporters are known as multidrug resistance proteins that efflux various compounds out of cells including chemotherapeutic agents.

Objectives : We hypothesized that activated SphK1 and expressions of ABC transporters in breast tumors are associated with prognosis.

Methods : We constructed a tissue microarray with 281 breast tumors from patients, and analyzed expressions of representative transporters（ABCB1, ABCC1, and ABCG2）and activated SphK1（pSphK1), S1P receptor1 （S1PR1）immunohistochemically. Breast cancer subtypes were determined by immunohistochemistry of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2（HER2). Protein expression was correlated to clinicopathological characteristics, clinical follow-up, and pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy.

Results : The tissue microarray was comprised of 191 luminal A（68.0%), 17 luminal B（6.0%), 27 HER2（9.6%), and 46 triple-negative（16.4%）samples. Activated SphK1 was highly expressed in the patients with lymph node metastasis（40.1% vs 27.3%, P=0.037）and the pSphK1 high expression group had significantly shorter disease free survival（DFS）(P = 0.05). Eighty percentage of the patients expressed S1PR1; however there was no significant difference in prognosis. On the other hand, ABCC1 expression was associated with significantly shorter DFS（P = 0.027 and P = 0.003, respectively). ABCC1 and ABCG2, but not ABCB1, were expressed significantly higher, and more frequently, in aggressive subtypes. Patients expressing both pSphK1 and ABCC1 had significantly shorter DFS（P = 0.002), while patients expressing both ABCB1 and pSphK1 did not.

Conclusions : We have shown that ABCC1 and ABCG2 are highly expressed in aggressive breast cancer subtypes, and that tumor pSphK1 and ABCC1 expression are associated with poor prognosis. Our result indicates that S1P transported via ABCC1 may play a significant role in human breast cancer progression.

■ ポスター優秀演題賞（JDDW 2013 TOKYO）
■ PanCAN Young investigator award （第44回日本膵臓学会大会）
■ Young investigator award （IAP ＆ KPBA 2013）

平成25年度学会賞受賞に寄せて

村上　崇（平成18年卒）

皆様におかれましては日々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

このたびは、2013年７月25、26日に開催された第44回日本膵臓学会大会においてPanCAN Young investigator awardを頂き、また９月４日から７日にかけて韓国のソウルで開催されたIAP ＆ KPBA 2013においてYoung investigator awardを頂きました。このような大変栄誉ある賞を頂けたことは、ひとえに皆様のご指導あっての賜物と心より御礼申し上げます。

第44回膵臓学会大会では、膵癌における術前放射線化学療法（NACRT）が及ぼす免疫増感作用についての研究を報告致しました。大学院の２年先輩である本間祐樹先生の研究で明らかになった内容に加え、追加で施行した免疫染色の結果を併せて報告致しました。本研究ではNACRTが殺細胞効果以外に腫瘍局所および、全身免疫に関して免疫増感作用を有することが示唆されました。発表内容に関して多くのご指導を下さった本間先生、学会賞への応募を勧めて下さり、数多くご教示を下さった遠藤教授をはじめ、たくさんのご助力を賜りました。今後の検討により、膵癌の治療成績向上の一助になればと思っております。

IAP ＆ KPBA 2013では、膵癌の開腹後非切除を予測する因子を解析することで、Staging laparoscopyの適応を絞ることができるのではないかと考えられ、過去の非切除症例のリスク因子を解析致しました。その結果、初診時のCA19-9高値、腫瘍径3cm以上、T4（TNM分類）の３因子のうち１因子以下の症例では非切除になるリスクが低いことが分かりました。この条件を満たす症例ではStaging laparoscopyの適応から除外できると考えられ、報告させて頂きました。本学会発表は遠藤教授と谷口浩一先生の勧めにより応募させて頂き、データ解析や抄録作成、発表内容など大変親切にご指導を賜りました。本研究は妥当性の検討のために現在Prospectiveな症例集積を開始しております。

ご指導を下さった諸先輩方、またこれまで膵癌のデータ集積にご尽力を下さった多くの関係者の皆様にこの場をもちまして厚く御礼申し上げます。大変貴重な賞を重ねて頂戴したことを良い機会とし、更なる研鑽に注力し、皆様、患者様のお役に立てるように努力してまいります。今後とも、ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

ポスター優秀演題賞（JDDW 2013）

膵癌における術前放射線化学療法に伴う腫瘍関連リンパ球およびCalreticulin発現の変化

村上　崇[1)], 本間祐樹[1)], 松山隆生[1)], 谷口浩一[1)], 森　隆太郎[1)], 熊本宣文[1)],
野尻和典[1)], 武田和永[1)], 上田倫夫[2)], 秋山浩利[1)], 田中邦哉[1)], 遠藤　格[1)]

1）横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科学
2）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

【背景/目的】

教室ではStageIV膵癌に対し、術前に放射線化学療法を導入してきたが局所効果判定は間質量が多い事からHE染色のみでは困難であった。本検討では膵癌に対する術前放射線化学療法における局所効果を癌微小環境での腫瘍関連リンパ球の変化およびMHCクラスI, Calreticulin, Heat shock protein 70（Hsp70）発現の変化を用いて評価する事を目的とした。

【方法】

2006年１月から2011年12月までの膵癌切除52例を対象とし術前放射線化学療法施行22例（NACRT群）、切除先行30例（non-NAC群）の２群に分け比較検討した。術前放射線化学療法のレジメンはTS-1+GEM+Rad 20例、GEM+Rad ２例であった。HE染色の効果判定はEvans分類を用い、腫瘍浸潤リンパ球としてCD4およびCD8の免疫染色を行い、Regulatory T cell markerとしてFoxp3染色を行った。さらにMHCクラスI, ストレスタンパクとしてCalreticulin, Hsp70の評価を行った。

【結果】

NACRT群とNon-NAC群との比較では進行度に有意差はなかった。Evans分類を用いたHE染色での局所効果判定はGrade1：１例、Grade2a：９例，Grade2b：11例，Grade3：１例であった。癌部に浸潤するCD8陽性細胞数はNACRT群が50.1±38.1個，　切除単独群が24.1±21.4個と前者で有意に高値であった（p=0.010）。同様にCD4陽性細胞数はNACRT群が59.0±22.6個、切除単独群が39.2±32.1個と前者で有意に高値であった。Foxp3陽性細胞数はNACRT群が25.7±17.7個、切除単独群が37.8±24.9個と前者で低い傾向であった（p=0.061）。NACRT群においてCalreticulinの発現が有意に多かったが（p=0.001）、MHCクラスI, Hsp70とは相関がなかった。

【結論】

NACRT群で癌部のCD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞浸潤が有意に高率であり、Calreticulinの高発現がみられた。術前放射線化学療法は癌局所免疫に対し増感作用をもつことが示唆された。

ポスター優秀演題賞

村上 崇 殿

（演題番号：P-106）

貴殿の演題は
第21回日本消化器関連学会週間
（JDDW 2013 TOKYO）
ポスターセッションの中で、優れた演題であると認められました
よってここに優秀演題賞として表彰します

平成25年10月11日

第21回日本消化器関連学会週間（JDDW 2013 TOKYO）

PanCAN Young investigator award（第44回日本膵臓学会大会）

膵癌における術前放射線化学療法に伴う免疫能の変化

村上　崇[1)], 本間祐樹[1)], 松山隆生[1)], 中澤正年[2)], 谷口浩一[1)], 森　隆太郎[1)], 熊本宣文[1)],
野尻和典[1)], 武田和永[1)], 上田倫夫[1)], 秋山浩利[1)], 田中邦哉[1)], 遠藤　格[1)]

1）横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科学
2）横浜市立大学医学部　実験動物医学

［目的］

膵癌に対する術前放射線化学療法（NACRT）の効果を末梢血および腫瘍局所の評価から明らかにする。

［方法］

2006年１月から2011年12月までの膵癌切除52例を対象としNACRT施行22例（NACRT群）、切除先行30例（non-NAC群）の２群に分け比較検討した。NACRTのレジメンはTS-1+GEM+Rad 20例、GEM+Rad２例であった。切除標本における効果判定はEvans分類を用い、腫瘍浸潤リンパ球としてCD4およびCD8の免疫染色を行い、Treg markerとしてFoxp3染色を行った。さらにMHCクラスI抗原、ストレスタンパクとしてCalreticulin, Hsp70の評価を行った。末梢血では比重遠心法にてPBMCを分離採取し、CD4+CD25+Foxp3+T細胞をTregマーカーとした。またPBMC増殖能に関しては２×10^5個の単核球に対し、抗CD3抗体下で72時間刺激培養を行った後に3Hを添加し８時間後の細胞内取り込みをシンチレーションカウンターで測定した。

［結果］

NACRT群とNon-NAC群で進行度に有意差はなかった。末梢血では、Foxp3 / CD4 T cell比は化学療法前8.5±2.3%、化学療法後5.4±2.8%と有意に低下した（p=0.024）。PBMC増殖能は化学療法前 5967±6858cpm、化学療法後12041±10264 cpmであった（p=0.13）。 腫瘍局所ではEvans分類を用いたHE染色での局所効果判定はGrade1：１例、Grade2a：９例、Grade2b：11例、Grade3：１例であった。癌部に浸潤するリンパ球（NACRT群/Non-NAC群）はCD8：50.1±38.1個/24.1±21.4個（p=0.010）、CD4：59.0±22.6個/39.2±32.1（p=0.041）、Foxp3：25.7±17.7個/37.8±24.9個（p=0.061）であった。NACRT群でCalreticulinの発現が有意に多かったが（p=0.001）、MHCクラスI, Hsp70とは相関がなかった。

［結論］

NACRT群で癌部のCD4陽性およびCD8陽性T細胞浸潤が高度でありCalreticulin発現が高度であった。NACRTにより末梢血中Tregの有意な低下がみられた。以上のことからNACRTは癌局所および全身免疫に対して増感作用を持つことが示唆された。

Young investigator award（IAP & KPBA 2013）

Indication for staging laparoscopy for patients with pancreatic cancer

Takashi Murakami[1)], Koichi Taniguchi[1)], Ryutaro Mori[1)], Kazunori Nojiri[1)], Takafumi Kumamoto[1)], Ryusei Matsuyama[1)], Michio Ueda[2)], Kazuhisa Takeda[1)], Hirotoshi Akiyama[1)], Kuniya Tanaka[1)], Itaru Endo[1)]

1）Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Yokohama City University
2）Department of Surgery, Gastroenterological Center, Yokohama City University

Key words : pancreatic cancer, staging laparoscopy, resectability

Background : Patients with locally advanced pancreatic cancer are occasionally found to be unresectable even if they undergo preoperative diagnosis in details. We have performed staging laparoscopy（SL）to detect liver metastasis and peritoneal dissemination which were undetectable by clinical imaging. However, it is better to exclude patients with low risk for unresectablility to undergo SL in terms of saving medical resources. We aimed to assess tumor unresectability in patients with pancreatic adenocarcinoma and select the patients who could be excluded from SL.

Methods : We studied a population of 249 patients who underwent laparotomy for pancreatic cancer from 2001 to 2008. We compared the clinicopathological features between patients with resectable and unresectable disease. Continuous variables were set the cut-off value using ROC curve.

Results : Thirty six were unresectable disease and 213 were resectable. The factors for unresectablility were locally advanced disease（n=13), liver metastasis（n=14), peritoneal dissemination（n=12). The best cut-off points for CA19-9 and tumor size to predict unresectability were 97 U/mL and 3cm, respectively. For unresectable disease, tumor size >3cm, preoperative CA19-9 >97U/ml, male gender, T4（superior mesenteric artery or celiac artery invasion), and node metastasis were significantly higher than for resectable disease. The independent risk factors for unresectability by multivariate regression analysis were tumor size >3cm, CA19-9 >97U/ml, and T4. More than 2 of the 3 risk factors predicted the possibility of unresectability with 98.9% specificity. This result indicated that patients with one or less risk factor could be excluded from SL.

Conclusions : The present study demonstrates that preoperative serum CA19-9, tumor size, and T4 can be used for the prediction of unresectability in patients with pancreatic adenocarcinoma, which may enable safe and cost-effective exclusion of SL.

IAP & KPBA 2013

Young Investigator Award

Presented to Murakami Takashi

It is to certify that your abstract has been selected for the Young Investigator Award at Joint Meeting of the International Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association 2013 held on September 4-7, 2013 in Seoul, Korea.

■ 理事長賞（第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会）

第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会　理事長賞受賞に寄せて

佐藤真理（平成17年卒）

この度、2013年６月12日～14日に開催された第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会において、私の大学院博士課程研究課題である、Endotoxin activity assay（EAA）に関連した「Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay（EAA）in biliary tract infection」がプレナリーセッションに加え、理事長賞にも選出されました。思いもよらない名誉ある結果に、恐縮ではありますが非常に光栄に思っております。

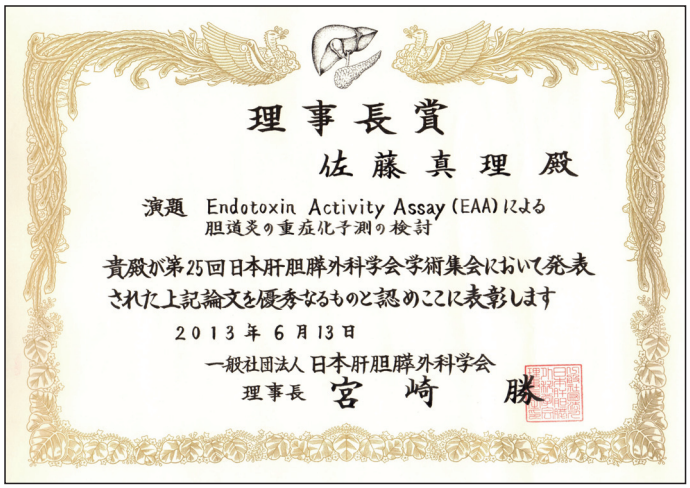
Endotoxin Activity Assayの研究は、当医局にとって大きなテーマの１つとも言える「敗血症」の患者に対する治療効果及び予後改善を目的に、2011年６月よりスタートしました。検体測定体制の整備等、ゼロからのスタートの責任者として私が選出された際は正直非常に不安でしたが、指導教官の松山隆生先生をはじめ多数の諸先生方から助言を頂き、模索しながらのスタートを切りました。

本研究では、対象症例の検体を昼夜問わず測定しなければならず、夜間や休日の当直帯を含めて検体測定に関して当時付属病院で勤務されていた先生方、さらには大学院の先生方より全面的に協力していただきました。それゆえ、この受賞はいわば医局全体の表彰で、御協力いただいた先生方の賜物であると考えております。そして、本研究のような臨床現場を基盤にした大規模なテーマの場合は、医局全体の協力体制と地道な積み重ねがあって、はじめて１つの成果が得られるものであることを、痛感いたしました。

今回の結果を踏まえて、現在当医局ではEAAを敗血症患者に対する治療方針・予後予測の独自の指標の１つとして臨床現場に応用し始め、その有用性を実感しております。将来的には胆道炎予後予測因子の正式なバイオマーカーとして本邦、及び国際的なガイドラインに適応されるようさらに本研究を発展させたいと考えております。

本研究が大きく前進している最中、私事で大変恐縮ですが、佐藤自身は現在産休をいただいております。（今回学会会場へも行くことが出来ない状況であったため、急遽松山先生が代理でプレナリーセッションの発表と授賞式へ出席してくださいました。）そのため、本研究は現在優秀な後輩達が引き継いでくれています。余談になりますが、私自身の大学院生活は、公私共に偶然にも「ありがたい予想外な出来事」の連続であり、それというのも本研究をはじめ多くの方々から御理解・御協力を頂いたおかげと考えております。この経験が今後当医局にとっても、新たな刺激の１つになればと思っております。

最後になりましたが、このような研究機会を与えていただき、辛抱強く研究を見守ってくださった遠藤教授をはじめ、非常にお忙しいにも関わらず、熱心かつ親身に明確なアドバイスをしてくださり、想定外の代理発表まで快く引き受けてくださった松山先生、そして検体測定に御協力いただいた多くの先生方へ深く感謝・御礼申し上げます。本当にありがとうございました。


理事長賞

佐藤真理殿

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

貴殿が第25回日本肝胆膵外科学会学術集会において発表
された上記論文を優秀なるものと認めここに表彰します

2013年6月13日

一般社団法人 日本肝胆膵外科学会
理事長　宮崎　勝

理事長賞（第25回日本肝胆膵外科学会・学術集会）

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

佐藤真理[1)], 松山隆生[1)], 森　隆太郎[1)], 熊本宣文[1)], 野尻和典[1)],
谷口浩一[1)], 武田和永[1)], 秋山浩利[1)], 田中邦哉[1)], 遠藤　格[1)]

1）横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科

［目的］

重症胆道炎は急激に敗血症性ショック、播種性血管内凝固（DIC）に陥り重症化することがある。重症化にはエンドトキシン血症が関与するとされているが、その検知法は未だ信頼度が低い。今回我々は胆道炎の重症化予測因子としてのEndotoxin Activity Assay（EAA）の有用性について検討した。

［対象と方法］

対象は2011年６月から2012年６月までに当科でSIRS陽性で入院加療を要した胆道炎症例98例で、EAA値（２時間で結果判明する）によってL群（0~0.39）、H群（≧0.4）に分けた。入院時EAA値とエンドトキシン定量値、炎症マーカー（白血球数, CRP,プロカルシトニン）、血小板数、急性期DIC score, SOFA score、入院期間及び胆道炎ガイドライン重症度との関連性を検討した。

［結果］

胆道炎のうち胆管炎が95例、胆嚢炎が3例であった。診断ガイドラインに基づいた重症度は、軽症26例（27%）、中等症51例（52%）、重症21例（21%）であった。EAA値はL群64例、H群34例であった。EAA値と比濁時間分析法によるエンドトキシン定量値とは有意な相関は認めなかった（r2=0.055、p=0.02）。白血球数は２群間で差を認めなかった（8900 vs 9350, p=0.499）が、CRP値（5.23 vs 8.57, p=0.060）、プロカルシトニン値（0.48 vs 2.45, p=0.004）、血液培養陽性率（15% vs 50%, p<0.001）はいずれもH群で有意に高値であった。血小板数はH群が有意に低値であった（23.9±7.7vs 13.5±6.60, p=0.004）。入院時急性期DIC score4点以上の症例はH群で有意に多く（14% vs 32%, p=0.032）、DICを離脱するまでの期間もH群で有意に長かった（2.5日vs 6日p=0.006）。入院時の臓器障害指数（SOFA　score）が５点以上の症例はH群で有意に多く（６%　vs　21% p=0.038）、入院期間もH群の方が有意に長かった（10日vs　15日　p=0.008）。さらに胆道炎重症度が軽症・中等症の症例よりも、重症の症例の方が、EAA高値の症例が有意に多かった（15%vs32%, p=0.05）。

［結語］

EAA値はエンドトキシン定量値とは独立した因子で、入院時の臨床的重症度及び胆道炎の重症度を反映し、胆道炎の早期重症度予測因子として有用である。

■ 優秀演題（第136回神奈川臨床外科医学会集談会）

鈴木紳祐（平成19年卒）

優秀演題（第136回神奈川臨床外科医学会集談会）

大腿ヘルニア嚢に孤立性腹膜播種を来した横行結腸癌の１例

鈴木紳祐[1)], 渡辺一輝[1)], 大田貢由[2)], 田中邦哉[1)],
秋山浩利[1)], 市川靖史[3)], 國崎主税[2)], 遠藤　格[1)]

1）横浜市立大学医学部　消化器・腫瘍外科学
2）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
3）横浜市立大学医学部　臨床腫瘍科・乳腺外科

大腿ヘルニア嚢への孤立性腹膜播種を来した１例を経験したので報告する。症例は48歳男性。2012年10月血便と右鼠径部腫瘤を自覚した。11月近医を受診し、下部消化管内視鏡検査で横行結腸癌と診断され、加療目的に当科を紹介受診した。術前のCT検査で右大腿ヘルニアとヘルニア嚢内腫瘤を認め、血液生化学検査で腫瘍マーカーの上昇（CEA:745.9ng/ml）を認めた。遠隔転移を疑いPET検査を施行したところ、大腿ヘルニア嚢内に集積を認めた（SUV　max=4.0)。以上のことから、横行結腸癌、大腿ヘルニア嚢内腹膜播種と診断し、12月開腹拡大右半結腸切除術、大腿ヘルニア根治術を施行。腹腔内には腹膜播種巣を認めなかった。腹水を少量認め、細胞診でclassⅢbであった。病理診断は中分化管状腺癌、se、n1、ly3、v2、でヘルニア嚢には横行結腸癌と同様の腺癌を認め、腹膜播種と診断した。結腸癌の播種による転移性大腿ヘルニア嚢腫瘍は本邦では自験例を含め2例の報告があり、術前に診断し得たのは自験例のみであった。

■ Yokohama Award（ISW2013 Helsinki）

第1回 Yokohama Award受賞にあたって

大田洋平（平成16年卒）

このたび Helsinki で開催されましたISW2013 Helsinki にて記念すべき第１回のYokohama Awardを受賞させていただきましたのでご報告申し上げます。

私の研究テーマはラット過大肝切除後肝不全に対するThrombomodulinの有用性についての研究を行い、Thrombomodulinが過大肝切除後に惹起されるApoptosisの抑制と肝再生遅延を改善させることで致死的な肝切除後肝不全の予後を改善させることを明らかにしました。

95%肝切除モデルを用いた術後肝不全の研究は1995年以来教室で諸先輩方が連綿と受け継いできた研究でありますが、数年間研究が途絶えていた時期を経て４年前に肝切除モデルの作成から再開してまいりました。当初は試行錯誤の連続で約200匹のラット手術を行うことで手技が安定し現在の研究を開始することができました。こうした経緯もあり先輩方が先鞭をつけてこられた過大肝切除後肝不全の研究での今回の受賞は大変うれしく思います。

海外の主要学会にこのような形での参加は初めてであり、Discussionの活発さに驚き英語力の向上が必須であることを痛感しました。また、北欧への渡航は初めてで北欧調の街並みや貴重な文化遺産に触れることもでき滞在中には多くの貴重な経験をすることができました。これらの経験は今後海外の学会へ参加を目指すこの上ないモチベーションとなりました。

今回受賞した研究については現段階で一定の結論を見ましたが今後さらなる研究・解析が必要な発展途上の研究だと考えております。今回の受賞を新たな出発点としてまた初心に戻り気持ちを新たに研究に精進していくつもりです。

最後に研究につきご指導いただきました遠藤教授をはじめ、ご協力いただきました多くの先生方に心より感謝申し上げます。本当にありがとうございました。

Yokohama Award（ISW2013 Helsinki）

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

Yohei Ota, Takafumi Kumamoto, Ryutarou Mori, Koichi Taniguchi, Ryusei Matsuyama, Yasushi Ichikawa, Kuniya Tanaka, Itaru Endo

Yokohama City University Graduate School of Medicine

Introduction : Recent advances in surgical procedures and perioperative management have enabled aggressive and excessive hepatectomy（Hx）for the treatment of malignant liver tumors. However, may cause fatal liver failure. We have shown that 90% Hx was safe, whereas 95% Hx was fatal in rats. We found that liver failure after excessive Hx results from hepatocyte apoptosis and a delay in the early phases of regeneration.

Recombinant human soluble thrombomodulin（rTM）protects endothelial cells by inhibiting coagulation, inflammation, and apoptosis. We therefore hypothesized that rTM may block hepatocyte apoptosis and promote liver regeneration.

Materials and methods :

Experiment 1 : rTM was dissolved in physiological saline to concentrations of 1.0, 2.0, and 4.0 mg/kg or saline. Seven-day survival rates were compared among each group.

Experiment 2 : Rats administered 2.0 mg/kg rTM or saline were subjected to 95% Hx, as described.

Remnant liver and blood were corrected immediately after 95% Hx, and 1, 3, 6, 12, and 24 hours later.

Serum concentrations of ALT and AST and high-mobility group box 1 (HMGB-1) were utilized.

The remnant liver /body weight ratio and Ki67 positive cell ratio were calculated to evaluate liver regeneration. Hepatocyte apoptosis was analyzed by the TUNEL positive ratio. RT-PCR was utilized to assess the levels of mRNAs encoding plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 as hepatic regeneration maker, protease activated receptor (PAR)-1 and Bax as apoptosis regulated makers. The PAR-1 expression was also compared using immunohistochemistry and western blotting.

Result :

Experiment 1 : All saline-injected rats died within 52 hours after Hx, whereas survival was significantly prolonged in rats injected with 2.0 mg/kg rTM (Figure).

Experiment 2 : rTM suppressed serum ALT expression, but had no effect on the expression of HMGB-1.

rTM enhanced remnant liver growth, with the number of Ki67 positive cells increasing within 24 h, and reduced the numbers of TUNEL positive cells. RT-PCR showed that rTM enhanced PAR-1, while reducing PAI-1 and Bax. Immunohistochemistry and western blotting showed that PAR-1 expression 24 h after Hx was higher in rTM-treated than in control rats.

Conclusion : rTM may improve survival following excessive Hx by inhibiting apoptosis and promoting liver regeneration.

■ Yokohama Award of ISS/SIC Japan（International Surgical Week（ISW）2013）

International Surgical Week (ISW) 2013 Helsinki Yokohama Award of ISS/SIC Japan 受賞報告

木村　準（平成15年卒）

私は平成21年4月から大学院に入り、「Conditionally Replicative Adenovirus（CRAd）を用いた化学療法効果判定のイメージング」をテーマに研究を行ってきました。この研究で2013年８月25日～29日にヘルシンキで開催されたInternational Surgical Week（ISW）2013においてYokohama Award of ISS/SIC Japanを受賞いたしましたので報告させていただきます。大学院の仲間が次々と研究成果を上げていく中、自分は能力不足のため、思うように研究が進まない毎日でありました。当教室のの先生方からはもちろん、当院の分子生物学、国立がんセンターの先生方からも御指導、御協力を賜り、平成24年に入り、良い結果が出始め、一つの研究をまとめることができました。そんな時、当教室の遠藤格教授から、お声をかけていただき、応募した結果、本研究でYokohama Awardを受賞することが出来ました。本研究が初めて評価され、今回の受賞に至ったことは自分にとって大変大きな励みとなりました。さらにヘルシンキでは日本人参加者の会での表彰、Early Morning Sessionでの受賞者紹介などのイベントもあり、貴重な経験をさせて頂くことができました。自分の発表は初めての英語口演であり、英語が苦手な自分にとって厳しい質疑応答があり、自分の英語力のなさを痛感させられましたが、自分にとっては良い経験をさせていただくことができました。

今回の研究成果、それに伴うYokohama Awardの受賞は、御指導、御協力をしていただいた先生方のおかげであり、深く感謝、御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

Yokohama Award of ISS/SIC Japan（International Surgical Week（ISW）2013）

Application of conditionally replicative adenovirus for chemosensitivity of pancreatic cancer cells

Jun Kimura[1)], Hidetaka A. Ono[1)], Takashi Kosaka[1)], Hirotoshi Akiyama[1)], Yasushi Ichikawa[2)], Shuichi Hirai[3)], Chikara Kunisaki[1)], Itaru Endo[1)]

1）Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Yokohama-city University
2）Department of Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Yokohama-city University
3）Department of Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Yokohama-city University

Summary

Background : Complete macroscopic resection in combination with chemotherapy is only potentially curative treatment for pancreatic cancer. Even after neoadjuvant chemotherapy, surgeries often fail to achieve R0 resection. Since current techniques of cross-sectional imaging including PET-CT cannot reliably distinguish viable cancer from scar tissue, microscopic cancer cells may remain on the resectional margin. In this study, we investigated whether conditionally replicative adenovirus (Ad5/3Cox2-CRAd-delta ADP-Luc) is an useful imaging tool for diagnosis of chemotherapeutic effect on pancreatic cancer.

Methods : CRAd has infectivity toward pancreatic cancer cells enhanced virus with a Ad5/3 chimeric fiber and Cox-2 promoter and E3 region is deleted while maintaining the adenovirus death protein (ADP) gene in its native position and which is inserted the luciferase gene in the next to the ADP gene. A total of 24 BALB/c nu/nu mice with subcutaneous xenografts of MiaPaCa-2 were divided into two groups: untreated A group (n:12) and gemicitabine (GEM) treated B group (n:12). When a tumor diameter grew up to 4-6mm (day 0), PBS was administered by intraperitoneally injected in the group A and GEM (1000 mg/kg) was administered by intraperitoneally injected bi-weekly in the group B. The correlations between tumor volume and pathological evaluation (area of viable tumor (%)) and bioluminescent imaging using this CRAd were analyzed.

Result : On day 22, 29, 36, 43, tumor volumes (mm3) were 172.7 ± 20.2, 286.8 ± 28.7, 463.0 ± 59.6 and 842.0 ± 53.4, ROI (×104 p/s/cm2/sr) were 39.7 ± 5.5, 80.7 ± 9.6, 734.7 ± 158.8, 1013.3 ± 315.6, rates of viable tumor area were 100 %, respectively in the group A, by contrast, tumor volumes (mm3) were 47.5 ± 6.5, 37.3 ± 2.3, 44.8 ± 7.9 and 37.3 ± 2.3, ROI (×104 p/s/cm2/sr) were 56.6 ± 11.2, 53.3 ± 9.9, 21.0 ± 5.3, 0.02 ± 0.005, rates of viable tumor area (%) were 72.7 ± 1.0, 67.0 ± 1.3, 36.3 ± 3.8, 10.7 ± 9.2, respectively in the group B. Bioluminescent imaging correlated closely with rate of viable tumor area (%) (R=0.96) but not tumor volume (R= 0.31).

Conclusion : CRAd could be one of a reliable imaging tool to diagnose chemotherapeutic effect on pancreatic cancer in terms of distinguish viable tumor from scar tissue.

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－2013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） 廣島　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 基盤研究（C）	田中　邦哉 廣島　幸彦（分担）	大腸癌肝転移巣における癌幹細胞
文部科学省科学研究費 基礎研究（C）	千島　隆司 石川　　孝（分担） 菅江　貞亨（分担） 山田美千代（分担）	高リスク女性に対する個別化検診をめざした乳癌罹患定量的アルゴリズムの開発
平成25年度奨励研究助成 財団法人横浜総合医学振興財団	廣島　幸彦	Fluorescent patient-derived orthotopic xenograftを用いた膵癌微小環境の生体内リアルタイムイメージング
厚生労働科学研究費補助金	國崎　主税（分担）	胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との比較に関する多施設共同ランダム化比較試験
厚生労働科学研究費補助金	大田　貢由（分担）	進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の標準的治療法確立に関する研究
文部科学省科学研究費 基礎研究（C）	石川　　孝	乳癌におけるCRMPの発現と臨床病理学的因子との相関の検討
長寿医療研究開発費	秋山　浩利（分担）	「課題番号23-28　高齢者術後せん妄に対する予防法・治療法の標準化に関する研究（分担課題：高齢者術後せん妄に対する予防介入方法に関する研究）」

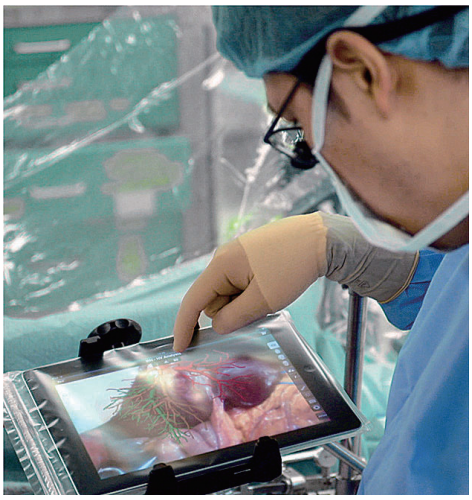
iPad project

松　山　隆　生

教室では2003年から肝門部胆管癌の術前手術シミュレーションにドイツ、ブレーメン大学のベンチャー企業であるMeVisのLiver Exploreという3D-CT作成アプリケーション用いています。昨年はこのアプリケーションをiPad上で動かし術中ナビゲーションを行うためのソフト開発をドイツFraunhofer MEVIS社と共同で行い、ドイツの雑誌でも取り上げられました。国内では学会などで細々と報告をしていただけでしたのであまり認知度は高くありませんでしたが、どこで見つけたのか、今年はアメリカのApple社本社からビデオ撮影の依頼を受けました。当初はApple社であることも隠していて、何のためのビデオかも教えてくれず…（Apple社は情報規制が厳しいらしく、ビデオ撮影を行ったことについても緘口令を引いて誓約書まで書かされました…）病院や麻酔科への承諾など、目的がはっきりしないのでなんとも説明が難しく困難を伴いました。撮影クルーの傍若無人の振る舞いに麻酔科教授も激怒して…とんでもないことになりましたがともかく撮影も無事？終了、すっかり忘れていた頃、その吉報はFraunhofer MEVIS社から届きました。メールには“おめでとう！”と書かれていましたが最初はなんのことか理解できませんでした。が、読み進めるうちのとんでもないことが判明しました。Appleのファンの方はよくご存知かと思いますがAppleは年に2回新製品の発表会をやるらしいのです。（あのスティーブ・ジョブズがラフな格好で新製品を皆に見せびらかしていた会です…）どうもその会で新製品のiPadを紹介するビデオにされていたようなのです。僕も後でネットで見ました…僅か2秒ぐらいですけどね…その後、Appleのホームページにご覧の長編版が掲載されました。2014年にはフランスのテレビ局が取材に来るようです…どこに向かっているんだiPad project……

横浜市立大学 消化器・肝移植外科部長 遠藤格医師

肝臓の手術は特に複雑で難しいものです。しかも、多くの場合、外科医は手術室内で重要な情報を得ることができません。このため、遠藤格医師とFraunhofer MEVISは、手術中にインタラクティブな患者データを表示するiPadアプリケーションを開発しました。
このアプリケーションは、手術時間の短縮、そして患者の命を救うことに貢献しています。



遠藤格医師は、外科医としての25年間のキャリアの中で、肝臓手術には改善の余地が大いにあると感じていました。肝臓は毎分約1.5リットルの血液が流れ込む、血管が最も多く集まっている器官の一つです。これが肝臓手術を極

「私たちはiPadアプリケーションを使って、手術中に血管と血流エリアの3D画像を重ねて表示させ、手術室内で患者に関するより多くの情報を得ています」

消化器・肝臓移植外科部長 遠藤格医師

めて難しく、時間のかかるものにしている理由で、その計画も同様に骨の折れるものです。医師たちは手術プランのデータを手術室内に伝えるために、高価なナビゲーションハードウェアを使い、大量のスクリーンショットをプリントアウトし、切開プランを記憶します。このプロセスは驚くほど時間がかかるだけでなく、様々な合併症の可能性も残してしまいます。

遠藤医師はこのプロセスを改善できるのではないかと考え、iPadアプリケーションを使った、より安全でより優れた手順を思い描きました。そこで彼は、横浜市立大学助教の松山隆生医師、そしてAlexander Köhn氏とチームを作り、肝臓手術に関わるリスクを最小化するのに役立つアプリケーションを開発することにしました。Alexander Köhn氏は、ドイツの医療画像コン

ピューティングの研究機関であるFraunhofer MEVISのシニアソフトウェアデベロッパであり、遠藤医師の同僚です。

現在臨床評価が進んでいるこのiPadアプリケーションでは、3Dの手術データに幅広い範囲でアクセスできるようになります。このアプリケーションはAR（拡張現実）を使用し、手術中に複雑な血管系を重ねて表示します。こうすることで、人の目には見えない肝かん流のパターンが見えるようになり、特定の血管の正確な位置もさらに良くわかるようになります。リアルタイムで局所の血流の範囲を表示したり、潜在的なリスクの評価を行うこともできます。「肝臓の血管が視覚化されると、外科医は安心できるのです」と遠藤医師は言います。「そして、適切なタイミングで適切な切開ができるようになります」

医療界では、命を救うために、一方で費用を節約するために、手術中にiPadアプリケーションを使うケースが増えています。遠藤医師は「このアプリケーションのARをはじめとする機能の数々は、50万ドルもする機器に匹敵するでしょう」と推定しています。
そして彼と彼のパートナーたちが実践を重ねている間、さらに多くの外科医が手術室にiPadアプリケーションを持ち込み、さらに多くの患者が、より安全でより優れた結果をもたらす手術を受けています。「Apple製品に触れるたびに、夢は実現できると感じます」と遠藤医師は言います。「自分がこのような素晴らしい製品のユーザーであることを誇りに思っています」

「iPadでこのアプリケーションを使えば､合併症を減らし、手術時間を短くすることができます」

消化器・肝臓移植外科部長 遠藤格医師

引用：http://www.apple.com/jp/ipad/life-on-ipad/new-eyes-for-hands-on-surgery/