
最終講義

我々の胃癌研究の歩み

大 辻 英 吾*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学

The Trajectory of Our Research for Gastric Cancer

Eigo Otsuji

*Department of Digestive Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

本最終講義では、私自身の臨床医・研究者・教員としての歩みと、消化器外科学教室の臨床・学術活動について振り返り、当教室の伝統である胃癌に対する臨床・研究の歴史や成果について紹介する。当教室の胃癌手術に対する取り組みは、初代教授である猪子止戈之助先生が本邦で初めて胃癌切除に成功したことに端をなし、第7代教授である峯勝先生による峯式吻合器の開発や第10代教授である山岸久一先生による血流遮断鉗子の開発などを経て、胃癌手術成績の向上に大きく貢献してきた。さらに微粒子活性炭を用いた研究では胃周囲のリンパ流を解明するとともに、マイトマイシン吸着微粒子活性炭の腹腔内投与による予後改善効果を示し、微粒子活性炭のドラッグデリバリーシステムとしての有用性を確認した。また、モノクローナル抗体 S74 がスキルス胃癌に選択的に集積することを示した研究は、今後の胃癌のイメージングや標的化学療法に利用できる可能性がある。また、近年では microRNA のバイオマーカーや治療標的としての可能性に注目して精力的に研究を行っており、将来の展望についても議論する。

キーワード：胃癌，手術，臨床研究，基礎研究。

Abstract

In my lecture, I would look back on my journey as a clinician, researcher, and university professor and on the activities of the Department of Gastroenterological Surgery at our university, and introduce the history and results of clinical research on gastric cancer, which is the tradition of our department. Our efforts in gastric cancer surgery began with the first successful gastric cancer resection in Japan by our first professor, Dr. Shikanosuke Inoko, and have greatly improved outcomes of gastric cancer surgery through the development of a circular stapler by our 7th professor, Masaru Mine, and the blood flow-blocking forceps by our 10th professor, Hisakazu Yamagishi. Our research on activated carbon particles clarified the lymphatic flow around the stomach and demonstrated improved prognosis of gastric cancer patients through the intraperitoneal administration of carbon-adsorbed

令和6年6月3日受付 令和6年6月4日受理

*連絡先 大辻英吾 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

otsuji@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.07.407

mitomycin C, indicating the usefulness of these particles for drug delivery. We have also shown that the monoclonal antibody S74 selectively accumulates in scirrhous gastric cancer, and this may be applied in imaging and targeted chemotherapy for gastric cancer. Recently, we have investigated the potential of miRNAs as biomarkers and therapeutic targets. Based on these findings, this lecture presents future prospects for gastric cancer treatment.

Key Words: Gastric cancer, Surgery, Research.

はじめに

本日は私の最終講義にお集まりいただきましてありがとうございます。本日は前半に私が大学を卒業してから今までの研究の歩み、そして後半に私共の教室の胃癌研究の歩みという内容でお話をさせていただきます。どうぞよろしくお願いします。

学生時代～外科医・研究者としての 日々の幕開け

さて、私は1978年に京都府立医科大学に入学いたしました。当時の建物で現在も残っているのは今で言う本部棟（私が入学した当時は図

書館棟だった建物）、これのみですが、現在の図書館となる土地には当時立命館大学の建物があり、この辺りには喫茶店も本当にたくさんありました。そんな「学生の街」という雰囲気の中で学び、1984年に卒業をして、9名の仲間と共に当時の第一外科に入局をいたしました。そして、その年の9月1日付で高橋俊雄先生が第一外科の教授に就任されました（図1）。高橋先生は東北大学のご出身ですが、本学の助教授をお勤めになり、その後秋田大学の教授として転出されましたが、1984年に本学の教授として戻って来られたという御略歴であります。

当時、第一外科では研究をしている人が少なかったということもあり、「卒後3年目から大



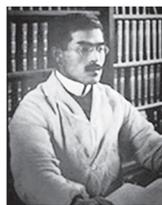
第1代
猪子止戈之助



第2代
松山為雄



第3代
池田廉一郎



第4代
副島豫四郎



第5代
河村叶一



鈴木正次



第6代
望月成人



第7代
峯 勝



第8代
間島 進



第9代
高橋俊雄



横田浩吉



河村謙二



橋本 勇



岡 隆宏



第10代
山岸久一

図1 当教室の歴代教授

学院に行ってみないか」というお誘いをいただいたことで、私は第一外科の大学院に入学することになりました。大学院で直接指導していただいたのは、がん研究会有明病院の名誉院長である山口俊晴先生と、現在国立療養所東北新生園の園長をお務めでおられる横田隆先生でございました(図2)。ただ、まだ卒後3年目で外科の手術もほとんどできない状態でしたので、「まずはしっかり臨床をやりなさい」ということで、当時は全て開腹手術でしたけれども、胆摘、それから大腸癌や胃癌の手術に明け暮れていました。大学院で研究をしていたと言いながらも、実際は大学院生活の最初の2年間はほぼ臨床中心で、たまに細胞培養や酵素抗体法の組織染色をしているという程度でした。

大学院の2年目が終わる頃に高橋教授に呼ばれて、「論文はどうなってる?」と聞かれましたが、まともに研究もしていませんので論文があるはずもなく、「いやいや、論文なんて全くありません」そのように答えると、「それはいかんな。来年微生物学教室に行って、ちょっと研究を教えてもらってきなさい」ということになり、1年間だけ微生物学教室で研究に没頭することになりました。当時の教授は今西二郎先生でしたが、膵臓癌研究の権威であった山口希先生の下で膵癌の研究に携わることになりました。この1年間はもう土日も関係なく、本当に

朝早くから夜遅くまで、1日中研究をしていました。微生物学教室に行った時に63 kgだった体重が1年後には55 kgまで減るくらい研究漬けの日々でした。1年経った頃には当時の基礎研究のかなりのテクニックが身についていたと思います。

シアトル留学

その後、大学院4年目の10月からシアトルにある Dept of Pathobiology, University of Washington に留学をさせていただきました(図3)。留学先の教室は糖鎖について研究している教室でした。私自身は留学中にいわゆる接着因子についての研究を行い、「B16 melanoma をマウスの尾静脈から静注して肺転移をさせたモデルに carbohydrate を投与してその転移を抑制する」という内容を論文にしました¹⁾。昼間は忙しく研究しておりましたが、シアトルという街は漁業や製材業などが非常に盛んで日本の企業の駐在員がたくさん住んでいましたので、夜になるとそういった人たちと交流しておりました。当時の写真の日付を見てみると1990年3月31日、4月1日となっており、週末には毎日のように仲間と楽しんでいたことが思い返されます。そして、この中に写っておられる先生が当時慶應大学の大学院を修了して、同じ大学に留学をされていた渡邊昌彦先生です。後に



図2 若手時代に研究のご指導をいただいた恩師の先生方(左より本文登場順)山口俊晴先生(がん研究会有明病院 名誉院長), 横田隆先生(国立療養所東北新生園 園長), 萩原明於先生(同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科 元教授)

A

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 6: 319-327, 1995

Inhibition of B16 melanoma metastasis by administration of G_{M3} - or $Gg3$ - liposomes: blocking adhesion of melanoma cells to endothelial cells (anti-adhesion therapy) via inhibition of G_{M3} - $Gg3$ Cer or G_{M3} -LacCer interaction

EIGO OTSUJI¹, YONG SERK PARK², KAZUHIRO TASHIRO³, NAOYA KOJIMA⁴,
TATSUSHI TOYOKUNI and SEN-ITIROH HAKOMORI

The Biomembrane Institute, 201 Elliott Ave W, Seattle, WA 98119; and Departments of Pathobiology,
Microbiology, and Chemistry, University of Washington, Seattle, WA, USA

Contributed by S. Hakomori, November 14, 1994



図3 シアトルでの留学生活

Dept of Pathobiology, University of Washington 留学中には carbohydrate に関する論文 (A) を執筆するなど研究に励む傍ら、休日には留学仲間と楽しく過ごした (B: 後列左から2人目が渡邊昌彦先生/前列左から2人目が筆者, C: 後列左から1人目が渡邊昌彦先生/前列が筆者)。

本邦初めての腹腔鏡下大腸切除を執刀され、大腸癌に対する腹腔鏡手術の権威として北里大学の教授をお務めになられる先生です。この渡邊先生と知り合い、非常に親しくなることができたということが私にとっての一番の財産であると思っております。

教員としての歩み

1991年に帰国した後は、西陣病院に赴任をして、手術漬けの毎日という非常に充実した1年間を過ごしました。そして1992年に「大学に戻ってきなさい」とのお話をいただき、第一外科の助手に就任をいたしました。助手という立場ですので手術も研究もという生活でしたが、当時の高橋俊雄教授そして山口俊晴先生というのは非常に研究には厳しい先生方でした。当時、教室全体で大腸癌患者におけるモノクローナル抗体 A7 についての研究²⁵⁾ をしていましたので、私もそういった環境でモノクローナル抗体に関する研究や、山口希先生の下で学ん

だ痔瘻を扱った研究など本当に色々な研究をさせていただきました⁶⁾⁷⁾。

1998年、私がちょうど40歳の時に、第二外科の助教授であった山岸久一先生が、私どもの第一外科の教授に就任されました(図1)。この頃、私は日本消化器外科学会の評議員に選出されました。消化器外科学会の評議員というのは、学会とか論文に定められた点数を元にして、この点数のトップ300が肩書き関係なしに選出されるという非常に厳しいものですが、私は42歳の時にこの評議員に選ばれました。当時の評議員の中で最年少でした。

また、山岸先生は本当に手術を大切にされており、「外科医なのだから是非臨床的な論文を書きなさい」と厳しく指導されました。私も山岸先生が教授に就任された1998年から私が教授になるまでの2007年までの間に first author だけで21編の論文を書きました。その中の一本の論文は「領域リンパ節の転移が Borrmann 4型胃がんの腹膜播種の予測因子である」とい

ういわば当たり前のことを論じているのですが、*American journal of gastroenterology* という Impact factor が 12 点ぐらいある journal に掲載されました⁸⁾。一見ありふれた内容であっても深く考察することで、良い journal に採用されるということもありますので、若い先生たちにもぜひ参考にさせていただきたいと思えます。

2002 年、私が 44 歳の時に、大学院大学になるにあたって講師の枠が 1 つ増えるということになり、非常に幸運なことに私も講師にいただきました。この頃の写真を見ると我ながらなかなかいい顔をしていると思いますけれども、昼は手術をして夜は論文を書くという非常に充実した生活をしていました。夜もふけると

山岸先生に連れられて、古都の文化も学ばせていただき、本当に楽しい毎日でありました (図 4)。

教授就任後の教室運営

しかし、このように楽しい生活が長続きするはずもなく、2007 年の 3 月 1 日付で消化器外科学教室の教授に 48 歳で就任をいたしました。当時 63 歳が教授職の定年でしたので、任期の 15 年を 3 つに分けて、5 年ごとの計画を立てました。「最初の 5 年間は臨床で、次の 5 年間は研究で教室を盛り上げていこう。そして、最後の 5 年間は学会開催等を通して、その成果を花開かせよう。」といった計画です。

まず臨床についてですが、私が教授になった

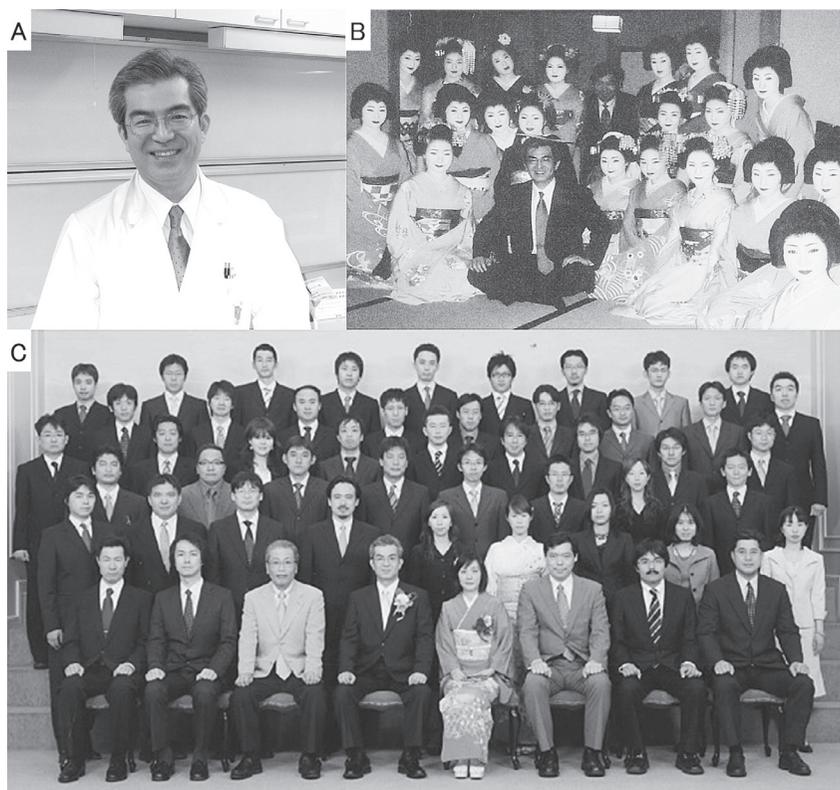


図 4 教員としての歩み

A: 講師時代の笑顔 (府立医大病院 病棟にて)

B: 古都の文化を学んでいるところ (京都市内にて)

C: 2007 年 5 月 19 日 教授就任祝賀会 (京都ホテルオークラにて)

当時は「外科医ならどんな手術でもできるのが良い」と考えられていました。しかしながら、「general surgeon を目指しながら、日本トップレベルの手術を身につけるのは困難なのではないか」と考え、チームを上部消化管（食道・胃）、下部消化管（小腸・大腸）そして肝胆膵の3つの sub-division に分けました。また、当時は開腹手術から腹腔鏡下手術への移行期でしたので、大学・関連病院ともに平行してスムーズに腹腔鏡下手術を取り入れていこうと考えていました。その結果、上部消化管チームは、食道グループでは藤原君や塩崎君、小西君を中心として、縦隔鏡を使った手術というものを開発してくれました⁹⁾。これは開胸をせずに食道を切除するという、今までとは違う全く新しい概念で、非常に低侵襲な素晴らしい手術です。国内のみならず世界中の先生方が、毎月のように手術見学に来られています。胃グループは、現在山梨大学教授の市川君がいる時に腹腔鏡下手術を確立してくれ¹⁰⁾、現在の准教授の窪田君がロボット手術を確立してくれました¹¹⁾。下部消化管チームについては、私が北里大学の渡邊昌彦教授のところへ腹腔鏡下大腸切除の勉強に行った時に知り合った國場君に頼み込んで、本学に来てもらいました。彼は腹腔鏡下大腸切除の第一人者です。6年間にわたって講師及び准教授として大学と関連病院に腹腔鏡下手術を広めてくれました。そして阪倉君、中西君それから栗生君が後輩の指導に当たりまして¹²⁾、現在たかさんの若手の先生が内視鏡外科学会の技術認定医を取得するに至っております。肝胆膵チームは、当然腹腔鏡下手術やロボット手術も確立してくれていますが、何よりも未だなお2%前後の mortality があるとされる高難度の分野にも関わらず、私が教授に就任していた17年間で1例も mortality がないという、非常に素晴らしい手術成績を残してくれました¹³⁾。

次に研究です。私はバイオマーカーの研究をしておりましたが、その流れの小松君や小西君などを中心とした「バイオマーカーについての分子生物学的な研究」¹⁴⁾¹⁵⁾に加えて、塩崎君を中心とした「癌細胞の特性についての生理学的

な研究」¹⁶⁾、そして窪田君や村山君を中心とした「微小な腹膜転移やリンパ節転移を見つけるための形態学的な研究」¹⁷⁾、この3つを柱に据えて研究を進めていくことにしました。私が先輩方から厳しく指導していただいたのと同じように彼らにも研究を頑張ってもらいまして、私の17年間の教授在任期間のうちに英語論文が532編、impact factor が合計1827点という驚異的な業績を上げることができました。

これらのことが対外的にも非常に認められることになりまして、2016年には私の先代の山岸教授と一緒に当教室で国際外科学会および日本部会を開催することができました（図5）。この時には当時の天皇皇后両陛下に御臨席を賜るという、大変な榮譽を受けることができました。2017年には当教室の准教授であった市川大輔君が山梨大学の第一外科の教授に就任するという、教室にとりまして非常に大きな慶事がありました。そして、第39回日本癌局所療法研究会を開催した際には800人以上の参加者が集い、国際会館がいっぱいになるような大きな研究会となりました。また、同年には、第200回近畿外科学会も開催させていただきましたが、実は第100回近畿外科学会を私の4代前の峯勝教授が開催しておられるということで、第200回記念の学術学会も京都府立医科大学にお願いしたいという依頼を、私が引き受けて開催させていただいたという経緯がありました。2020年には第53回制癌剤適応研究会を開催いたしました。この研究会は2月21日に開催いたしましたが、ちょうどコロナ禍の始まりの時期であり、横浜港にダイヤモンド・プリンセス号が停泊している時でした。未知の疾患が猛威を振るい始めたということで、次の週からは教室の全ての活動を中止することになりましたので、これがコロナ禍前に我々が主催した最後の研究会となりました。その後2021年には第76回消化器外科学会総会を開催させていただきました（図5）。コロナ禍であったためweb+現地のハイブリッドで開催をしましたが、8800人が参加する大きな学会となりました。この時には西脇知事にもお越しいたきま



図5 当科にて主催した学会の一例

- A: 2016年10月23日～26日 第40回 国際外科学会世界総会／第62回 国際外科学会日本部総会（国立京都国際会館にて）
 B: 2021年7月7日～9日 第76回 日本消化器外科学会総会（国立京都国際会館にて）
 C: 2024年2月29日～3月1日 第96回 日本胃癌学会総会（京都市勧業館みやこめっせにて）
 D: 同 全員懇親会（京都市勧業館みやこめっせにて）

して、御挨拶を頂戴しました。そして2022年には第43回癌免疫外科研究会を開催しました。癌免疫というのは当教室伝統のテーマですので、コロナ禍ではありましたが、どうしても我々がこの研究会を開催せねばならないという思いでありました。そして2023年1月には本学消化器内科の先生方に御尽力いただきながら、日本消化器病学会近畿支部の第118回例会をみやこめっせで開催しました。そして本年、第96回日本胃癌学会総会を開催し、記録的な数の参加者にお越しいただきました。全員懇親会には80年代アイドルが来てくれまして大変盛り上がりました（図5）。本学の先生方にも多大な御力添えをいただきましたことに、この場を借りて御礼申し上げます。

教育については、大学で後進の教育に注力するとともに、2016年10月7日には山岸先生と一緒に皇居に出向きまして、天皇皇后両陛下に外科学の御前講義を御進講させていただきました。

た。教育者として最も名誉なことをさせていただいたと感謝しております。

当教室における胃癌臨床の歴史

さて、ここからは私共の教室の胃癌研究の歴史あるいは胃癌臨床の歴史についてお話しさせていただきます。私が入局したのは1984年で、私の師匠は高橋俊雄教授と山岸久一教授ということになりますが、本学外科学教室が開講したのは大学創立の10年後の明治15年（1882年）で、初代教授は猪子止戈之助先生です（図6）。猪子先生は明治15年（1882年）に東京医学校、現在の東京大学をご卒業になって、ただちに京都府医学校の教諭として着任されました。明治24年（1891年）には当時列強国であったロシアの皇太子、後のニコライ2世が滋賀県の大津村に観光に来ている時に警護に当たっていた巡査にサーベルで切りつけられる、という当時弱小国であった日本にとって大



- 明治15年 東京医学校卒業
- 京都府医学校教諭
- 明治24年 大津事件で負傷したニコライ2世の治療
- 明治25年 ドイツ留学 Virchow博士やBillroth博士に師事
- 明治27年 帰国
- 明治28年 胃癌手術施行
- 明治32年 京都帝国大学医科大学外科学第一講座教授

猪子先生は萬延元年四月四日のお生れであるから、本年數へ歳八十五歳になられる。先生は明治七年十一月東京帝大醫學部の前身東京醫學校に入學され、八年の春即ち明治十五年の三月に同校を卒業された。卒業するとすぐ、現在の京都府立醫大の前身京都府醫學校の教諭となられ、明治二十年には同校の校長となられた。明治二十五年に歐洲に留學され二ヶ年間主として柏林で、ウイルヒョウ、ビロロトに就て病理學及び外科學を研究された。明治三十二年に本學の創立と共に本學教授に轉ぜられ、外科第一講座を擔當された。先生は京大外科の創設者であられるのみならず、大醫學部・創立にも非常に貢獻してられる。本學教授に任官せられてから間もなく、京都帝大總長の推薦で醫學博士の學位を得られた。先生が停年で還官されたのは大正十年一月で同年三月に京都帝大名譽教授となられた。其の間明治三十八年に第六回日本外科學會會長をつとめられ昭和十五年に日本外科學會名譽會長に推戴されて辱はる。先生長の學問の系統としては東京醫學部在學中に内科學をベルツ(吾妻)として居られる。同年に盲腸周囲膿瘍切除、二十四年には結腸切除、明治二十八年には胃癌切除、明治二十九年には肺結核空洞を切開焼灼して治癒せしめて居ら

大手術の開祖
醫學博士 荒木 千里

図6 猪子止戈之助先生と本邦胃癌手術の幕開け

当教室の初代教授(教諭)のちに京都大学外科の初代教授を歴任し、京都における外科学の礎を築いた。また、当教室の在任期間中に胃癌切除を本邦で始めて成功させ、我が国の胃癌手術の先駆者と言うべき存在であった。(日本医事新報より抜粋)

変な事件(大津事件)が起きました。これを理由にしてロシアが日本に攻めてくるのではないかという噂も広まり、この大津事件の翌日には明治天皇がニコライ2世へのお詫びのために東京から京都に来たということですが、ニコライ2世には会ってもらえなかったようです。この時ニコライ2世の治療にあられたのが猪子止戈之助先生でした。先生は翌年からドイツのベルリンに2年間留学をされまして、Virchow博士から病理学を、Billroth博士から胃外科の手術を学びました。明治32年(1899年)に京都帝国大学医科大学が設立された際に、猪子先生は外科学第一講座の教授に就任されています。ですから現在の京都大学の外科と当教室の外科は初代教授が同じであり、ルーツは同じということになります。猪子先生の京都大学での弟子筋にあたる、荒木千里先生という京都大学第一外科の教授が日本医事新報に書かれている記事を見てみますと、猪子止戈之助先生は京都

府立医学校在任中の明治28年(1895年)に胃癌の切除に成功されたと書いてあります。実はこれが本邦における胃癌手術の成功1例目であり、猪子先生は我が国の胃癌手術の先駆者でありました。

胃癌手術の発展に大きく寄与した 峯式吻合器、血流遮断鉗子

私共の教室の胃癌研究というのはここから始まったわけですが、外科の教室ですので、手術と化学療法が研究のテーマとなります。まず手術器具の開発についてです。従来、胃全摘を行うと、食道空腸吻合にとっても時間がかかって大変な上に、縫合不全も多く発生していました。そこで、第7代教授の峯勝先生は峯式吻合器を開発しました(図7)。この峯式吻合器は、現在シカゴの国際外科学会本部の外科歴史学博物館と国内では千葉県印西市立印旛医科器械歴史資料館に展示をされています。説明を見てみ

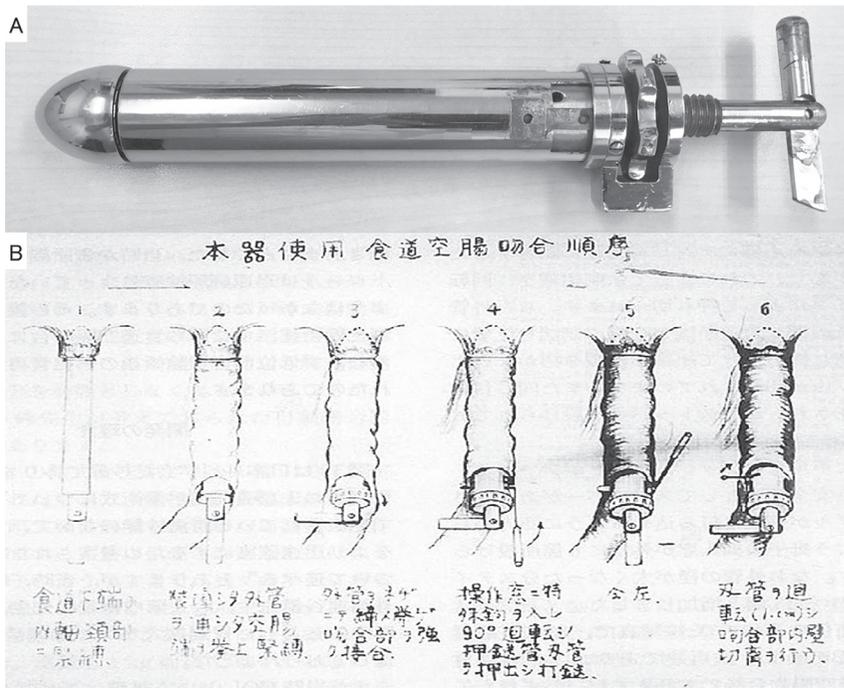


図7 世界に先駆けた自動吻合器の開発

1958年、第一外科学教室 第7代教授 峯勝先生は峯式吻合器(A)を開発した。峯式吻合器は、現在用いられている自動吻合器と全く同様の仕組みであることが、峯先生直筆の取扱説明書(B)からも見てとれる。峯式吻合器は、シカゴの国際外科学会本部の外科歴史学博物館と千葉県の印西市立印旛医科器械歴史資料館に展示されている。

まず「峯式吻合器によって吻合時間が著しく短縮された。操作は簡単で縫合不全並びに狭窄は全くない」という風にならされています。峯教授直筆の取り扱い説明書には、「このアンビルヘッドの部分を食道断端に固定し、外管を空腸に挿入して、ネジを締めてそれらを接近させた上で、横の穴から挿入した器具を90度立てることによってホッチキスが打たれる。これで食道空腸吻合が完成する」となっています。実はこの仕組みは、現在我々が用いている自動吻合器と全く同じ仕組みです。しかし、1958年に峯先生が峯式吻合器を発表したその年にソ連のAndrosovが来日しました。その際に峯先生が直接峯式吻合器を見せてその分解写真を撮らせたところ、その2年後の1960年にソ連から峯先生の許しを得ることなく、PTS-25という全く同じ仕組みの吻合機が発表され、特許を取得

しました。1979年にはアメリカの会社がソ連の特許を買収して現在のEEA吻合器として発売しました。このような経緯で非常に残念なことに特許取得には至りませんでした。峯先生が現在の自動吻合器の仕組みを考案されたということになるかと思えます。

さて、時代はかなり最近になりますが、我々の教室ではサイトケラチンCK20の遺伝子を指標としてRT-PCR法によって末梢血液中の癌細胞を検出しようという研究を行いました(図8)。症例1の末梢血液中において、術前には癌細胞が検出されていませんが術中には癌細胞が検出されており、手術操作によって血液中に癌細胞が撒布された可能性があるということになります。私の先代の山岸教授は、「外科医の手術操作で癌細胞を血液中に撒布するなどということがあってはいけない」と強くお考えになり

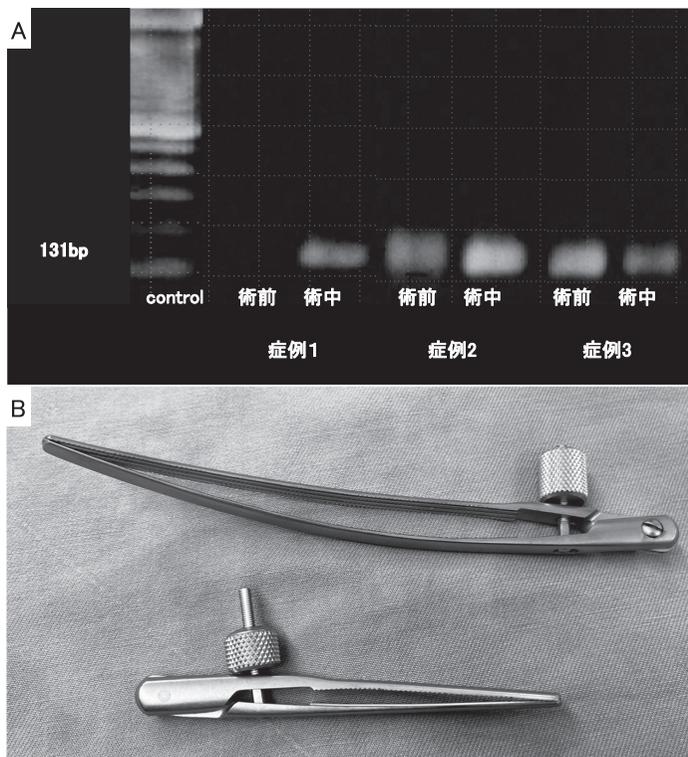


図8 手術操作による末梢血への胃癌細胞散布防止への取り組み

- A: CK20 の mRNA を指標とした RT-PCR 法による胃癌手術における末梢血中癌細胞の検出。症例 1 では術中の手術操作によって血液中に癌細胞が散布された可能性がある。
- B: 山岸久一先生が考案した血流遮断鉗子。同鉗子の使用によって術中末梢血中の胃癌細胞陽性率は 27% (13/48 症例) → 13% (2/15 症例) と著明に減少した。

ました。結腸癌の領域では Turnbull の Non-touch isolation technique という「大腸癌の近くに流入・流出する血管を結紮し、腸管腔を遮断してから、大腸癌の手術をするべきだ」という概念がすでに広まっておりましたが、胃癌の手術ではこのような考え方は一般的ではありませんでした。そこで山岸先生は「胃癌の手術をする前に、胃に流入するあるいは胃から流出する血管を全て結束するとともに、胃壁内には非常に豊富な血流が存在するのだから、血流遮断鉗子を病変の口側と肛門側にかけて完全に血行遮断するべきだ」と提唱され、胃切除用の血流遮断鉗子を考案して特許を取得されました。その治療効果について、先程の RT-PCR 法を

用いて末梢血液中の術中癌細胞陽性率を調べてみますと、従来の手術では 27% だったものが、この血流遮断鉗子を用いた手術によって 13% に減少しており、肝転移や肺転移などの血行性転移の予防につながるのではないかと期待されているところであります。

胃周囲のリンパ流と 至適リンパ節郭清範囲の解明

次に至適なリンパ節郭清の範囲についての研究です。高橋俊雄教授の頃に萩原明於先生(図2)が、CH40 という微粒子活性炭を胃壁の漿膜下に注入して、黒染してくるリンパ管を観察しました(図9)。この症例のように前庭部胃

癌に対してその近傍の胃壁に CH40 を注入しますと、幽門下リンパ節、いわゆる #6 リンパ節が黒染されているのが透見され、そこから総肝動脈、脾動脈に沿っているリンパ節 (#8a, 11p リンパ節) やそこに向かう膈被膜下のリンパ管が黒染されているのが分かります。これらのリンパ節が黒染されるということでリンパ節郭清の指標になるという有用性も勿論ですが、当時まだはっきりと分かっていなかった胃の周囲のリンパ流の解明に非常に役立ちました¹⁸⁾。当時の胃癌取り扱い規約では領域リンパ節が1群から4群まで分けられており、標準的な手術では2群のリンパ節まで郭清していました。先ほどのような前庭部の病変に対して近くの胃壁に活性炭を打ち込むと、すぐに1群のリンパ節が黒染されますが、当時リンパ節郭清を行っていなかった11番、12番、13番、14番リンパ節に直接流入するリンパ管があることが分かりました。これらのリンパ節への転移はそれまでスキップ転移と呼ばれていましたが、その後の胃癌取り扱い規約の改定によって、通常手術で郭清すべき2群のリンパ節に組み替えられました。

微粒子活性炭を用いた ドラッグデリバリーシステム

また、化学療法についての研究として、当教室は外科学の教室ですので、新規の薬剤を開発するというよりも、むしろ効率的に化学療法を行うためのドラッグデリバリーシステムを開発しようという研究をしていました(図10)。当教室では「微粒子活性炭に制癌剤であるマイトマイシンCを吸着させて腹腔内に散布すると、マイトマイシンC吸着活性炭からマイトマイシンCが徐放される」ということを示し、その後萩原先生が「スキルス胃癌のT4症例を検討対象として、マイトマイシンC吸着活性炭を手術終了前に散布した群と手術単独群を比較すると、有意差に予後が改善される」ということをLancet誌に報告しました¹⁹⁾。

モノクローナル抗体とバイオマーカー

さて、先に述べましたように、大学院で私に研究の指導して下さったのは山口俊晴先生と横田隆先生であり、研究テーマはモノクローナル抗体による腫瘍マーカーの開発でした。私が研究を始めた年に横田先生がスキルス胃癌に対す

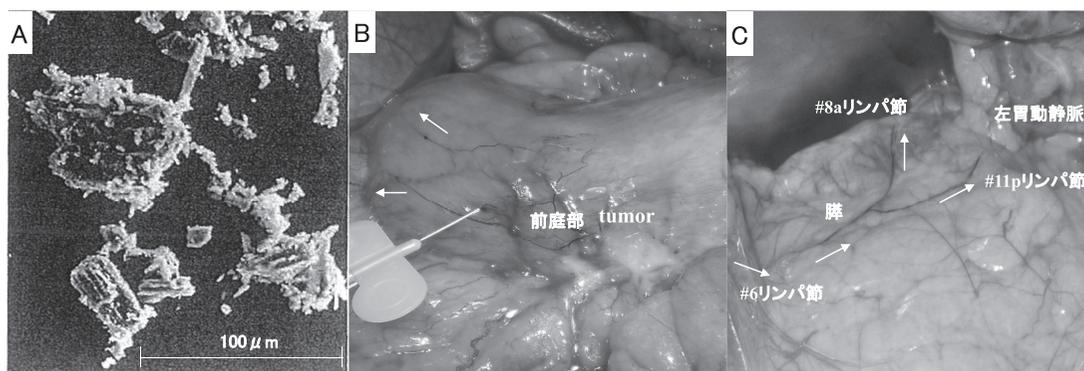


図9 微粒子活性炭を用いた胃周囲リンパ流に関する研究

当教室が開発した微粒子活性炭 CH40 および CH44 (A) は、①局所注入後直ちにリンパ管やリンパ節に移行する② CH40 (CH44) の移行したリンパ管やリンパ節はその黒染によって小さなものまで手術中明瞭に観察される③リンパ節に移行した CH40 (CH44) は長期間そのリンパ節にとどまる④転移陽性のリンパ節にもよく移行する⑤多量の抗癌剤を吸着し遠隔リンパ節で放出する、などの特徴を有する。前庭部癌に対して、CH40 (0.5ml) を 27G リンパ管造影針で腫瘍近傍の胃壁漿膜下に点墨すると (B)、#6 リンパ節から #8a, #11p リンパ節に向かう膈被膜下リンパ管が黒染しているのが観察される (C)。

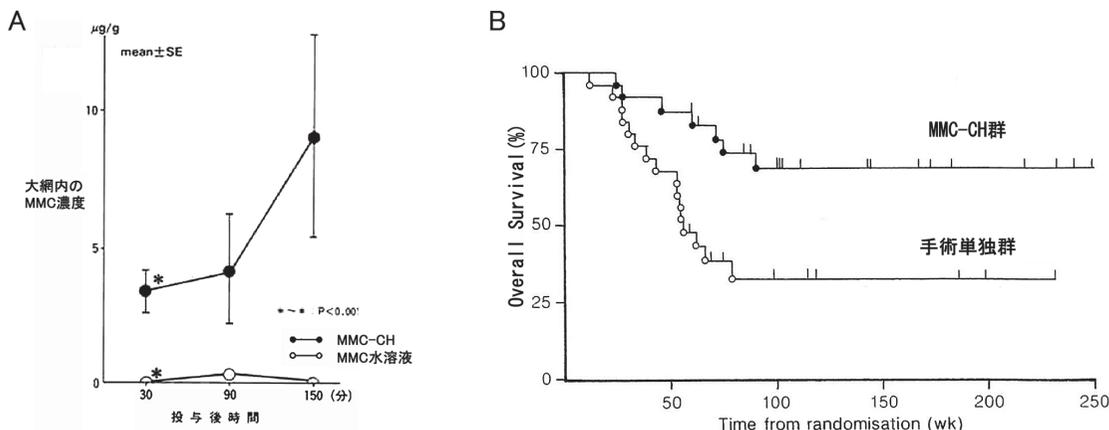


図10 微粒子活性炭吸着マイトマイシン (MMC-CH) の腹腔内投与による胃癌腹膜播種再発制御に関する研究
 A: 家兎を用いた腹膜播種モデルにおける大網内マイトマイシン (MMC) 濃度の推移: 腫瘍細胞の腹腔内投与後7日目に MMC-CH, MMC水溶液を腹腔内投与し, 30, 60, 150分後の大網内 MMC 濃度を測定すると, MMC-CH投与群で大網内の MMC 濃度が高かった (近藤ら, 日消外会誌, 22: 989-992, 1989. 一部改変).
 B: 胃癌患者における MMC-CH の治療効果: 漿膜浸潤を認めるスキルス胃癌切除例に対して, 開創前に MMC-CH を散布した群 (MMC-CH 群) と散布しなかった群 (手術単独群) で Overall Survival を比較すると, MMC-CH 群は有意に予後良好であった (Hagiwara A et al. Lancet, 14: 629-631, 1992. 一部改変)

るモノクローナル抗体 S74 を開発され, それ *in vitro* だけでなく *in vivo* でもスキルス胃癌に選択的に集積する²⁰⁾ という論文を当時の消化器病学会の英文誌に出され, この論文には私も名前を入れていただきました. しかし, この当時の私は研究を始めたところで, それまで臨床しかしていませんでしたので全く内容は理解していませんでした. モノクローナル抗体の作り方すら全く知らない状態でしたが, 「この結果を第29回の日本消化外科学会総会で発表してください」という風に言われました. 私は理解しておりませんので, 当然抄録を書けるはずもありませんので, 山口先生と横田先生が書いて下さいました. これがワークショップに採用されて, 本当に震えながら発表をいたしました. 発表の結論として「S74が *in vivo* でもスキルス胃癌に選択的に集積することが確認された. 本抗体を放射性同位元素や制癌剤のキャリアとして用いることにより, 胃癌の imaging や targeting chemotherapy に利用できる可能性がある」としています. この発表が非常に評価されまして, なぜか私の写真入りで medical tribune に大きく取り上げられました

(図11). ひょっとしたら研究の才能があるのかな, と私も勘違いしたりして, モノクローナル抗体を用いた腫瘍マーカー (現在のバイオマーカー) の研究が, 私の研究のライフワークということになり, 効率的に化学療法を行うための工夫としてそのバイオマーカーを用いようと思えるようになりました.

腫瘍学においては Gompertzian の腫瘍増殖曲線という考え方があり, 「癌細胞が 10^9 個くらいになると約 1g になり, それ以降は腫瘍の増殖速度が遅く細胞周期が遅くなってくるので, 化学療法が効きにくくなる. それ以前は細胞分裂の期間が短いので, 化学療法が一般的に効きやすい」と言われています. ですから, できるだけ早期に化学療法を行うことによって効率的に化学療法が行えるようになるのではないかと, それにバイオマーカーを用いることができるか, ということを考えました.

microRNA とサルコペニア

私が教授になってから, 当教員が精力的に研究をしてくれた結果をお示ししています. microRNA (miR) は血液中でも非常に安定で

スキルス胃癌に選択的に集積する モノクローナル抗体を開発 早期診断や“ミサイル療法”の道開く

スキルス胃癌は早期発見が難しく、治療成績がきわめて悪いとされているが、京都府立医科大学第一外科の大辻英吾氏らのグループは、スキルス胃癌に選択的に集積するモノクローナル抗体を開発。同学会での報告のなかで、放射性同位元素や制癌剤のキャリアーとして用いることによって、新しい診断法や治療法に利用できる可能性を示した。

新鮮手術標本とは100%反応

スキルス胃癌は、X線や内視鏡検査など従来の診断法では早期発見は困難で、診断がついた時点では、すでに手遅れのケースが多い。このため5年生存率は10~25%と低く、新たな診断法や治療法の開発が望まれている。今回、大辻氏は、スキルス胃癌に対するモノクローナル抗体を製剤、マウスに移植したヒト・スキルス胃癌組織への集積性を検討し、イメージングやターゲティング療法への可能性を探った。

モノクローナル抗体の製剤法は、ヌードマウスにヒト・スキルス胃癌培養細胞株MK-01を注射し、そのマ

ウスから抗体産生能力のある脾臓細胞を抽出し、これを増殖能力の高い骨髄腫細胞と融合。この融合細胞からモノクローナル抗体S74を製剤した。

このS74と新鮮手術標本の反応性を酵素抗体法で検討すると、胃癌組織23例中22例(96%)と強く反応し、そのうちスキルス胃癌は9例中9例(100%)と反応した。また、非胃癌粘膜とは17例中3例(18%)が反応した。

次に、S74のin vivoでの集積率を検討するため、ヒト・スキルス胃



大辻英吾氏

癌培養細胞株を移植したヌードマウスの腹腔内に放射性同位元素でラベルしたS74を投与。その後4日目と7日目に屠殺し、腫瘍と臓器を抽出、ガンマカウンターでその集積性を測定した。

また、比較のために対照群として正常マウスのIgGを放射性同位元素でラベルし、同様に測定した。

〈図〉¹¹⁵I 標識 S74 のヌードマウスにおける組織/血液比(4日目)

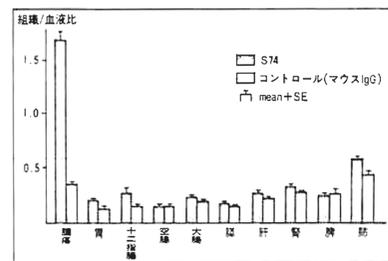


図 11 モノクローナル抗体とバイオマーカーに関する研究

山口俊晴先生と横田隆先生にご指導いただきながら、第29回の日本消化外科学会総会ワークショップで発表したモノクローナル抗体S74に関する報告がmedical tribuneに取り上げられた(Medical Tribune 1987年4月9日号)。

あるということに注目し、バイオマーカーとして血中miRを用いることを考えました。「効率的に化学療法を行う、すなわち早期に化学療法を開始するための指標として、このような早期診断、再発診断や予後予測に関連したmiRが有用なのではないか」という研究テーマで沢山の論文を出してくれました(図12)が、本日御臨席賜りました先生方には、教室員の学位取得に際して大変お世話になりました。厚く御礼申し上げます。

そして、私が最近非常に興味を持っておりますのは、胃癌の予後に関係するサルコペニアの病態評価に適用できるとされているmiRの一種(miR-X)です。当教室の小松君のグループの研究で、体内の骨格筋量とこのmiR-Xの血中濃度が正の相関関係を示すということが分かりました。miRの中には癌促進型、癌抑制型のいずれのタイプも存在しますが、胃癌におい

対照群と比較して 4.8倍の集積性

それによると、マウスの腫瘍および各臓器へのS74の集積性を組織/血液比でみると、4日目ではS74投与群が1.7と、対照群の0.35に比べて有意に高い集積性が認められた。他の臓器についてはいずれも集積性が低かった(図)。7日目では、S74投与群が0.77と対照群の0.39に比べて高かったが、4日目よりもその集積性は著明に低下していた。

こうしたことから、大辻氏は「モノクローナル抗体S74は、放射性同位元素や制癌剤のキャリアーとして

用いることによって、スキルス胃癌のイメージングやターゲティング療法に利用できる可能性がある」と述べた。共同研究者は同科の高橋俊雄教授と横田隆、山口俊晴、北村和也の各氏。

てこのmiR-Xは癌抑制型の性格を呈し、血液濃度が低かった胃癌患者では高かった患者よりも有意差をもって予後が悪いということも分かりました。これらのことから、miR-Xは胃癌患者の予後予測バイオマーカーとして有用な可能性が示唆されます(図13)。今後の臨床応用として、胃癌患者におけるmiR-Xの血中濃度を測定し、低値であれば重点的に術後スクリーニングを強化したり、化学療法を強化するなどの形で実臨床に活かすことができるかもしれないと考えています。また、このmiR-Xは骨格筋から分泌されますので、運動によって骨格筋が太るとplasma中のmiR-Xの濃度が実際上がるだろうか、そしてもっと言えば運動によってmiR-Xの濃度が上がるとすれば、運動によって胃癌の予後が改善するだろうか、ということが外科医として非常に興味を持るところです。そこで動物実験として、自由に運動させた担癌

癌促進型 miRNA		早期診断	再発診断	予後予測	薬剤感受性診断	抗がん治療応用
miR-17-5p	胃癌					(Br J Cancer. 2010)
miR-18a	膵癌	✓	✓			(Br J Cancer. 2011)
miR-18a	食道癌	✓	✓			(Br J Cancer. 2013)
miR-18a	胃癌	✓	✓			(Gastric Cancer. 2015)
miR-21	胃癌		✓			(Br J Cancer. 2010)
miR-21	食道癌		✓			(Br J Cancer. 2011)
miR-21	食道癌			✓		(Expert Opin Biol Ther. 2012)
miR-21	胃癌	✓	✓			(Anticancer Res. 2013)
miR-21	食道癌				✓	(Am J Cancer Res. 2016)
miR-23a	食道癌				✓	(Oncotarget. 2016)
miR-25	食道癌		✓			(Br J Cancer. 2014)
miR-106a	胃癌		✓			(Br J Cancer. 2010)
miR-106b	胃癌		✓			(Br J Cancer. 2010)
miR-221	膵癌			✓		(Br J Cancer. 2013)
miR-223	膵癌	✓	✓			(Expert Opin Biol Ther. 2015)
miR-744	膵癌	✓	✓	✓	✓	(Br J Cancer. 2015)
miR-224	肝細胞癌	✓	✓	✓	✓	(Oncotarget. 2016)
miR-1229	胃癌		✓	✓	✓	(Sci Rep. 2020)
miR-4257	大腸癌		✓			(Anticancer Res. 2022)
miR-192-5p	食道癌			✓	✓	(Cancer Sci. 2023)
miR-4442	大腸癌		✓	✓		(Genes (Basal). 2023)
>3 microRNAs						on going

癌抑制型 miRNA		早期診断	再発診断	予後予測	薬剤感受性診断	抗がん治療応用
Let-7a	胃癌					(Br J Cancer. 2010)
miR-375	食道癌		✓			(Br J Cancer. 2011)
miR-375	食道癌			✓		(Expert Opin Biol Ther. 2012)
miR-375	膵癌		✓			(Br J Cancer. 2013)
miR-451	胃癌	✓				(Br J Cancer. 2012)
miR-486	胃癌	✓				(Br J Cancer. 2012)
miR-107	膵癌	✓		✓		(Sci Rep. 2017)
miR-101	胃癌	✓		✓	✓	(Oncotarget. 2017)
miR-655	食道癌	✓		✓	✓	(Molecular Cancer. 2019)
miR-148a	胃癌	✓	✓	✓	✓	(Am J Can Res. 2021)
miR-1254	食道癌			✓	✓	(Cancer Sci. 2023)
miR-5193	胃癌	✓		✓	✓	(Br J Cancer. 2023)
>3 microRNAs						on going

図 12 当教室における血漿 microRNA (miR) の研究

miR は、① Ago2 や HDL などの血漿タンパクと結合したり、エクソソーム内に封入されることで、血液中で非常に安定して存在する。②細胞のアポトーシスやネクローシスによる血中への放出以外に、細胞間情報伝達を目的として能動的に細胞から血中へ分泌される。といった特徴をもつため、癌診断における有用な血液バイオマーカーになり得ると考えられる。当教室でも精力的に研究対象としてきた。

マウスと運動を禁止した担癌マウスの比較を行いました。すると、運動させたマウスで、足のヒラメ筋の重量は有意に大きくなり、血中の miR-X 濃度も高くなりました。さらに、運動させたマウスにおいては運動を禁止したマウスに比べて腫瘍の増殖が優位に抑制されています。この結果を踏まえて、実際の胃癌患者でも術前術後の運動によって予後が改善する可能性が期待できるのではないかと仮説を立て、現在リハビリテーション科の三上教授の教室との共同研究の形で、「胃癌の術前に 2 週間徹底的に運動してもらうことで、胃癌の予後とどんな関係が

あるか」ということについて臨床試験をやっているところです。

さいごに

色々とお話をさせていただきましたけれども、私はやはり『良い大学』にしたいという思いでこれまでやってまいりました。『良い大学』といっても、これは誰が評価するのか。自己満足ではなく、他の方々からどのように評価されるかということが大切です。我々は臨床の教室ですので、臨床に関しては地域の住民の方から評価されるようにしなければなりません。そし

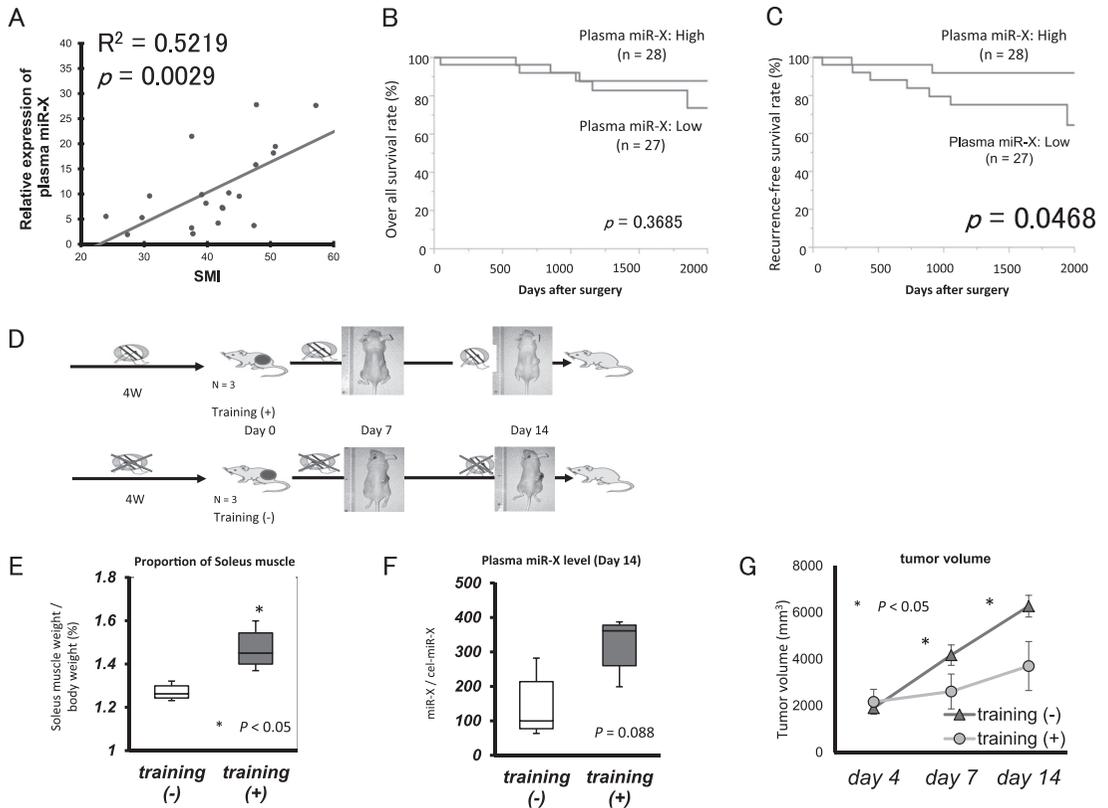


図 13 サルコペニアの病態評価に応用可能なバイオマーカー

- A: 体内の骨格筋量と血液中の miR-X の濃度は正の相関関係を示す
 B: 胃癌患者の術前 plasma 中の miR-X と予後の関係 (全生存期間): 2 群間で有意な差は認めなかった。
 C: 胃癌患者の術前 plasma 中の miR-X と予後の関係 (無再発生存期間): 術前 Plasma miR-X low 群は high 群と比較して有意に予後不良であった。
 D: 自由に運動させた担癌マウス [training (+)] と運動を禁止した担癌マウス [training (-)] の比較を行った。
 E: training (+) マウスではヒラメ筋量が有意に大きくなった。
 F: training (+) マウスでは plasma 中の miR-X レベルが有意に高くなった。
 G: training (+) マウスでは腫瘍増殖が有意に抑制されていた。

て、研究に関しては先ほどからお話させていただいたように各教室でしっかりと研究をして、論文を書いて、そして大きな学会を開催して、できれば教授も輩出するようになっていく。それを繰り返すことによって、あるいは全ての教室がそのようにして他学の教室から評価をされていく、それらの積み重ねで本学が『良い大学』と評価されるようになる、そのように私は思っ

ております。これから、大学に残られる先生方には是非『良い大学』になるように頑張ってくださいようお願いいたします。最終講義の結びとさせていただきます。長い間、本当にありがとうございました。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Otsuji E, Park Y, Tashiro K, Kojima N, Toyokuni T, Hakomori S. Inhibition of b16 melanoma metastasis by administration of g (m3)- or gg3- liposomes - blocking adhesion of melanoma-cells to endothelial-cells (antiadhesion therapy) via inhibition of g (m3) -gg3cer or g (m3)-laccase interaction. *Int J Oncol*, 6: 319-327, 1995.
- 2) Takahashi T, Yamaguchi T, Kitamura K, Suzuyama H, Honda M, Yokota T, Kotanagi H, Takahashi M, Hashimoto Y. Clinical application of monoclonal antibody-drug conjugates for immunotargeting chemotherapy of colorectal carcinoma. *Cancer*, 61: 881-888, 1988.
- 3) Yokota T, Takahashi T, Yamaguchi T, Kitamura K, Sawai K. Immunohistochemical detection of biotin-labeled murine monoclonal antibody in nude mice transplanted with human colon cancer. *Gastroenterol Jpn*, 24: 22-24, 1989.
- 4) Kitamura K, Takahashi T, Yamaguchi T, Noguchi A, Noguchi A, Takashina K, Tsurumi H, Inagake M, Toyokuni T, Hakomori S. Chemical engineering of the monoclonal antibody A7 by polyethylene glycol for targeting cancer chemotherapy. *Cancer Res*, 51: 4310-4315, 1991.
- 5) Noguchi A, Takahashi T, Yamaguchi T, Kitamura K, Takakura Y, Hashida M, Sezaki H. Tumor localization and in vivo antitumor activity of the immunconjugate composed of anti-human colon cancer monoclonal antibody and mitomycin C-dextran conjugate. *Jpn J Cancer Res*, 82: 219-226, 1991.
- 6) Otsuji E, Takahashi T, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Imanishi J. Specific cytotoxic effect of neocarzinostatin conjugated to monoclonal antibody A7 on human pancreatic carcinoma. *Gastroenterol Jpn*, 25: 244-248, 1990.
- 7) Otsuji E, Yamaguchi T, Yamaoka N, Kato M, Kotani T, Kitamura K, Yamaguchi N, Takahashi T. Enhanced tumor localization of radiolabeled Fab fragments of monoclonal antibody A7 in nude mice bearing human pancreatic carcinoma xenografts. *Jpn J Cancer Res*, 84: 914-920, 1993.
- 8) Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Sakakura C, Okamoto K, Takahashi T. Regional lymph node metastasis as a predictor of peritoneal carcinomatosis in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 94: 434-437, 1999.
- 9) Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, Otsuji E. Transmediastinal approach for esophageal cancer: A new trend toward radical surgery. *Asian J Endosc Surg*, 12: 30-36, 2019.
- 10) Ichikawa D, Hiki N, Fukunaga T, Tokunaga M, Komatsu S, Kuriu Y, Kubota T, Fujiwara H, Nakanishi M, Ikoma H, Okamoto K, Ochiai T, Kokuba Y, Yamaguchi T, Otsuji E. Usefulness of standardization in spreading of laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*, 57: 975-979, 2010
- 11) Kubota T, Ichikawa D, Kosuga T, Shoda K, Komatsu S, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Does Robotic Distal Gastrectomy Facilitate Minimally Invasive Surgery for Gastric Cancer? *Anticancer Res*, 39: 5033-5038, 2019.
- 12) Kudou M, Nakanishi M, Kuriu Y, Arita T, Shimizu H, Kiuchi J, Katsurahara K, Ikoma H, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. The Effect of Preoperative Oral Antibiotics in the Prevention of Surgical Site Infection after Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Propensity Score Matching Study. *J Anus Rectum Colon*, 5: 319-326, 2021.
- 13) Kubo H, Ikoma H, Yamamoto Y, Morimura R, Kiuchi J, Shimizu H, Arita T, Kuriu Y, Okamoto K, Otsuji E. Therapeutic Strategy of Colorectal Liver Metastasis Using Modified-JHBPS Nomogram. *Anticancer Res*, 41: 3657-3665, 2021.
- 14) Komatsu S, Ichikawa D, Hirajima S, Nagata H, Nishimura Y, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W, Ohashi T, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Tsuda H, Imoto I, Inazawa J, Otsuji E. Overexpression of SMYD2 contributes to malignant outcome in gastric cancer. *Br J Cancer*, 112: 357-364, 2015.
- 15) Konishi H, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Tsujiura M, Takeshita H, Morimura R, Nagata H, Arita T, Kawaguchi T, Hirashima S, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Detection of gastric cancer-associated microRNAs on microRNA microarray comparing pre- and post-operative plasma. *Br J Cancer*, 106: 740-747, 2012.
- 16) Shiozaki A, Ariyoshi Y, Iitaka D, Kosuga T, Shimizu H, Kudou M, Konishi T, Shoda K, Arita T, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Kishi-

- moto M, Konishi E, Marunaka Y, Ichikawa D, Otsuji E. Functional analysis and clinical significance of sodium iodide symporter expression in gastric cancer. *Gastric Cancer*, 22: 473-485, 2019.
- 17) Murayama Y, Harada Y, Imaizumi K, Dai P, Nakano K, Okamoto K, Otsuji E, Takamatsu T. detection of lymph node metastases in mouse rectal cancer by using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer*, 125: 2256-2263, 2009.
- 18) 高橋 滋, 高橋俊雄, 萩原明於, 徳田 一, 藤井宏二, 泉 浩, 加藤元一, 竹中 温, 沢井清司. 微粒子活性炭によるリンパ節染色からみた胃癌占居部位別郭清範囲の検討. *日消外会誌*, 20: 720-725, 1987.
- 19) Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Sawai K, Yamaguchi T, Yamane T, Taniguchi H, Kitamura K, Noguchi A, Seiki K, Sakakura C. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet*, 339: 629-631, 1992.
- 20) Yokota T, Takahashi T, Yamaguchi T, Otsuji E, Sawai K, Kitai S, Kitamura K, Noguchi A, Ahn T. Localization of radiolabeled monoclonal antibody S74 in human scirrhus type gastric cancer xenografts in nude mice. *Gastroenterologia Japonica*, 22: 698-702, 1987.

著者プロフィール



大辻 英吾 Eigo Otsuji

所属・職：京都第一赤十字病院 病院長

京都府立医科大学 名誉教授

京都府立医科大学 消化器外科 特任教授

略 歴：1984年3月 京都府立医科大学卒業

1984年5月 京都府立医科大学第一外科研修医

1986年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科

1989年10月～1990年12月

ワシントン大学医学部 Senior Research Fellow

(Department of Immunobiology)

1991年2月 福祉法人 西陣病院外科

1992年4月 京都府立医科大学 助手 (第一外科学教室)

1999年9月 京都府立医科大学 助手 (消化器外科学教室)

2000年4月 京都府立医科大学 講師 (学内) (消化器外科学教室)

2002年8月 京都府立医科大学 講師 (消化器外科学教室)

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器外科学 講師

2007年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器外科学 教授

2007年11月～2012年10月

京都府立医科大学 鏡視外科光学講座 教授 (併任)

2009年4月～2015年3月

京都府立医科大学附属病院 医療安全部長 (併任)

2011年6月～2015年3月

京都府立医科大学附属病院 副病院長 (併任)

2013年4月～2019年3月

京都府立医科大学 薬物応用腫瘍外科学講座 教授 (併任)

2019年4月～2023年3月

京都府立医科大学 がん征圧センター長 (併任)

2021年4月～2023年3月

京都府立医科大学 医療センター所長 (併任)

2021年4月～2023年3月

京都府立医科大学 副学長 (併任)

専門分野：消化器外科学

資 格：医学博士，日本外科学会指導医・専門医，日本消化器外科学会指導医・専門医，日本消化器病学会指導医・専門医，消化器がん外科治療認定医，日本がん治療認定医機構がん治療認定医

所属学会：日本消化器外科学会 (名誉会員，第76回総会会長)，日本胃癌学会 (名誉会員，事務局長，第96回総会会長)，日本癌局所療法研究会 (会長，第39回当番世話人)，癌免疫外科研究会 (世話人，第43回当番世話人)，近畿外科学会 (評議員，代表世話人，第200回会長)，国際外科学会日本部会 (第62回総会会長)，日本癌治療学会 (理事，代議員)，日本臨床外科学会 (評議員)，日本外科系連合学会 (評議員，Fellow 会員)，日本食道学会 (特別会員)，日本腹部救急医学会 (評議員)，日本消化器癌発生学会 (理事，代議員)，日本大腸肛門病学会 (評議員)，日本バイオセラピー学会 (特別会員)，日本肝胆膵外科学会 (評議員)，日本病態栄養学会 (評議員)，日本消化器病学会 (評議員)，日本癌病態治療研究会 (世話人)，胃病態機能研究会 (世話人)