

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23689060

研究課題名(和文) 肝胆膵癌に対する蛍光ナビゲーション手術の開発と光線力学的治療への応用

研究課題名(英文) Development of fluorescence-guided HPB surgery and application of indocyanine green-fluorescence imaging to photodynamic therapy for liver cancer

研究代表者

石沢 武彰(Ishizawa, Takeaki)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10422312

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円、(間接経費) 4,230,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、手術前に静注されたICGが肝細胞癌組織内および転移性肝癌周囲の非癌部肝実質に滞留する機序を解明し、肝癌に対する光線力学的治療が成立する可能性を示した。また画質が改善された新規赤外線観察用硬性鏡システムを用い、ICG蛍光法による肝癌同定法、胆道造影・血管造影法を腹腔鏡下肝胆膵手術に導入して有効性を評価した。一方、癌細胞に高発現する酵素と反応する新規蛍光プローブを用い、肝胆膵領域の腺癌組織を特異的に標識できることを明らかにした。さらに、膵液中のchymotrypsinと反応して速やかに蛍光を呈すプローブを開発、手術中に膵液漏出部位を同定するとともに、術後膵液漏のリスク評価に応用した。

研究成果の概要(英文)：This study revealed mechanistic background of fluorescence imaging of primary and secondary liver cancers using preoperatively-administered indocyanine green (ICG), which may lead to development of photodynamic therapy for hepatic malignancies. In the present study, novel near-infrared laparoscopic imaging systems with improved color/fluorescence-image quality was actively used for evaluation of its efficacy in delineating bile ducts, portal/arterial systems, and cancerous tissues using ICG-fluorescence imaging techniques during laparoscopic hepato-biliary-pancreatic surgery. Novel fluorescence probes, which can emit fluorescence signals immediately after enzymatic reactions with cancer-specific membrane enzymes or pancreatic enzymes, were also developed and applied to identify biliary and pancreatic adenocarcinoma tissues and to enable real-time visualization of pancreatic juice leaking from pancreatic stump during surgery.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 消化器外科学

キーワード：蛍光イメージング インドシアニングリーン 肝細胞癌 転移性肝癌 膵液漏 光線力学的治療 手術ナビゲーション 胆道造影

1. 研究開始当初の背景

・肝胆膵癌に対する外科的切除は、現状では癌の根治が期待できるほぼ唯一の治療法としての役割を担っている。しかし、肝胆膵癌はその存在部位や進展範囲を術前・術中に正確に把握することが困難なことが多い。そのため、肝胆膵癌の切除では体内に癌が遺残する非根治的な手術に終わってしまうことがあり、これが他の癌種に比べて高率(5年で70%以上)に術後再発をきたす一因となっている。また、肝胆膵手術は他の消化器手術と比べて手術侵襲が大きいため、すでに切除範囲を超えて進展する癌に対して過大な手術が行われると、患者のQOLを大きく低下させるのみならず、化学療法などの代替治療を受ける機会を奪うことにもなりかねない。したがって、肝胆膵癌に対する手術の治療効果を高めるために、切除対象病変を正確に把握するための新たな手術診断法を確立することが危急の課題である。

・また、肝胆膵手術では結合組織や膵実質に被覆されている胆管や膵管を同定し、切除・再建を行う必要があるため、他の消化器外科手術と比べて手技が複雑であり、術後合併症も多い。特に膵切除後の膵液漏は高頻度(30%前後)かつ在院死亡にも帰結し得る重篤な合併症である。しかし、手術中に膵管の位置や膵切離後の膵液漏出部位を正確に認識する方法はまだ確立していない。

・申請者は、従来から肝機能検査薬として使われてきた indocyanine green (ICG)の胆汁排泄性と蛍光特性に注目し、ICGを用いた術中胆道造影法と肝癌診断法を開発、積極的に実臨床に応用してきた。これらの技術の有効性を向上させるためには、ICGにより胆管及び肝腫瘍が蛍光を呈す機序を明らかにするとともに、近年適応が拡大しつつある腹腔鏡手術において蛍光イメージングを可能にするための撮像システムを構築する必要がある。

・また申請者は、癌組織に γ -glutamyl-transferase (GGT) などのペプチダーゼが高発現していること、および膵液中に各種の消化酵素が含まれていることに注目し、これらの酵素と反応して速やかに蛍光を呈するプローブを開発することにより、肝胆膵領域の癌組織や膵液をリアルタイムに標識することができるのではないかと考えた。

2 研究の目的

・本研究の目的は、ICG および酵素反応を利用した新規蛍光プローブを用い、肝胆膵手術中に癌組織、胆管、さらに膵液漏出部位を同定するための蛍光イメージング技術を開発することである。

3. 研究の方法

以下に示す4課題について、知見を共有しながら多角的に研究を遂行した。

1) 蛍光プローブを用いた肝胆膵癌手術診断法の開発

対象：肝胆膵腫瘍の切除標本(未固定)

方法：

i) 研究協力者(浦野泰照 教授)らが開発した、GGTと反応して蛍光を呈す新規プローブ(γ -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green; gGlu-HMRG [Urano Y. Sci Transl Med 2011;3:110-19])を切除標本断面に散布・インキュベーションした。Maestro imaging systemを用いて切除標本を撮影し、癌部および非癌部の蛍光強度を測定した。

ii) 切除標本に対してGGTを標的とした免疫染色を加え、癌組織が蛍光を呈す機序について病理組織学的に検討を行った。

2) 蛍光プローブを用いた膵液漏同定法の開発

対象：当科で膵切除あるいは膵管再建術を受けた患者、および大型動物(ブタ)

方法：

i) 膵切除/再建術を受けた患者から採取した体外サンプル(膵液、腸液、腹腔内ドレン排液)を用いて、膵液中の蛋白分解酵素(chymotrypsin)と特異的に反応して蛍光を呈す蛍光プローブ(glutaryl-phenylalanine hydroxymethyl rhodamine green [gPhe-HMRG])に微量の trypsin を添加したプローブ(膵液プローブ)を設計・合成した。

ii) 膵切除術の手術中に、膵断端を転写した濾紙上に膵液プローブを散布し、Maestro imaging system (excitation, 445–490 nm; emission, 515nm long pass) で撮影し、膵液漏出部位の同定と術後膵液漏のリスク評価を試みた。

iii) ブタの膵体尾部を尾側から順に切除し、膵断端に膵液プローブを散布、蛍光像を撮影して、体腔内で膵液漏出部位の描出が可能であるか評価した。

3) ICG 蛍光法を用いた肝癌手術診断法の基礎的検討()と光線力学的治療への応用()

対象：肝癌切除標本

方法：

i) 手術前に、肝機能検査のためにICG(ジエグノグリーン)0.5 mg/kg 静注した。

ii) 肝切除後速やかに標本を赤外観察カメラで撮影し、腫瘍の蛍光パターンと蛍光強度を記録した。

iii) 通常の病理組織学的診断に加え、肝細胞におけるICGの取り込み・排泄に関わるトランスポーターの発現の多寡を免疫組織染色で評価した。また、癌部・非癌部の組織サンプルから得られていた遺伝子データベースを参照し、gene set enrichment analysis (GSEA)による発現解析を行った。

対象：ヒト高分化肝細胞癌株皮下移植モデルマウス

方法：

i) ノードマウス（オス、BALB/c）の皮下にヒト高分化肝細胞癌株（HuH-7）を移植してモデルマウスを作成した。

ii) 皮下移植後 10 日のマウスに ICG（0.5 mg/kg）を静注し、24 時間後に体表から近赤外レーザー（823 nm, 3 分間）を照射、施術後の腫瘍径の変化を計測した。

4) 日常臨床への普及を目指した次世代赤外観察用硬性鏡システムの開発

対象：腹腔鏡下肝胆膵手術を受ける患者

方法：

i) すでに腹腔鏡下胆嚢摘出術で使用していた赤外観察硬性鏡システムに加えて、解像度と蛍光像の画質を改善した新機種を導入、胆管描出能を評価した。

ii) 新機種を用いて腹腔鏡下手術中に肝腫瘍および肝区域の描出、血管造影を施行し、その有効性を評価した。

4. 研究成果

1) 新規蛍光プローブを用いた肝胆膵癌手術診断法の開発

・肝細胞癌 45 結節、大腸癌肝転移 46 結節、および肝内胆管癌 7 結節に対し gGlu-HMRG 散布後に蛍光イメージングを行い、それぞれ 28 結節（62%）、45 結節（98%）、7 結節（100%）において、腫瘍組織が肉眼的に観察できる蛍光を呈した。特に腺癌組織では、完全壊死を認めた 1 つを除いて全結節が蛍光を呈した。肝細胞癌については、GGT を標的とした免疫染色の染色率と蛍光強度との間に正の相関（ $R^2 = 0.751$ ）を認めたが、腺癌組織については相関が明らかでなかったため、現在 GGT の各アイソザイムについて免疫染色を追加して再検討を行っている。

・肝外胆管癌 12 例、膵癌 21 例についても、切除標本に gPhe-HMRG を散布して蛍光イメージングを行ったが、プローブが胆汁や膵液とも反応するため、肉眼的な評価は困難であった。計測値（a.u.）に基づく癌部/非癌部の蛍光強度の比〔中央値（範囲）〕は、胆管癌で 1.49（0.11-24.7）膵癌で 1.39（0.06-7.15）であり、癌部において非癌部よりも蛍光強度が高い傾向を認めた。

2) 新規蛍光プローブを用いた膵管・膵液漏同定法の開発

・患者体外サンプル 76 検体（膵液 13 検体、腸液 12 検体、腹腔内ドレーン排液 51 検体）に膵液プローブを添加して計測した蛍光強度と amylase 濃度との間に正の相関を認めた（相関係数 [Pearson] $\rho = 0.678$, $P = 0.001$ ）。

・膵頭十二指腸切除を受けた 30 例において、手術中に膵断端を転写した濾紙に膵液プローブを散布して蛍光像を撮影したところ、23 例で主膵管断端（ $n = 16$ ）または主膵管周囲

の膵断端（ $n = 7$ ）から漏出する膵液の蛍光シグナルが肉眼的に確認できた。残る 7 例では膵断端に蛍光シグナルが観察されなかった。膵断端における蛍光シグナルと術後経過との関連を検討したところ、術後膵液漏（ISGPF 基準 grade B 以上）は膵液漏出による蛍光シグナルを認めた 23 例にのみ発生し（13 例、57%）、蛍光シグナル陰性だった 7 例では術後膵液漏の発生を見なかった。膵断端における蛍光シグナルの強度は、術後 1 病日に採取した膵液中の amylase 濃度と正の相関を示した（ $\rho = 0.664$, $P < 0.001$ ）。

・ブタの膵体尾部切除において、自動吻合器で閉鎖した膵断端に膵液プローブを散布して蛍光イメージングを行い、膵液漏出部位を肉眼的に同定し縫合閉鎖することが可能であることを確認した。

3) ICG 蛍光法を用いた肝癌手術診断法の基礎的検討と光線力学的治療への応用

・癌組織が蛍光を呈す肝細胞癌（腫瘍型）と、癌の周囲のみリング状の蛍光を呈す肝細胞癌（リング型）との間で、肝細胞トランスポーターについて GSEA で評価した。ICG 取り込みに関与するトランスポーターの癌部/非癌部肝組織における発現量の比は腫瘍型の方がリング型よりも高い傾向を認めたが（中央値〔範囲〕; $\text{Na}^+/\text{taurocholate}$ cotransporting polypeptide [NTCP], 0.93 [$<0.01 - 1.75$] vs. 0.12 [0.01 - 0.47]; organic anion transporting polypeptide 8 [OATP8], 0.54 [0.01 - 1.89] vs. 0.06 [$<0.01 - 0.89$])、ICG の胆汁排泄に関与するトランスポーターでは両群に差を認めなかった。OATP8、NTCP に対する免疫染色では、腫瘍型の蛍光を呈す肝細胞癌組織でリング型の蛍光を呈す癌組織よりも強い染色性を認めた。以上の結果から、腫瘍型の蛍光を呈す肝細胞癌では、ICG の細胞内取り込みに関与する NACP や OATP8 の発現が維持されているものの、胆汁排泄機構に障害があるために、ICG が癌組織に滞留すること、リング型の蛍光を呈す肝細胞癌では、ICG は癌細胞に取り込まれないが、癌周囲の非癌部肝実質に胆汁排泄障害があるために ICG が同部に滞留する可能性が高いこと、が示唆された。

・ICG を投与し近赤外レーザーを照射した群（ICG+NIR+, $n=10$ ）ICG 静注のみを行った群（ICG+NIR-, $n=8$ ）近赤外レーザー照射のみを行った群（ICG-NIR+, $n=4$ ）を作成。レーザー照射当日、3 日後、9 日後の平均腫瘍径（ mm^2 ）を比較したところ、ICG+NIR+群で 217、249、1058、ICG+NIR-群で 402、1164、4272、ICG-NIR+群で 127、967、3596 であり、ICG+NIR+群では他の 2 群に比べて有意に増殖が抑制されていた（ $P < 0.01$ ）。摘出肝の顕微鏡所見では、ICG+NIR+群における近赤外レーザーを照射した部位において癌組織の壊死を認めた。現在、近赤外レーザーの出力と照射方法を調整して実験を継

続している。

4) 日常臨床への普及を目指した次世代赤外観察用硬性鏡システムの開発

・腹腔鏡下胆摘術 10 例において、従来の 1CCD + 標準画質の硬性鏡システムと、3CCD + ハイビジョン画質のシステム、および蛍光像をカラー像に重畳できるシステムを用いて蛍光胆道造影を行い、後者の新システムが従来の硬性鏡システムと同等の胆管描出能を有すことを確認した。

・腹腔鏡下肝切除 15 例で、上記の新システムを用いた ICG 蛍光法による肝癌描出能を評価したところ、肝細胞癌 16 結節のうち 12 結節、転移性肝癌 14 結節のうち 10 結節が肝表面に描出された。蛍光法で描出されなかった肝腫瘍 8 結節では、蛍光標識された腫瘍 30 結節よりも肝表面からの距離が深かった (13 [8-30] mm vs. 1 [0-5] mm)。

・腹腔鏡下膵体尾部切除 (8 例) と脾摘術 (2 例) において、膵脾を授動し血管処理を行うタイミングで ICG 5 mg を静注して血管造影を施行した。ICG 静注 10-15 秒後より、全例で脾動脈、次いで脾静脈の造影が得られ、脾動静脈の本幹あるいは分枝を処理する際のナビゲーションとして有用であった。

(まとめ)

本研究により、ICG 蛍光法による肝癌診断法の機序が解明されると同時に、視認性が向上した赤外観察用硬性鏡システムの患者手術への導入が果たされた。今後 ICG を用いた蛍光イメージング法は、開腹手術だけでなく腹腔鏡手術において脈管解剖を把握し腫瘍の位置を同定するために臨床応用が進むと予想される。一方、臨床サンプルを用いた検討により、酵素反応を用いた新規蛍光プローブを用いて癌組織や膵液漏出部位を迅速に標識できることが示された。特に、蛋白分解酵素と反応する膵液プローブを用いた膵液漏のイメージング技術は、重篤な合併症に進展し得る術後膵液漏を予防し、安全かつ効率的な術後管理を可能にする手段として今後の発展が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 26 件)

1. Yamamoto K, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Laparoscopic hepatectomy under epidural anesthesia. *Annals of Surgery* 2014 (in press).
2. Kudo H, Ishizawa T, Kaneko J, Kokudo N. Visualization of subcapsular hepatic malignancy by indocyanine-green fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy. *Surgical Endoscopy* 2014 (in press)
3. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Intraoperative identification of bile duct perforation following ERCP using indocyanine green-fluorescence

imaging. *Digestive Diseases and Sciences* 2013 (in press)

4. Ishizawa T, Kokudo N. The beginning of a new era of digestive surgery guided by fluorescence imaging. *Liver Cancer* 2014;3:6-8.
5. Morita K, Ishizawa T, Kaneko J, Kokudo N, et al. Application of indocyanine green-fluorescence imaging to full-thickness cholecystectomy. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 2014;7:193-5.
6. Lim C, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: Current facts and future implications. *Journal of Visceral Surgery* 2014;151:117-24.
7. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kokudo N. Estimation of portal uptake function in the venous congestive area after hemi-hepatectomy: postoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging and intraoperative indocyanine green-fluorescence imaging. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences* 2014;21:e1.
8. Mise Y, Satou S, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Impact of surgery on quality of life in patients with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgery* 2014;38:958-67.
9. Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, Kawaguchi Y, Kaneko J, Shibahara J, Fukayama M, Midorikawa Y, Kokudo N, et al. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2014;21:440-8.
10. Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy: is it truly less invasive for living donors? *World Journal of Surgery* 2014;38:1560-1.
11. Ishizawa T, Zuker NB, Kokudo N, et al. Using a 'no drain' policy in 342 laparoscopic hepatectomies: which factors predict failure? *HPB (Oxford)* 2014;16:494-9.
12. Kaneko J, Inagaki Y, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Photodynamic therapy for human hepatoma-cell-line tumors utilizing biliary excretion properties of indocyanine green. *Journal of Gastroenterology* 2014;49:110-6.
13. Shindoh J, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2013 ;15 :31-9.
14. Shindoh J, Hasegawa K, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Low hepatitis C viral load predicts better long-term outcomes in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma irrespective of serologic eradication of hepatitis C virus. *Journal of Clinical Oncology* 2013 ;31:766-73.
15. Mise Y, Sakamoto Y, Ishizawa T, Kokudo N, et al. A worldwide survey of the current daaily practice in liver surgery. *Liver Cancer* 2013 ;2 :55-66.
16. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kokudo N. Reply to: "portal uptake function in veno-occlusive regions

evaluated by real-time fluorescent imaging using indocyanine green". Journal of Hepatology 2013 ;59 :632-3.

17. Satou S, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Indocyanine green fluorescent imaging for detecting extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology 2013 ;48 :1136-43.

18. Yamashita S, Sakabe M (double first author), Ishizawa T, Kokudo N, et al. Visualization of the leakage of pancreatic juice using a chymotrypsin-activated fluorescent probe. British Journal of Surgery 2013;100:1220-8.

19. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Ishizawa T, et al. Identification of veno-occlusive regions in a right liver graft after reconstruction of vein segments 5 and 8: Application of indocyanine green fluorescence imaging. Liver Transplantation 2013;19:778-9.

20. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Miyata Y, Kokudo N, et al. Portal uptake function in veno-occlusive regions evaluated by real-time fluorescent imaging using indocyanine green. Journal of Hepatology 2013 ;58 :247-53.

21. Kokudo N, Ishizawa T. Clinical application of fluorescence imaging of liver cancer using indocyanine green. Liver Cancer 2012 ;1 :15-21.

22. Ishizawa T, Gumbs AA, Kokudo N, Gayet B. Laparoscopic Segmentectomy of the Liver: From Segment I to VIII. Annals of Surgery 2012;256:959-64.

23. Kaneko J, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Indocyanine green reinjection technique for use in fluorescent angiography concomitant with cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques 2012;22:341-4.

24. Vibert E, Ishizawa T. Hepatocellular carcinoma: Western and Eastern surgeons' points of view. Journal of Visceral Surgery 2012;149:e302-6.

25. Ishizawa T, Zuker NB, Kokudo N, Gayet B. Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy. Archives of Surgery 2012;147:393-4.

26. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kokudo N, et al. Hepatobiliary surgery guided by a novel fluorescent imaging technique for visualizing hepatic arteries, bile ducts, and liver cancers on color images. Journal of the American College of Surgeons 2011;212:e33-9.

〔学会発表〕(計 25 件)

(国内学会 上級演題)

1. 小規模な鏡視下肝切除・膵切除を確実にするための工夫. 第26回 小切開・鏡視外科学会. 2013年11月2日, 東京
2. 肝胆膵手術への応用を目指した癌蛍光イメージング法の開発. 第1回 がんと代謝研究会. 鶴岡. 2013年11月1日
3. 減黄過程中の血中δビリルビン分画と肝機能の推移. JDDW2013. 2013年10月11日, 東京

4. 肝胆膵癌, 肝区域, 胆管, および膵液漏を描出するための術中蛍光イメージング技術の開発. 第25回 日本内視鏡外科学会総会. 2012年12月7日, 東京

5. "No prophylactic drainage policy"に基づく腹腔鏡下肝切除 342例(IMM, Paris)の手術成績の検討. 第67回 日本消化器外科学会総会. 2012年7月20日, 富山

6. Indocyanine green 蛍光法による肝細胞癌診断の機序解明と光線力学的治療への応用. JDDW2012. 2012年10月11日, 神戸

7. 蛍光ナビゲーションを応用した鏡視下肝胆膵手術の開発. 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 2012年5月31日, 大阪

(国内学会 招待講演)

1. 病態解明のための ICG 蛍光法: 肝静脈閉塞領域の機能評価と肝癌手術診断法の基礎的検討. 第19回肝血流動態イメージ研究会. 2013年1月27日, 東京
2. 大腸癌転移に対する腹腔鏡下肝切除: 部分切除から拡大右葉切除まで. 第12回 平成外科研究会. 2012年11月2日, 大阪
3. 蛍光観察が拓く腹腔鏡手術の新機軸 -基本と新しいアイデア-. 第67回 日本消化器外科学会総会 ランチオンセミナー. 2012年7月18日, 富山
4. 肝胆道手術のための次世代蛍光ナビゲーションシステムの開発. 第113回 日本外科学会総会 ランチオンセミナー. 2012年4月14日, 千葉
5. Gayet 教授の肝胆膵腹腔鏡手術: 革新か、異端か. 第19回 Research in Oncology Seminar. 2012年3月22日, 盛岡
6. 最先端の肝胆膵腹腔鏡手術. 外科学 Update Seminar. 2012年3月1日, 東京
10. GAYET 教授の腹腔鏡下肝切除: 最先端の技術とその向こう側. 第5回肝臓内視鏡外科研究会 教育講演. 2011年11月16日, 東京

(国際学会 口演)

1. Synchronous metastasis: Techniques and Strategies. The 19th international congress of the European Association for Endoscopic Surgery. June 2011. Torino, Italy.
2. Clinical application of indocyanine green-fluorescent imaging for the real-time identification of liver cancers. The 20th world congress of the IASGO. October 2011, Tokyo, Japan.
3. Surgical techniques for completing anatomically accurate laparoscopic segmentectomy of the liver. The 10th world congress of International Hepato-pancreatic-biliary association. June-July 2012, Paris, France.
4. Mechanistic background of indocyanine green-fluorescent imaging for intraoperative identification of hepatocellular carcinoma. World Molecular Imaging Congress. September 2012, Dublin, Ireland.
5. Bile duct detectabilities of indocyanine green-fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. The Scientific Papers Sessions at the American College of Surgeons 98th Clinical Congress. October 2012, Chicago, US.
6. Lateral approach using intercostal trocars and

ICG-fluorescent imaging for accurate laparoscopic hepatectomy. The 6th International Congress of Society of Laparoscopic Surgeons of Bangladesh. November 2012, Dhaka, Bangladesh.

7. Translational research in fluorescent imaging of liver cancers: ICG and novel agents. The 8th International Meeting of Hepatocellular Carcinoma: Eastern and Western Experiences. February 2013, Tokyo, Japan.

8. Role of ICG fluorescence imaging for HCC. The 3rd APASL HCC Conference. November 2013, Cebu, Philippines.

9. Real-time visualization of pancreatic leak using a chymotrypsin-activated fluorescent probe during pancreatic surgery. SPIE BiOS. February 2014, San Francisco, California, US.

10. New Approaches to Visualizing Pancreatic Leak and Regional Portal Uptake During HPB Surgery. The 13th Annual Surgery of the Foregut Symposium. February 2014, Miami, Florida, US.

11. Rapid and Sensitive Imaging of Cancer Cells in Resected Human Live Tissues by Novel Fluorescence Probes for γ -glutamyltranspeptidase. The 13th Annual Surgery of the Foregut Symposium. February 2014, Miami, Florida, US.

12. Surgical technique and clinical significance of anatomic segmentectomy in the treatment of hepatic malignancy. The 13th Annual Surgery of the Foregut Symposium. February 2014, Miami, Florida, US.

〔図書〕(計 2 件)

1. Kokudo N, Ishizawa T (eds.) Fluorescent imaging: treatment of hepatobiliary and pancreatic diseases. Karger, Basel, 2013.

2. 石沢武彰, Brice Gayet. Gayet 腹腔鏡下肝胆膵手術. 南江堂, 東京, 2012

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)
名称: 高感度膵液検出用蛍光プローブ、及び膵液検出方法
発明者: 石沢武彰、山下俊、國土典宏、浦野泰照、坂部雅世、長野哲雄
権利者: 国立大学法人東京大学
種類: 用途特許
番号: PCT/JP2013 / 064921
出願年月日: 2013/10/21
国内外の別: 国外

取得状況(計 1 件)

名称: 高感度膵液検出用蛍光プローブ、及び膵液検出方法
発明者: 石沢武彰、山下俊、國土典宏、浦野泰照、坂部雅世、長野哲雄
権利者: 国立大学法人東京大学
種類: 用途特許
番号: 5501538
出願年月日: 2013/5/29
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等: 該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石沢 武彰 (Takeaki ISHIZAWA)
東京大学医学部附属病院 人工臓器移植外科 特任講師
研究者番号: 10422312

(2)研究協力者

國土 典宏 (Norihiko KOKUDO)
東京大学医学部附属病院
肝胆膵・人工臓器移植外科 教授
研究者番号: 00205361

神谷 真子 (Mako KAMIYA)
東京大学大学院 医学系研究科
生体情報学 助教
研究者番号: 90596462

浦野 泰照 (Yasuteru URANO)
東京大学大学院 医学系研究科
生体情報学 教授
研究者番号: 20292956

柴原 純二 (Junji SHIBAHARA)
東京大学大学院 医学系研究科
人体病理学・病理診断学 准教授
研究者番号: 60334380

深山 正久 (Masashi FUKAYAMA)
東京大学大学院 医学系研究科
靱帯病理学・病理診断学 准教授
研究者番号: 70281293

緑川 泰 (Yutaka MIDORIKAWA)
日本大学医学部附属板橋病院
消化器外科 助教
研究者番号: 10292905