

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19K09072
研究課題名（和文）術後排尿障害モデルにおける脂肪由来幹細胞制御による神経再生促進効果に関する研究

研究課題名（英文）Nerve regeneration promoting effect of adipose-derived

研究代表者
徳永 卓哉（TOKUNAGA, Takuya）

徳島大学・病院・特任准教授

研究者番号：30448328
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：直腸癌手術において、骨盤内神経損傷による術後排尿障害はQOL低下の一因となる。脂肪由来間葉系幹細胞（ADSC）を用いた神経再生効果が報告されているが、ADSCの生着、分化過程には不明な点が多い。研究代表者はADSCからシュワン細胞への分化プロトコールに葉酸を加えることで、シュワン細胞のマーカー発現の増強と神経成長因子の分泌量増加に成功した。また、ADSCを3次元培養法で培養しシュワン様細胞のスフェロイドを生成することで神経成長因子の分泌が増強し、坐骨神経損傷マウスにおいて優れた治療効果を示した。これらの結果は骨盤内蔵神経損傷による術後排尿障害に対する幹細胞を用いた治療法確立のための一助になる。

研究成果の学術的意義や社会的意義
進行下部直腸癌では根治性を保ちつつ、自律神経を温存する術式が普及している。しかし、腫瘍浸潤などにより神経合併切除を余儀なくされることがあり、根治性を確保すると弛緩性神経因性膀胱による排尿障害が起こり術後のQOLが著しく低下する。神経を完全切離した場合、有効な治療方法が乏しく幹細胞を用いた神経再生治療が確立され臨床応用されれば、画期的な治療法となる。

研究成果の概要（英文）：In rectal surgery, postoperative dysuria due to pelvic nerve injury contributes to a decrease in quality of life. Although the nerve regeneration effect using adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSC) has been reported, the differentiation process of ADSC is still unclear.

We succeeded in enhancing the expression of markers in Schwann cells and increasing the secretion of nerve growth factor by adding folic acid to the protocol for differentiation of ADSC into Schwann cells. Moreover, we newly generated three-dimensional (3D) SLC spheroids from ADSCs. The differentiation efficiency and the secretion of neurotrophic factors were enhanced in 3D SLCs compared with conventional SLCs. 3D SLCs had a better therapeutic effect on nerve regeneration after transplantation into the sciatic nerve injury mouse model. these cells have great potential and can be used in the clinical treatment of peripheral nerve injury.

研究分野：消化器外科（大腸）、再生医療

キーワード：神経再生 術後排尿障害 ADSC HMGB1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 臨床的背景

進行下部直腸癌では根治性を保ちつつ、自律神経を温存する術式が普及している。しかし、腫瘍浸潤などにより神経合併切除を余儀なくされることがあり、根治性を確保すると弛緩性神経因性膀胱による排尿障害が起こり術後の QOL が著しく低下する。神経を完全切離した場合、根本的な治療方法がなく永久的な自己導尿が必要となる。

(2) 脂肪由来幹細胞

近年、脂肪組織内に多能性を有する ADSC の存在が明らかとなり、骨髄由来幹細胞と比べ、採取効率が高く、低侵襲に獲得できるという利点から再生医療への応用が期待されている。ADSC は自らの脂肪組織から抽出し移植する auto-transplantation の場合拒絶反応がなく、倫理的な問題も少ない。ADSC は様々な能力を持つと言われており、内胚葉・外胚葉へと転換できる「分化可塑性」だけでなく、抗炎症作用、障害部位への Homing 能力、障害部位への栄養効果などが報告されており、我々はこれまでに、肝切除虚血再灌流障害モデルマウスにおいて、ADSC 移植が、Trophic 効果

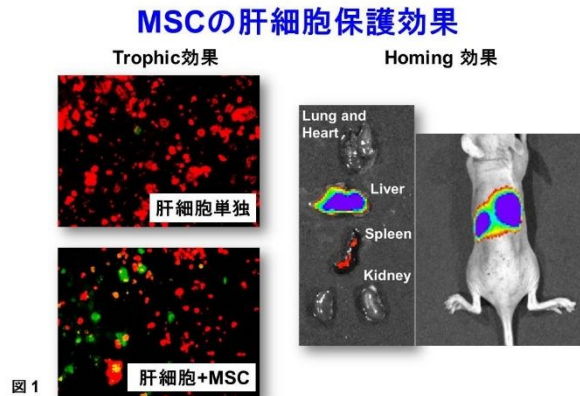


図1

(Saito Y, et al. J Surg Res. 2013) 及び Homing 効果 (Saito Y, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014) を有し、術後肝傷害を軽減し、肝再生を促進することを報告してきた (図1)。

神経再生に関して移植 ADSC は Schwann 様細胞へ分化し NGF (神経成長因子)、VEGF (血管内皮増殖因子)、BDNF (脳由来神経栄養因子) などの神経再生にかかわる様々な栄養因子やサイトカインを分泌することが報告されており、これらのパラクライン効果によりすでに存在する Schwann 細胞の機能を活性化させると報告されている。(transplant. 2009)。

(3) HMGB1

HMGB1 は核内に存在する非ヒストン核蛋白質であり様々な転写因子の活性を間接的に調節している。細胞から過剰に産生された場合、炎症性サイトカインの産生を促し炎症反応の増幅を誘導する。一方で組織の修復・再生には適度な炎症反応が重要といわれており、HMGB1 は幹細胞や血管内皮細胞の遊走・集簇を促進し組織再生や血管新生に寄与するといわれている (J Cell Biol. 2004)。HMGB1 は様々な酸化還元状態で存在しており、部分酸化型 HMGB1 は TNF などの炎症性サイトカインを誘導するが、還元型 HMGB1 は TNF を誘導せず、静止期にある幹細胞の細胞周期を G0 期から Galert 期に移行させ組織再生を促進されると報告されている (PNAS. 2018)。Galert 期に移行した ADSC は mTORC1 シグナルが亢進しており、mTORC1 シグナルの亢進は c-Jun を介し Schwann 細胞への分化を促進することが報告されている (J Neurosci. 2018)。HMGB1 は SDF-1 と複合体を形成し、ADSC の表面に発現している CXCR4 と結合することから還元型 HMGB1 を損傷部位に投与することにより ADSC を神経損傷部位に誘導し、mTORC1 シグナル亢進を介した Schwann 細胞、神経細胞への分化を促進させ、神経再生を促進するのではないかと考えた。に至った。

2. 研究の目的

(1) ADSC から SLC への効果的な分化方法の確立

ADSC から効果的な Schwann 細胞の分化方法を確立するため、葉酸を添加することによる有用性について検討を行う。また、3次元培養法を用いた分化誘導の有用性についても検討する。

(2) HMGB1 の神経再生促進効果についての検討

今回我々は転写因子を調節する High morbidity group box 1 (HMGB1) に着目した。部分酸化型 HMGB1 は傷害局所への炎症・免疫担当細胞の集積を誘導する一方、還元型 HMGB1 は幹細胞の細胞周期を進行させ組織再生に寄与する可能性が報告されている。還元型 HMGB1 が mTORC1 シグナルを介して ADSC の神経再生効果を促進させるとの着想に至り、骨盤内臓神経損傷モデルにおける、臨床応用を目指した還元型 HMGB1・ADSC 投与による神経再生促進および排尿障害改善効果を確立する。

3. 研究の方法

(1) ADSC から SLC への効果的な分化方法の確立

葉酸 (Folic acid) 添加による効果

ADSC を -mercaptoethanol (Step 1:1日) all-trans-retinoic acid (Step 2:3日) PDGF・bFGF・forskolin・GGF-2 (Step 3:14日) で SLC に分化誘導した。Step 3 で 50 ng/ml Folic acid (FA) 添加あり/なしで cell quality および in vivo function を比較検討する。

3D 培養法における SLC

human recombinant peptide (RCP) petaloid μ -piece を使用した修正プロトコルを使用して、ADSC から 3 次元 (3D) SLC スフェロイドを新たに生成する。形態素解析、RT-PCR による遺伝子発現解析、神経栄養因子の分泌能力の ELISA 測定、および神経突起形成アッセイを実施して、これらの 3D SLC の機能を *in vitro* で評価する。運動機能の回復は、坐骨神経損傷マウスモデルで測定され、*in vivo* での 3D SLC の神経再生促進効果を分析する。

(2) HMGB1 の神経再生促進効果についての検討

還元型 HMGB1 投与による Schwann 細胞への分化促進

神経細胞と ADSC を共培養する群、神経細胞と SDF-1、ADSC を共培養する群、神経細胞と還元型 HMGB1 を共培養する群に分け transwell にて培養する。

検討項目：mTORC1、S100、NGF、VEGF、BDNF の発現を検討する (ELISA、PCR)。

排尿障害モデルラットの作成

(対象) Wister 系 8 週齢雄性ラット

(方法) 仰臥位に固定し下腹部正中切開を行い、実体顕微鏡下に骨盤内臓を左方へ圧排し大腰筋節の内側縁で下腹動脈および閉鎖動脈の内側に接する脂肪組織との間を丁寧に剥離し直腸側腔を展開する。直腸内臓神経叢を同定し、血管の損傷に注意しながら直腸壁から剥離した後に切離する。

(検討) 膀胱内圧を測定

排尿障害モデルラットへの還元型 HMGB1 の投与

還元型 HMGB1 はモデルラットの切離された骨盤内臓神経周囲に局所投与し、未分化 ADSC は尾静脈より血管内投与する。コントロール群 (神経切離のみ) ADSC 投与群、還元型 HMGB1 投与群、ADSC + 還元型 HMGB1 投与群の 4 群間にわけ、2 週間後に犠牲させ以下の項目について検討を行う。

(検討項目)

1. 排尿機能改善効果

膀胱内圧測定を行い、膀胱内圧を比較検討する。排尿障害改善効果について検討を行う。

2. 神経再生評価

摘出標本を H.E 染色と S-100protein (abcam66041, 1:300) の免疫組織化学染色を行い、骨盤内臓神経の神経突起伸長促進により再生を評価する。

3. HMGB1 の Homing 効果についての検討

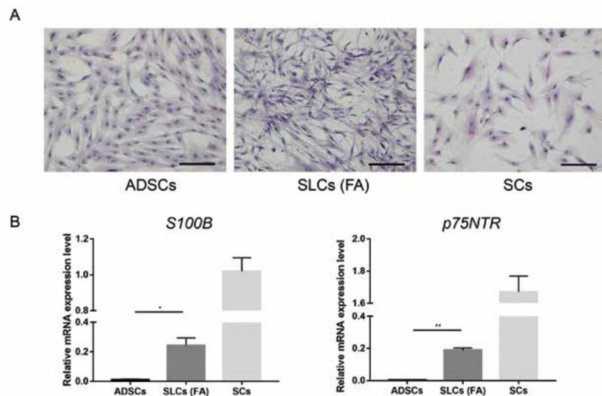
ADSC を近赤外線蛍光色素 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) にてラベリングし、ADSC 投与群、ADSC + 還元型 HMGB1 投与群における ADSC の集簇を評価する。

4. 研究成果

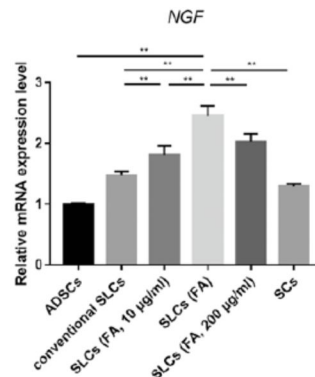
(1) ADSC から SLC への効果的な分化方法の確立

葉酸 (Folic acid) 添加による効果

FA の添加によって SLC の Schwann cell marker 発現は増強し (S100 β , $p < 0.01$; p75^{NTR}, $p < 0.05$) (図 2) NGF の分泌量は増加した ($P < 0.01$) (図 3)。神経損傷モデル (座骨神経断裂、5mm gap) ノードマウスに SLC 移植を行うと、生食投与群・ADSC 移植群と比較して Sciatic functional index が有意に改善し ($P < 0.05$)、歩行状態の著大な改善を認めた。



(図 2)

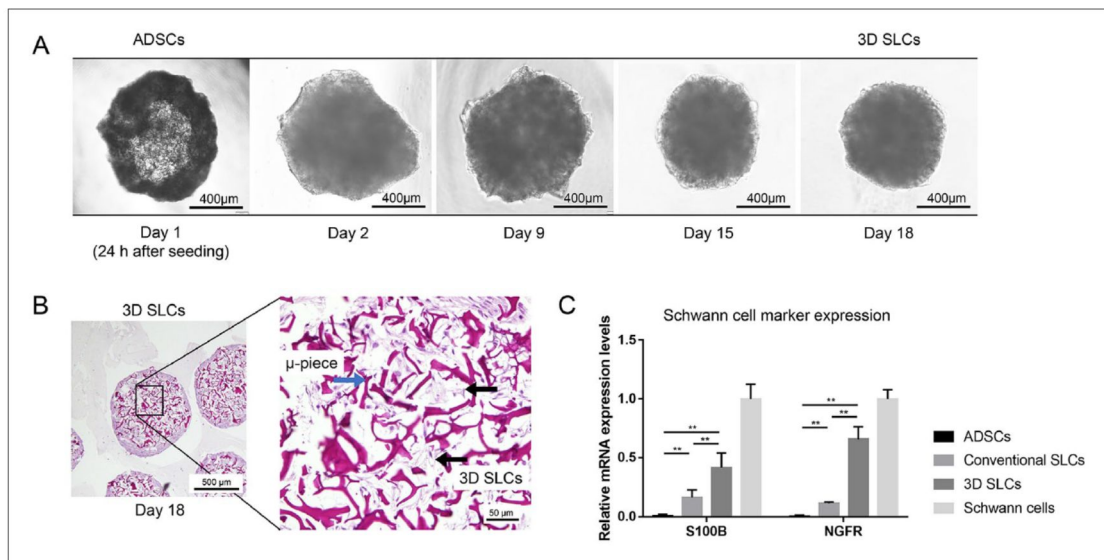


(図 3)

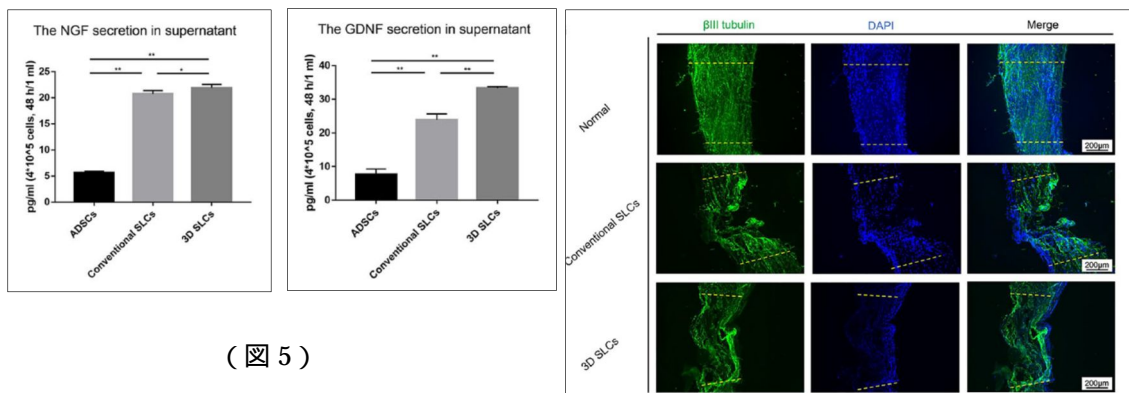
3D 培養法における SLC

RCP μ ピースを足場として使用して、形態学的に適切な Schwann 細胞形成を維持した。さらに、S100 や神経成長因子受容体 (NGFR) などの SC マーカーの発現は、従来の SLC と比較して 3D SLC で有意にアップレギュレートされ、3D 培養システムを使用して分化効率が改善され

たことを示した(図4)。また、NGFおよびグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)分泌は、3D SLCで有意にアップレギュレートされた(図5)。3D SLCは、in vivoで坐骨神経損傷マウスモデルへの移植後の神経再生に対してより優れた治療効果を示した(図6)。



(図4)



(図5)

(図6)

これらの結果は骨盤内蔵神経損傷による術後排尿障害に対する幹細胞を用いた治療法確立のための一助になるとと思われる。

(2) HMGB1の神経再生促進効果についての検討
研究日程の都合で検討できず、今後の課題とした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakao T, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Kashihara H, Takasu C, Wada Y, Yoshimoto T, Yamashita S, Iwakawa Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 The correlation of immunoscore and frailty in colorectal cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 528-537
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Chen S, Ikemoto T, Tokunaga T, Okikawa S, Miyazaki K, Yamada S, Saito Y, Morine Y, Shimada M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Newly Generated 3D Schwann-Like Cell Spheroids From Human Adipose-Derived Stem Cells Using a Modified Protocol.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Transplant.	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） なし	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 Nishi M, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Kashihara H, Takasu C, Yoshimoto T, Iwashashi S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Usefulness of a stepwise training program for laparoscopic gastrectomy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 121-127
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Eto S, Yoshikawa K, Yoshimoto T, Takasu C, Kashihara H, Nishi M, Tokunaga T, Nakao T, Higashijima J, Iwata T, Shimada M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Strategy for laparoscopic repair of inguinal hernia after robot-assisted radical prostatectomy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 155-161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Chen S, Nishi M, Morine Y, Shimada M, Tokunaga T, Kashihara H, Takasu C, Yamada S, Wada Y.	4. 巻 60
2. 論文標題 Epigallocatechin-3-gallate hinders metabolic coupling to suppress colorectal cancer malignancy through targeting aerobic glycolysis in cancer-associated fibroblasts.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 19-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nishi M, Shimada M, Yoshikawa K, Takasu C, Wada Y, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Yoshimoto T, Yamashita S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Propensity Score-Matched Analysis of the Short- and Long-Term Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	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) なし	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 Tokunaga T, Kashihara H, Higashijima J, Yoshikawa K, Nishi M, Takasu C, Eto S, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 31
2. 論文標題 A Transabdominal Robotic Purse-String Suture Technique for Transanal Total Mesorectal Excision.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laparoendosc Adv Surg Tech A.	6. 最初と最後の頁 937-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Yoshimoto T.	4. 巻 5
2. 論文標題 The influence and countermeasure of obesity in laparoscopic colorectal resection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg.	6. 最初と最後の頁 677-682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takasu C, Yamashita S, Morine Y, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Kashihara H, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 16
2. 論文標題 The role of the immunoescape in colorectal cancer liver metastasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One.	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) なし	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 Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Eto S, Yoshimoto T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Usefulness of Diagnostic Staging Laparoscopy for Advanced Gastric Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am Surg.	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) なし	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 Takasu C, Miyazaki K, Yoshikawa K, Nishi M, Tokunaga T, Kashihara H, Yoshimoto T, Ogawa H, Morine Y, Shimada M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of TU-100 on Peyer's patches in a bacterial translocation rat model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg.	6. 最初と最後の頁 683-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamashita S, Nishi M, Ikemoto T, Yoshikawa K, Higashijima J, Tokunaga T, Takasu C, Kashihara H, Eto S, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients after colorectal cancer surgery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 1022-1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nishi M, Shimada M, Tokunaga T, Higashijima J, Yoshikawa K, Kashihara H, Takasu C, Ishikawa D, Wada Y, Eto S, Yoshimoto T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Lymphocyte to C-reactive protein ratio predicts long-term outcomes for patients with lower rectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World J Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 201-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Higashijima J, Kono T, Shimada M, Sugitani A, Kashihara H, Takasu C, Nishi M, Tokunaga T, Yoshikawa K.	4. 巻 8
2. 論文標題 High Ligation of the Inferior Mesenteric Artery Induces Hypoperfusion of the Sigmoid Colon Stump During Anterior Resection.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Surg.	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) なし	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 Yoshimoto T, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Nakasu C, Shimada M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Robotic-assisted total gastrectomy in a patient with gastric cancer associated with situs inversus totalis: With video.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 297-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tokunaga T, Higashijima J, Yoshikawa K, Nishi M, Kashihara H, Takasu C, Shimada M.	4. 巻 13
2. 論文標題 The usefulness of intraoperative X-ray fluoroscopy in avoiding urethral injury during transanal total mesorectal excision.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 242-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12717.	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 Tokunaga T, Shimada M, Higashijima J, Yoshikawa K, Nishi M, Kashihara H, Takasu C, Ishikawa D, Yoshimoto T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Intraoperative Thermal Imaging for Evaluating Blood Perfusion During Laparoscopic Colorectal Surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.	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) 10.1097/SLE.0000000000000893.	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 Ishikawa D, Yoshikawa K, Takasu C, Kashihara H, Nishi M, Tokunaga T, Higashijima J, Shimada M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Expression Level of MicroRNA-449a Predicts the Prognosis of Patients With Gastric Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 239-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13945.	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 Ishikawa D, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Tokunaga T, Higashijima J, Yoshikawa K, Shimada M.	4. 巻 34
2. 論文標題 The Role of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio on the Effect of CRT for Patients With Rectal Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo.	6. 最初と最後の頁 863-868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11850.	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 Yoshimoto T, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Takehara Y, Shimada M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Bevacizumab-associated intestinal perforation and perioperative complications in patients receiving bevacizumab.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg.	6. 最初と最後の頁 151-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12312.	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 Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Yoshimoto T, Iwata T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Establishment of an evaluation system for non-technical skills in surgery : Surgeon and paramedical staff assessments.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Invest.	6. 最初と最後の頁 83-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.83.	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 Takasu C, Nishi M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Kashihara H, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of sidedness of colorectal cancer on tumor immunity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	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) 10.1371/journal.pone.0240408.	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 Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Yoshimoto T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Trans-abdominal Pre-peritoneal (TAPP) Inguinal Hernia Repair with Liquid-injection and Gauze Dissection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Invest.	6. 最初と最後の頁 271-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.271.	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 Ohta S, Nishi M, Tokunaga T, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kashihara H, Takasu C, Ishikawa D, Shimada M.	4. 巻 67
2. 論文標題 Usefulness of an ICG fluorescence catheter system in TaTME for avoiding intraoperative urethral injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 doi: 10.2152/jmi.67.285.	6. 最初と最後の頁 285-288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.285.	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 Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Eto S, Yoshimoto T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Transoral Anvil Delivery System With Tension-Free Method for Esophagojejunostomy After Laparoscopic Total Gastrectomy Prevents The Postoperative Stenosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am Surg.	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) 10.1177/0003134820973393.	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 Wada Y, Nishi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Takasu C, Kashihara H, Ishikawa D, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Usefulness of virtual three-dimensional image analysis in inguinal hernia as an educational tool.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Endosc .	6. 最初と最後の頁 1923-1928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-019-06964-y.	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 Kashihara Hideya, Shimada Mitsuo, Yoshikawa Kozo, Higashijima Jun, Miyatani Tomohiko, Tokunaga Takuya, Nishi Masaaki, Takasu Chie, Hamada Yasuhiro	4. 巻 66
2. 論文標題 The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Obesity and Obesity-related Disease?:?the Results of 10 Initial Cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 289-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.289	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 Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C.	4. 巻 29
2. 論文標題 Duodenal-jejunal Bypass Maintains Gut Permeability by Suppressing Gut Inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obes Surg.	6. 最初と最後の頁 2745-2749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 ISHIKAWA DAICHI, TAKASU CHIE, KASHIHARA HIDEYA, NISHI MASAOKI, TOKUNAGA TAKUYA, HIGASHIJIMA JUN, YOSHIKAWA KOZO, YASUTOMO KOJI, SHIMADA MITSUO	4. 巻 39
2. 論文標題 The Significance of MicroRNA-449a and Its Potential Target HDAC1 in Patients With Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2855-2860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13414	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 Higashijima Jun, Shimada Mitsuo, Yoshikawa Kozo, Miyatani Tomohiko, Tokunaga Takuya, Nishi Masaaki, Kashihara Hideya, Takasu Chie	4. 巻 66
2. 論文標題 Usefulness of blood flow evaluation by indocyanine green fluorescence system in laparoscopic anterior resection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 65-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.65	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 Nishi Masaaki, Yoshikawa Kozo, Higashijima Jun, Tokunaga Takuya, Takasu Chie, Kashihara Hideya, Ishikawa Daichi, Shimada Mitsuo	4. 巻 66
2. 論文標題 Utility of virtual three-dimensional image analysis for laparoscopic gastrectomy conducted by trainee surgeons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 280-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.280	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 齋藤裕, 吉川幸造, 東島潤, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 江藤祥平, 良元俊昭, 杉本真樹
2. 発表標題 ホログラムと術中尿道造影を駆使した経会陰的直腸切断術 (TpAPR)
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 江藤祥平, 良元俊昭
2. 発表標題 直腸癌に対するTaTMEの手術手技と治療成績
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲須千春, 池本哲也, 徳永卓哉, 宮崎克己, 徳田和憲, 山田眞一郎, 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 脂肪由来幹細胞からSchwann-like cellの効果的分化誘導方法の研究
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 中尾寿宏, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 和田佑馬, 良元俊昭, 山下祥子, 岩川陽介
2. 発表標題 当科におけるTaTME手術手技と治療成績
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 中尾寿宏, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 和田佑馬, 良元俊昭, 山下祥子, 岩川陽介
2. 発表標題 直腸切断術に対するTransperineal approachの有用性
3. 学会等名 第83回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永卓哉, 杉本真樹, 齋藤裕, 吉川幸造, 中尾寿宏, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 和田佑馬, 良元俊昭, 山下祥子, 岩川陽介, 島田光生
2. 発表標題 直腸癌に対する経肛門的アプローチにおけるホログラムと尿道造影を併用した術中ナビゲーション
3. 学会等名 第30回日本コンピュータ外科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 中尾寿宏, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 和田佑馬, 良元俊昭, 山下祥子, 岩川陽介
2. 発表標題 他臓器合併切除を要する直腸癌に対するTrasaperineal abdominoperineal resection
3. 学会等名 第34回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 宮谷知彦, 西正暁, 齋藤裕, 柏原秀也, 高須千絵, 良元俊昭, 武原悠花子, 杉本真樹
2. 発表標題 直腸切断術TpTMEにおける術前VR・MRシミュレーションと術中尿道造影ナビゲーションの有用性
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 江藤祥平, 良元俊昭
2. 発表標題 術中尿道造影を併用したTpAPR手術手技
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokunaga T, Shimada M, Higashijima J, Yoshikawa K, Nishi M, Kashihara H, Takasu C, Eto S, Yoshimoto T
2. 発表標題 経会陰的全直腸間膜切除術 (TpTME) のピットフォール~術中尿道損傷の有用性~
3. 学会等名 JDDW2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 宮谷知彦, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 吉川雅登, 良元俊昭, 武原悠花子
2. 発表標題 TpTMEにおける前壁側剥離の工夫 ~術中尿道造影の有用性~
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永 卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 宮谷知彦, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 良元俊昭
2. 発表標題 直腸切断術におけるTaTMEの工夫 ~尿道損傷回避のための術中尿道造影の有用性~
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 良元俊昭
2. 発表標題 Urethrography navigationを用いたTpTME手術手技
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tokunaga T, Yoshikawa K, Miyatani T, Nishi M, Kashihara H, Takasu C, Yoshimoto T, Takehara Y, Shimada M
2. 発表標題 The Usefulness of Intraoperative X-ray Fluoroscopy for Avoiding Urethral Injury in Transperineal total Mesorectal Excision
3. 学会等名 第31回IASGO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永卓哉, 島田光生, 吉川幸造, 宮谷知彦, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 良元俊昭, 武原悠花子
2. 発表標題 TpTMEを安全に行うために ~ 前壁剥離時の術中尿道造影の有用性 ~
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2019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	柏原 秀也 (KASHIHARA Hideya) (10548738)	徳島大学・病院・助教 (16101)	
研究分担者	齋藤 裕 (SAITO Yu) (50548675)	徳島大学・病院・講師 (16101)	
研究分担者	西 正暁 (NISHI Masaaki) (70464344)	徳島大学・病院・助教 (16101)	

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	吉川 幸造 (YOSHIKAWA Kozo) (80448331)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・特任教授 (16101)	

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