

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04279

研究課題名(和文) 蛍光イメージングを駆使した肝臓外科手術支援の基礎技術開発研究

研究課題名(英文) Development of new technologies for liver surgery by using fluorescent imaging

研究代表者

国土 典宏 (Kokudo, Norihiro)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・理事長

研究者番号：00205361

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、蛍光ナビゲーションを駆使して肝臓外科手術を支援する種々の基本技術の確立を目的とした。肝細胞癌(HCC)に滞留する性質を有するインドシアニングリーン(ICG)を用いた研究では、病変組織におけるICG由来の蛍光発光の探索が高感度なHCCの検出方法として有効であることを明らかにした。タンパク分解酵素反応によって蛍光発光する新規プローブは、種々の肝臓組織の高感度検出に有用であった。また、ICGを滞留したHCC組織への近赤外光照射は、癌細胞にアポトーシスや酸化ストレスを誘導することにより抗癌効果を発揮した。以上の成果から、蛍光技術は様々な視点から肝臓外科手術の支援に有用であると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ICGや新規蛍光プローブといった種々のマテリアルを使用して、肝臓組織を高感度に検出する技術や蛍光発光した癌組織に対する特異性の高い光線力学療法を開発した。これらの技術は、外科的治療技術が発達した現在においても依然として術後生存率が低い肝臓患者の予後の向上に貢献すると考えられる。また、肝臓外科手術の手技は高難度であると共に、その手術の正確性や時間が患者の術後予後に大きく影響する。本研究で確立された蛍光ナビゲーションに基づく種々の支援技術が、肝臓外科手術の質的向上に必要な役割を果たすと期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop basic technologies of fluorescent navigation to support liver surgery. The accumulated indocyanine green (ICG) in hepatocellular carcinoma (HCC) was effective for the detection of new region of HCC. The novel gamma-glutamyltranspeptidase reactive fluorescent probe was available for the sensitive detection of various hepatic tumor tissues. Near-infrared irradiation to the ICG-accumulated HCC tissue had anti-cancer effect by inducing apoptosis and oxidative stress in cancer cells. These results suggest that those fluorescent technologies are effective for supporting the liver surgery.

研究分野：消化器外科学

キーワード：肝臓 蛍光ナビゲーション 蛍光プローブ

1. 研究開始当初の背景

肝臓悪性腫瘍(肝細胞癌、胆管癌)に対する現時点での最も有効な治療法は外科的切除である。我々の研究グループは、肝臓の解剖学的区域を系統的に切除する術式を提唱し、肝細胞癌(HCC)患者の術後生存率を飛躍的に向上させてきた実績をもつ(1)が、肝臓内の深部にある病変は手術中に同定困難であることも多く、肝内の脈管は透見できないため、熟練した術者を除いて解剖学的な肝区域に従って正確に肝切除を遂行することは容易でない。肝臓悪性腫瘍に対する外科的治療の安全性の向上や術後の予後の改善を達成するには、革新的な診断あるいは治療技術の開発が必要不可欠である。

我々の研究グループは ICG 等の蛍光物質を外科手術中に利用し、その蛍光発光に基づいた病態の評価を導入した蛍光ナビゲーション手術の開発を試みてきた。申請者は、肝機能評価のために投与された ICG が HCC に特異的に集積することを見出し(図1)(2)、その蛍光発光によって病変を同定して切除を実施する安全で正確な系統的肝切除の方法を開発した(3)。また、ICG を静注することにより術中

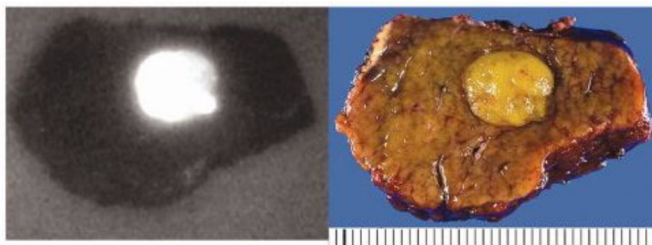


図1. HCC 組織における ICG 由来の蛍光発光

の正確な胆管走行の把握が可能であること(4)、静脈うっ血領域の肝機能の評価にも有用であることを報告してきた(5)。さらに、先進的な検出技術の導入を試みた研究の成果として、ICG 蛍光法による肝臓悪性腫瘍の検出が photoacoustic tomography に応用可能であることを示した(6)。以上の研究成果から、蛍光ナビゲーション技術を統合的に導入することにより、癌の検出や肝機能低下の評価など様々な肝臓外科手術支援が可能となることが期待される。しかし、ICG 蛍光法により描出できる癌種は限られているほか、蛍光の特性上これまでの研究で利用した検出技術では臓器深部の病変をとらえることは困難であるという課題を抱えている。このような研究背景から、申請者は ICG などの物質由来の蛍光発光と種々の最先端検出技術を応用した肝臓悪性腫瘍の高感度ナビゲーション技術確立し、患者の術後予後の改善を目指すという着想に至った。

これらの ICG を中心とした研究に加えて研究代表者である國土は蛍光プローブ開発の国内第一人者である研究分担者の浦野と協力し、新規蛍光プローブの外科手術への応用に関する研究を行い、胆汁(キモトリプシン)により特異的に発光する蛍光プローブを開発し胆汁漏の術中描出に成功した(7)。さらには予備的研究として、浦野らの開発した γ -glutamyl-transpeptidase (GGT) 蛍光プローブが肝臓悪性腫瘍の検出に有効であることを見出している(8)。このような研究を応用し、肝臓悪性腫瘍特異的に蛍光発光する新規蛍光プローブを開発し、蛍光ナビゲーション技術の感度向上を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに構築された ICG 蛍光法に関する研究基盤を利用して、蛍光発光による肝臓悪性腫瘍の描出と種々の高感度蛍光検出技術を組み合わせ適用し、蛍光ナビゲーション手術の応用範囲を拡大させた新規治療戦略の確立を第1段階の目的とした。そして、特異的蛍光発光を誘導する薬物動態学的機構の解明と新規蛍光プローブの開発を並行して実施し、蛍光特性を活用した治療法を開発を図ることとした。本研究は、主に以下に示す成果の輩出を目的として実施した。

- 1) ICG 蛍光法と先進的検出ツールを駆使した肝臓悪性腫瘍の高感度検出技術の確立
- 2) ICG 蛍光法では描出が困難な病変に対して有効な蛍光プローブの創出
- 3) 特異的蛍光発光の誘導機構の解明とその治療への応用

3. 研究の方法

3.1. ICG 蛍光法を駆使した外科治療技術の向上

3.1.1. 生体肝移植を施行した HCC 患者に対する ICG 蛍光法による病巣の評価

生体肝移植の術前に Multidetector row CT (MDCT) による HCC の評価を施行した患者 33 例において、ICG 蛍光法による HCC の観察・評価を実施した。移植術施行1週間前に、患者に対して 0.05 mg/kg の ICG を静脈投与した。生体肝移植術により切除された肝組織を 10 mm 厚に切り、両断面の肉眼的観察を施行した。続いて、背景の肝組織よりも強い強度の蛍光を発する病変組織を蛍光カメラを用いて観察・評価した。病巣あるいは背景肝組織の平均蛍光強度を解析ソフト(浜松ホトニクス社製)を用いて算出した。

3.1.2. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光法の有用性の検討

腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行する患者に対して、術前1日前(10例)に 0.25 mg/kg、あるいは術直前(10例)に 2.5 mg の ICG を静脈投与し、術時に蛍光イメージングシステム(PINPOINT)

を用いて蛍光発光の観察に基づいた胆管の検出を実施し、その検出効率を検討した。

3.2. α -glutamyltranspeptidase 特異的蛍光プローブを用いた肝癌の術中イメージング

当科で肝切除術を施行した HCC 患者 48 例、肝内胆管癌患者 8 例、大腸癌肝転移患者 39 例において、摘出された組織の断面から 3 mm の厚さの組織（癌部と非癌部の双方を含む）を採取した。採取した組織をプレート上に静置し、 α -glutamyltranspeptidase 特異的蛍光プローブである gGlu-HMRG (50 μ M) を組織に噴きかけ、Maestro In Vivo Fluorescence Imaging System を用いて蛍光発光を観察し、その蛍光強度を評価した。また、各種肝癌組織における α -glutamyltranspeptidase の発現を評価する目的で、切除組織から作製されたホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた免疫組織化学的解析を実施した。

3.3. ICG の特異的滞留性を活用した光線力学的治療法の確立

ICG を滞留する性質を有する HCC 培養細胞 HuH-7 を継代培養し、BALB/c ヌードマウス（オス、6 週齢）の側腹部の皮下に移植した。腫瘍が形成されたマウスに ICG (5 mg/kg) を静脈投与し、24 時間後に近赤外光 (160 mW/cm², 3 分間) を腫瘍に照射した。照射後 3 日、6 日、9 日のマウスの腫瘍の体積を測定し、照射による生育抑制効果を評価した。本実験では、腫瘍に対する近赤外光照射の効果が減弱すると考えられる照射後 7 日目に再度近赤外光照射を実施した。一部のマウスの腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製した。その切片組織に対して TUNEL 染色法を実施し、組織中のアポトーシス細胞を検出した。また、酸化ストレスのマーカーとなる 8-OHdG を検出するために、Anti-8-OHdG monoclonal antibody を用いた免疫組織化学的手法による染色を実施した。

4. 研究成果

4.1. ICG 蛍光法を駆使した外科治療技術の向上

4.1.1. 生体肝移植を施行した患者に対する ICG 蛍光法による病巣の評価

本研究で解析を実施した患者において同定された 84 の focal liver lesion (FLL) のうち、12 例における 18 の FLL が HCC と評価され、66 の FLL が非 HCC と評価された（図 2）。HCC と評価された 18 の FLL のうち MDCT で診断されたものが 12、ICG 蛍光イメージングで診断されたものが 13、肉眼的観察で診断されたものが 11 であった。なお、これらの試験で検出されず病理解析で診断されたものが 4 あった。一方、非 HCC と評価された 66 の FLL のうち MDCT で診断されたものが 5、ICG 蛍光イメージングで診断されたものが 45、肉眼的観察で診断されたものが 42 であった。なお、病理解析のみで診断されたものは 9 であった。HCC の検出における ICG 蛍光イメージングの感度、特異度、PPV、NPV を表 1 に示した。また、HCC の検出における MDCT の感度、特異度、PPV、NPV を表 2 に示した。それぞれについて、FLL の径を 10 mm 以上に限定した場合の感度、特異度、PPV、NPV を各表に示した。HCC の検出に関する感度は、ICG 蛍光イメージングと MDCT との間に相違はなかった。一方、HCC の検出に関する ICG 蛍光イメージングの特異度は、MDCT と比べて低かった。

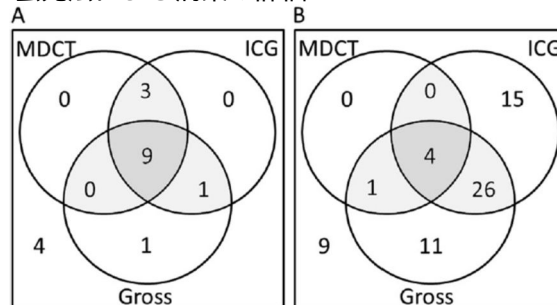


図 2. 各種方法 (MDCT、ICG 蛍光法、肉眼) を用いて検出した HCC (A) あるいは非 HCC (B) 病巣数を示すベン図。枠外の数字は、病理解析のみで検出された病巣数。

表 1. HCC の検出における ICG 蛍光イメージングの感度、特異度、PPV、NPV。

Threshold	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Accuracy, %
All	72.2	31.8	22.4	80.8	40.5
≥ 10 mm	91.7	29.4	31.4	90.9	45.7

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

表 2. 非 HCC の検出における ICG 蛍光イメージングの感度、特異度、PPV、NPV。

Threshold	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Accuracy, %
All	66.7	92.4	70.6	91.0	86.9
≥ 10 mm	83.3	88.2	71.4	93.8	87.0

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

HCC と評価された FLL に対する MDCT、ICG 蛍光イメージング、肉眼的観察、明視野及び蛍光顕微鏡観察に関する観察像を図 3 に示した。ICG 由来の蛍光発光は、HCC 細胞の細胞質や pseudo gland で検出された。HCC、再生結節、背景肝における蛍光強度を比較したところ、HCC は背景肝に比べて有意に強く ($P < 0.001$)、再生結節も背景肝に比べて有意に強かった ($P < 0.001$)。HCC の蛍光強度は再生結節と比較しても強い傾向にあったが、有意差はなかった ($P < 0.06$)。

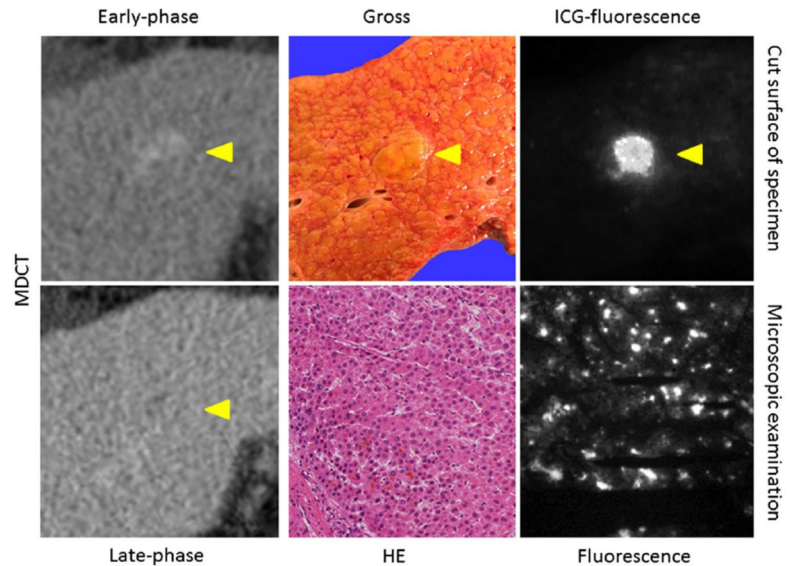


図3 .HCC と評価された FLL の MDCT 画像(早期相、遅延相) 肉眼的観察像、ICG 蛍光像、顕微鏡観察像(HE 明視野像、ICG 蛍光像)。黄色三角の部分 HCC 部位を表す。

以上の結果から、ICG 蛍光イメージングによる HCC の検出が切除断端などにおける HCC 病変の高感度検出に有効であり、MDCT と並んで有用であると示唆された。しかし、ICG 蛍光イメージングによる HCC の検出は、組織深部に存在する病変の検出に不向きであり、検出されたものに対する HCC 診断の特異度が低いといった課題を有することが明らかとなった。

4.1.2 . 腹腔鏡下胆嚢摘出術における ICG 蛍光法の有用性の検討

術直前に ICG を投与した患者群(10 例)と術前 1 日前に ICG を投与した患者群(10 例)との間で蛍光イメージング解析における各部位での蛍光強度の比較を行った結果を表 3 に示した。その結果、総胆管、肝臓、肝十二指腸間膜における蛍光強度は、術前 1 日前に ICG を投与した患者群において有意に低下していた。また、肝臓と胆管との蛍光強度差を各症例群間で比較したところ、術前 1 日前に ICG を投与した症例群の方が肝臓と胆管との蛍光強度差が大きく、胆管における蛍光発光をより顕著に検出することが可能であった。これらの結果から、ICG の蛍光発光に基づく胆管の評価においては、術前 16 時間前の ICG 投与が胆管での蛍光発光を術時に明瞭に観察できる方法であり、腹腔鏡下胆嚢摘出術において ICG の蛍光を有効利用できると示唆された。

表 3 . 術直前 ICG 投与群と術前 1 日前 ICG 投与群における各組織での ICG 蛍光強度の比較。

	Operation-day group		One-day-before group		P
	n = 10		n = 10		
Interval ^a (h:min)	0:27	(0:21-1:42)	16:24	(15:32-18:40)	<.001
Fluorescence intensity					
FI CBD	137.5	(90-249)	81.4	(23.9-133)	.026
FI Liver	187.5	(149-255)	43.2	(7.6-66.4)	<.001
FI HDL	80.5	(56-146)	30.2	(3.3-81.4)	.002
Ratio of fluorescence intensity					
FI CBD/Liver ^b	0.7	(0.6-1.2)	2.5	(0.9-4.8)	<.001
FI CBD/HDL	1.7	(1.4-2.4)	2.3	(1.5-13.3)	.038
FI Liver/HDL	2.4	(1.3-3)	1.3	(0.5-6)	.041

(注) 各数値は中央値(範囲)を示す。

4.2 . -glutamyltranspeptidase 特異的蛍光プローブを用いた肝癌の術中イメージング

切除された各種癌組織から採取された組織に対して gGlu-HMRG (50 μM) を噴霧し、1 分、5 分、30 分後の蛍光観察像を評価した(図 4)。その結果、HCC、ICC、大腸癌肝転移の各種癌組織においてプローブ由来の蛍光発光がみとめられ、その蛍光強度は経時的に増加した。なお、HCC 組織におけるプローブ由来の蛍光発光は、ICC や大腸癌肝転移と同様に強い検体とそれらと比較して弱い検体が存在した。一方、非癌部肝組織におけるプローブ由来の蛍光強度は癌組織に比べて著しく弱く、噴霧後 30 分において弱い蛍光発光を呈した。従って、当該プローブは、HCC、ICC、大腸癌肝転移の高感度蛍光検出において非常に有用であると示唆された。

gGlu-HMRG を蛍光発光させる因子である -glutamyltranspeptidase の発現を評価するために、各種肝癌組織を用いた免疫組織化学的に解析した。その結果、ICC や大腸癌肝転移の癌部組織において -glutamyltranspeptidase の高発現を検出した。また、HCC の癌部組織における -glutamyltranspeptidase の発現性は、gGlu-HMRG の蛍光強度と相関を示した。従って、gGlu-HMRG

による癌組織での蛍光発光は、 γ -glutamyl transpeptidase の発現性に依存すると示唆された。

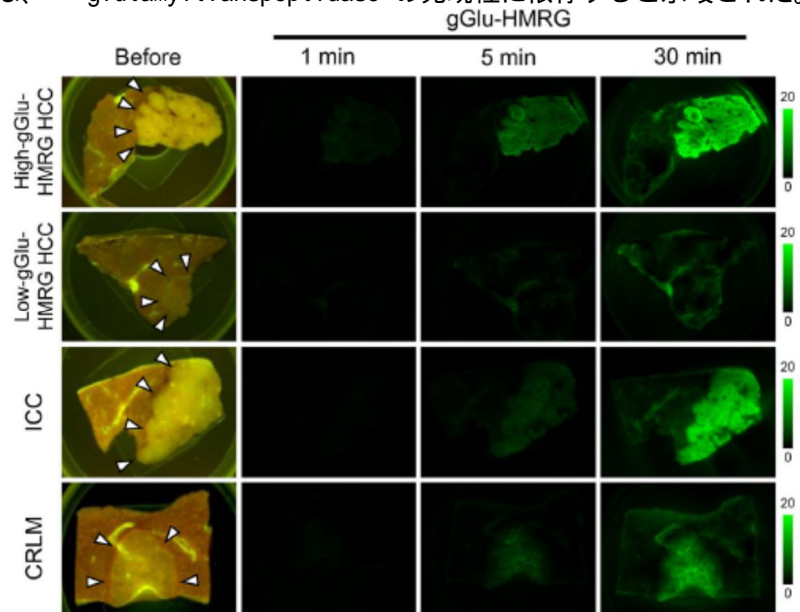


図4.各種肝癌組織におけるgGlu-HMRG噴霧による経時的蛍光発光像。上から順に高度な蛍光発光を呈したHCC、低度な蛍光発光を呈したHCC、肝内胆管癌、大腸癌肝転移を提示した。左から順にgGlu-HMRG噴霧前の実体像、gGlu-HMRG噴霧後1分、5分、30分時点の蛍光像。

4.3. ICGの特異的滞留性を活用した光線力学的治療法の確立

ICGを滞留した肝腫瘍に対する近赤外光照射の有効性を証明するために、HuH-7細胞を皮下に移植したモデルマウスの皮下腫瘍に対して近赤外光照射を実施して抗腫瘍効果を検討した。その結果、ICGを投与して近赤外光を照射した皮下移植腫瘍の体積は増加しなかった(図5)。また、ICGを投与し近赤外光を照射した皮下移植腫瘍組織では、アポトーシスを誘導した細胞が顕著に増加すると共に、酸化ストレス誘導のマーカーとされる8-OHdG陽性細胞も増加した(図6)。以上の結果から、ICGを投与したHCC組織に対する近赤外光の照射はICGの滞留した細胞依存的に細胞死を誘導可能であり、ICGの滞留依存的な抗腫瘍効果を発揮できると示唆された。従って、ICGの滞留と近赤外光照射を組み合わせた光線力学的治療法は、HCCに対する特異性の高い治療法として有用であると期待される。

図5.近赤外光を照射した皮下移植腫瘍の体積の経時変化。ICGを投与して近赤外光を照射した腫瘍の体積(実線)は変化しなかったが、ICGを投与せず近赤外光を照射した腫瘍の体積(点線)は経時的に増加した。

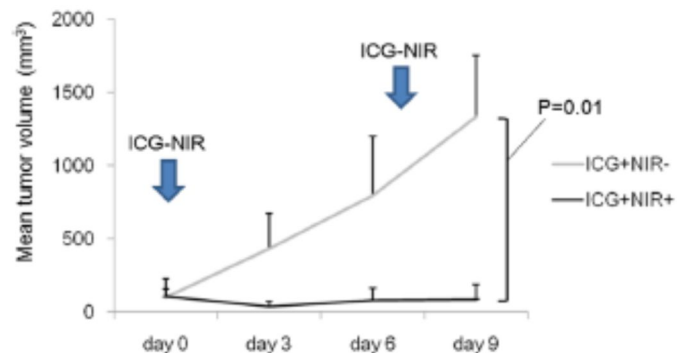
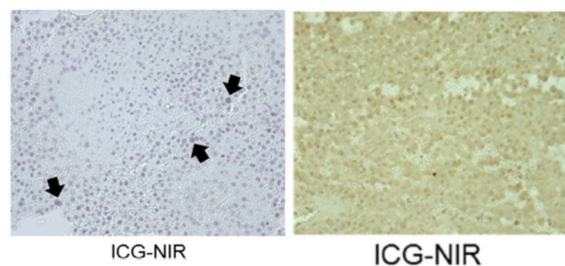


図6.TUNEL染色によるアポトーシス細胞の検出と8-OHdGの検出による酸化ストレス誘導の評価。



5. 引用文献

1. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, *et al.* Ann Surg. 2005;242(2):252-9.
2. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, *et al.* Cancer. 2009;115(11):2491-504.
3. Satou S, Ishizawa T, Masuda K, *et al.* J Gastroenterol. 2013;48(10):1136-43.
4. Kawaguchi Y, Velayutham V, Fuks D, *et al.* J Am Coll Surg. 2015 Dec;221(6):e113-7.
5. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Miyata Y, *et al.* J Hepatol. 2013;58(2):247-53.
6. Miyata A, Ishizawa T, Kamiya M, *et al.* PLoS One. 2014;9(11):e112667.
7. Mori K, Ishizawa T, Yamashita S, *et al.* Gastroenterology. 2015;149(6):1334-6.
8. Mitsunaga M, Kosaka N, Choyke PL, *et al.* Gut. 2013;62(8):1179-86.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kobayashi Kosuke, Kaneko Junichi, Yamaguchi Takamune, Kawaguchi Yoshikuni, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Ishizawa Takeaki, Sekine Rie, Ijichi Hideaki, Kubota Naoto, Fukatsu Kazuhiko, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Late-Evening Carbohydrate and Branched-Chain Amino Acid Snacks Improve the Nutritional Status of Patients Undergoing Hepatectomy Based on Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Tumors	6. 最初と最後の頁 81 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501452	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kokudo Takashi, Hasegawa Kiyoshi, Shirata Chikara, Tanimoto Meguri, Ishizawa Takeaki, Kaneko Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Demartines Nicolas, Uldry Emilie, Kokudo Norihiro, Halkic Nermin	4. 巻 8
2. 論文標題 Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 447 ~ 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shirata Chikara, Kokudo Takashi, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Albumin?Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade combined with portal hypertension to predict post hepatectomy liver failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dip Fernando, LoMenzo Emanuelle, Sarotto Luis, Phillips Edward, Todeschini Hernan, Nahmod Mario, Alle Lisandro, Schneider Sylke, Kaja Ludwig, Boni Luigi, Ferraina Pedro, Carus Thomas, Kokudo Norihiro, Ishizawa Takeaki, Walsh Mathew, Simpfendorfer Conrad, Mayank Roy, White Kevin, Rosenthal Raul J.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Randomized Trial of Near-infrared Incisionless Fluorescent Cholangiography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inagaki Yoshinori, Kokudo Takashi, Kamiya Mako, Uno Shin-nosuke, Sato Masumitsu, Kaneko Junichi, Kokudo Norihiro, Urano Yasuteru, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel liver-specific fluorescent anti-cancer drug delivery system using indocyanine green	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39269-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shirata Chikara, Kawaguchi Yoshikuni, Kobayashi Kosuke, Kobayashi Yuta, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 118
2. 論文標題 Usefulness of indocyanine green-fluorescence imaging for real-time visualization of pancreas neuroendocrine tumor and cystic neoplasm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1012~1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.25231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuriki Yugo, Kamiya Mako, Kubo Hidemasa, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Tachibana Ryo, Hayashi Kento, Hanaoka Kenjiro, Yamashita Suguru, Ishizawa Takeaki, Kokudo Norihiro, Urano Yasuteru	4. 巻 140
2. 論文標題 Establishment of Molecular Design Strategy To Obtain Activatable Fluorescent Probes for Carboxypeptidases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1767~1773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b11014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirata Chikara, Kaneko Junichi, Inagaki Yoshinori, Kokudo Takashi, Sato Masumitsu, Kiritani Sho, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Hasegawa Kiyoshi, Kokudo Norihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Near-infrared photothermal/photodynamic therapy with indocyanine green induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through oxidative stress	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14401-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Yuta, Kawaguchi Yoshikuni, Kobayashi Kosuke, Mori Kazuhiro, Arita Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Hasegawa Kiyoshi, Kokudo Norihiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 921 ~ 931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.24752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyata Yoichi, Ishizawa Takeaki, Kamiya Mako, Yamashita Suguru, Hasegawa Kiyoshi, Ushiku Aya, Shibahara Junji, Fukayama Masashi, Urano Yasuteru, Kokudo Norihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Intraoperative imaging of hepatic cancers using γ -glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03760-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Koichi, Kaneko Junichi, Kawaguchi Yoshikuni, Togashi Junichi, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Sakamoto Yoshihiro, Hasegawa Kiyoshi, Sumihito Tamura, Kokudo Norihiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1299 ~ 1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小澤貴臣 黒川敏昭 伊藤橋司 稲垣冬樹 三原史規 清松知充 山田和彦 竹村信行 國土典宏
2. 発表標題 ICG蛍光法による術中観察を行なった肝細胞癌リンパ節転移の一切除例
3. 学会等名 第853回外科集談会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲垣善則、國土貴嗣、神谷真子、宇野 真之介、佐藤祐充、金子順一、國土典宏、浦野泰照、長谷川潔
2. 発表標題 肝細胞癌に対する新規抗癌剤としてのインドシアニングリーン - ゲムシタピン結合体の創出
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤大介、河口義邦、稲垣善則、有田淳一、赤松延久、金子順一、阪本良弘、國土典宏、長谷川潔
2. 発表標題 ICG 蛍光法およびRT-PCR 法を用いたラット肝における肝静脈閉塞領域の肝機能評価
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石沢武彰、齋浦明夫、大庭篤志、三瀬祥弘、井上陽介、伊藤寛倫、高橋祐、栗木優五、神谷真子、浦野泰照、森一洋、宮田陽一、山下俊、阪本良弘、長谷川潔、國土典宏
2. 発表標題 テイラーメイド手術の実現に向けた術中蛍光イメージングの開発：10年の軌跡と将来展望
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子順一、千代田武大、河口義邦、有田淳一、赤松延久、阪本良弘、長谷川潔、國土典宏
2. 発表標題 肝細胞がんに対するインドシアニングリーン蛍光法による肝区域同定、エネルギーデバイスを用いた系統的肝切除
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kobayashi K, Kawaguchi Y, Kobayashi Y, Matsumura M, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Kokudo N, Hasegawa K
2. 発表標題 Tumor Identification Using Fluorescence Imaging: Comparison of Timing and Dosage of Indocyanine Green
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaneko J, Kouichi M, Arita J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Kokudo N, Hasegawa K
2. 発表標題 Diagnostic Accuracy of Indocyanine Green Fluorescence Imaging and Multidetector Row Computed Tomography for Identifying Hepatocellular Carcinoma with Liver Explant correlation
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹村信行、伊藤橋司、稲垣冬樹、三原史規、黒川敏昭、清松知充、徳原真、多田敬一郎、山田和彦、國土典宏
2. 発表標題 ICG蛍光法を用いた系統的肝切除-個別処置、グリソン一括、門脈穿刺法-
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣 冬樹、竹村 信行、三原 史規、黒川 敏昭、國土 典宏
2. 発表標題 ICG蛍光法が有用であった肝細胞癌リンパ節転移の一切除例
3. 学会等名 第1回蛍光ガイド手術研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣 冬樹、竹村 信行、片岡 温子、三原 史規、黒川 敏昭、清松 知充、山田 和彦、矢野 秀朗、國土 典宏
2. 発表標題 ICG蛍光法が切除範囲の決定に有用であった肝細胞癌リンパ節転移の一例
3. 学会等名 第77回東京地区国立病院外科研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	金子 順一 (Kaneko Junichi) (50328118)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	石沢 武彰 (Ishizawa Takeaki) (10422312)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	浦野 泰照 (Urano Yasuteru) (20292956)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	秋光 信佳 (Akimitsu Nobuyoshi) (40294962)	東京大学・アイソトープ総合センター・教授 (12601)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連 携 研 究 者	河口 義邦 (Kawaguchi Yoshikuni) (00597726)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
連 携 研 究 者	稲垣 善則 (Inagaki Yoshinori) (40733390)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関