

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

学校法人名	兵庫医科大学	大学名	兵庫医科大学
研究プロジェクト名	外科手術後癒着形成:分子機構の解明と診断・治療技術の開発		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本報告書作成にあたり、現在特許申請調整中の内容、薬剤・抗体など提供に関する契約上の問題、また新規内容であり現在明らかに公表できない内容（細胞・遺伝子・薬剤・抗体など）に関してはX,Y,Zなどの文字を使用していることをご了解ください。

[研究プロジェクトの目的・意義]

外科手術は急速な発展を遂げ、臓器移植・拡大手術から低侵襲の内視鏡下手術にいたるまで種々の術式選択が可能となった。しかし手術後の癒着形成は腹部手術で67～93%の高発症率が報告され、癒着合併症は患者にとり大きな苦しみであり、また医療経済面でも大きな負担となっている。申請者らは、この近代外科から取り残されている術後癒着障害に取り組み、(1)動物モデル癒着形成分子機構解析(Interferon γ is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. Kosaka H, Yoshimoto T, Fujimoto J, Nakanishi K, et al. Nat Med, 14:437-441, 2008)、(2)ヒト肝切除術における同分子機構成立の確認(Interferon γ and plasminogen activator inhibitor 1 regulate adhesion formation after partial hepatectomy. Ohashi K, Yoshimoto T, Fujimoto J, et al. Brit J Surg, 101: 398-407, 2014)、をおこなってきた。今回はこれらをもととして、①癒着成立の基礎的分子機構の解明、②すでに臨床現場において他の目的で使用されている薬剤の癒着制御能の検証、③臨床では未使用の新規の分子・抗体・分子阻害剤の開発、④臨床において癒着形成有無を判定する非侵襲的検査法の開発、⑤有効であると検証された分子・薬剤の探索医療の検討、を目的とする。

[研究計画の概要]

本研究プロジェクトは2つのプロジェクトを有する。(1)外科手術後癒着形成における分子機構解明と新規癒着制御技術開発、(2)臨床における術後癒着の非侵襲的癒着診断技術開発と癒着制御探索医療展望、である。

(1)外科手術後癒着形成における分子機構解明と新規癒着制御技術開発

I.癒着形成における分子機構解明

これまでの研究では主としてNKT細胞が手術侵襲を受けて産生するIFN- γ 、それにより発現が亢進するPAI-1の2分子が癒着形成に大きな役割を有することが判明していた。しかし、癒着の線維形成メカニズムに関しては未解決の課題であった。特にど

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

の細胞が線維に置換または産生するのか（肝線維化における星細胞に相当する細胞）、どの細胞がその指令をおこなっているのか（肝線維化における Kupffer 細胞に相当する細胞）、明らかにすることは大変重要であり、本研究の基礎的研究の根幹を成している。

II. 新規癒着制御技術開発

これまでの研究を基盤とすると術後癒着制御には抗 IFN- γ ・抗 PAI-1 作用を有する分子が候補に挙げられる。しかし将来的な臨床研究を考慮するとそれぞれの抗体の使用は困難であることが予想される。PAI-1 抗体の新規開発は作成・安全性試験など考慮するとこれから約 20～30 年の期間と同時に莫大な費用の必要性が予測される。現時点での分子機構を考慮すると、①リコンビナント HGF、②サイトカイン受容体に対する抗体（以下 X5）、③抗炎症薬剤（以下 X3）または+免疫抑制 X3 +免疫抑制剤（以下 X4 など）、④血液凝固に対する抑制剤（以下 X6）、⑤PAI-1 に対する抑制効果を有する低分子化合物、などが repositioning drug として有用である可能性がある。これらの効果を動物モデルにて検証する。

(2) 臨床における術後癒着の非侵襲的癒着診断技術開発と癒着制御探索医療展望

I. 術後癒着の非侵襲的癒着診断技術開発

現時点では非侵襲的に術後癒着を診断する有用な方法は開発されていない。そのために癒着予防製剤（膜様またはフィルム様貼布製剤・スプレー式噴霧製剤）など市販製剤があるが、直接的な癒着有無判定はされておらず、術後の患者の腹部症状・入院所要日数など間接的・主観的な観察が主であり、それらの有効性に関しては確固とした evidence に基づいているとはいいがたい。本研究では新たな癒着診断超音波技術の開発、また腹部 CT 技術を用い、直接的かつ客観的な癒着有無の検証法確立を目指す。

II. 癒着制御探索医療展望

現時点では癒着制御製剤として上記の①・②・③・④で有用かつ臨床使用が可能な製剤の候補を挙げており、②・④は特許申請も含め検討中である。また診断技術も超音波に関して有用な技術開発がありこれも特許申請につき調整中である。まずは診断技術に関して臨床研究開始予定である。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

[I] 癒着形成分子機構解明と新規癒着制御技術開発

①マウス腸管癒着モデルを用い、現時点で以下の点が明らかになりつつある。腹腔内においていかなる細胞が癒着の根本である線維形成に関与しているか不明であったが、X1 細胞である可能性が高い。X1 は腸管癒着手術（腸管部分焼却術：以下癒着手術）の刺激にて増殖・分裂、また X1 細胞自身が線維産生（線維化）している可能性が示された。培養 X1 細胞系を用いて遺伝子解析すると線維化に重要な因子である TGF- β , PDGF などに対する受容体を高発現していることが判明した。またこの X1 細胞は腸管において筋線維芽細胞に裏打ちされていた。肝臓の線維化には肝星細胞が深く関与し、星細胞自身が線維組織になることが明らかとなっているが、術後癒着において X1 細胞が線

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

維形成にかかわることが明らかになりつつある。

主に線維形成細胞の同定に関しては免疫染色・蛍光2重または3重免疫染色により研究を実施してきた。現時点でX1細胞の可能性が高くなったので、X1細胞に特異的に発現する遺伝子の下流に cre-loxP/ GFP トランスジェニックマウス（以下 Tx-mouse）を用い（特異的に発現する遺伝子は Y 及び Z の2種類の Tx-mouse）癒着実験を検証中である。

さらにリガンド側の細胞の候補も同定しつつあり（X2細胞）、X2-X1細胞の相互作用が線維形成分子機構の一つと考えられる。X2細胞に対する抗体を使用するとX2細胞の浸潤が著明に抑制され、かつ癒着が制御されていた。現在この実験系においてサイトカイン・ケモカイン・IFN- γ ・PAI-1・TGF- β など重要分子の動態を検証中である。

②リポジショニング薬剤について

- (1) X3: 通常は抗炎症作用はじめ多彩な作用を示す薬剤であるが、マウス癒着モデルにおいて癒着抑制効果を示すことが判明し、有用な候補である。
- (2) X4: 免疫抑制作用も示す薬剤であるが、単独では効果は示さなかった。X3+X4の組み合わせでは癒着抑制作用は示したが、マウス死亡例（腸管穿孔）もあり、容量設定には要注意である。
- (3) 大建中湯: 腸管運動を改善する漢方薬として知られており、広く臨床において術後に使用されているが、本癒着モデルにおいては癒着抑制効果は示さなかった。動物実験における腸管癒着に対する効果は認めない、という negative なデータではあるが、論文投稿準備中である。
- (4) X5: サイトカイン X に対する抗受容体抗体であるが、抗体供給量の関係から実施マウス数は少ないが良好な効果を認めており、現在本受容体抗体発明者・企業と特許取得の可能性につき調整中である。
- (5) X6: 血液凝固系制御薬剤であるが薬剤提供につき企業と契約が成立し、事件中である。

[II]臨床における癒着の非侵襲的診断技術開発と探索医療

- ① 超音波検査: 臓器追跡移動距離定量化装置を企業 X7 と開発、マウス・ラット癒着モデルにて有用性が認められ、特許取得につき調整中である。
- ② 腹部CTなど放射線検査: 腹部CTでは腹部創部直下の脂肪組織減弱に注目、手術創有無の患者腹部CT解析において有意差を認めている。また、矢状断解析にて癒着例では腹壁創部との癒着を捉えうる可能性があり。この点に関してさらに検討を進めている。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

**平成 26 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究進捗状況報告書**

- 1 学校法人名 兵庫医科大学 2 大学名 兵庫医科大学
- 3 研究組織名 術後癒着制御プロジェクトチーム
- 4 プロジェクト所在地 兵庫県西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学
- 5 研究プロジェクト名 外科手術後癒着形成:分子機構の解明と診断・治療技術の開発
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
藤元治朗	医学部	主任教授

- 8 プロジェクト参加研究者数
- 10
- 名

- 9 該当審査区分
- 理工・情報
- 生物・医歯
- 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
藤元治朗	肝胆膵外科・教授	癒着機構解明・診断と治療の開発	動物実験、臨床研究、立案と総括
西口修平	肝胆膵内科・教授	癒着線維形成分子機構解明	癒着線維形成の基礎研究
飯島尋子	超音波センター・教授	癒着診断法開発(超音波)	超音波による癒着スコアリング
長谷川誠紀	呼吸器外科・教授	胸部手術癒着診断・治療開発	胸部・肺外科の癒着検証
池内基浩	炎症性腸疾患外科・教授	IBD 患者 2 次手術における癒着検証	癒着制御法検証
山門亨一郎	放射線医学・教授	癒着診断法開発(CT/MRI)	CT/MRI による癒着スコアリング
善本知広	免疫学・教授	癒着機構解明・免疫解析・治療の開発	動物実験・分子と薬剤開発
廣田誠一	病理学・教授	外科手術後癒着に関する病理学的検討	病理学的研究
(共同研究機関等) 石亦宏	米国 Cedars Sinai 研究所・教授	癒着線維形成メカニズム解析	癒着線維形成の基礎研究
河畑茂樹	アステラス製薬・部長	免疫抑制剤有効性・副作用の助言	動物での FK506 有効性・副作用検証の助言

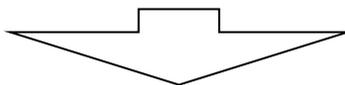
法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
—	—	—	—

(変更の時期:平成 26年 7月 10日)



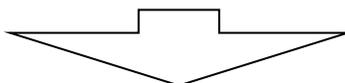
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
病理学 病院病理部門・教授	病理学 病理診断部門・教授	廣田誠一	病理学的研究

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
癒着診断法開発	放射線科・教授	廣田省三	CT/MRIによる癒着スコアリング

(変更の時期:平成 29年 6月 1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
放射線科・准教授	放射線科・教授	山門亨一郎	CT/MRIによる癒着スコアリング

11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

【研究プロジェクトの目的・意義】

外科手術は急速な発展を遂げ、臓器移植・拡大手術から低侵襲の内視鏡下手術にいたるまで種々の術式選択が可能となった。しかし手術後の癒着形成は腹部手術で67～93%の高発症率が報告され、癒着合併症は患者にとり大きな苦しみであり、また医療経済面でも大きな負担となっている。申請者らは、この近代外科から取り残されている術後癒着障害に取り組み、(1)動物モデル癒着形成分子機構解析(Interferon γ is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. Kosaka H, Yoshimoto T, Fujimoto J, Nakanishi K, et al. Nat Med,14:437-441,2008)、(2)ヒト肝切除術における同分子機構成立の確認(Interferon γ and plasminogen activator inhibitor 1 regulate adhesion formation after partial hepatectomy. Ohashi K, Yoshimoto T, Fujimoto J, et al. Brit J Surg,101; 398-4-7,2014)、をおこなってきた。今回はこれらをもととして、①癒着成立の基礎的分子機構の解明、②すでに臨床現場において他の目的で使用されている薬剤の癒着制御能の検証、③臨床では未使用の新規の分子・抗体・分子阻害剤の開発、④臨床において癒着形成有無を判定する非侵襲的検査法の開発、⑤有効であると検証された分子・薬剤の探索医療の検討、を目的とする。

【研究計画の概要】

本研究プロジェクトは2つのプロジェクトを有する。(1)外科手術後癒着形成における分子機構解明と新規癒着制御技術開発、(2)臨床における術後癒着の非侵襲的癒着診断技術開発と癒着制御探索医療展望、である。

(1)外科手術後癒着形成における分子機構解明と新規癒着制御技術開発

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

I.癒着形成における分子機構解明

これまでの研究では主として NKT 細胞が手術侵襲を受けて産生する IFN- γ により発現が亢進する PAI-1 の2分子が癒着形成に大きな役割を有することが判明していた。しかし、癒着の線維形成メカニズムに関しては未解決の課題であった。特にどの細胞が線維に置換または産生するのか(肝線維化における星細胞に相当する細胞)、どの細胞がその指令をおこなっているのか(肝線維化における Kupffer 細胞に相当する細胞)、明らかにすることは大変重要であり、本研究の基礎的研究の根幹を成している。

II.新規癒着制御技術開発

これまでの研究を基盤とすると術後癒着制御には抗 IFN- γ 抗 PAI-1 作用を有する分子が候補に挙げられる。しかし将来的な臨床研究を考慮するとそれぞれの抗体の使用は困難であることが予想される。PAI-1 抗体の新規開発は作成・安全性試験など考慮するとこれから約20~30年の期間と同時に莫大な費用の必要性が予測される。現時点での分子機構を考慮すると、①リコンビナント HGF、②サイトカイン受容体に対する抗体(以下 X5)、③抗炎症薬剤(以下 X3)または+免疫抑制X3+免疫抑制剤(以下 X4 など)、④血液凝固に対する抑制剤(以下X6)、⑤PAI-1 に対する抑制効果を有する低分子化合物、などが repositioning drug として有用である可能性がある。これらの効果を動物モデルにて検証する。

(2)臨床における術後癒着の非侵襲的癒着診断技術開発と癒着制御探索医療展望

I. 術後癒着の非侵襲的癒着診断技術開発

現時点では非侵襲的に術後癒着を診断する有用な方法は開発されていない。そのために癒着予防製剤(膜様またはフィルム様貼布製剤・スプレー式噴霧製剤)など市販製剤があるが、直接的な癒着有無判定はされておらず、術後の患者の腹部症状・入院所要日数など間接的・主観的な観察が主であり、それらの有効性に関しては確固とした evidence に基づいているとはいいがたい。本研究では新たな癒着診断超音波技術の開発、また腹部CT技術を用い、直接的かつ客観的な癒着有無の検証法確立を目指す。

II. 癒着制御探索医療展望

現時点では癒着制御製剤として上記の①・②・③・④で有用かつ臨床使用が可能な製剤の候補を挙げており、②・④は特許申請も含め検討中である。また診断技術も超音波に関して有用な技術開発がありこれも特許申請につき調整中である。まずは診断技術に関して臨床研究開始予定である。

(2)研究組織

研究代表者の藤元が研究全体を統括し、以下の研究体制が構築された。

- ・研究代表者(研究統括):藤元治朗(肝胆膵外科)
- ・研究分担者:①善本知広(免疫学)、②廣田誠一(病理学)、③西口修平(肝胆膵内科)、④飯島尋子(超音波センター)、⑤廣田省三(放射線医学):平成29年3月31日定年退職により山門亨一郎(放射線医学)に変更、⑥長谷川誠紀(呼吸器外科)、⑦池内浩基(炎症性腸疾患外科)、⑧石亦祐(米国 Ceders Sinai 研究所:免疫・消化器病学)、⑨河畑茂樹(アステラス製薬:薬学)

研究分担・チーム構成概略は以下である。

[I]癒着形成分子機構解明と新規癒着制御技術開発

- (1) 癒着形成分子機構解析:善本・廣田(誠)・藤元・石
- (2) 癒着制御技術開発:石・西口・善本・藤元
- (3) 癒着制御創薬およびリポジショニング:河畑・藤元

[II]臨床における癒着の非侵襲的診断技術開発と探索医療

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

- (1) 臨床術後癒着の診断: 飯島・山門・長谷川・藤元
(2) 癒着制御の探索医療の検討: 池内・長谷川・藤元

本研究プロジェクトに参加する人員数は以下に示されるとおりであり、それぞれの研究チームにおいて分担の役割を実施している。また、各研究分担者から研究進捗状況は統括者の藤元に知らされ、その都度に得られたデータにつき討議している。原則として月に2回、金曜日14時から16時半、得られたデータ解析・それに基づいた実験計画を検討している(癒着リサーチカンファレンス)。海外共同研究機関(米国・Ceders Sinai 研究所)とは渡米または訪日機会を利用して石と藤元は定期的に直接にデータ交換・討議を実施してきた。

(研究参加人員数: かつこ内は大学院生)

肝胆膵外科: 9名(2名)、実験補助1名、②免疫学: 5名(1名)、③病理学: 2名(1名)、④肝胆膵内科: 3名、⑤内科・超音波センター: 3名、⑥放射線医学: 3名、⑦呼吸器外科: 4名、⑧IBD外科: 5人(3人)⑨ Cedars-Sinai: 3名

(3) 研究施設・設備等

放射線・CT/MR室・PETセンター: 1800㎡

島津 LC システム一式、島津 GC システム一式/ 週1回・2時間

(4) 進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

<現在までの進捗状況及び達成度>

[1]癒着形成分子機構解明と新規癒着制御技術開発

①マウス腸管癒着モデルを用い、現時点で以下の点が明らかになりつつある。腹腔内においていかなる細胞が癒着の根本である線維形成に関与しているか不明であったが、X1細胞である可能性が高い。X1は腸管癒着手術(腸管部分焼却術: 以下癒着手術)の刺激にて増殖・分裂、またX1細胞自身が線維産生(線維化)している可能性が示された。培養X1細胞系を用いて遺伝子解析すると線維化に重要な因子であるTGF-βPDGFなどに対する受容体を高発現していることが判明した。またこのX1細胞は腸管において筋線維芽細胞に裏打ちされていた。肝臓の線維化には肝星細胞が深く関与し、星細胞自身が線維組織になることが明らかとなっているが、術後癒着においてX1細胞が線維形成にかかわることが明らかになりつつある。

主に線維形成細胞の同定に関しては免疫染色・蛍光2重または3重免疫染色により研究を実施してきた。現時点でX1細胞の可能性が高くなったので、X1細胞に特異的に発現する遺伝子の下流に cre-loxP/ GFPトランスジェニックマウス(以下 Tx-mouse)を用い(特異的に発現する遺伝子は Y 及び Z の2種類の Tx-mouse)癒着実験を検証中である。

さらにリガンド側の細胞の候補も同定しつつあり(X2細胞)、X2-X1細胞の相互作用が線維形成分子機構の一つと考えられる。X2細胞に対する抗体を使用するとX2細胞の浸潤が著明に抑制され、かつ癒着が制御されていた。現在この実験系においてサイトカイン・ケモカイン・IFN-γPAI-1・TGF-βなど重要分子の動態を検証中である。

②リポジショニング薬剤について

- (1)X3:通常は抗炎症作用はじめ多彩な作用を示す薬剤であるが、マウス癒着モデルにおいて癒着抑制効果を示すことが判明し、有用な候補である。
(2)X4:免疫抑制作用も示す薬剤であるが、単独では効果は示さなかった。X3+X4の組み合わせでは癒着抑制作用は示したが、マウス死亡例(腸管穿孔)もあり、容量設定には要注意である。
(3)大建中湯:腸管運動を改善する漢方薬として知られており、広く臨床において術後に使用されているが、本癒着モデルにおいては癒着抑制効果は示さなかった。動物実験における腸管癒着に対する

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

効果は認めない、という negative なデータではあるが、論文投稿準備中である。

(4)X5:サイトカイン X に対する抗受容体抗体であるが、抗体供給量の関係から実施マウス数は少ないが良好な効果を認めており、現在本受容体抗体発明者・企業と特許取得の可能性につき調整中である。

(5)X6:血液凝固系制御薬剤であるが薬剤提供につき企業と契約が成立し、事件中である。

[II]臨床における癒着の非侵襲的診断技術開発と探索医療

③ 超音波検査:臓器追跡移動距離定量化装置を企業 X7 と開発、マウス・ラット癒着モデルにて有用性が認められ、特許取得につき調整中である。

④ 腹部CTなど放射線検査:腹部CTでは腹部創部直下の脂肪組織減弱に注目、手術創有無の患者腹部CT解析において有意差を認めている。また、矢状断解析にて癒着例では腹壁創部との癒着を捉えうる可能性があり。この点に関してさらに検討を進めている。

<特に優れた研究成果>

- (1) 癒着形成の根幹をなす線維形成細胞(X1細胞)をほぼ同定しつつある。トランスジェニックマウスで検証されればX1細胞が線維形成細胞であると確信する。
- (2) 線維形成指令細胞(X2細胞)をほぼ同定しつつある。
- (3) X1細胞とX2細胞の分子応答メカニズムがあきらかになりつつある。
- (4) 超音波診断につき特許申請調整中である。
- (5) サイトカイン受容体抗体X5 に関し特許申請調整中である。

<問題点とその克服方法>

- (1) 線維形成細胞X1が真にその役割を示すか否かが問題であったが、2種類のトランスジェニックマウス導入により近い将来(約3ヶ月以内)に解決される見込みである。
- (2) 超音波診断:マウス・ラットでは有用であったが、ヒトでは可能性は高いが不明である。臨床研究計画を組み検証予定(ただし、特許申請後。現在特許申請調整で時間を要している)
- (3) 超音波診断は特殊診断技術が必要である。特殊な技術を必要としない客観的に診断可能な腹部CT癒着診断方法の開発を検討中である。
- (4) 本研究で副次的ではあるが見逃せない点がある。それは「創傷治癒」との関係で、癒着とは表裏一体をなす大きな事項である。これまでには創傷治癒との関連については研究は実施してこなかった。癒着モデル作成時にまずは皮膚の創部に関する研究を加えたい。

<研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)>

- (1) 超音波診断:癒着判定ソフト開発し、企業と特許申請につき調整中である。
- (2) サイトカイン抗受容体抗体につき企業と特許申請につき調整中である。

<今後の研究方針>

- (1) 癒着分子機構をさらに追及する。線維形成細胞X1と指令細胞X2の関係、最終的に重要な分子の同定を続ける。
- (2) 上記X6は癒着分子機構より考慮すると可能性が高い薬剤であり、X6につき研究を進める。
- (3) CTなど放射線診断による癒着診断技術開発。

<今後期待される研究成果>

- (1) 術後癒着分子機構の線維形成メカニズムの最終責任分子の同定
- (2) 創傷治癒と癒着の関連
- (3) Repositioning drug の臨床研究への検討
- (4) 非侵襲的癒着診断技術の臨床研究開始

<自己評価の実施結果及び対応状況>

本研究は平成26年度から5年計画で開始され、現在3年が過ぎ、あと2年を残す時期となった。実際に予算決

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

定・研究が開始されたのは平成26年度11月前後であるので実質的には現在が折り返し点である。H26年度：研究体制構築・人員整備に時間を費やした。H27年度：基礎的研究が開始され、線維形成細胞は模索状態で、腹腔内線維芽細胞などを考慮していた。癒着制御にはステロイド有効性を検証、しかし大建中湯は効力のない確認となった。H28年度：癒着形成細胞がX1細胞であることが明らかになりつつある。また指令細胞X2も同定した。癒着診断技術に関しては超音波技術を用い動物実験では癒着診断が可能となり(特許申請調整中)、今後臨床研究への展開を考慮している。

<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

平成29年2月20日に兵庫医科大学において中間評価会が開催された。参加者は野口光一学長はじめ内部審査委員4名(外科学・篠原尚教授、病理学・辻村亨教授、解剖学・八木秀司教授、内科学・三輪洋人教授)に加え外部委員として和歌山県立医大先端医学研究所・改正恒康教授が参加した。研究成果発表・質疑応答がありその後中間審査委員会が開催され、以下の回答を平成29年3月6日に得た。

[審査結果] 研究費補助を継続する

[評価委員会の意見] プロジェクト全体としての研究成果は高く評価できるものであり、研究費補助の継続に問題はないと判断する。審査当日プレゼンテーションの中では、各研究分担者の役割についての言及が少なかつたため、研究継続にあたっては、プロジェクト内における各研究者の明確な役割分担とともに、適切な研究費配分となるようご配慮願いたい。

対応状況: 上記の評価委員会の意見を受けて以下の具体的な対応を考慮する。

癒着における線維形成の基礎的研究に関しては免疫学・病理学・内科学と共同で実施、データ開示を実施しており、さらに深めたい。また米国の石教授とは研究代表者の藤元の渡米の際にデータプレゼン、評価・意見を受けており、また石教授が訪日に際に最新のデータ開示・意見交換を実施しており、さらに継続する。癒着超音波診断は円滑に共同研究が進んでいる。放射線診断はPETの新たな開発も考慮してきたが、今後はCTなど一般的に普段使用される放射線技術に焦点をあて、山門教授と癒着診断技術開発を実施する。免疫・病理の研究分担者とは日常的にデータ照会・討論を実施している。腸管癒着機構に関しては明らかになりつつあるのでこの分子機構を胸部術後癒着においても検討予定としたい。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 外科手術後癒着 (2) 癒着制御 (3) 癒着診断
 (4) 免疫応答 (5) 血液凝固線溶系 (6) 超音波癒着診断
 (7) MRI癒着診断 (8) 癒着制御臨床研究

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

無し(特許申請調整中の内容3件を含むため)

<図書>

無し

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

<学会発表>

Jiro Fujimoto. Liver producing plasminogen activator-1 (PAI-1) regulates adhesion formation after hepatectomy in patients underwent hepatectomy. The 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. December, Vienna, 2014

宇山直樹、藤元治朗 他：大建中湯の盲腸焼灼および擦過による癒着モデルを用いた癒着形成抑制効果の検討 第117回日本外科学会定期学術集会 ワークショップ 11-2 2017.4 横浜

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等
ホームページで公開している場合には、URLを記載してください。

<既に実施しているもの>

無し

<これから実施する予定のもの>

- 癒着制御(サイトカイン受容体抗体に関する内容):特許申請後
- 癒着超音波診断:特許申請後

14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付してください。

- 癒着制御(*:サイトカイン受容体抗体に関する内容):現在製薬会社が保有するサイトカインXに対する受容体抗体の有用性につき特許申請調整中である。
- 癒着超音波診断:*:腹部手術後癒着診断ソフト(超音波)を企業と開発、特許申請につき調整中である。

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

該当なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当なし

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他()	
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	39,000	14,938	24,062				
	研究費	59,961	28,961	25,000		6,000		
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	40,003	22,003	15,000		3,000		
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	35,398	17,998	15,400		2,000		
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	39,000	14,938	24,062	0	0	0	0
	研究費	135,362	68,962	55,400	0	0	11,000	0
総計	174,362	83,900	79,462	0	0	11,000	0	

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)

(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

_____ m²

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)	平成26年	SP6800ZE	1	h	39,000	24,062	私学助成
スペクトル型セルアナライザー				h			
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況 (千円)

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	18,686	実験、研究	18,686
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	5	連絡費用	5
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	2,019	研究旅費	2,019
報 酬 ・ 委 託 料	1,598	研究	1,598
(修繕費・その他)	46		
計	22,354		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	3,932	実験補助	3,932
教育研究経費支出			
計	3,932		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	33,675	研究機器	33,675
図 書			
計	33,675		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1411040

18 研究費の支出状況 (千円)

年 度	平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	26,889	実験、研究	26,889
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	1,305	研究旅費	1,305
報 酬 ・ 委 託 料	1,007	機器点検	1,007
(修 繕 費 ・ そ の 他)	93	機器修理	93
計	29,294		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)	7,456	実験補助	7,456
教育研究経費支出			
計	7,456		
設 備 関 係 支 出 (1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の)			
教育研究用機器備品	2,050	研究機器	2,050
図 書			
計	2,050		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	1,203		1,203
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	1,203		学内1人

18 研究費の支出状況 (千円)

年 度	平成 28 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	20,142	実験、研究	20,142
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	1	連絡費用	1
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	492	研究旅費	492
報 酬 ・ 委 託 料	631	研究	631
(修 繕 費)	196	機器修理	196
計	21,462		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)	10,165	実験補助	10,165
教育研究経費支出			
計	10,165		
設 備 関 係 支 出 (1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の)			
教育研究用機器備品	2,568	研究機器	2,568
図 書			
計	2,568		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	1,203		1,203
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	1,203		学内1人