ISSN 2760-8298
（オンライン）

帝京医学雑誌

TEIKYO MEDICAL JOURNAL

第 49 巻　第 3 号　2026 年 9 月

—目　　次—

■ 綜　　説 ■

癌薬物療法の作用機序と臨床現場における課題
～肝細胞癌薬物療法の効果を最大化するために～ …… 淺岡良成・71

■ 原　　著 ■

Incidence of Microcirculatory Dysfunction Following Stent Placement for the Left Anterior Descending Coronary Artery
…… Kameyama M. et al.・81

Hypothiocyanous Acid Induces Interleukin-6 Gene Expression through the Protein Kinase C-MEK-ERK Signaling Pathway in Human Airway Epithelial Cells …… Do H. et al.・95

■ 退職にあたって ■

一片の悔いもなし　～母校に戻った外科医者の選択 ……三澤健之・111

＜ふたこと＞　私の好きな言葉と本 ……原　元彦・125

編 集 後 記 ……129

投 稿 規 程 ……131

Vol.49
NO. 3

帝京大学　医学部

帝京医学雑誌

第49巻 第3号　　2026年9月

—目　次—

■綜　説■

癌薬物療法の作用機序と臨床現場における課題
～肝細胞癌薬物療法の効果を最大化するために～…… 淺岡良成・71

■原　著■

Incidence of Microcirculatory Dysfunction Following Stent Placement for the Left Anterior Descending Coronary Artery
…… Kameyama M., Yamamoto H., Tsuchida Y., Iseki Y., Takamura S., Kawashima H., Watanabe Y., Yokoyama N., Kozuma K.・81

Hypothiocyanous Acid Induces Interleukin-6 Gene Expression through the Protein Kinase C-MEK-ERK Signaling Pathway in Human Airway Epithelial Cells
…… Do H., Suzuki S., Ngo H., Ito F., Kawachi S., Yoshino Y.・95

■退職にあたって■

一片の悔いもなし　～母校に戻った外科医者の選択……三澤健之・111

＜ふたこと＞　私の好きな言葉と本……原　元彦・125

編集後記……129

投稿規程……131

委員長　佐野圭二

副委員長　小林茂俊

委　員（五十音順）

安達三美　　石川敏夫
宇於崎宏　　大久保孝義
大久保由美子　　柴田茂
長阪一憲

TEIKYO MEDICAL JOURNAL

Volume 49 Number 3 **September 2026**

CONTENTS

Asaoka Y.：Mechanisms of Action and Clinical Challenges in Cancer Pharmacotherapy：Maximizing the Efficacy of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma …… 71

亀山美佐子，山本裕貞，土田泰之，井関洋成，高村慎太郎，川嶋秀幸，渡邊雄介，横山直之，上妻　謙：左前下行枝ステント留置後における微小循環障害の発生率…… 81

ド ディン ハイ，鈴木章一，ンゴ ティ フン，伊藤吹夕，河内正治，吉野友祐：ヒト気道上皮細胞において，ヒポチオシアン酸はプロテインキナーゼ C-MEK-ERK シグナル伝達経路を介してインターロイキン－ 6 の発現を誘導する…… 95

Misawa T.：No Regrets：A Surgeon's Decision to Return to His Alma Mater ……111

（**Reader's Note**）

Hara M.：My Favorite words and books. ……125

Editor in Chief KEIJI SANO

Vice Editor in Chief SHIGETOSHI KOBAYASHI

Editorial Board（in alphabetical order）

MIMI TAMAMORI-ADACHI
KAZUNORI NAGASAKA
YUMIKO OKUBO
HIROSHI UOZAKI
TOSHIO ISHIKAWA
TAKAYOSHI OHKUBO
SHIGERU SHIBATA

帝京医学雑誌 49(3)：71 ～ 79（2026）

■綜　説■

癌薬物療法の作用機序と臨床現場における課題 ～肝細胞癌薬物療法の効果を最大化するために～

淺　岡　良　成
帝京大学医学部内科学講座

癌薬物療法は癌細胞の生存戦略をいかに攻略するかの歴史である。本綜説では，殺細胞性抗癌剤から分子標的薬，そして免疫チェックポイント阻害薬（ICI）へと至る変遷を辿り，特に肝細胞癌（HCC）における複合療法の理論的基盤と，実臨床における効率的な逐次治療の重要性について考察した。従来の抗癌剤は増殖の速い細胞を無差別に攻撃するため，肝予備能の低い HCC 患者では治療継続が困難であった。21 世紀に入り，ドライバー変異を標的とした分子標的薬が次々と開発され，HCC では血管新生阻害を主軸としたマルチキナーゼ阻害薬の有効性が示された。さらに癌細胞に対する免疫を回避するための機構である，PD-1/PD-L1 を標的とした ICI が登場した。HCC では抗 PD-1 抗体単剤の効果が限定的で，抗 CTLA-4 抗体あるいは抗 VEGF 抗体の併用により高い治療効果を示した。各治療レジメンの治療効果は無作為化比較試験により証明される一方で，臨床現場では，それら治療をどのような順番で行うかは課題となっている。HCC 治療は，単一の薬剤選択から薬剤特性を理解した上での戦略的な組み合わせと順序立ての時代へと移行した。耐性機序を考慮した柔軟な逐次治療の構築こそが，患者予後を最大化するための鍵である。

キーワード：癌薬物療法，逐次治療，複合免疫療法，肝細胞癌

1．序論：Hallmarks of Cancer と従来の化学療法

1. 1　癌の生物学的特性（Hallmarks of Cancer）

癌細胞は正常細胞から発生し，由来細胞の性質を共有するため，癌細胞特異的な攻撃が困難である。したがって癌細胞にダメージを与える治療は正常細胞への影響を避けられない。有害事象を減らし，治療効果を最大化するためには，正常細胞と癌細胞の違いを見出し，治療標的とする必要がある。2000 年に Hanahan と Weinberg が提唱した「Hallmarks of Cancer」は癌細胞，癌組織の特徴を明示し，2011 年，2022 年の改訂を経て，2026 年には 4 つの相互に関連する次元へと体系化された[1)]。4 つの次元として，①癌細胞が獲得する 9 つの主要な特性，②それらを可能にする促進要因，③癌微小環境を構成する細胞群，そして④全身性の相互作用で整理されている。①の主要な 9 つの特性には「自律的な増殖シグナル」「増殖抑制因子の回避」「細胞死への抵抗」「無限の複製能」「血管新生の誘導」「エネルギー代謝の再編」「免疫の回避」「浸潤・転移の活性化」「表現型可塑性の解放」が含まれる。②の促進要因には，従来の「ゲノムの不安定性と変異」「腫瘍を促進する炎症」「非変異的エピジェネティック再プログラミング」「多様な微生物叢」に加え，最新の改訂で「神経支配」がここへ分類された（**図 1**）。癌薬物療法は，特性でまとめられる癌細胞の多岐にわたる生存戦

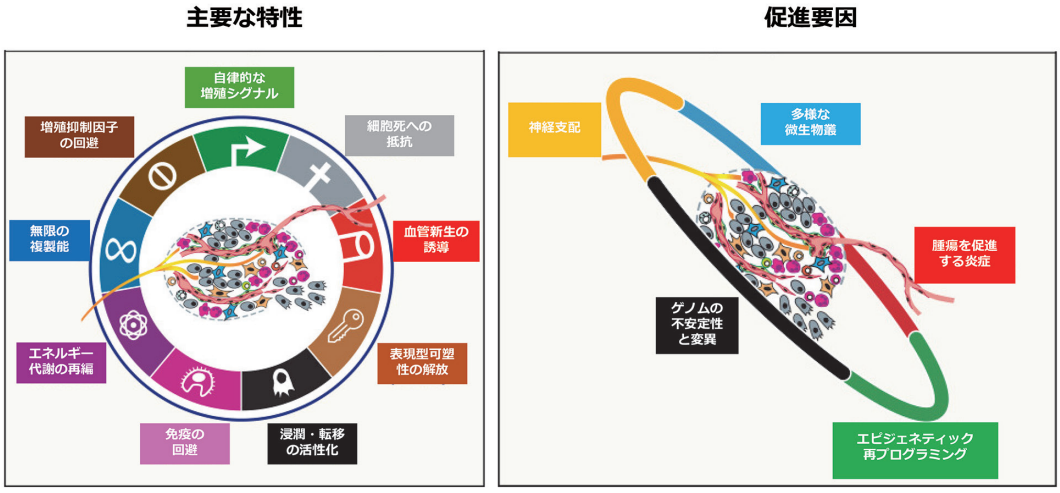


図1　癌の生物学的特性（Hallmarks of Cancer）［文献1）より改変］

略をいかに攻略するかという挑戦の歴史である。

1.2　殺細胞性抗癌剤の限界（5-FU + CDDPの時代）

分子標的薬登場以前，消化器癌治療の主体は殺細胞性抗癌剤であった。代表的なものが，DNA合成を阻害する5-FU（フルオロウラシル）と，DNA鎖間に架橋を形成するシスプラチン（CDDP）の併用（FP療法）であった。これらは「自律的な増殖シグナル」により増殖が亢進した癌細胞を攻撃するが，分裂の速い細胞を無差別に攻撃するため，正常細胞への毒性（骨髄抑制，消化器毒性など）が用量規定因子となり治療強度に限界があった。完全に治癒にいたる可能性は低く，治療により一定期間腫瘍の縮小，増殖抑制をもたらしても，癌細胞内の薬剤代謝酵素やトランスポーターの質的・量的変化により耐性を獲得し，その後腫瘍は再増大した。肝細胞癌（HCC）では，背景肝疾患により低下した肝予備能が影響するため正常細胞のダメージが大きく，癌の増殖抑制可能な量で投与を維持することは困難であり，殺細胞性抗癌剤は生存期間延長効果を示すことができなかった。

2.　チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の劇的な発展

2.1　分子標的治療の夜明け：CMLとイマチニブ

2001年，慢性骨髄性白血病（CML）に対するイマチニブの登場は，癌治療における最大のパラダイムシフトとなった[2]。CMLは第9番と第22番染色体の転座（フィラデルフィア染色体）により生じる融合遺伝子BCR-ABLが，恒常的に活性化するチロシンキナーゼを作り出す。チロシンキナーゼはRAS-RAF-MAPKシグナルなどの細胞内の増殖シグナルを活性化するため，恒常的活性化により癌細胞を異常増殖させる（**図2**）。イマチニブはこのBCR-ABLキナーゼのATP結合部位に競合的に結合し，シグナルを遮断する。この成功は，癌細胞の「自律的な増殖シグナル」が細胞内チロシンキナーゼの転座という特定の遺伝子異常に生存を依存している状態＝「Oncogene Addiction（癌遺伝子中毒）」という概念を確立し，これをピンポイントで狙う分子標的治療の可能性を示した。

2.2　固形癌への応用とバイオマーカーの確立

CMLでの成功は肺癌をはじめとした固形癌へ波及した。当初，肺癌に対して導入されたゲフィチニブやエルロチニブは，全例には奏効しなかった。しかし，後の研究でこれら薬剤の標的である受容体型チロシンキナーゼEGFR遺伝子変異を持つ症例において劇的な効果を示すことが判明した[3,4]。2007年，肺癌におけるEML4-ALK融合遺伝子が発見され[5]，クリゾチニブやアレクチニブといったALK阻害薬が開発された[6]。これらの薬剤は，特定の「ドライバー変異」を持つ集団をバイオマーカーで選別し投与することで，副作用を抑えつつ高い奏効率を得る「個別化医療（Precision Medicine）」の先駆けとなった。消化器癌の中では，肝内胆管癌においてFGFR2融合

遺伝子がみいだされ，その阻害剤が臨床応用された[7, 8]。次世代シークエンサーを用いて，同様の「ドライバー変異」の発見が期待されている。しかし一方で，次世代シークエンサーの前の時代から「ドライバー変異」であることは見出されていたものの，特異的な阻害剤の開発が追い付いていないものもある。KRAS 遺伝子変異は，大部分の膵癌，一部の大腸癌，肺癌で重要な「ドライバー変異」であるが，KRAS に対する分子標的薬の開発については長らく困難を極めていた。現在，G12C 変異（12 番目のアミノ酸のグリシンがシステインに置換された変異）などの特定のアミノ酸置換を標的とした阻害薬が開発され，肺癌，大腸癌に承認された（**図 2**）。膵癌においても同様の戦略に基づいた開発により，ブレイクスルーされることが期待されている[9]。

3.　肝細胞癌におけるマルチキナーゼ阻害薬の成功

HCC においては，肺癌のように癌細胞内で自律的な増殖を促進する「ドライバー変異」が少なかった。その中で，ブレイクスルーをもたらしたソラフェニブは欧米では 2007 年に承認された[10]。ソラフェニブは増殖に関与する RAF キナーゼも抑制するが，血管新生に関与する VEGFR/PDGFR を主に阻害する「マルチキナーゼ阻害薬」である。このため血管新生阻害薬とも呼称される。2018 年に HCC に対して承認されたレンバチニブは，VEGFR に加え，FGFR 経路を阻害する特性を持つ[11]。これにより，HCC 治療は「単一のキナーゼ阻害」から，腫瘍組織内の複雑なシグナルネットワークを多角的に抑え込む戦略へと進化した。

HCC は腎細胞癌（RCC）とともに代表的な多血性腫瘍であり，これら腫瘍においては癌の特性である「血管新生の誘導」に依存しており，その制御は治療の核心となる。ソラフェニブをはじめとした「マルチキナーゼ阻害薬」は HCC と RCC で共通に用いられていることが興味深い。腫瘍が直径 1-2 mm を超えると，酸素不足（低酸素状態：Hypoxia）に陥る。これに反応して HIF-1α（低酸素誘導因子）が活性化し，VEGF（血管内皮増殖因子）が過剰に産生される。VEGF は血管内皮細胞の VEGFR に結合し，既存の血管から新たな血管を分岐・伸長させる（**図 3**）。つまり，VEGFR

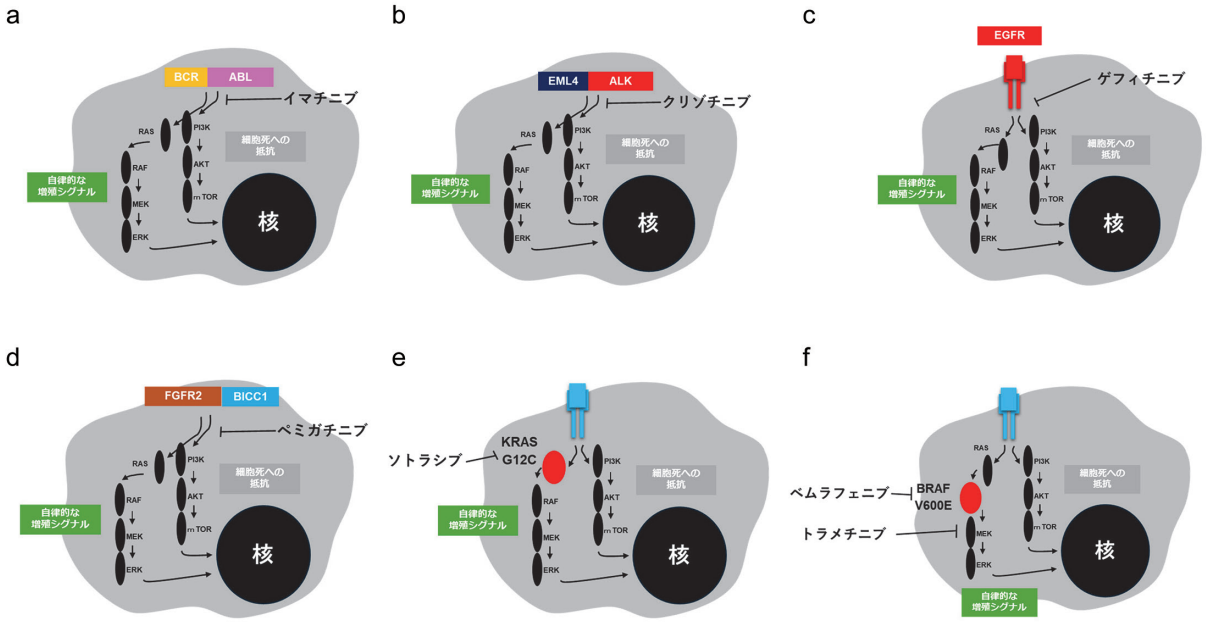


図 2　癌のドライバー変異と分子標的治療
a）BCR-ABL 陽性慢性骨髄性白血病，b）ALK 融合遺伝子陽性肺癌，c）EGFR 変異陽性肺癌，d）FGFR2 融合遺伝子陽性肝内胆管癌，e）KRASG12C 変異陽性肺癌，f）BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫
注 1）融合遺伝子は頻度の高いパートナーを記載。
注 2）BRAF 変異は頻度の高い変異を記載。
注 3）阻害薬は初期の薬剤名を記載。その後，新規薬剤が追加開発されている。

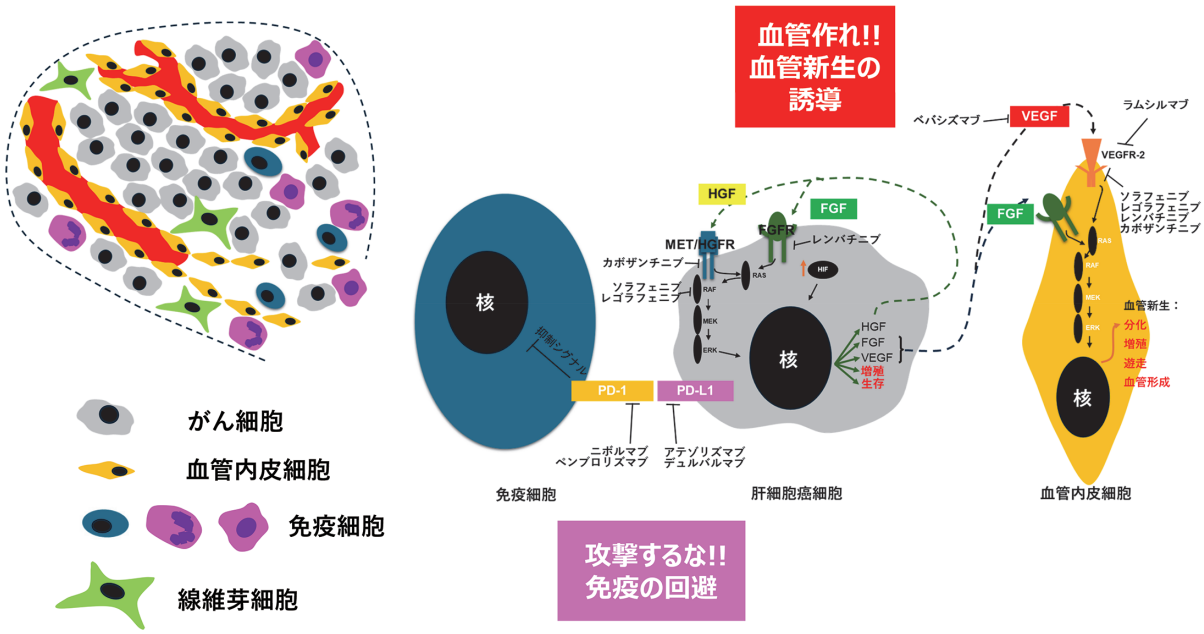


図3　肝細胞癌薬物療法の標的と癌微小環境

を主要な標的とする「マルチキナーゼ阻害薬」は癌細胞の増殖を直接阻害するのではなく，癌微小環境内に局在する血管内皮細胞の増殖や血管新生を阻害し，間接的に癌組織の増大を妨げることで臨床的な効果を発揮する（**図3**）。

4.　免疫チェックポイント阻害薬（ICI）によるパラダイムシフト

免疫により腫瘍を排除する腫瘍免疫の可能性については以前より検討されてきた。腫瘍壊死因子（TNF），インターフェロン（IFN），IL-12などによって免疫を増強する戦略が試されてきたが，サイトカインストームなどの毒性が強く，臨床応用は困難であった。免疫増強ではなく，腫瘍免疫を抑制する「免疫チェックポイント分子」に関する研究の進歩とその臨床応用によってパラダイムシフトがもたらされた。癌細胞が免疫系によって排除されるには，①抗原提示細胞による癌抗原の認識，②リンパ節でのT細胞の活性化（プライミング），③T細胞の腫瘍への移動・浸潤，④癌細胞の破壊，というサイクルが必要である。癌細胞はこのサイクルの各所で「免疫チェックポイント分子」を悪用し，「免疫の回避」という特性を有している（**図3**）。抗CTLA-4抗体による腫瘍抑制効果をジェームズ・アリソンらが1996年に報告した[12]。CTLA-4は初期段階のブレーキである。リンパ節で抗原提示細胞がT細胞を活性化させる際，共刺激シグナル（CD28）が必要となる。CTLA-4はこのCD28より強力にリガンド（B7分子）と結合し，T細胞の活性化を初期段階で止めてしまう。1992年に本庶佑らにより見出されたPD-1/PD-L1は実行段階のブレーキであり，腫瘍組織で作用する。活性化したT細胞（CTL）が癌細胞を攻撃しようとすると，癌細胞はPD-L1を発現し，T細胞上のPD-1受容体と結合する[13]。これによりT細胞は「疲弊（Exhaustion）」状態となり，攻撃を停止する。CTLA-4，PD-1/PD-L1を標的とする抗体医薬は2011年の悪性黒色腫に対する抗CTLA-4抗体イピリムマブ（米国承認），2014年の抗PD-1抗体ニボルマブ（日本承認）の臨床的な成功を皮切りに各種癌に応用され，現在では20種類以上の癌腫に対して適応を取得している[14, 15]。HCCに対しては，2020年，抗PD-L1抗体アテゾリズマブが抗VEGF抗体ベバシズマブとの併用により，ソラフェニブと比較し劇的な臨床効果を示し，本邦でも同年より実臨床に導入された[16]。

5.　効率的な併用療法の検討

薬物療法の効果を最大化するためには，各薬剤個別の開発だけでなく，どのように併用するか，どのような順番で治療を行うかも臨床的に極めて重要である。以前より殺細胞性抗癌剤に関しては，

5-FU＋CDDP 療法のように併用が試みられたが，その効果は経験的に評価するしかなかった。チロシンキナーゼ阻害薬では，治療薬の標的遺伝子の変異など耐性機構を評価し，効率的な組み合わせ，逐次治療が検討された。

BRAF 変異を有する悪性黒色腫では，BRAF 阻害薬のみでなく，BRAF の下流にある増殖シグナルである MAPK 経路に含まれる MEK の阻害薬を併用する治療戦略が開発された[17]（**図 2**）。また ALK 阻害薬で惹起される ALK の耐性変異に対して，次世代の阻害薬へのスイッチが行われる[18]。これらの薬剤では癌細胞内の分子を直接阻害するため，癌細胞内の適応変異により薬剤を無効化し耐性を獲得する。これらは抗菌薬や抗ウイルス薬の耐性機構とその治療に共通した考え方である。

一方で，血管新生阻害薬は血管内皮細胞，免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は免疫細胞を標的とする。つまり癌細胞を直接阻害するのではなく，癌微小環境（Tumor Microenvironment：TME）に局在する正常細胞を標的とし，HCC ではこれらの治療が奏功した（**図 3**）。

5. 1　肝細胞癌の免疫抑制的な癌微小環境の克服

HCC における ICI は，当初，1 次治療のニボルマブと 2 次治療のペンブロリズマブがそれぞれ単剤治療として評価されたが，ランダム化比較試験で有意な予後延長効果を示せなかった[19, 20]。肝臓はもともと門脈を介して常に外来抗原に曝露されているため，過剰な免疫応答を抑制する「免疫寛容」な臓器であることが関与している可能性があり，効率的な併用療法が模索された。

5. 2　抗 PD-L1 抗体＋抗 VEGF 抗体の相乗効果

ベバシズマブは VEGF に対する抗体であり，2004 年より大腸癌に対して殺細胞性抗癌剤と併用して用いられ，現在では 10 種類以上の癌腫で用いられている[21]。血管新生阻害薬の多くが受容体である VEGFR を阻害する薬剤（マルチキナーゼ阻害薬など）であるが，ベバシズマブはリガンドである VEGF そのものを直接の標的とする。

HCC の微小環境では，VEGF が単なる血管新生因子としてだけでなく，強力な「免疫抑制因子」としても機能している。

VEGF では次のメカニズムで免疫を抑制すると考えられている。①樹状細胞の成熟阻害：抗原提示能力を低下させ，T 細胞の活性化を妨げる。②抑制性細胞の誘導：制御性 T 細胞（Treg）や骨髄由来抑制細胞（MDSC）を腫瘍内に動員する。③ T 細胞の浸潤阻害：腫瘍血管の構造異常や接着分子（ICAM-1/VCAM-1）の発現低下を招き，T 細胞が腫瘍内へ遊走するのを物理的・化学的に阻害する[22]。

現在，HCC の 1 次治療の標準治療であるアテゾリズマブ＋ベバシズマブの併用は，単なる足し算ではない。ベバシズマブが VEGF を阻害することで，異常な腫瘍血管を正常化させ，エフェクター T 細胞の浸潤を助けるとともに，Treg や MDSC による免疫抑制状態を解除する。その上で，アテゾリズマブが T 細胞のブレーキを解除し，癌細胞への攻撃を再活性化させる。この「免疫プライミング効果（Immune Priming Effect）」，すなわち免疫が働きやすい土壌を整えてから叩くという相乗効果により，従来の標準治療であったソラフェニブを凌駕する治療成績（IMbrave150 試験）が達成され，HCC 治療は大きな転換期を迎えた。

5. 3　抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1/PD-L1 抗体の相乗効果

アテゾリズマブ＋ベバシズマブが癌微小環境を整える戦略であるのに対し，もう一つの重要な柱が抗 PD-1/PD-L1 抗体＋抗 CTLA-4 抗体による，免疫細胞そのものを強力に活性化する戦略（Dual Checkpoint Inhibition）である。

HCC においては，デュルバルマブ（抗 PD-L1 抗体）とトレメリムマブ（抗 CTLA-4 抗体）の併用療法およびニボルマブ（抗 PD-1 抗体）とイピリムマブ（抗 CTLA-4 抗体）の併用療法が臨床導入されている[23, 24]。PD-1 と CTLA-4 は，いずれも T 細胞にブレーキをかける「免疫チェックポイント分子」であるが，その役割と働く場所（フェーズ）が異なる。それぞれを抑制する併用療法において，抗 CTLA-4 抗体はリンパ節で新しい T 細胞の軍隊を次々と戦場（腫瘍内）へ送り込み，抗 PD-1/PD-L1 抗体によって戦場にいる兵士たちの武器を封じているブレーキを外すことで相乗効果を発揮する。

6．　効率的な逐次治療の検討

各治療レジメンはランダム化比較試験（RCT）

においてその有効性が厳密に評価され，承認される。現在，HCCの1次治療としては3種類の複合免疫療法が使用可能であり，自己免疫疾患の合併など免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の使用にリスクがある症例に対しては，ソラフェニブやレンバチニブが推奨されている。

一方で2次治療に関しては，ソラフェニブ治療後に増悪した症例を対象として，プラセボに対する予後延長効果が証明されたレゴラフェニブ，カボザンチニブ，ラムシルマブの3剤が承認されている。しかし，我々がHCC全国レジストリを用いて2022年までに治療を開始した症例を調査したところ，実臨床では大きな変化が起きていた。2009年から2018年のレンバチニブ登場まで唯一の治療薬であったソラフェニブは，レンバチニブが使用されるようになり，「スライド」して2次治療として使用され，ソラフェニブ後の2次治療として第3相試験でのエビデンスを有するレゴラフェニブ，ラムシルマブが3次治療で用いられるようになっていた。同様に2020年に1次治療でアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を選択した症例に対し，それまで1次治療の主役であったレンバチニブが2次治療に「スライド」され，RCTで2次治療としてのエビデンスを有する薬剤は3次治療以降に順延されている実態が明らかとなった[25]（**図4**）。多くの癌腫において，逐次治療の戦略は全てエビデンスに基づいて行われているわけではなく，しばしば経験的に組み立てられていることを示している。

逐次治療の理論的基盤を構築するには，各薬剤の耐性機序を理解する必要がある。殺細胞性抗癌剤や「ドライバー遺伝子変異」を標的とするチロシンキナーゼ阻害薬の治療中に病勢が進行（PD）した場合，それは癌細胞内の新たな遺伝子変異やバイパス経路の形成による耐性獲得を意味する。そのため，同一機序の薬剤を継続するメリットは乏しく，異なる作用機序や作用点を持つ薬剤へ切り替えることが基本戦略となる[26]。

一方で，血管新生阻害薬に関しては，耐性化の過程で標的がVEGFからFGFなど他の血管新生因子へスイッチしている可能性が考えられ，薬剤の変更（スイッチ）が検討される。しかし大腸癌の領域では，殺細胞性抗癌剤とベバシズマブを併用している場合，PD後も抗癌剤のみを変更してベバシズマブを継続するほうが予後を改善することが示されており，いわゆる“Beyond PD”とし

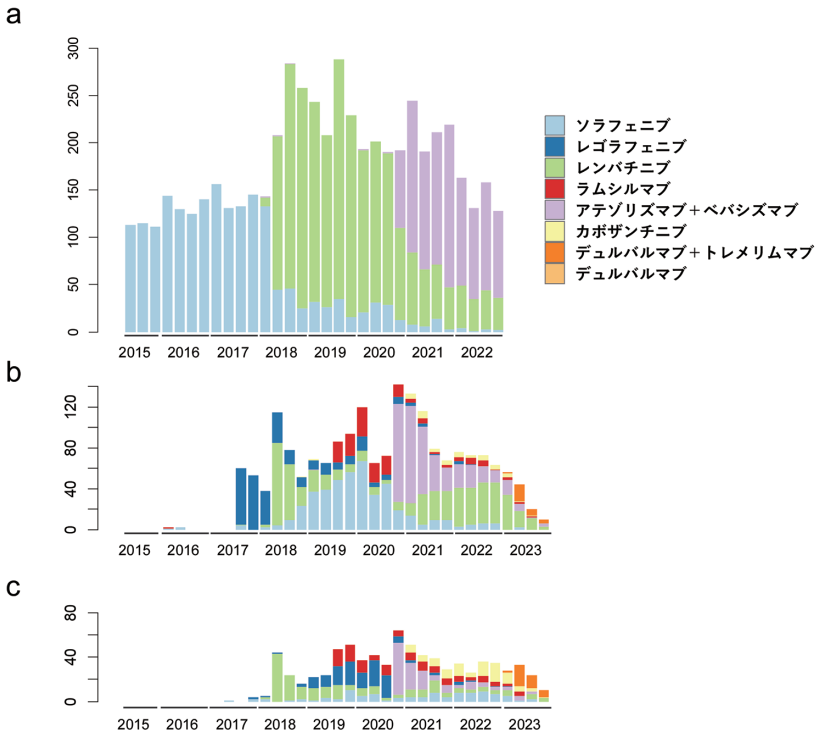


図4　肝癌薬物療法の変遷［文献25）より改変］
a）1次療法，b）2次療法，c）3次療法

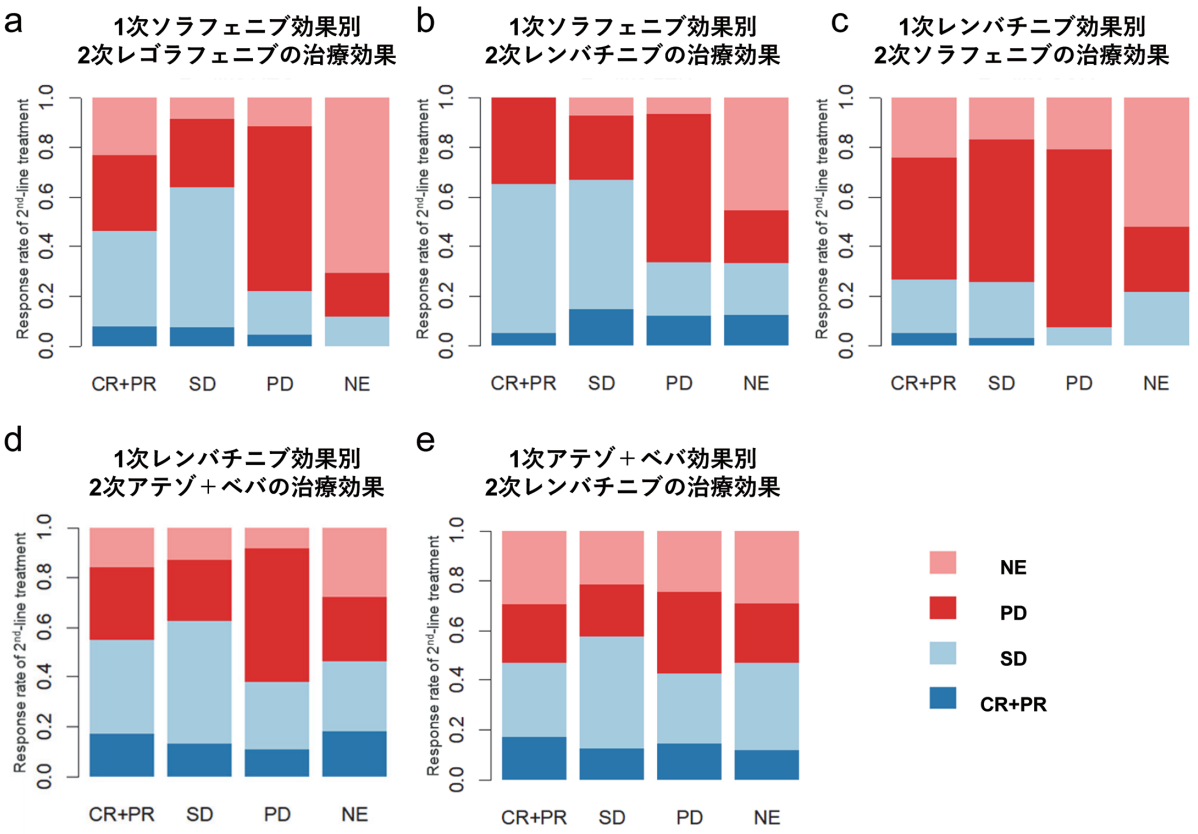


図5　肝癌薬物療法1次治療の効果別2次治療の治療効果［文献25）より改変］

ての継続使用も一つの戦略となっている[27]。

ICIから別のICIへの変更については，現時点では一般的ではない。基礎研究では，T細胞に発現するPD-1に対し，腫瘍細胞はPD-L1だけでなくPD-L2も用いて免疫回避を行う可能性が示されている[28]。そのため，理論上は抗PD-L1抗体無効例に対して抗PD-1抗体が有効である可能性があり，メタアナリシスによる解析などもされているが[29]，今後のデータ蓄積が待たれる。また，抗VEGF抗体や抗CTLA-4抗体のスイッチに関する有効性も，今後評価すべき重要な課題である。

我々はHCCの逐次治療に関し，1次治療のTKIで効果が乏しかった症例では，2次治療で別のTKIを用いても奏効率が低くなることを示した。その一方で，アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法後のレンバチニブ治療においては，1次治療の効果が乏しかった症例であっても，2次治療のレンバチニブで良好な治療反応を得る症例が存在することを明らかにした（**図5**）。この知見は，作用機序の全く異なる薬剤を組み合わせる逐次治療の重要性を強く示唆している[25]。

以上から，逐次治療の戦略を考えるにあたり以下の点を考慮する必要がある。

1. 癌細胞を直接攻撃する殺細胞性抗癌剤・分子標的薬における遺伝子変異を含めた耐性機序
2. 血管新生阻害薬におけるPD後の治療継続の必要性
3. 免疫チェックポイント阻害薬におけるPD-1/PD-L1の違いと抗CTLA-4抗体併用の必要性
4. 組み合わせ，逐次治療においては，実臨床データを用いた検討

おわりに

癌薬物療法の進歩は，癌の特性をいかに特異的に制御するかという戦略に基づいている。「自律的な増殖シグナル」を抑制するチロシンキナーゼ阻害薬，「血管新生の誘導」に対する血管新生阻害薬，「免疫の回避」を解除する免疫チェックポイント阻害薬の開発により劇的に治療効果を改善している。加えて，「単一の薬剤選択」の時代から，

「薬剤の特性を理解した上での戦略的な組み合わせと順序立て」の時代へと突入した。我々の知見が示す通り，耐性機序を考慮した柔軟な逐次治療こそが，患者の予後を最大化するための鍵となる。

COI 開示：アドバイザー：エーザイ株式会社
講演料・謝礼：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社，アストラゼネカ株式会社，エーザイ株式会社，中外製薬株式会社

文献

1) Hanahan D. Hallmarks of cancer-Then and now, and beyond. Cell. 2026.
2) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002；346(9)：645-52.
3) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer：correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004；304(5676)：1497-500.
4) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004；350(21)：2129-39.
5) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007；448(7153)：561-6.
6) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013；368(25)：2385-94.
7) Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shirota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. Hepatology. 2014；59(4)：1427-34.
8) Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. N Engl J Med. 2023；388(3)：228-39.
9) Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2023；388(1)：33-43.
10) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008；359(4)：378-90.
11) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma：a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018；391(10126)：1163-73.
12) Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996；271(5256)：1734-6.
13) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992；11(11)：3887-95.
14) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010；363(8)：711-23.
15) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015；372(4)：320-30.
16) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020；382(20)：1894-905.
17) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012；367(2)：107-14.
18) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014；370(13)：1189-97.
19) Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459)：a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022；23(1)：77-90.
20) Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240：A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020；38(3)：193-202.
21) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004；350(23)：2335-42.

22）Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics：opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2018；15(5)：325-40.
23）Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022；1(8)：EVIDoa2100070.
24）Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW)：an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025；405(10492)：1851-64.
25）Asaoka Y, Tateishi R, Yamada Y, Kokudo T, Saito A, Hasegawa K, et al. A Newly Launched Nationwide Database Revealed Real-World Evidence on Systemic Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Japan：Hepatoma Registry of Integrating and Aggregating Electronic Health Record (HERITAGE). Liver Cancer. 2025.
26）Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov. 2016；6(10)：1118-33.
27）Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147)：a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013；14(1)：29-37.
28）Tanegashima T, Togashi Y, Azuma K, Kawahara A, Ideguchi K, Sugiyama D, et al. Immune Suppression by PD-L2 against Spontaneous and Treatment-Related Antitumor Immunity. Clin Cancer Res. 2019；25(15)：4808-19.
29）Duan J, Cui L, Zhao X, Bai H, Cai S, Wang G, et al. Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer：A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2020;6(3)：375-84.

（論文受付日：2026年2月9日
論文受理日：2026年3月4日）

Mechanisms of Action and Clinical Challenges in Cancer Pharmacotherapy：Maximizing the Efficacy of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Yoshinari ASAOKA

Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

The history of cancer pharmacotherapy describes the measures employed to counteract the survival strategies of cancer cells. In this review, we trace the evolution of therapy from cytotoxic agents to molecular targeted drugs and immune checkpoint inhibitors. Specifically, we discuss the theoretical foundations of combination therapies in hepatocellular carcinoma (HCC) and the clinical significance of efficient sequential treatment. Conventional cytotoxic agents indiscriminately attack rapidly proliferating cells, often making it difficult to maintain treatment in patients with HCC with impaired liver function. In the 21st century, the development of molecular targeted drugs aimed at driver mutations revolutionized the field；in HCC, multikinase inhibitors primarily focusing on anti-angiogenesis demonstrated effectiveness. Subsequently, immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1 (i.e., mechanisms by which cancer cells evade the immune system) emerged. While anti-PD-1 monotherapy showed limited efficacy in HCC, combination therapies with anti-CTLA-4 or anti-VEGF antibodies have demonstrated superior clinical outcomes. While the efficacy of these regimens is well-established through randomized controlled trials, determining the optimal sequence of these treatments remains a challenge in real-world clinical practice. The management of HCC has shifted from single-agent selection to strategic drug combinations and sequencing based on pharmacological profiles. Constructing a flexible sequential therapy that accounts for resistance mechanisms is the key to improving patient prognosis.

Key words：Cancer pharmacotherapy, Sequential therapy, Combination immunotherapy, Hepatocellular carcinoma

帝京医学雑誌 49（3）：81～93（2026）

■原　著■

Incidence of Microcirculatory Dysfunction Following Stent Placement for the Left Anterior Descending Coronary Artery

Misako KAMEYAMA[1)], Hirosada YAMAMOTO[1)], Yasuyuki TSUCHIDA[1)], Yosei ISEKI[1)], Shintaro TAKAMURA[1)], Hideyuki KAWASHIMA[1, 2)], Yusuke WATANABE[1)], Naoyuki YOKOYAMA[1)], Ken KOZUMA[1)]

1）Department of Cardiology, Teikyo University Hospital
2）Department of Cardiology, Gyoda General Hospital

Background：Microcirculatory dysfunction following percutaneous coronary intervention（PCI）has received limited attention in recent years. This prospective, single-center study aimed to quantify the incidence and determinants using the index of microvascular resistance（IMR）after stent implantation in the left anterior descending artery（LAD）.

Methods：Thirty adults with stable coronary artery disease underwent elective LAD PCI using contemporary drug-eluting stents between November 2022 and March 2024. IMR, coronary flow reserve（CFR）, and fractional flow reserve（FFR）were measured using a pressure-sensing guidewire before and after PCI. High-sensitivity troponin T（hsTnT）levels were measured before and 16–24 hours after PCI. The patients were divided into groups based on whether the IMR increased or decreased after PCI.

Results：The mean patient age was 73±11 years, and 76.6% were male. Overall, CFR improved from 2.3±1.2 to 3.1±1.4, and FFR from 0.73±0.08 to 0.86±0.05. Mean IMR decreased modestly from 24±13 to 21±14, yet 40% of patients experienced an IMR increase. The baseline characteristics, lesion severity, stent size, and plaque morphology were similar between the groups. However, hsTnT levels were significantly higher in the IMR increase group（143.5 [55.6-265.0] vs. 41.6 [27.5-72.8] ng/L, p=0.009）.

Conclusions：IMR increased after LAD PCI in 40.0% of patients. Patients with increased IMR showed higher hs-TnT levels 16–24 h after PCI, suggesting an association between post-PCI changes in microvascular resistance and minor myocardial injury. Further validation in larger multicenter studies is warranted.

Key words：Coronary microvascular dysfunction（CMD）, Percutaneous coronary intervention（PCI）, Drug-eluting stent（DES）, Index of microvascular resistance（IMR）, High-sensitivity troponin T

INTRODUCTION

Advances in the understanding of ischemic heart disease have highlighted not only atherosclerotic stenosis or occlusion in the epicardial coronary arteries, but also

microcirculatory dysfunction at the level of intramyocardial arterioles as critical factors. This dysfunction is increasingly recognized as a significant condition, as evaluated using the Coronary Flow Reserve (CFR) and the Index of Microcirculatory Resistance (IMR)[1]. Numerous studies have examined the significance of the coronary physiology of lesions before percutaneous coronary intervention (PCI); however, research on the microcirculatory impact of PCI remains limited. The causes of coronary microvascular dysfunction (CMD) have been classified into four types in previous studies[2]. According to this classification, type 4 iatrogenic coronary microvascular dysfunction is believed to occur due to coronary artery spasm or peripheral embolism caused by PCI. However, few studies have investigated the actual extent of the microcirculatory impact following PCI.

We sought to elucidate the influence of stent implantation in the left anterior descending artery (LAD) on the microvascular function as a pilot study.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A prospective study was conducted on patients with stable coronary artery disease who underwent PCI for lesions in the LAD and were considered to require stent implantation at our hospital between November 1, 2022, and March 31, 2024. Thirty patients aged≥20 years who provided written informed consent were enrolled in the study. No formal sample size calculation was performed because this was designed as an exploratory pilot study and there were limited prior data on immediate pre- and post-PCI invasive IMR changes after LAD stent implantation. A target sample size of 30 patients was set a priori based on the feasibility of consecutive enrollment under strict inclusion and exclusion criteria and the need to obtain preliminary estimates for future larger studies. Therefore, this study was not powered to detect small-to-moderate associations or to support definitive multivariable modeling. Patient enrollment continued until the target sample size was reached consecutively. The enrollment period required 17 months, as patients were carefully selected according to the strict inclusion and exclusion criteria to ensure the consistency and quality of the data. Patients requiring cessation of antiplatelet drugs, those with severe adverse reactions to antiplatelet drugs or nicorandil, those who were pregnant or intending to become pregnant, those with total coronary occlusions or inaccessible microcirculatory assessment by the pressure guidewire, those with a history of coronary artery bypass surgery in the LAD territory, those with prior myocardial infarction in the LAD territory, or those unsuitable for the study were excluded. Patients on hemodialysis were not excluded because this pilot study aimed to reflect real-world patients with stable coronary artery disease undergoing LAD PCI, and hemodialysis patients frequently require coronary revascularization in clinical practice. However, because hs-TnT levels may be chronically elevated or biologically variable in patients on hemodialysis, hemodialysis status was considered in the interpretation of hs-TnT levels. All patients received medical treatment in accordance with the Japanese Circulation Society (JCS) guidelines[3]. This study was approved by the Medical Ethics Committee of Teikyo University (TEIRIN No. 22-088, September 22, 2022).

Measurement Techniques

All PCI procedures adhered to current standard clinical practices. Dual antiplatelet therapy was administered to all patients, with loading doses administered before the procedure. After sheath insertion, 100 units/kg of heparin was administered, maintaining an activated clotting time (ACT)>250 seconds. A 6Fr or 7Fr guide catheter without side holes was used. For CFR, IMR, and Fractional Flow Reserve (FFR)

measurements, the PressureWire™ X guidewire (Abbott Vascular Japan) and CoroFlow™ software (Coroventis, Uppsala, Sweden) were used. After calibrating PressureWire™ X and positioning it at least 6 cm distal to the LAD ostium and beyond the lesion, Resting Full-cycle Ratio (RFR) was recorded first. Intracoronary saline (3 ml) was injected three times, followed by 2 mg of nicorandil to induce maximal hyperemia, and CFR, IMR, and FFR were measured[4]. After completing of a series of measurements, PCI was performed using drug-eluting stents (DES). In all cases, 60 MHz intravascular ultrasound (AltaView IVUS ; Terumo Corporation, Tokyo, Japan) was used, with a pullback speed of 3.0 mm/sec. DES type, size, and length were at the discretion of the operator. Only 2nd or 3rd generation DES were used in this study. The RFR, CFR, IMR, and FFR were remeasured at the same position with the same pressure wire after PCI as pre-PCI.

FFR was calculated as the ratio of mean distal coronary pressure (Pd) to mean aortic pressure (Pa) during maximal hyperemia (FFR=Pd/Pa). CFR was calculated as the ratio of resting mean transit time (Tmn) to hyperemic Tmn (CFR=Tmn_rest/Tmn_hyperemia). IMR was calculated as the product of Pd and hyperemic Tmn (IMR=Pd×Tmn_hyperemia). In cases where FFR was≤0.80, IMR was corrected using wedge pressure (Pw) according to the following formula : IMR_corrected=Pa×Tmn×[(Pd−Pw)/(Pa−Pw)]. All physiological measurements were obtained during steady-state hyperemia, and pressure drift was checked and corrected after each recording.

Further, high-sensitivity troponin T (hs-TnT) levels were measured using the Elecsys® troponin T hs assay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Blood samples were collected on the day before and 16-24 h after PCI to assess changes in hs-TnT levels.

PCI indication and procedural success criteria

Fractional flow reserve (FFR)>0.80 was considered above the threshold for revascularization, several patients in this study. Procedural success was defined as achieving TIMI grade 3 flow in the treated vessel along with either a post-PCI FFR≥0.80 or angiographic residual stenosis≤20%, indicating adequate luminal expansion.

Group classification based on IMR change

Patients were classified into two groups based on whether IMR increased or decreased after PCI. This binary classification was adopted to facilitate analysis given the limited sample size (n=30), and to allow comparison of post-PCI clinical and physiological parameters between groups.

Study endpoints

The primary endpoint of this pilot study was the association between the change in IMR after PCI (Delta IMR=post-PCI IMR − pre-PCI IMR) and the change in hs-TnT from before PCI to 16-24 h after PCI (Delta hs-TnT). Secondary endpoints included paired changes in CFR, IMR, and FFR before and after PCI, the proportion of patients with an increase in IMR after PCI, and exploratory comparisons of clinical, angiographic, QCA, and IVUS parameters between patients with and without IMR increase. All analyses other than the primary endpoint were considered exploratory.

Angiography and intravascular ultrasound (IVUS) data analyses

Angiograms were evaluated both qualitatively and quantitatively throughout the PCI process, including the assessment of slow flow/no-reflow. Before PCI, the minimum lumen diameter (min LD), reference diameter (ref D), %stenosis, and lesion length were analyzed. After PCI, these parameters were evaluated separately in the in-stent and in-segment regions. Quantitative coronary angiography (QCA) was performed using QAngio (ver. 7.2, Medis, Leiden, the Netherlands) following the standard method[5].

Intravascular ultrasound (IVUS) images were analyzed using the QIvus software (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Netherlands). The IVUS analysis methods based on the

consensus document[6]. The analysis included the minimum luminal diameter, vessel diameter, plaque volume, and qualitative assessment of atherosclerotic plaque types, which were categorized as soft, fibrous, or calcified.

Statistical Analysis

EZR software[7] was used for the statistical analyses. The normality of continuous variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed data are expressed as mean ± standard deviation (SD) and compared using Student's t-test ; non-normally distributed data are presented as median [interquartile range] and compared using the Mann–Whitney U test. Categorical variables were analyzed using the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. A two-tailed p-value<0.05 was considered statistically significant.

An exploratory multivariable logistic regression analysis was performed to evaluate the association between post-procedural hs-TnT and IMR increase after PCI while accounting for clinically relevant factors. The dependent variable was IMR increase or decrease. Covariates included post-procedural hs-TnT measured 16–24 h after PCI, age, and hemodialysis status (HD). Multivariable analyses were interpreted cautiously because of the small sample size and limited number of events. The temporal sequence of measurements was considered in the statistical interpretation ; hs-TnT measured 16–24 h after PCI was treated as a post-procedural biomarker of myocardial injury and not as a determinant of IMR increase.

RESULTS

Patient Demographics

The mean patient age was 73 ± 11 years ; 23 were male (76.6%). Coronary risk factors included hypertension (n=28, 93.3%), diabetes (n=17, 56.7%), dyslipidemia (n=26, 86.7%), and a history of smoking (n=9, 30.0%) (**Table 1**). The median HbA1c was 6.3% [5.9–6.8], and median LDL-C level was 85 mg/dL [66–91]. Regarding pre-PCI medication, 50% patients received ACE inhibitors/ARBs, 86.7% (n=26) statins, and 60.0% (n=18) β-blockers. The median ejection fraction (EF) was 56% [50–61]. Five patients (16.7%)

Table 1 Baseline patient demographics -1

	total (n=30)	IMR increased (n=12)	IMR decreased (n=18)	p-value
Age, years	73 ± 11	72 ± 8	73 ± 13	0.899
Male, n (%)	23 (76.6)	9 (75.0)	14 (77.8)	1
HTN [a], n (%)	28 (93.3)	11 (91.7)	17 (94.4)	1
DM [b], n (%)	17 (56.7)	7 (58.3)	10 (55.6)	1
DM insulin, n (%)	3 (10.0)	2 (16.7)	1 (5.6)	0.548
Dlp [c], n (%)	26 (86.7)	9 (75.0)	17 (94.4)	0.274
Current smoker, n (%)	9 (30.0)	5 (41.7)	4 (22.2)	0.418
CKD [d], n (%)	17 (56.7)	7 (58.3)	10 (55.6)	1
HD [e], n (%)	6 (20.0)	4 (33.3)	2 (11.1)	0.184
PAD [f], n (%)	2 (6.7)	2 (16.7)	0 (0)	0.152
Prior PCI, n (%) (RCA [g] or LCX [h] territory)	11 (36.7)	5 (41.7)	6 (33.3)	0.712
Prior CABG [i], n (%) (RCA territory)	1 (3.3)	1 (8.3)	0 (0)	0.4
Prior MI [j], n (%)	3 (10.0)	2 (16.7)	1 (5.6)	0.548

[a] hypertension, [b] diabetes mellitus, [c] dyslipidemia, [d] chronic kidney disease, [e] hemodialysis, [f] peripheral artery disease, [g] right coronary artery, [h] left circumflex artery, [i] coronary artery bypass grafting, [j] myocardial infarction

demonstrated low cardiac function (EF≤40%), and eleven patients (36.7%) had left ventricular hypertrophy with a left ventricular wall thickness of 12 mm or more (**Table 2**).

The mean CFR was 2.3±1.2 before PCI and 3.1±1.4 after PCI. The mean IMR was 24±13 before PCI and 21±14 after PCI, and the mean FFR was 0.73±0.08 before PCI and 0.86±0.05 after PCI (**Table 3**, **Figures 1** and **2**).

No differences were observed in medical history, preoperative blood test values, medication, or echocardiographic parameters between the IMR increase group (IG) (n=12, 40.0%) and the decrease group (DG) (n=18, 60.0%). Although baseline hs-TnT levels were similar between the IMR-increase and IMR-decrease groups, hs-TnT levels measured 16-24 h after PCI were higher in the IMR-increase group than in the IMR-decrease group (143.5 [55.6-265.0] vs. 41.6 [27.5-72.8] ng/L, p=0.009). These findings indicate that IMR increase after PCI was accompanied by greater post-procedural hs-TnT elevation (**Table 4**).

Angiographic Findings

The target lesion sites were located in the proximal (36.7%), mid (40.0%), and distal (23.3%) regions of the LAD, without significant differences between the increase and decrease

Table 2 Baseline patient demographics -2

	total (n=30)	IMR increased (n=12)	IMR decreased (n=18)	p-value
Hb (g/dL)	12.7±1.5	12.4±1.4	12.9±1.5	0.461
PLT (× 10*4)	21.3±6.6	21.6±8.2	21.1±5.4	0.87
Cr (mg/dL)	0.99 [0.87-1.34]	1.01 [0.86-3.88]	0.99 [0.88-1.22]	0.597
eGFR	55.5 [40.5-63.9]	54.5 [10.2-65.3]	55.5 [43.0-62.4]	0.755
CPK (U/L)	82 [48-108]	82 [50-103]	80 [43-124]	0.933
CK-MB (ng/mL)	2.6 [1.6-3.7]	3.0 [1.6-3.6]	2.4 [1.6-3.7]	0.865
Troponin T (before PCI)	19.3 [11.6-48.3]	19.2 [10.1-70.0]	19.3 [14.0-39.9]	0.966
TG (mg/dL)	116 [67-169]	90 [72-124]	122 [69-174]	0.459
LDL (mg/dL)	85 [66-91]	77 [59-93]	85 [70-91]	0.471
HbA1c (%)	6.3 [5.9-6.8]	6.1 [5.7-7.0]	6.4 [6.0-6.7]	0.581
CRP (mg/dL)	0.14 [0.07-0.81]	0.21 [0.06-0.85]	0.14 [0.93-0.79]	0.767
NT pro-BNP ≧ 300 (pg/mL), n (%)	20 (66.7)	9 (75.0)	11 (61.1)	0.694
medication, n (%)				
ACE [a]/ARB [b], n (%)	15 (50.0)	6 (50.0)	9 (50.0)	1
statin, n (%)	26 (86.7)	12 (100.0)	14 (77.8)	0.13
B blocker, n (%)	18 (60.0)	7 (58.3)	11 (61.1)	1
CCB [c], n (%)	16 (88.9)	7 (58.3)	9 (50.0)	0.722
Nitrogen, n (%)	10 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)	1
TTE findings				
EF, %	56 [50-61]	58 [53-60]	59 [47-62]	0.949
Low EF [d], n (%)	5 (16.7)	2 (16.7)	3 (16.7)	1
LVH [e], n (%)	11 (36.7)	3 (25.0)	8 (44.4)	0.442

[a] angiotensin-converting enzyme, [b] angiotensin Ⅱ receptor, [c] calcium channel blocker, [d] EF≦40%, [e] left ventricular hypertrophy : interventricular septal thickness and/or posterior wall thickness≧12 mm

Table 3 Trend of CFR/IMR/FFR

total (n=30)	before PCI	after PCI
CFR	2.3±1.2	3.1±1.4
IMR	24±13	21±14
FFR	0.73±0.08	0.86±0.05

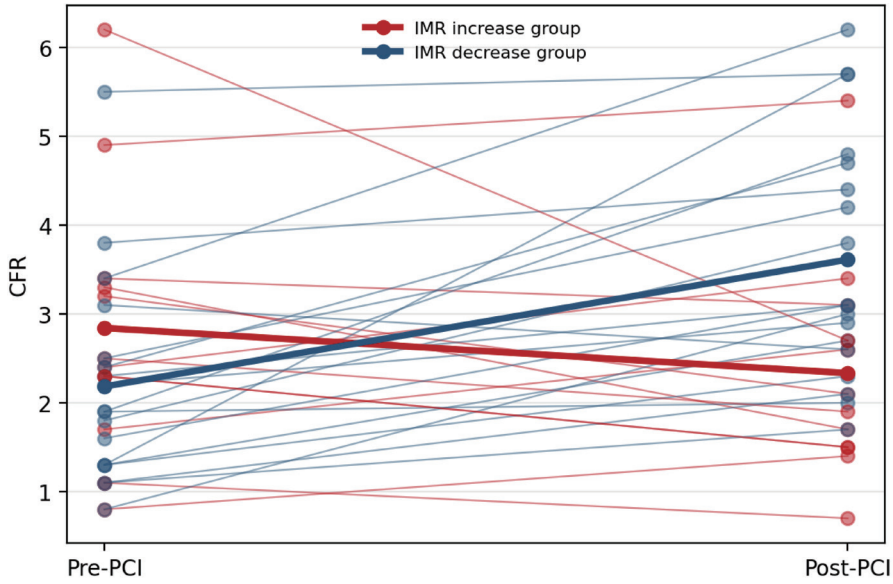


Figure 1 Paired changes in CFR
Paired changes in CFR before and after PCI. Thin lines represent individual patients. Red lines indicate patients with an increa se in IMR after PCI, and blue lines indicate patients with a decrease in IMR. Thick lines represent group-level summary values.

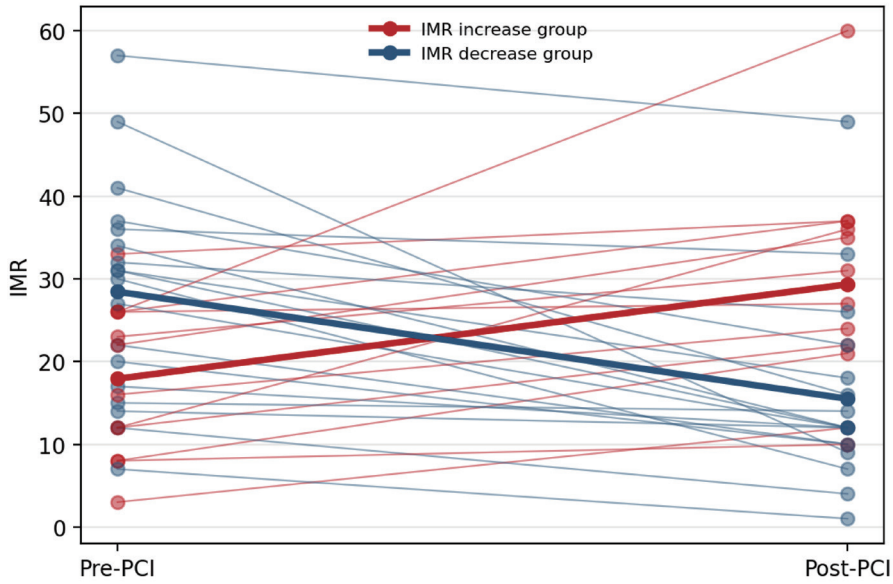


Figure 2 Paired changes in IMR
Paired changes in IMR before and after PCI. Thin lines represent individual patients. Red lines indicate patients with an increase in IMR after PCI, and blue lines indicate patients with a decrease in IMR. Thick lines represent group-level summary values.

groups (**Table 5**). Slow flow phenomenon was observed in 2 cases. There were no significant differences between the two groups regarding the preoperative degree of stenosis, target vessel diameter, or lesion length. There were no significant differences between the two groups in terms of the minimum stent diameter, residual stenosis, or stent length postoperatively (**Table 6**). QCA showed that in-stent acute gain was smaller in the IMR-increase group than in the IMR-decrease group.

IVUS Findings

IVUS evaluation of the target lesion was performed both quantitatively and qualitatively before PCI. The plaque characteristics were as follows : soft plaque, 16.7% ; fibrous plaque, 30.0% ; and calcified plaque, 53.3%, with no significant differences between the two groups. The mean lumen diameter and vessel diameter were 1.7±0.3mm and 3.3±0.8mm, respectively, in the IG group, and 1.9±0.3 mm and 3.7±0.7mm, respectively, in the DG group at baseline. The lumen area was 2.6±0.8 mm^2, the vessel area was 10.1±4.0 mm^2, the plaque area was 7.8±4.0 mm^2, and the plaque burden was 72.5±9.9%. There were no significant differences in plaque volume or burden between the two groups (**Table 7**).

Multivariate Analysis

An exploratory multivariable logistic regression analysis was performed to account for clinical relevance and potential confounding factors. The model included post-procedural hs-TnT levels measured 16-24h after PCI, age, and hemodialysis (HD) status, which are known to influence both hs-TnT levels and clinical outcomes after PCI. In the exploratory multivariable logistic regression model adjusted for age and hemodialysis status, the association between post-procedural hs-TnT and IMR increase did not reach the conventional threshold for statistical significance (OR 1.030, 95% CI 0.998-1.050, p=0.059). Therefore, this result should be interpreted cautiously and

Table 4 Troponin T levels before and after PCI

	total (n=30)	IMR increased (n=12)	IMR decreased (n=18)	p-value
Hs-TnT (before PCI)	19.3 [11.6-48.3]	19.2 [10.1-70.0]	19.3 [14.0-39.9]	0.966
Hs-TnT (next day of PCI)	57.5 [30.6-146.0]	143.5 [55.6-265.0]	41.6 [27.5-72.8]	0.009

Table 5 Baseline lesion demographics

	total (n=30)	IMR increased (n=12)	IMR decreased (n=18)	p-value
Location of target lesion				
Proximal (%)	11 (36.7)	3 (25.0)	8 (44.4)	0.246
Middle (%)	12 (40.0)	7 (58.3)	5 (27.8)	
Distal (%)	7 (23.3)	2 (16.7)	5 (27.8)	
ACC/AHA [a] type B2/C (%)	19 (63.3)	7 (58.3)	12 (66.7)	0.712
Lesion length discrete (%)	2 (6.7)	2 (16.7)	0	0.18
tubular (%)	10 (33.3)	3 (25.0)	7 (38.9)	
diffuse (%)	18 (60.0)	7 (58.3)	11 (61.1)	
Severe/Moderate Calcification (%)	14 (46.7)	6 (50.0)	8 (44.4)	1

[a] American College of Cardiology/American Heart Association

Table 6 QCA

		total (n=30)	IMR increased (n=12)	IMR decreased (n=18)	p-value
before_PCI					
	min LD [a], mm	0.92±0.23	0.92±0.24	0.92±0.23	0.972
	ref D [b], mm	2.43±0.42	2.34±0.40	2.49±0.44	0.354
	%stenosis	62.2±7.9	61.0±6.9	63.0±8.6	0.523
	lesion length, mm	20.6 [14.4-27.7]	24.1 [13.2-28.4]	19.3 [15.0-27.1]	0.688
after_PCI					
in-stent	min LD, mm	2.24±0.30	2.13±0.25	2.31±0.31	0.111
	ref D, mm	2.47±0.36	2.36±0.28	2.54±0.39	0.177
	%stenosis	8.7±5.5	9.5±5.8	8.2±5.3	0.528
	acute gain [c], mm	1.32±0.23	1.21±0.10	1.40±0.26	0.031
	stent length, mm	29.4 [22.1-36.6]	30.2 [22.5-34.3]	27.9 [22.1-36.6]	0.884
in-segment	min LD, mm	2.02±0.34	1.94±0.25	2.07±0.39	0.307
	ref D, mm	2.25 [1.97-2.43]	2.13 [1.93-2.34]	2.27 [2.15-2.51]	0.33
	%stenosis	10.7±4.94	9.7±4.75	11.4±5.10	0.373

[a] minimum lumen diameter, [b] reference diameter, [c] after_PCI min LD_stent − before_PCI min LD

Table 7 IVUS

	total (n=30)	IMR increased (n=12)	IMR decreased (n=18)	p-value
Plaque characteristics				
Soft plaque, n (%)	5 (16.7)	2 (16.7)	3 (16.7)	0.944
Fibrous, n (%)	9 (30.0)	4 (33.3)	5 (27.8)	
Calcium, n (%)	16 (53.3)	6 (50.0)	10 (55.6)	
Quantitative assessment				
Mean lumen diameter, mm	1.8±0.3	1.7±0.3	1.9±0.3	0.0754
Mean vessel diameter, mm	3.6±0.7	3.3±0.8	3.7±0.7	0.113
Lumen Area, mm2	2.6±0.8	2.3±0.7	2.8±0.8	0.096
Vessel Area, mm2	10.1±4.0	9.0±4.3	10.9±4.0	0.192
Plaque Area, mm2	7.8±4.0	6.7±3.9	8.6±4.0	0.214
Plaque volume, %	72.5±9.9	71.7±9.9	73.1±10.2	0.714

regarded as hypothesis-generating. The wide confidence interval observed for HD (OR 0.247, 95% CI 0.007-8.570, p=0.440) likely reflects the limited sample size (n=30) and the resulting variability in the dataset (**Table 8**).

DISCUSSION

This pilot study demonstrated that IMR increased after LAD stent implantation in 40.0% of patients despite overall improvement in FFR. Patients with an increase in IMR showed higher hs-TnT levels 16-24 h after PCI than those with a decrease in IMR. Because hs-TnT was measured after the PCI procedure, this biomarker should be interpreted as a post-procedural finding accompanying IMR increase rather than as a determinant of IMR elevation. Therefore, our findings suggest a possible association between

Table 8 Multivariate logistic regression

	Multivariate logistic regression		
	OR	95% CI	p value
Age	0.964	0.884-1.050	0.402
HD, n (%)	0.247	0.007-8.570	0.440
Hs-TnT (next day of PCI)	1.030	0.998-1.050	0.059

post-PCI microvascular resistance changes and minor myocardial injury, but they do not establish causality.

Correlation between microcirculatory dysfunction and hs-TnT level

Hs-TnT is a highly sensitive biomarker for myocardial cell injury and necrosis. The mechanisms underlying the elevation of hs-TnT levels following PCI include : embolization of peripheral vessels by fragments of atherosclerotic plaques, oxidative stress generated upon restoration of blood flow, direct mechanical injury to the myocardium due to catheter or balloon manipulation, and occlusion of side branches at the segment of the stent-covered coronary artery, resulting in myocardial injury in the affected region[8]. Previous studies have demonstrated that elevated hs-TnT level after PCI was associated with poor prognosis[9, 10], and microvascular dysfunction was similarly associated with adverse outcomes[11]. The higher hs-TnT levels observed in the IMR-IG group suggest that IMR increase after PCI was accompanied by minor myocardial injury. However, typical phenomena associated with PCI include, slow flow/no-reflow and side-branch occlusion. Therefore, precise mechanisms underlying myocardial injury remain unclear.

It is believed that dilatation of obstructive lesions increases coronary blood flow and reduces IMR owing to the effects of endothelial function in the microvascular beds. In addition, lipid-rich unstable plaques can lead to microembolization and contribute to microvascular dysfunction[12]. In this study, no significant correlation was found between the plaque characteristics (soft, fibrous, or calcified) of the target lesions and the IMR changes. This may be due to the fact that only stable coronary artery disease patients were enrolled in this study. Nevertheless, 40% of the patients experienced increases in the IMR in this study, although the FFR improved in most cases.

Regarding procedural and lesion-related factors, QCA showed that in-stent acute gain was smaller in the IMR-increase group than in the IMR-decrease group. Therefore, the present data do not support the interpretation that IMR increase was simply caused by excessive luminal gain or aggressive vessel expansion. Rather, the smaller acute gain may reflect smaller vessel size, diffuse disease, residual plaque burden, calcification, or limited luminal expansion, which could be associated with impaired recovery of microvascular conductance after PCI. In addition, mechanisms not fully captured by angiography or IVUS, such as distal microembolization, transient microvascular spasm, side-branch compromise, or local inflammatory responses, may have contributed to post-PCI IMR elevation. Because detailed procedural variables such as predilatation strategy, post-dilatation pressure, balloon-to-artery ratio, number of balloon inflations, and side-branch status were not fully analyzed, these potential mechanisms should be evaluated in future studies.

Although the present study cannot identify specific procedural strategies or patient-selection criteria, the findings suggest that post-PCI microvascular assessment may be useful for detecting subtle procedure-related physiological changes even after angiographically

and physiologically successful epicardial revascularization. Future studies should evaluate whether procedural factors such as lesion preparation, balloon inflation strategy, post-dilatation pressure, balloon-to-artery ratio, side-branch preservation, and prevention of distal embolization influence post-PCI IMR dynamics and myocardial injury.

Comparison with previous studies and implications

Recent studies have reported that high absolute post-PCI IMR values (e.g., IMR >38) are predictive of type 4a myocardial infarction and are associated with higher post-procedural hs-TnT levels[13]. These studies typically focus on the absolute value of IMR, either at baseline or after intervention, to evaluate microvascular dysfunction. In contrast, our study adopted a different approach by classifying patients based on the direction of IMR change (increase vs. decrease) from baseline to post-PCI. This binary classification may provide a practical way to detect procedure-related microvascular impairment, particularly in real-world PCI settings.

Furthermore, our analysis was limited to LAD lesions, enabling a focused assessment of the physiological impact of PCI in a relatively homogenous coronary territory. This design differs from broader studies including multiple vessel types and may reduce variability due to anatomical differences in perfusion territory and myocardial mass. The LAD supplies a larger myocardial area than other coronary arteries, and microvascular damage in this region may therefore have greater clinical implications.

In our exploratory multivariable analysis, the association between post-PCI hs-TnT levels and IMR increase did not reach statistical significance after adjustment for age and HD, likely due to the limited sample size. However, the observed trend may still suggest a physiological link that warrants further investigation. Although this study is underpowered to draw definitive conclusions, it serves as an important hypothesis-generating analysis that emphasizes the potential value of dynamic IMR changes during PCI as a marker of subtle myocardial injury.

Limitations of the Study

This study has several limitations. First, this was a single-center pilot study with a small sample size of 30 patients. The sample size was determined pragmatically rather than by formal power calculation ; therefore, the study was underpowered for definitive multivariable analysis and subgroup analyses. Second, multiple clinical, angiographic, QCA, and IVUS variables were compared, and no adjustment for multiple comparisons was performed. Therefore, analyses other than the prespecified primary endpoint should be interpreted as exploratory. Third, hs-TnT was measured 16-24 h after PCI and should be interpreted as a post-procedural biomarker associated with IMR changes, not as a determinant of IMR increase. Fourth, patients on hemodialysis were included, and hs-TnT levels may be chronically elevated or biologically variable in this population. Fifth, detailed procedural factors such as predilatation, post-dilatation pressure, balloon-to-artery ratio, number of balloon inflations, and side-branch compromise were not fully evaluated. Finally, this study was limited to LAD lesions to reduce anatomical heterogeneity ; therefore, the findings may not be generalizable to PCI in other coronary territories. To the best of our knowledge, no clinical trials have clearly documented the effect of stent placement on microvascular resistance or its contributing factors.

CONCLUSION

In this prospective pilot study of LAD PCI, IMR increased after stent implantation in 40.0% of patients despite overall improvement in FFR. Patients with IMR increase had higher hs-TnT levels 16-24 h after PCI, suggesting a possible association between post-PCI microvascular resistance changes and minor myocardial injury.

Because of the small sample size, exploratory design, and limited multivariable power, these findings should be interpreted cautiously and validated in larger multicenter studies.

DISCLOSURES : This study was conducted by the internal research budget. However, KK received a scholarship fund from Abbott Medical, and an honorarium for lectures from Abbott Medical, Boston Scientific, Medtronic, and Shockwave Medical. The other authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1) Burgess SN, Mamas MA. The invasive investigation of INOCA in the coronary catheterization lab. Am Heart J Plus 2024 ; doi : 38 : 100365.
2) Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med 2007 ; 356 : 830–40.
3) Kimura K, Kimura T, Ishihara M, et al. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. Circ J 2019 ; 83 : 1085–196.
4) Kawase Y, Matsuo H, Kuramitsu S, et al. Clinical use of physiological lesion assessment using pressure guidewires : An expert consensus document of the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics–update. Cardiovasc Interv Ther 2022 ; 37 : 425–39.
5) Suzuki N, Asano T, Nakazawa G, et al. Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. Cardiovas Interv Ther 2020 ; 35 : 105–16.
6) Saito Y, Kobayashi Y, Fujii K, et al. CVIT 2023 clinical expert consensus document on intravascular ultrasound. Cardiovasc Interv Ther 2024 ; 39 : 1–14.
7) Kanda Y .Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013 ; 48 : 452–8.
8) Hammarsten O, Mair J, Möckel M, et al. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. Biomarkers 2018 ; 23 : 725–34.
9) Feldman DN, Kim L, Rene AG, et al. Prognostic value of cardiac troponin–I or troponin–T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention : A meta–analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2011 ; 77 : 1020–30.
10) Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJG, et al. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention : A meta–analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2008 ; 71 : 318–24.
11) Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, et al. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events : A systematic review and meta–analysis of aggregate data. J Am Heart Assoc–2020 ; doi : 9 : e014954.
12) Xie J, He Y, Ji H, et al. Impact of plaque characteristics on percutaneous coronary intervention–related microvascular dysfunction : Insights from angiographic microvascular resistance and intravascular ultrasound. Quant Imaging Med Surg 2023 ; 13 : 6037–47.
13) Mangiacapra F, Bressi E, Gioia GD, et al. Coronary microcirculation and peri–procedual myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2020 ; 306 : 42–46.

（論文受付日：2025 年 12 月 3 日
論文受理日：2026 年 7 月 21 日）

■ Incidence of Microcirculatory Dysfunction Following Stent Placement for the Left Anterior Descending Coronary Artery

Author contributions

Misako Kameyama：Study design, Data collection, Data analysis, Drafting of the manuscript

Hirosada Yamamoto：Data collection, Data analysis, Manuscript review

Yasuyuki Tsuchida：Data collection

Yosei Iseki：Data collection

Shintaro Takamura：Data collection

Hideyuki Kawashima：Data collection

Yusuke Watanabe：Data collection

Naoyuki Yokoyama：Manuscript review

Ken Kozuma：Manuscript review, Final approval of the manuscript

Principal Supervisor：

Ken Kozuma, MD, PhD

Professor, Department of Cardiology, Teikyo University Hospital

左前下行枝ステント留置後における微小循環障害の発生率

亀山 美佐子[1)] 山本 裕貞[1)] 土田 泰之[1)] 井関 洋成[1)]
高村 慎太郎[1)] 川嶋 秀幸[1,2)] 渡邊 雄介[1)] 横山 直之[1)]
上妻 謙[1)]

1)帝京大学医学部附属病院 循環器内科
2)行田総合病院 循環器内科

背景：経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の微小循環障害は，いまだ注目されていない。本前向き単施設研究では，左前下行枝（LAD）に対するステント留置後に，微小循環抵抗指数（IMR）を用いてその発生率および関連因子を評価することを目的とした。

方法：2022年11月から2024年3月に，安定冠動脈疾患を有する30例の成人に対し，最新の薬剤溶出性ステントを用いたLAD選択的PCIを施行した。IMR，冠血流予備能（CFR），および冠血流予備量比（FFR）は，プレッシャーワイヤーを用いてPCI前後に測定した。高感度トロポニンT（hsTnT）はPCI前および16–24時間後に測定した。患者はPCI後にIMRが増加した群と減少した群に分類した。

結果：平均年齢は73±11歳，76.6％が男性であった。全体としてCFRは2.3±1.2から3.1±1.4へ，FFRは0.73±0.08から0.86±0.05へ改善した。IMRは24±13から21±14へわずかに低下したものの，40％の患者でIMRの増加がみられた。両群間でベースラインの特性，病変重症度，ステントサイズ，プラーク形態に有意差はなかった。しかし，hsTnT値はIMR増加群で有意に高かった（143.5 [55.6–265.0] vs. 41.6 [27.5–72.8] ng/L, p=0.009）。

結論：LAD PCI後に40.0%でIMR上昇を認めた。IMR上昇群ではPCI 16–24時間後のhs-TnT値が高値であり，PCI後の微小循環抵抗変化と軽微な心筋障害との関連が示唆された。今後，大規模多施設研究による検証が必要である。

キーワード：冠微小循環障害（CMD），経皮的冠動脈インターベンション（PCI），
薬剤溶出性ステント（DES），微小循環抵抗指数（IMR），高感度トロポニンT

帝京医学雑誌 49(3)：95～109（2026）

■原　著■

Hypothiocyanous Acid Induces Interleukin-6 Gene Expression through the Protein Kinase C-MEK-ERK Signaling Pathway in Human Airway Epithelial Cells

Hai Dinh DO[1, 2)], Shoichi SUZUKI[1, 2, 3)], Huong Thi NGO[1, 2)], Fuyu ITO[1, 2, 3)], Shoji KAWACHI[2)], Yusuke YOSHINO[2, 4)]

1) Department of Health Protection, Graduate School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan
2) Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University, Tokyo, Japan
3) General Medical Education and Research Center, Teikyo University, Tokyo, Japan
4) Department of Microbiology and Immunology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Background：The role of hypothiocyanous acid (HOSCN), generated by the enzymatic activities of myeloperoxidase (MPO) and lactoperoxidase (LPO), in airway inflammation remains poorly understood. Our prior research has demonstrated that HOSCN induces interleukin-6 (IL-6) expression in airway epithelial cell lines (NCI-H292 cells). However, the underlying mechanisms remain elusive. The aim of this study was to elucidate the signaling molecules and pathways essential for the induction of IL-6 gene expression, thereby providing more robust evidence that HOSCN may contribute to airway inflammation.

Materials and Methods：Glucose oxidase was added to the LPO- and thiocyanate-containing cell culture medium to serve as a source of hydrogen peroxide for HOSCN production. Under these experimental conditions, we achieved cell stimulation and analyzed key signaling molecules involved in the induction of IL-6 gene expression using western blotting, quantitative polymerase chain reaction, and enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and Discussion：We identified p38 and extracellular signal-regulated kinase (ERK) as critical signaling molecules in HOSCN-induced IL-6 gene expression in NCI-H292 cells. Moreover, the findings indicate that the protein kinase C-mitogen-activated protein kinase/ERK-ERK (PKC-MEK-ERK) pathway is essential for this induction, strongly implying that it activates transcription factors such as p65 and c-Fos. HOSCN may activate PKC by modifying thiol groups.

Conclusions：HOSCN, the primary enzymatic reaction product of MPO and LPO, induced IL-6 gene expression in airway epithelial cell lines through the PKC-MEK-ERK signaling pathway. The present results may elucidate the mechanisms underlying the pathogenesis of inflammatory diseases closely associated with MPO and LPO. Furthermore, our findings may contribute to the development of therapeutic interventions for such conditions.

Key words：airway epithelial cells, hypothiocyanous acid, interleukin-6, mitogen-activated protein kinase, protein kinase C, myeloperoxidase, lactoperoxidase

INTRODUCTION

Hypothiocyanous acid (HOSCN) is generated when myeloperoxidase (MPO) or lactoperoxidase (LPO) oxidizes thiocyanate (SCN^-) in the presence of hydrogen peroxide (H_2O_2), resulting in bactericidal activity[1, 2]. In the airway, SCN^- is transported from the basolateral side of epithelial cells to the apical airway surface liquid[3], where H_2O_2 is supplied by dual oxidases expressed in airway epithelial cells[4]. Under inflammatory conditions, activated neutrophils produce H_2O_2 through NADPH oxidase 2 (NOX2)[5]; consequently, the provide an additional source of H_2O_2. MPO is synthesized by neutrophils, whereas LPO is produced by submucosal glands and goblet cells in the airway mucosa[6, 7]. Therefore, the airway surface provides a local environment in which MPO and LPO can use H_2O_2 to oxidize SCN^-, leading to the formation of HOSCN. MPO and LPO are implicated in various inflammatory airway diseases, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and cystic fibrosis. Abnormalities in the airway epithelium and persistent inflammation contribute to the pathophysiology of these conditions[6–8].

However, the specific role of HOSCN in these diseases is unknown. Compared with hypochlorous acid (HOCl) and hypobromous acid (HOBr), HOSCN has distinct biochemical properties. HOCl and HOBr are strong halogenating oxidants that react with a broad range of biological molecules, including proteins, lipids, amines, and nucleotides, and are associated with oxidative tissue damage[9, 10]. In contrast, HOSCN is a milder and more selective oxidant that preferentially targets thiol-containing residues[9, 10]. This characteristic suggests that HOSCN modulates redox-sensitive signaling proteins.

Nevertheless, the intracellular signaling molecules interacting with HOSCN have not been identified. Currently, the only suggested candidates are protein tyrosine phosphatases (PTPs) and protein kinase A (PKA), which have been implicated in HOSCN-induced signaling in macrophages and airway epithelial cells, respectively[11, 12].

The inducible inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) is rapidly synthesized in response to infection or tissue injury and functions as an early alarm signal to coordinate host defense mechanisms. It facilitates acute-phase responses, supports hematopoiesis, and modulates both innate and adaptive immune responses[13, 14]. Additionally, IL-6 influences the differentiation and activity of various immune cell populations, thereby affecting the magnitude and duration of inflammatory responses[13, 14]. Under normal physiological conditions, IL-6 production is stringently regulated and decreases following the removal of the initiating stressor. However, persistent or dysregulated IL-6 synthesis has been implicated in chronic inflammatory pathologies[13, 14].

Our previous studies demonstrated that HOSCN directly initiates inflammatory responses in airway epithelial cells[12] by inducing IL-6 gene expression[15]. However, the precise mechanism by which HOSCN induces IL-6 expression remains unknown. In this study, we used an *in vitro* HOSCN production system to investigate the mechanism by which HOSCN induces IL-6 expression in NCI-H292 airway epithelial cells.

METHODS

Reagents and antibodies

Sotrastaurin (AEB071; protein kinase C [PKC] inhibitor), PD184352 (CI-1040; mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 [MEK1/2] inhibitor), ravoxertinib (GDC-0994; extracellular signal-regulated kinase 1/2 [ERK1/2] inhibitor), adezmapimod (SB203580; p38 mitogen-activated protein kinase [MAPK] inhibitor), and PTP Inhibitor I were purchased from Selleck Chemicals (Houston, TX, USA). Primary antibodies against c-Fos, phosphorylated- and total MEK1/2, phosphorylated- and total ERK1/2,

phosphorylated- and total p38, phosphorylated-serine PKC substrate, p65, β-actin, and TATA-binding protein (TBP) were obtained from Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA). Horseradish peroxidase-linked (HRP-linked) $F(ab)_2$ fragments were purchased from GE Healthcare (Chicago, IL, USA). Glucose oxidase (GOX) was purchased from Wako (Tokyo, Japan), and LPO was purchased from Worthington Biochemical Corporation (Lakewood, NJ, USA).

Cell culture

NCI-H292 human lung mucoepidermoid carcinoma cells were cultured in RPMI-1640 medium (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (HyClone, Logan, UT, USA) and 0.05 mg/mL gentamicin sulfate (Wako) at 37℃ in a 5% CO_2 incubator.

***In vitro* production and measurements of HOSCN and H_2O_2**

HOSCN and H_2O_2 were generated in phenol red-free RPMI-1640 medium containing 5% FBS, 50 mM HEPES (pH 6.9, Wako), 2 mM sodium thiocyanate (NaSCN ; Wako), and the indicated concentrations of GOX in the presence or absence of 10 μg/mL LPO. HOSCN was measured by reacting with 5-thio-2-nitrobenzoic acid and estimating the decrease in absorbance at 412 nm wavelength, as described previously[16]. H_2O_2 levels were measured at the indicated time points using the BIOXYTECH H_2O_2-560™ assay kit (Percipio Biosciences, Burlingame, CA, USA).

Treatment with inhibitors and exposure to HOSCN

NCI-H292 cells (1.8×10^6 cells/well in six-well plates or 2.8×10^5 cells/well in 24-well plates) were pretreated for 30 min with sotrastaurin (10 μM), PD184352 (5 μM), ravoxertinib (10 μM), or adezmapimod (10 μM). Dimethyl sulfoxide (DMSO ; final concentration : 0.05%) was used as a vehicle control. Stimulation was performed in phenol red-free RPMI-1640 medium containing 5% FBS, 50 mM HEPES (pH 6.9), and 2 mM NaSCN. Cells were exposed to HOSCN or H_2O_2 by adding GOX (24 mU/mL) and LPO (10 μg/mL) or GOX (24 mU/mL) only to the culture medium, as described previously[12]. Cells were harvested after 5 h for immunoblotting and after 7 h for quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

qRT-PCR

Total RNA was isolated using RNAiso Plus (Takara Bio, Shiga, Japan), and cDNA was synthesized using the ReverTra Ace® qPCR RT Master Mix with gDNA Remover (Toyobo, Osaka, Japan). Subsequently, qRT-PCR was performed using the Power SYBR® Green PCR Master Mix on a StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA). Primer sequences were as follows : β-actin forward, 5′-CCAACCGCGAGAAGATGA-3′ ; β-actin reverse, 5′-CCAGAGGCGTACAGGGATAG-3′ ; IL-6 forward, 5′ -TCCTGGTGTTGCCTGCTG-3′ ; IL-6 reverse, 5′-TGCCTCTTTGCTGCTTTCAC-3′ (Hokkaido System Science, Sapporo, Japan). Each sample was analyzed in triplicate. The qPCR cycling conditions were as follows : 95℃ for 20 s, followed by 40 cycles of 95℃ for 3 s and 60℃ for 30 s, followed by 95℃ for 15 s and 60℃ for 60 s. Non-reverse transcriptase controls were included to exclude genomic DNA contamination, and melt curve analysis was performed to confirm the amplification specificity. Relative expression was calculated by the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method using β-actin as internal control.

ELISA

IL-6 concentrations in the culture supernatants were measured using an LBIS Human IL-6 ELISA Kit (Wako). The absorbance was measured at 450 nm wavelength with a correction at 650 nm wavelength, and the concentrations were calculated from the standard curves.

Immunoblot analysis

Whole-cell lysates were prepared using radioimmunoprecipitation assay (RIPA) buffer containing protease and phosphatase inhibitors.

Cytosolic and nuclear extracts were prepared as described previously[17]. Equal amounts of protein were separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, transferred onto polyvinylidene difluoride membranes (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), and incubated with primary and HRP-linked secondary antibodies. Signals were visualized by enhanced chemiluminescence and quantified using the ImageQuant™ AI 680 software. β-Actin was used as a loading control for whole-cell lysates, and TBP was used for nuclear extracts.

Statistical analysis

Data are presented as the mean ± standard deviation from a minimum of three independent experiments. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance followed by Tukey's multiple comparison test. P-values <0.05 denote statistically significant differences (GraphPad Prism 10.1.0 software, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

RESULTS

We sought to examine the impact of HOSCN on cells ; therefore, GOX, LPO, and SCN^- were introduced into the culture medium to facilitate continuous exposure to HOSCN. Initially, the production rates of H_2O_2 and HOSCN were quantitatively assessed over time under cell-free conditions (**Figure 1**). In the absence of LPO, the production of H_2O_2 was dependent on the concentration of GOX (**Figure 1A**). When LPO was maintained at a constant concentration of 10 μg/mL, the production of HOSCN depended on the amount of H_2O_2 generated by GOX (**Figure 1B**). As previously reported, HOSCN is unstable in aqueous environments, with its concentration peaking within 3–5 h[12]. Following a 7-h reaction with LPO, even at a GOX concentration of 24 mU/mL, H_2O_2 was not detected, given that the detection limit of the measurement method was 1 μM. These findings suggest that all H_2O_2 is consumed by LPO, resulting in exposure of cells solely to HOSCN under these conditions.

Previous studies have shown that exposure of NCI-H292 cells to HOSCN results in the activation of p38, whereas c-Jun remains inactive[12]. In this study, we examined whether ERK1/2 (another MAPK) is activated by exposure to HOSCN and compared this with exposure to H_2O_2, an agent reported to activate MAPKs in other cell types[18]. As shown in **Figure 2A** (**lanes 1-4**), western blot analysis using phospho-specific antibodies revealed that the levels of phosphorylated ERK

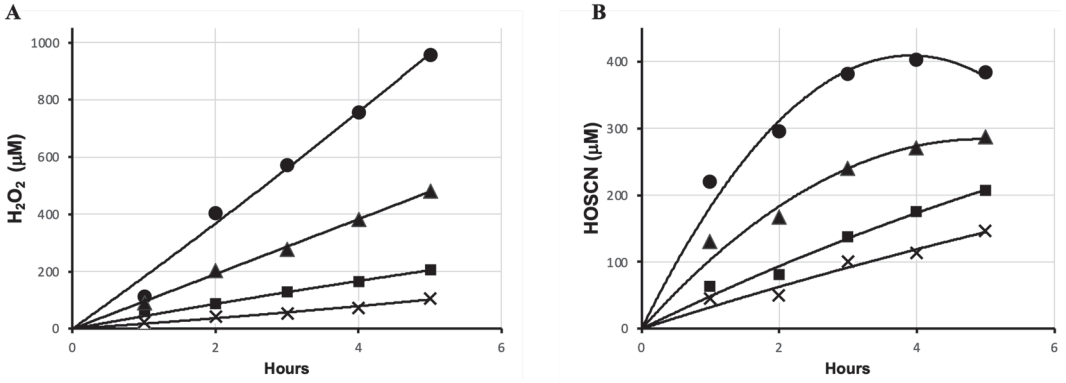


Figure 1 *In vitro* H_2O_2 and HOSCN generation

The production of H_2O_2 (A) and HOSCN (B) in the culture medium was quantified over time. Enzyme reactions were conducted in RPMI-1640 medium supplemented with 2 mM NaSCN and various concentrations of GOX : 2 mU/mL (cross), 4 mU/mL (square), 12 mU/mL (triangle), and 24 mU/mL (black circle). These reactions were conducted either without (A) or with (B) the addition of 10 μg/mL LPO for the specified durations. Each experiment was performed at least thrice. GOX, glucose oxidase ; H_2O_2, hydrogen peroxide ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; LPO, lactoperoxidase ; NaSCN, sodium thiocyanate.

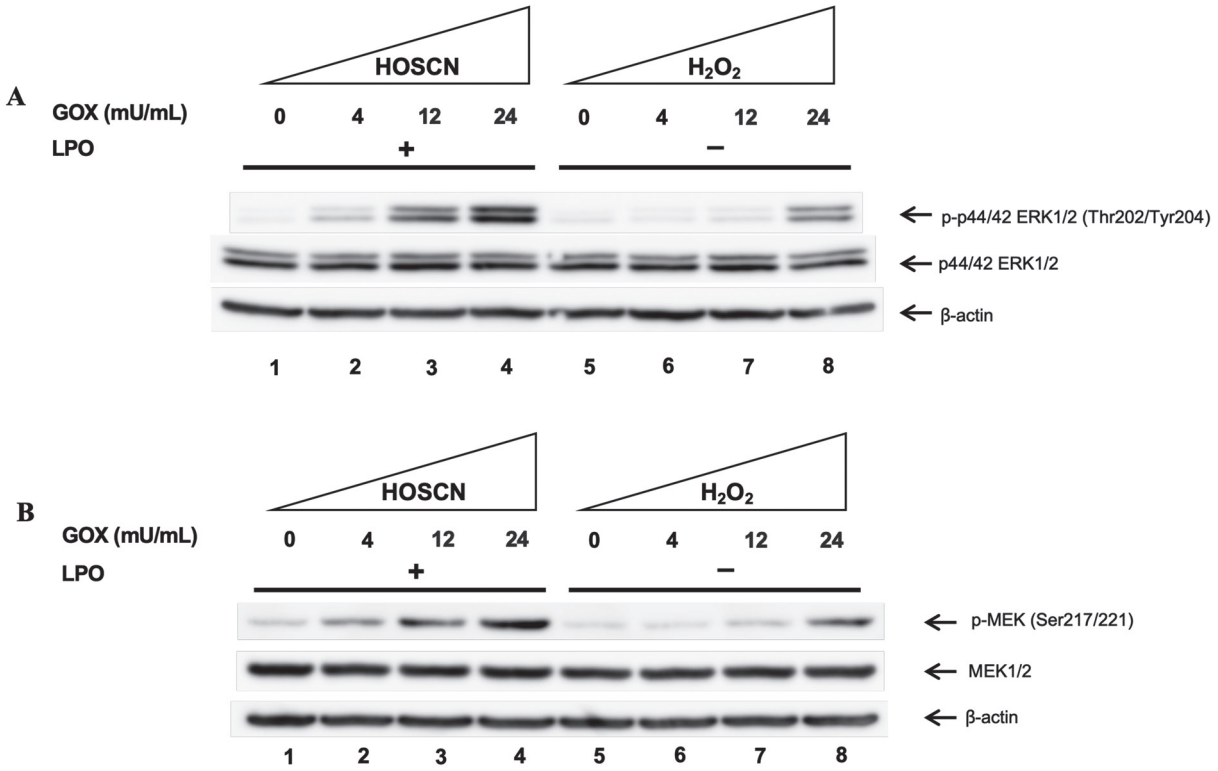


Figure 2 HOSCN increases MEK1/2 and ERK1/2 phosphorylation in NCI-H292 cells

NCI-H292 cells were incubated for 5 h with increasing concentrations of GOX in the presence or absence of LPO (10 μg/mL) and analyzed by immunoblotting. Whole-cell lysates were immunoblotted for (A) phosphorylated-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) and total ERK1/2, and (B) phosphorylated-MEK1/2 (Ser217/221) and total MEK1/2. *β*-Actin was used as loading control. Lane numbers are shown below each blot. Lanes 1–4 and 5–8 represent cells stimulated in the presence and absence of LPO, respectively. In the presence of LPO, increasing GOX concentrations enhanced ERK1/2 and MEK1/2 phosphorylation. In contrast, weak phosphorylation was observed in the absence of LPO. Representative blots are shown. Similar results were obtained from at least two independent experiments. ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2 ; GOX, glucose oxidase ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; LPO, lactoperoxidase ; MEK1/2, mitogen-activated protein kinase kinase 1/2.

(a marker of kinase activation) increased with increasing concentrations of HOSCN. No changes were observed in the total ERK or *β*-actin levels. In addition, ERK phosphorylation was observed in a concentration-dependent manner following the exposure of cells to H_2O_2 (**Figure 2A, lanes 5–8**). However, the phosphorylation level was <50% of that observed after exposure to HOSCN. Similar phosphorylation patterns were noted for MEK1/2, the kinase responsible for ERK phosphorylation (**Figure 2B, lanes 1–8**). These results suggest that HOSCN activates the MEK-ERK signaling pathway more effectively than H_2O_2.

Next, we investigated whether MEK1/2, ERK1/2, and p38, which are activated following exposure to HOSCN, contribute to HOSCN-induced IL-6 mRNA expression using specific inhibitors. After 7 h of exposure to HOSCN without inhibitors, IL-6 mRNA levels exhibited an approximately 100-fold increase. When the induction level was set to 100%, the relative IL-6 mRNA levels in the presence of MEK1/2, ERK1/2, and p38 inhibitors were 61%, 20%, and 28%, respectively (**Figure 3**). These findings suggest that MEK1/2, ERK1/2, and p38 are crucial for the induction of IL-6 mRNA expression following exposure to HOSCN.

PKC is a signaling molecule upstream of MEK1/2[19]. Thus, we measured the levels of phosphorylated-PKC substrates to investigate whether PKC activation is triggered by exposure to HOSCN. Western blot analysis using an

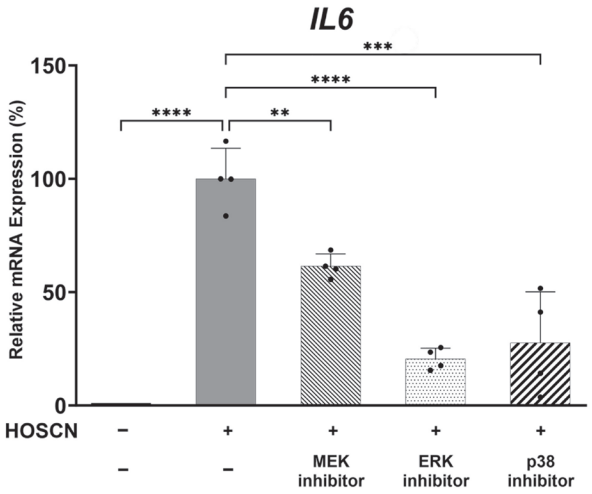


Figure 3 Inhibition of MEK, ERK, and p38 attenuates HOSCN-induced IL-6 mRNA expression in NCI-H292 cells

NCI-H292 cells were pretreated for 30 min with the indicated inhibitor or vehicle (DMSO ; final concentration, 0.05%) and exposed to HOSCN (10 μg/mL LPO, 24 mU/mL GOX) for 7 h. IL-6 mRNA levels were measured by qRT-PCR, normalized to the levels of β-actin, and expressed relative to the HOSCN-stimulated condition, which was set at 100%. HOSCN increased IL-6 mRNA expression compared with that recorded in the unstimulated condition, and this response was attenuated by the inhibition of MEK, ERK, or p38. The inhibitors used were PD184352 (MEK inhibitor, 5 μM), ravoxertinib (ERK inhibitor, 10 μM), and adezmapimod (p38 inhibitor, 10 μM). Each data point represents the average value obtained from the technical triplicates of a single independent experiment. Data are presented as the mean ± SD from at least three independent experiments. Statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey's multiple comparison test. **P<0.01, ***P<0.001, and ****P<0.0001. DMSO, dimethyl sulfoxide ; ERK, extracellular signal-regulated kinase ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; IL-6, interleukin-6 ; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase ; SD, standard deviation.

antibody specific to phosphorylated-serine residues on PKC substrates demonstrated an increase in phosphorylated-PKC substrates following a 5-h exposure to HOSCN. Conversely, the addition of a PKC inhibitor (sotrastaurin) markedly attenuated this increase in phosphorylation. These findings indicate that exposure to HOSCN leads to activation of PKC (**Figure 4A and B**).

Subsequently, we examined the significance of PKC activation in HOSCN-induced IL-6 mRNA expression. In the presence of a PKC inhibitor, the expression of IL-6 mRNA induced by HOSCN was reduced to approximately 38% of the uninhibited levels, indicating that PKC plays a role in HOSCN-induced IL-6 mRNA expression (**Figure 4C**). Additionally, we confirmed that PKC functions upstream of the MEK-ERK signaling pathway in cells using a PKC inhibitor. The PKC inhibitor significantly diminished HOSCN-induced phosphorylation of ERK1/2 and MEK1/2 (**Figure 5A and B**). These results suggest that PKC operates upstream of the MEK-ERK signaling pathway and that HOSCN triggers IL-6 mRNA expression through this pathway. Conversely, the PKC inhibitor did not influence the phosphorylation of p38 (**Figure 5C**). This finding implies the potential existence of an alternative target molecule for HOSCN upstream of p38.

The transcription factors c-Fos and nuclear factor-κB (NF-κB) are crucial for IL-6 transcription[20]. These transcription factors accumulate in the nucleus following their activation. To investigate whether exposure to HOSCN triggers the activation of these transcription factors *via* the PKC-MEK-ERK signaling pathway, we assessed the levels of these transcription factors in the nucleus (**Figure 6**). After 5 h of exposure to HOSCN, the levels of c-Fos and the p65 subunit of NF-κB increased in the nuclei of cells. These increases were inhibited by PKC and ERK inhibitors, suggesting that exposure to HOSCN activates the PKC-MEK-ERK signaling pathway, leading to c-Fos and NF-κB activation in cells.

We also examined whether inhibitors of ERK1/2, MEK1/2, and PKC suppressed HOSCN-induced IL-6 protein expression (**Figure 7**). In the absence of inhibitors, exposure to HOSCN for 7 h resulted in a significant increase in the concentration of IL-6 in the culture supernatant (3.4-fold change). This increase was notably diminished by pretreatment with the respective inhibitors. These findings

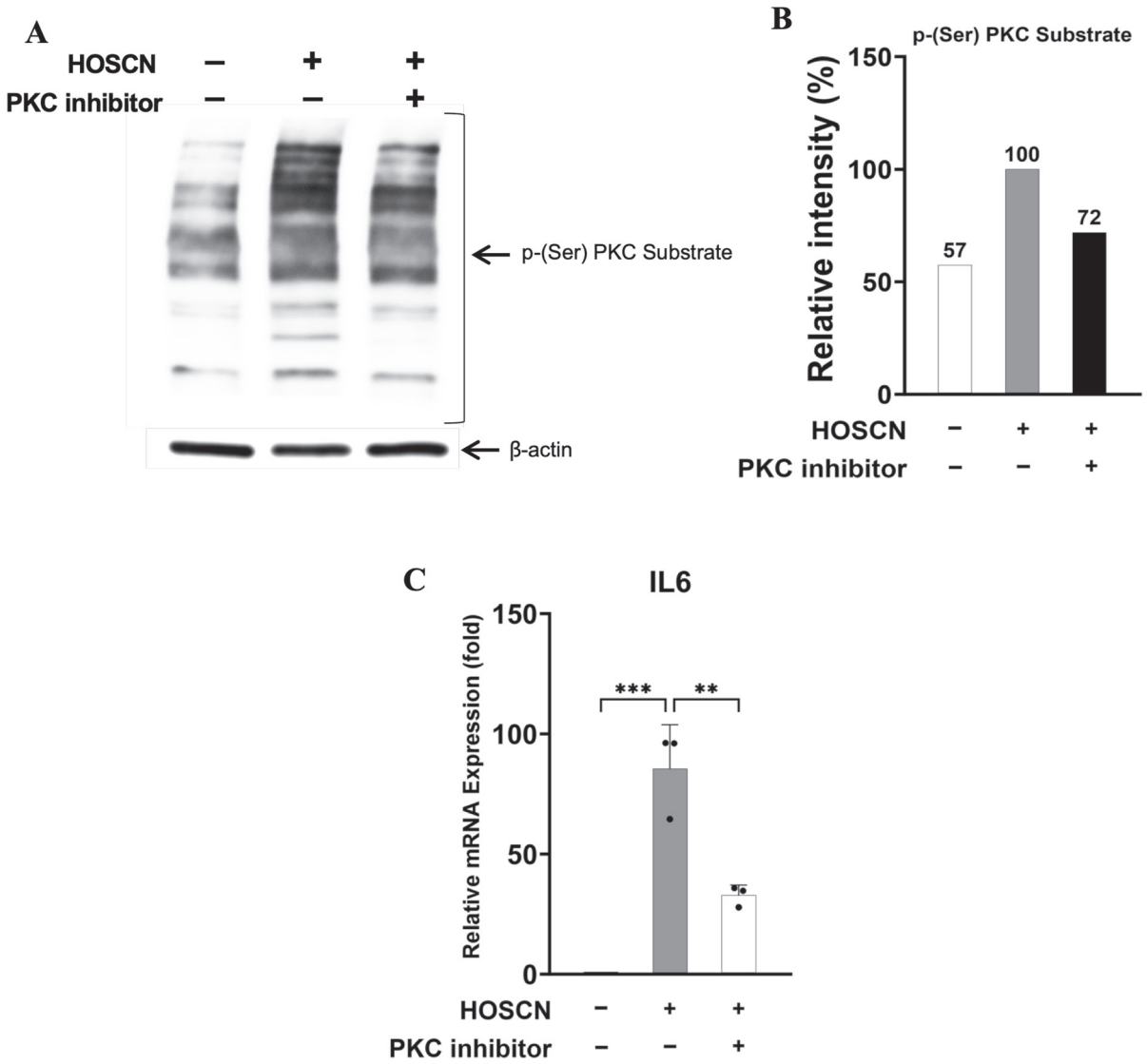


Figure 4 PKC inhibition attenuates HOSCN-induced PKC substrate phosphorylation and IL-6 mRNA expression in NCI-H292 cells

NCI-H292 cells were pretreated for 30 min with sotrastaurin (PKC inhibitor, 10 μM) or vehicle (DMSO ; final concentration, 0.05%) and exposed to HOSCN (10 μg/mL LPO, 24 mU/mL GOX). (A) After 5 h, whole-cell lysates were analyzed by immunoblotting with a phospho-(Ser) PKC substrate antibody, with β-actin used as loading control. (B) Densitometric values are expressed relative to the unstimulated condition, which was set at 100%. (C) After 7 h, IL-6 mRNA levels were measured using qRT-PCR, normalized to the levels of β-actin, and expressed relative to the unstimulated condition. HOSCN increased PKC substrate phosphorylation and IL-6 mRNA expression, both of which were attenuated by PKC inhibition. Representative blots are shown. Similar results were obtained from at least two independent experiments for each group. The qPCR data are presented as the mean ± SD from at least three independent experiments. Each data point represents the average value obtained from technical triplicates of a single independent experiment. Statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey's multiple comparison test. $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$. DMSO, dimethyl sulfoxide ; GOX, glucose oxidase ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; IL-6, interleukin-6 ; PKC, protein kinase C ; qRT-PCR, quantitative real-time polymerase chain reaction ; SD, standard deviation.

indicate that inhibition of the PKC-MEK1/2-ERK1/2 signaling pathway may attenuate HOSCN-induced inflammatory responses.

DISCUSSION

It has been suggested that MPO and LPO play roles in airway inflammation[8] ; however, the

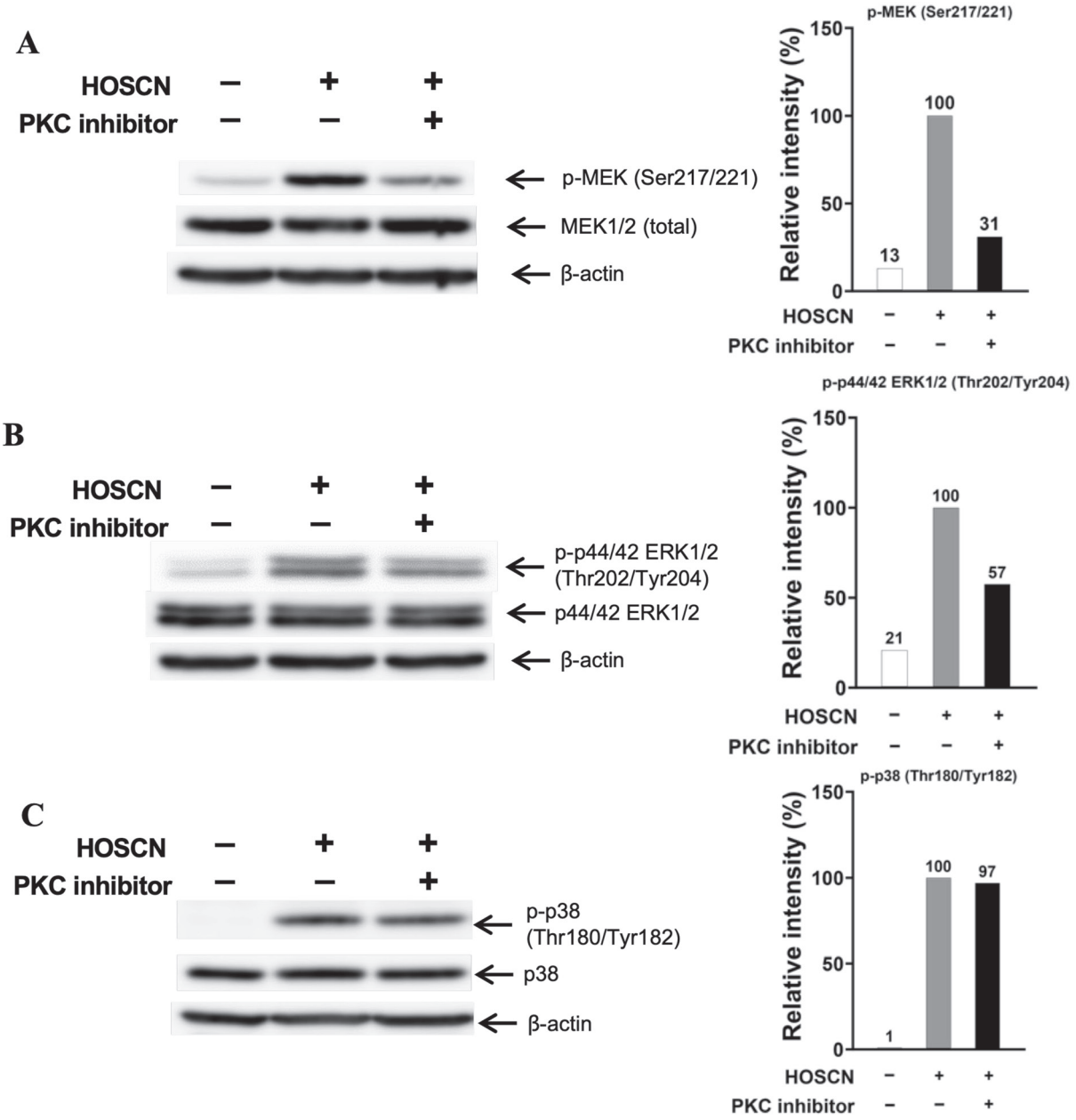


Figure 5 PKC inhibition attenuates HOSCN-induced MEK1/2 and ERK1/2 phosphorylation but not p38 phosphorylation in NCI-H292 cells

NCI-H292 cells were pretreated for 30 min with sotrastaurin (PKC inhibitor, 10 μM) or vehicle (DMSO ; final concentration, 0.05%) and exposed to HOSCN (10 μg/mL LPO, 24 mU/mL GOX) for 5 h. Whole-cell lysates were immunoblotted for (A) phosphorylated-MEK1/2 (Ser217/221) and total MEK1/2, (B) phosphorylated-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) and total ERK1/2, and (C) phosphorylated-p38 (Thr180/Tyr182) and total p38 proteins. β-Actin was used as loading control. HOSCN increased the phosphorylation of MEK1/2, ERK1/2, and p38 MAPK. Sotrastaurin attenuated HOSCN-induced phosphorylation of MEK1/2 and ERK1/2, whereas p38 phosphorylation remained unaffected under the present conditions. Densitometric values were normalized to the corresponding total protein and expressed relative to the HOSCN-stimulated condition, which was set at 100%. Representative blots are shown. Similar results were obtained from at least two independent experiments. DMSO, dimethyl sulfoxide ; ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2 ; GOX, glucose oxidase ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; MAPK, mitogen-activated protein kinase ; MEK1/2, mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 ; PKC, protein kinase C.

precise mechanisms by which the products of these peroxidases initiate inflammatory responses are unclear. Numerous studies on MPO have evaluated the effects of HOCl. However, studies on HOSCN are limited. This scarcity is partly attributable to the short half-life of HOSCN

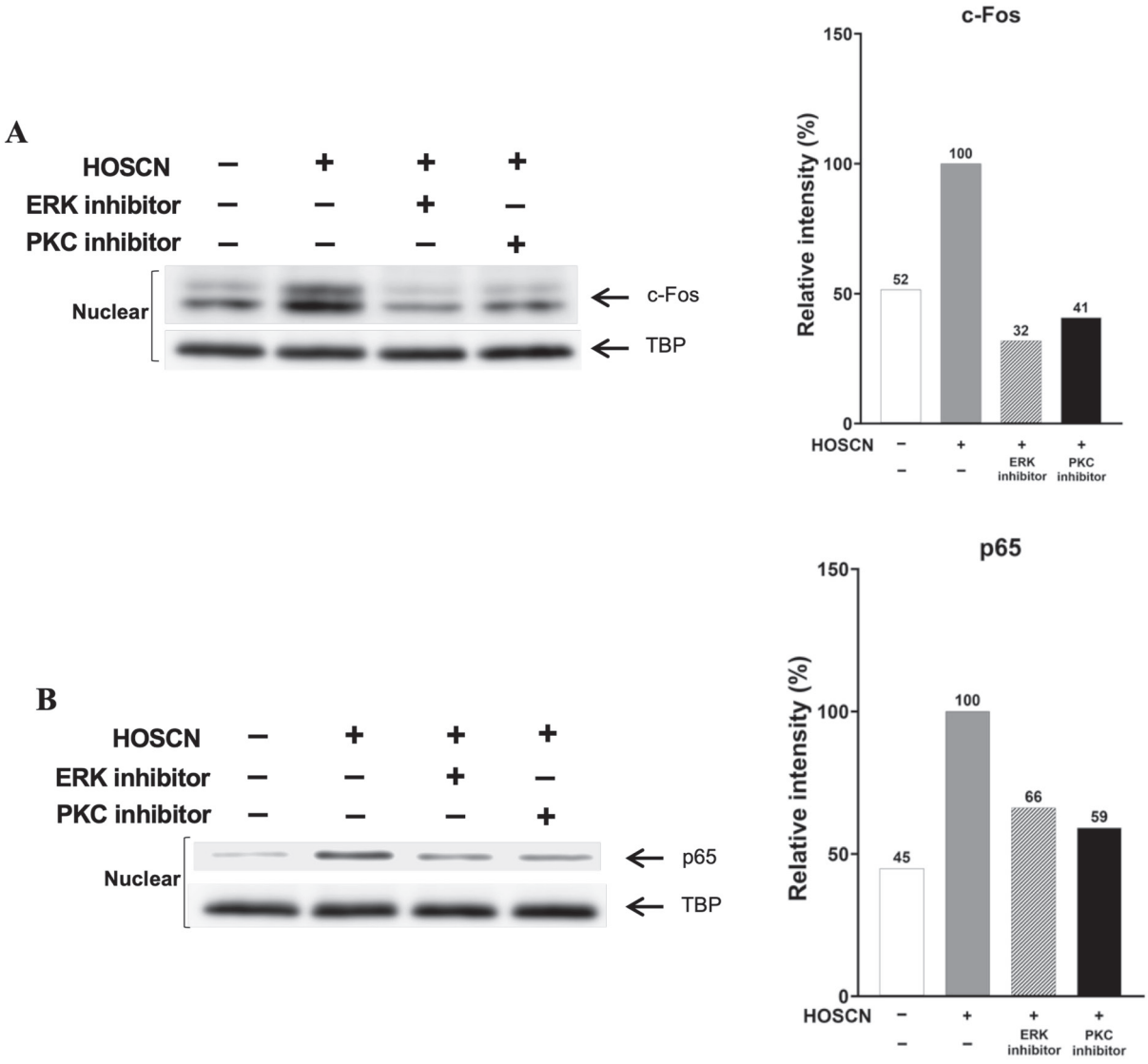


Figure 6 PKC and ERK inhibition attenuate HOSCN-induced nuclear c-Fos and p65 accumulation in NCI-H292 cells
NCI-H292 cells were pretreated for 30 min with sotrastaurin (PKC inhibitor, 10 μM), ravoxertinib (ERK inhibitor, 10 μM), or vehicle (DMSO; final concentration, 0.05%) and exposed to HOSCN (10 μg/mL LPO, 24 mU/mL GOX) for 5 h. Nuclear extracts were immunoblotted for (A) c-Fos and (B) p65, with TBP used as the nuclear loading control. HOSCN increased the nuclear accumulation of c-Fos and p65. Both responses were attenuated by PKC and ERK inhibition. Densitometric values were normalized to those of TBP and expressed relative to HOSCN-stimulated conditions, which were set to 100%. Representative blots are shown. Similar results were obtained from at least two independent experiments. DMSO, dimethyl sulfoxide ; ERK, extracellular signal-regulated kinase ; GOX, glucose oxidase ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; PKC, protein kinase C ; TBP, TATA-binding protein.

in aqueous solution (approximately 30 min)[21], which poses challenges to its handling. In this study, we employed a culture system utilizing GOX and LPO to facilitate continuous production of HOSCN. By analyzing the effects of various signal transduction inhibitors on HOSCN-induced IL-6 expression, we discovered that HOSCN activated PKC. To our knowledge, this finding has not been previously reported for other cell types and represents a significant contribution to the literature. Although the mechanism by which HOSCN activates PKC remains unclear, we propose two possible mechanisms for PKC activation by HOSCN.

Firstly, HOSCN may directly affect PKC *via* oxidation-sensitive regulatory motifs. This is

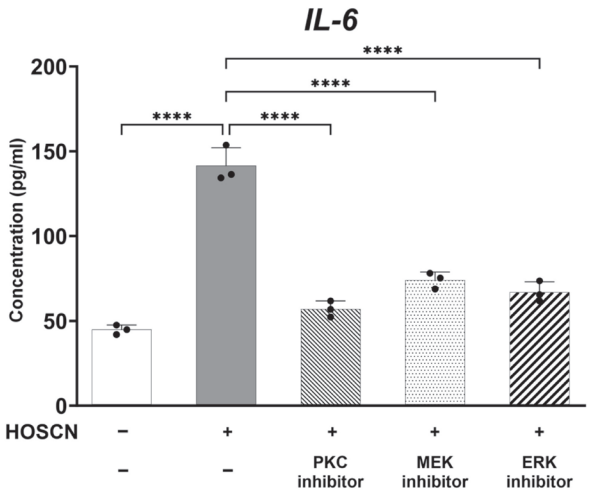


Figure 7 PKC, MEK, and ERK inhibition suppresses HOSCN-stimulated IL-6 protein production in NCI-H292 cells

NCI-H292 cells were pretreated for 30 min with the indicated inhibitor or vehicle (DMSO ; final concentration, 0.05%) and exposed to HOSCN (10 μg/mL LPO, 24 mU/mL GOX) for 7 h. Culture supernatants were collected, and IL-6 concentrations were measured using ELISA. HOSCN increased IL-6 protein production compared with the unstimulated condition, and this response was attenuated by the inhibition of PKC, ERK, and MEK. The inhibitors used were sotrastaurin (PKC inhibitor, 10 μM), ravoxertinib (ERK inhibitor, 10 μM), and PD184352 (MEK inhibitor, 5 μM). Each data point represents the average value obtained from the technical triplicates of a single independent experiment. Data are presented as the mean ± SD from at least three independent experiments. Statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey's multiple comparison test. ****$P<0.0001$. DMSO, dimethyl sulfoxide ; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay ; ERK, extracellular signal-regulated kinase ; GOX, glucose oxidase ; HOSCN, hypothiocyanous acid ; IL-6, interleukin-6 ; LPO, lactoperoxidase; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase ; PKC, protein kinase C ; SD, standard deviation.

because HOSCN has high thiol selectivity, and various PKC isoforms contain cysteine-rich, redox-sensitive, and zinc-binding regulatory domains[22]. Furthermore, previous studies have reported that although PKC activation typically involves an increase in diacylglycerol, it can also be activated by the oxidation of cysteine residues within the C1 domain without an increase in diacylglycerol[23]. Therefore, HOSCN may react with the C1 domain to activate PKC.

Secondly, PKC may be indirectly activated through the inhibition of PTP by HOSCN. The activation of various signaling molecules may be regulated by the balance between kinases and phosphatases, and reduces intracellular PTP activity[11]. Therefore, the weakening of PTP, which impairs signal transduction, may lead to the activation of PKC. We confirmed that adding a PTP inhibitor to NCI-H292 cells resulted in ERK phosphorylation, which acts downstream of PKC ; nevertheless, it did not induce IL-6 mRNA expression (data not shown). These results suggest that although HOSCN inhibits PTP activity and promotes PKC activation, this activity alone is insufficient to induce IL-6 mRNA expression. Therefore, we propose that HOSCN activates PKC *via* an alternative, indirect, and potentially more efficacious mechanism.

Our study demonstrated that the PKC-MEK-ERK signaling pathway is crucial for HOSCN-induced IL-6 expression. This finding is significant for understanding the relationship between HOSCN and the pathogenesis of inflammation-related diseases. However, inhibition of the PKC-MEK-ERK pathway did not completely suppress HOSCN-induced IL-6 expression, indicating the involvement of an alternative pathway. Therefore, in addition to the PKC-MEK-ERK signaling pathway, this alternative pathway is crucial for understanding the pathogenesis of HOSCN-induced inflammation. Notably, treatment with a PKC inhibitor did not affect HOSCN-induced p38 activation, whereas p38 inhibitors significantly suppressed HOSCN-induced IL-6 expression ; this evidence suggests that this alternative pathway involves p38 MAPK. In macrophages, apoptosis signal-regulating kinase 1 mediates p38 activation induced by oxidative stress[24]. It is plausible that similar molecules are involved in airway epithelial cells. Understanding the mechanism of p38 activation by HOSCN is essential for elucidating the pathogenesis of HOSCN-induced inflammatory diseases.

The blood concentrations of SCN^- and Cl^- in humans are approximately 5–70 μM[1] and 100 mM[25], respectively. Although SCN^- is present at a markedly lower concentration than Cl^-, its substrate affinity for MPO is >730-fold greater than that of Cl^-[26] ; these data indicate that HOCl and HOSCN are produced at similar levels[26]. However, if the blood concentration of SCN^- increases, this balance shifts, and HOSCN becomes predominant[26]. Smokers exemplify this scenario, as their blood SCN^- concentration exhibits a 3–5-fold increase due to the metabolism of tobacco components[27, 28]. In instances where the SCN^- concentration is five-fold higher, *in vitro* experiments suggest that the product generated by MPO is almost exclusively HOSCN[26, 29]. COPD resulting from prolonged smoking is associated with neutrophilic airway inflammation[30]. Sputum MPO levels are increased in patients with COPD, especially during exacerbations[31]. Consequently, we propose that elevated levels of HOSCN are generated in patients during exacerbations. As illustrated in **Figure 6**, HOSCN activates p65 (a principal component of NF-κB) *via* ERK activation. Numerous studies have established the significant involvement of ERK and NF-κB in the pathogenesis of COPD[32, 33]. Hence, we hypothesized that the activation of ERK and NF-κB by HOSCN during exacerbations may contribute to disease progression. We are currently investigating this hypothesis.

In addition to its role in COPD, we propose that HOSCN may contribute to the pathogenesis of asthma, which is characterized by eosinophil infiltration. Eosinophil peroxidase (an enzyme produced by eosinophils) utilizes SCN^- and bromide ions as substrates *in vivo*, with a higher affinity for SCN^- ; as a result, HOSCN is the predominant product[21]. Furthermore, interleukin-13 (IL-13), which plays a pivotal role in the pathogenesis of asthma, induces the proliferation of airway epithelial cells and the differentiation of goblet cells through ERK signaling, thereby exacerbating chronic inflammation[34–36]. Based on our results and these reports, we hypothesized that HOSCN may enhance ERK activation mediated by IL-13. Future studies should determine whether HOSCN exerts an additive or synergistic effect on ERK activation by IL-13.

Our research has shown that HOSCN stimulates the expression of pro-inflammatory cytokines, including IL-8, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-1β, and IL-6[15]. HOSCN appears to enhance the inflammatory response by promoting the expression of various pro-inflammatory cytokines. In this study, we used NCI-H292 cells derived from cancerous cells, which do not represent normal epithelial cells. Therefore, these findings should be validated using primary airway epithelial cells in future studies.

Our results indicate that inhibitors targeting individual components of the PKC-MEK-ERK signaling pathway may be therapeutic agents for inflammatory diseases. Nevertheless, given the role of PKC, MEK, and ERK in maintaining homeostasis[37, 38], broad systemic inhibition of these molecules could result in the occurrence of adverse events. For instance, MEK inhibitors administered to patients with neurofibromatosis type 1-associated tumors have been associated with dermatological, cardiac, and ophthalmological toxicity[39]. Consequently, we propose that strategies facilitating local rather than systemic inhibition, such as topical application similar to steroid inhalation, may be effective. In future research, we intend to investigate the development of local delivery methods and evaluate their efficacy *in vivo*.

In summary, the present study demonstrates that HOSCN induces IL-6 mRNA expression and IL-6 protein production in NCI-H292 airway epithelial cells, and these effects are associated with the activation of multiple kinase pathways. Our findings support a model in which the PKC-MEK-ERK pathway constitutes an important signaling route contributing to HOSCN-induced

IL-6 production, whereas p38 functions as an additional contributory branch with a distinct upstream regulatory pattern. This framework may help advance our understanding of the mechanism through which oxidant-rich airway environments amplify epithelial inflammation and guide future studies aimed at evaluating relevant signaling molecules as potential therapeutic targets.

ACKNOWLEDGMENT：H.D.D. gratefully acknowledges the tuition support from Teikyo University and the scholarship support from the Hasegawa Scholarship Foundation. The authors would also like to thank Editage (edit.paperpal.com) for English language editing.

CONFLICTS OF INTEREST：All authors have no conflicts of interest to disclose for this study.

REFERENCES

1) Chandler JD, Day BJ. Biochemical mechanisms and therapeutic potential of pseudohalide thiocyanate in human health. Free Radic Res. 2015 Jun；49（6）：695-710.
2) Ashtiwi NM, Kim SO, Chandler JD, et al. The therapeutic potential of thiocyanate and hypothiocyanous acid against pulmonary infections. Free Radic Biol Med. 2024 Jul；219：104-11.
3) Fragoso MA, Fernandez V, Forteza R, et al. Transcellular thiocyanate transport by human airway epithelia. J Physiol. 2004 Nov 15；561（Pt 1）：183-94.
4) Fischer H. Mechanisms and function of DUOX in epithelia of the lung. Antioxid Redox Signal. 2009 Oct；11（10）：2453-65.
5) El-Benna J, Dang PM, Gougerot-Pocidalo MA. Priming of the neutrophil NADPH oxidase activation：role of p47phox phosphorylation and NOX2 mobilization to the plasma membrane. Semin Immunopathol. 2008 Jul；30（3）：279-89.
6) Conner GE, Salathe M, Forteza R. Lactoperoxidase and hydrogen peroxide metabolism in the airway. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Dec 15；166（12 Pt 2）：S57-61.
7) Rizo-Tellez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase：Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. Antioxidants（Basel）. 2022 Nov 21；11（11）:
8) Arnhold J. Heme Peroxidases at Unperturbed and Inflamed Mucous Surfaces. Antioxidants（Basel）. 2021 Nov 12；10（11）:
9) Barrett TJ, Hawkins CL. Hypothiocyanous acid：benign or deadly? Chem Res Toxicol. 2012 Feb 20；25（2）：263-73.
10) Love DT, Guo C, Nikelshparg EI, et al. The role of the myeloperoxidase-derived oxidant hypothiocyanous acid（HOSCN）in the induction of mitochondrial dysfunction in macrophages. Redox Biol. 2020 Sep；36：101602.
11) Lane AE, Tan JT, Hawkins CL, et al. The myeloperoxidase-derived oxidant HOSCN inhibits protein tyrosine phosphatases and modulates cell signalling via the mitogen-activated protein kinase（MAPK）pathway in macrophages. Biochem J. 2010 Aug 15；430（1）：161-9.
12) Suzuki S, Ogawa M, Ohta S, et al. Induction of Airway Allergic Inflammation by Hypothiocyanite via Epithelial Cells. J Biol Chem. 2016 Dec 30；291（53）：27219-27.
13) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Sep 4；6（10）：a016295.
14) Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Int Immunol. 2021 Mar 1；33（3）：127-48.
15) Nguyen TT, Suzuki S, Ryuichi S, et al. Role of Hypothiocyanous Acid on the Cytokine Production in Airway Epithelial Cells. ADC Letter for Infectious Disease Control. 2017 Dec 17；5（1）：
16) Bozonet SM, Scott-Thomas AP, Nagy P, et al. Hypothiocyanous acid is a potent inhibitor of apoptosis and caspase 3 activation in endothelial cells. Free Radic Biol Med. 2010 Sep 15；49（6）：1054-63.
17) Nguyen TT, Suzuki S, Sugamata R, et al. Hypothiocyanous Acid Suppresses PolyI:C-Induced Antiviral Responses by Modulating IRF3 Phosphorylation in Human Airway Epithelial Cells. Tohoku J Exp Med. 2018 Jun；245（2）：131-40.
18) Averill-Bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2024 Feb；1871（2）：119573.
19) Kim YD, Jeon JY, Woo HJ, et al. Interleukin-1beta induces MUC2 gene expression and mucin secretion via activation of PKC-MEK/ERK, and PI3K in human airway epithelial cells. J Korean Med Sci. 2002 Dec；17（6）：765-71.
20) Mar AC, Chu CH, Lee HJ, et al. Interleukin-1 Receptor Type 2 Acts with c-Fos to Enhance the Expression of Interleukin-6 and Vascular Endothelial Growth Factor A in Colon Cancer Cells and Induce Angiogenesis. J Biol Chem. 2015 Sep 4；290（36）：22212-24.

21) Arlandson M, Decker T, Roongta VA, et al. Eosinophil peroxidase oxidation of thiocyanate. Characterization of major reaction products and a potential sulfhydryl-targeted cytotoxicity system. J Biol Chem. 2001 Jan 5；276(1)：215-24.
22) Knapp LT, Klann E. Superoxide-induced stimulation of protein kinase C via thiol modification and modulation of zinc content. J Biol Chem. 2000 Aug 4；275(31)：24136-45.
23) Lin D, Takemoto DJ. Oxidative activation of protein kinase Cgamma through the C1 domain. Effects on gap junctions. J Biol Chem. 2005 Apr 8；280(14)：13682-93.
24) Matsuzawa A, Saegusa K, Noguchi T, et al. ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity. Nat Immunol. 2005 Jun；6(6)：587-92.
25) Sagar N, Lohiya S. A Comprehensive Review of Chloride Management in Critically Ill Patients. Cureus. 2024 Mar；16(3)：e55625.
26) Dalen C, Whitehouse MW, Winterbourn C, et al. Thiocyanate and chloride as competing substrates for myeloperoxidase. The Biochemical journal. 1997 11/01；327(Pt 2)：487-92.
27) Davies MJ. Myeloperoxidase-derived oxidation：mechanisms of biological damage and its prevention. J Clin Biochem Nutr. 2011 Jan；48(1)：8-19.
28) Nedoboy PE, Morgan PE, Mocatta TJ, et al. High plasma thiocyanate levels are associated with enhanced myeloperoxidase-induced thiol oxidation and long-term survival in subjects following a first myocardial infarction. Free Radical Research. 2014 2014/10/01；48(10)：1256-66.
29) Thomas EL, Fishman M. Oxidation of chloride and thiocyanate by isolated leukocytes. Journal of Biological Chemistry. 1986；261(21)：9694-702.
30) Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. J Thorac Dis. 2019 Oct；11 (Suppl 17)：S2129-S40.
31) Zhu A, Ge D, Zhang J, et al. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Med Res. 2014 Mar 3；19(1)：12.
32) Mercer BA, D'Armiento JM. Emerging role of MAP kinase pathways as therapeutic targets in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006；1(2)：137-50.
33) Schuliga M. NF-kappaB Signaling in Chronic Inflammatory Airway Disease. Biomolecules. 2015 Jun 26；5(3)：1266-83.
34) Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13：central mediator of allergic asthma. Science. 1998 Dec 18；282(5397)：2258-61.
35) Booth BW, Sandifer T, Martin EL, et al. IL-13-induced proliferation of airway epithelial cells：mediation by intracellular growth factor mobilization and ADAM17. Respir Res. 2007 Jul 9；8(1)：51.
36) Atherton HC, Jones G, Danahay H. IL-13-induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures：MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase regulation. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2003；285(3)：L730-L9.
37) Morrison DK. MAP kinase pathways. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Nov 1；4(11)：
38) Newton AC. Protein kinase C：poised to signal. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010 Mar；298(3)：E395-402.
39) Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities. Oncologist. 2020 Jul；25(7)：e1109-e16.

（論文受付日：2026年4月15日
論文受理日：2026年7月31日）

■ Hypothiocyanous Acid Induces Interleukin-6 Gene Expression through the Protein Kinase C-MEK-ERK Signaling Pathway in Human Airway Epithelial Cells

AUTHOR CONTRIBUTION

- Supervisor : Professor Shoji Kawachi (until March, 2024), Professor Yusuke Yoshino (from April, 2024)
All the authors conceived the study concept and design.
- Hai Dinh Do : Conception and planning of the study, data collection, interpretation of the analysis results, and writing.
- Shoichi Suzuki : Conception and planning of the study, data collection, interpretation of the analysis results, and writing.
- Huong Thi Ngo : Data collection.
- Fuyu Ito : Interpretation of the analysis results, and writing.
- Shoji Kawachi : Interpretation of the analysis results, and writing.
- Yusuke Yoshino : Interpretation of the analysis results, and writing.

■ヒト気道上皮細胞において，ヒポチオシアン酸はプロテインキナーゼC-MEK-ERKシグナル伝達経路を介してインターロイキン－6の発現を誘導する

指導教授

河内　正治（2019年10月～2024年3月まで）
吉野　祐介（2024年4月以降）

筆頭著者名

ド　ディン　ハイ（Do Dinh Hai）	研究立案　データー収集と解析，論文執筆

著者　役割一覧

鈴木　章一	研究立案　データー収集と解析，論文執筆指導
ンゴ　ティ　フン（Ngo Thi Huong）	データー収集と解析
伊藤　吹夕	データー解析と論文執筆指導
河内　正治	論文執筆指導
吉野　友祐	論文執筆指導

ヒト気道上皮細胞において，ヒポチオシアン酸はプロテインキナーゼ C-MEK-ERK シグナル伝達経路を介してインターロイキン－6 の発現を誘導する

ド　ディン　ハイ[1, 2)]　鈴 木　章 一[1, 2, 3)]　ンゴ　ティ　フン[1,2)]
伊 藤　吹 夕[1, 2, 3)]　河 内　正 治[2)]　吉 野　友 祐[2, 4)]

1)帝京大学大学院　医学研究科
2)帝京大学　アジア国際感染症制御研究所
3)帝京大学　医療共通教育研究センター
4)帝京大学　医学部　微生物学講座

背景・目的：ミエロペルオキシダーゼ（MPO）およびラクトペルオキシダーゼ（LPO）の酵素反応によって生成されるヒポチオシアン酸（HOSCN）の気道炎症における役割については，依然として不明な点が多い。我々のこれまでの研究では，HOSCN が気道上皮細胞株（NCI-H292 細胞）においてインターロイキン-6（IL-6）の発現を誘導することを明らかにしたが，そのメカニズムは不明であった。本研究は，IL-6 遺伝子発現の誘導に必要なシグナル伝達分子および経路を解明し，HOSCN が気道炎症の一因となる可能性を示すことを目的とする。

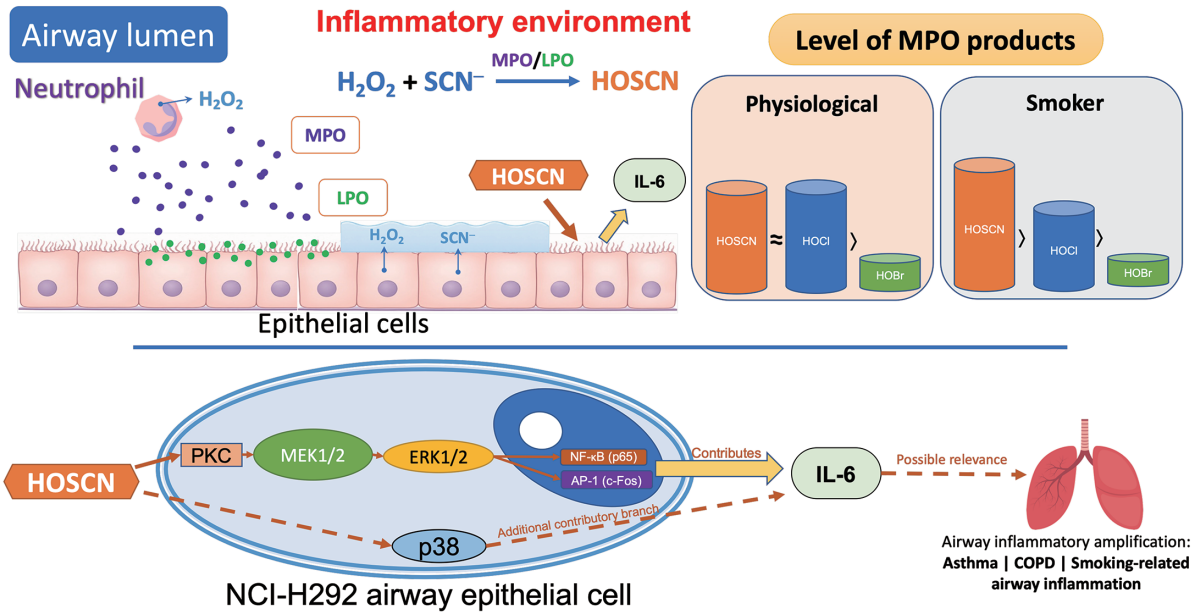
対象・方法：LPO と SCN^- を添加した細胞培養液に，H_2O_2 の供給源としてグルコースオキシダーゼを添加し，HOSCN を産生させた。この培養条件下で細胞を刺激し，IL-6 遺伝子の発現誘導に重要なシグナル伝達分子をウェスタンブロット法，定量性 PCR 法および ELISA を用いて解析した。

結果・考察：NCI-H292 細胞において，HOSCN による IL-6 遺伝子の発現誘導に重要なシグナル伝達分子として，p38 および ERK を同定した。さらに，その発現誘導には，PKC-MEK-ERK の経路が重要であり，この経路によって p65 や c-Fos といった転写因子が活性化されることが強く示唆された。HOSCN が PKC を活性化するしくみとして，HOSCN によって PKC のチオール基の修飾が考えられる。

結論：本研究により気道上皮細胞株において，MPO 及び LPO の主要酵素反応産物である HOSCN が，PKC-MEK-ERK シグナル伝達経路を介して IL-6 遺伝子の発現を誘導することを明らかにした。本研究の研究成果は MPO や LPO が深く関わる炎症性疾患の病態形成のメカニズムの解明に有用であるとともに，その治療にも役に立つと考えられる。

キーワード：気道上皮細胞，ヒポチオシアン酸，インターロイキン 6，マイトジェン活性化プロテインキナーゼ，プロテインキナーゼ C，ミエロペルオキシダーゼ，ラクトペルオキシダーゼ

Graphical Abstract



帝京医学雑誌 49(3)：111 ～ 124（2026）

■ 退職にあたって ■

一片の悔いもなし　～母校に戻った外科医者の選択

三　澤　健　之
帝京大学医学部外科学講座（肝胆膵グループ）

2020 年 4 月，卒業から 34 年を経て母校である帝京大学医学部に着任し，6 年間にわたり臨床，教育，研究に従事する機会を得た。本稿では，退官記念講演の内容を振り返りながら，一人の外科医者として歩んできた道のりと，母校で過ごした 6 年間を中心に述べた。肝胆膵外科，腹腔鏡手術，ロボット手術，ヘルニア外科などへの取り組み，研究活動や後進育成を通じて得られた経験，人との出会いの大切さ，そして外科医者として大切にしてきた価値観について振り返った。本稿が後輩諸氏にとって，将来を考える上で些かなりとも参考になれば幸いである。

キーワード：外科医者，母校，外科教育，ロボット手術，低侵襲手術

はじめに

母校である帝京大学を定年退職するに際して，思いがけず本誌に寄稿の機会を賜りました。雑誌編集長の佐野圭二教授はじめ関係者のご配慮に心より御礼申し上げます。

本学へは 2020 年 4 月 1 日，コロナ禍第一波のまっただ中に着任し，それからあっという間に時が過ぎました。大学を卒業してからこれまで，曲がりなりにも学術の一隅に身を置いてきた者として，その締めくくりに母校の教授として臨床，教育，研究に従事できたことは，長年歩んできた外科医者人生の最後の一片が静かに埋まったような思いがしております。光栄なことに，2026 年 2 月 17 日に本学医学部卒業生と医学生との交流の場である T-MAC（Teikyo Medical Alumni Society on Campus）https://www.teikyo-tmac.org/ が私の退官記念講演を企画して下さいました。そこで代表である血液内科教授，田代晴子先生はじめ，メンバーの皆さんに感謝しつつ，ここではその講演内容を振り返りながら帝京に戻ってからの 6 年間を中心に原稿にしてみたいと思います。

なお，誌面の都合を顧みず，私事にわたる記述が少なくないことをお許しいただきたいと思います。しかしながら，帝京大学医学部卒業生として母校教授の任に就き，そして退任の日を迎えるにあたり，自らの歩みを振り返りつつ，後輩諸氏へ些かなりとも私の経験や考えを伝えたいという気持ちが，本稿を執筆した最大の理由です。読者の皆様に何らかの形でお役に立てれば，望外の喜びです。

第Ⅰ章　外科医と外科医者

タイトルにある「外科医者」という表現に違和感を覚える方もおられるかもしれません。「外科医」ではなく，なぜあえて「外科医者」なのか。その理由は，第Ⅲ章でも触れる和田寿郎博士（1922-2011 年）との出会いに遡ります。

和田先生は札幌医科大学教授時代に日本初の心臓移植手術を手掛けられた，世界的に著名な心臓外科医です。私は小学 2 年生の夏休みにテレビで日本初の心臓移植のニュースを見て衝撃を受けました。またこの移植手術を題材とした渡辺淳一氏の小説『白い宴』を読んだこともあり，和田先生に強い憧れを抱くようになりました（**図 1**）。幸運にも大学 5 年生の時に直接お目にかかる機会を得ましたが，先生は小説で描かれていたとおり，

頭脳明晰で強烈な個性の持ち主でした。また，あらゆる物事に妥協することなく努力を重ねるその生き方は，若輩の学生であった私に深い感銘を与え，大きな刺激となりました。

その和田先生の口癖が，「外科医者たるものは……」でした。当時の私にはその言葉の重みを十分に理解することはできませんでした。しかし，それから40年余の歳月を経た今，その意味が少し分かったような気がします。

私にとって「外科医」とは，資格や肩書きを表す呼称です。一方，「外科医者」という言葉には，患者に対する責任，困難に立ち向かう覚悟，そして生涯をかけて技を磨き続ける職人としての生き方までもが込められているように思います。私なりの比喩を用いるなら，その違いは武士とサムライの違いに似ているのかもしれません（**図2**）。だからこそ私は，理想とする姿を込めて，自らを「外科医」ではなく「外科医者」と呼びたいのです。



図1　和田寿郎 教授（1922～2011）

第Ⅱ章　外科医を志した原点

今思えば，高校時代には人生の目標もなく，ただ漫然と日々を過ごしていました。家族はもちろん，親族にも医療関係者は誰一人おらず，医師という職業を意識したことは一度もありませんでした。いわゆる進学校に通っていたにもかかわらず，受験勉強らしいことは何一つせず，おまけに文系·理系の別さえ判然としないまま高校を卒業し，当然のように浪人生活へ入りました。私の高校は生徒の自主性を重んじる校風でしたが，時としてそれが行き過ぎることもあり，私のような学生が一定数存在していました。しかし，学業成績のみで人を評価するような風潮はなく，勉学に励む者もそうでない者もそれぞれの個性が尊重されていました。そのため，自分の立ち位置に少しも劣等感を抱くことはありませんでした。浪人中も予備校にも通うことなく，相変わらず漫然とした日々を過ごしていたある日，急に医学部受験を思い立ちました。すでに夏も終わりかけたころだったと思います。不思議な話ですが，なぜそう思ったのか，自分でも全く思い出せないのです。本当に理由が無かったのかもしれません。ところが母にそ

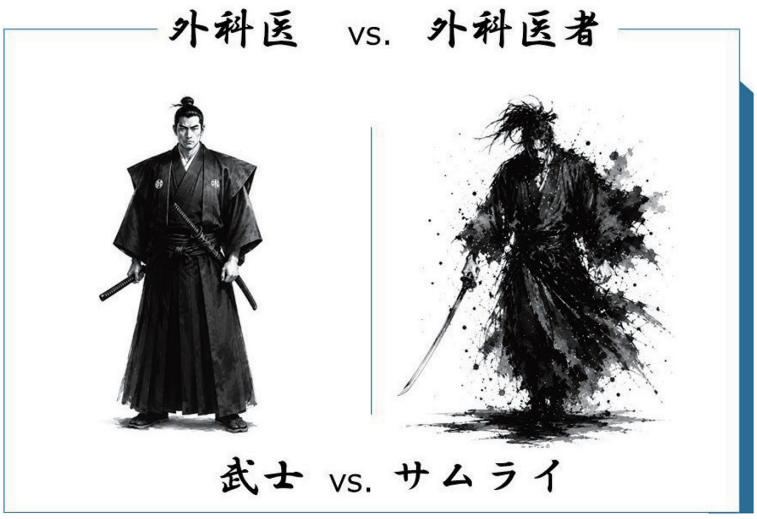


図2　外科医と外科医者［This figure was created by the author using OpenAI ChatGPT (GPT-5.5)］

のことを告げた時，即座に「ずっとそうなるだろうと思っていた」と言ったことには驚かされました。私は幼少の時から重症の小児喘息とアトピーを患っており，幼稚園に行く代わりに名医を求める母に手を引かれてあちこちの病院を訪ね歩きました。病院に行くと注射で症状が楽になることから，病院の匂いや白衣のお医者さんが少しも怖くなかったことが記憶に残っていました。しかし，そのようなことを母に話したことは一度もありません。どうして母がそう言ったのか今でも不思議に思えてなりません。後に，母は膵臓の希少癌を患って3度の手術を受けましたが，私はそのすべてに立ち合い，最後は執刀医を務めました。母はそのことを最後まで喜んでくれました（**図3**）。

すでに受験シーズンまで数カ月しかなかったので必要最小限の勉強計画を立て，それに取り組みました。幸い，いくつかの私大医学部に合格することができましたが，その中で帝京を選んだのは自宅から至近距離にあり，しかも環状七号線でほぼ一直線上にあったことが最大の理由です。もしこの理由を受験面接で正直に話していたら，合格は難しかったかもしれません。

第Ⅲ章　帝京大学での学びと卒後進路の選択

医学部での勉強は今も昔も憶えることが膨大で，また毎週のように行われる試験に追われる毎日でした。それでも人体や病気のメカニズムを知ることは新鮮で，長い授業も医学書を読むこともあまり苦にはなりませんでした。高校時代では考えられなかったほど勉強に集中し，それまでの遅れを取り戻すかのように貪欲に知識を吸収しました。ほとんど勉強という勉強をしたことがなかったことが，逆に幸いしたのかもしれません。基礎医学では解剖学や病理，組織学に興味がありました。とくに解剖学実習では誰よりも遅くまで残って納得のいくまで教科書と見比べながら手を動かしていた記憶があります。これは繰り返し手術書を読みながら実地に応用する外科医に通じるところがあります。臨床医学ではもちろん外科系に強く惹かれました。一般の人々が思い描く医師像は，メスを執り患者を治す外科医ではないでしょうか。医療ドラマや映画でも大抵主人公は外科医です。自分も外科医に対する漠然とした憧れがありました。加えて授業を担当された外科系の先生方の個性が私の外科への情熱をさらにかき立てました。

大学卒業後の進路選択には大いに迷いました。外科系を専攻することは決まっていたものの，帝京に残るか学外に出るか，学外であれば他大学病院か市中病院か。当時も今の医学生と同じ悩みがありました。しかしネットやSNSの無い時代だったので，人伝に情報を収集する必要がありました。そして春休みや夏休みに様々な施設を訪問し，時



図3　亡き母を伴って参加したアメリカ外科学会フェロー推戴式（Chicago Hilton Hotel，2003年10月20日）
このときは母すでに膵臓の病魔に侵されていた。

には泊まり込みで見学したこともありました。進路について思い悩んだ末には，つてを頼って後に厚生大臣となる斎藤十朗先生を国会議員会館に尋ねて相談したこともありました。おそらく斎藤先生もさぞ当惑されたであろうと，今は反省しきりです。また，札幌医大から異動され，東京女子医大の教授となられた和田寿郎先生にお会いしたのもこの頃でした。“外科医”を“外科医者”と表現された先生の哲学は，40年間を経てようやく少しばかり理解できた気がします。

一方，本学の救命救急センターは当時から国内トップクラスの診療実績を誇っており，小林国男教授や葛西猛准教授といった素晴らしい指導者がおられました（**図4**）。本学卒業生からも優秀な人材が集まっていました。進路の有力な選択肢として意識していたので，救命救急センターには頻繁に出入りしていました。ある時，葛西先生から「ほとんどの大学病院の外科教室では早くから専門分野に細分化されてしまうため知識が偏りがちになる。救急を志すにしても，なんらかの外科サブスペシャリティに進むにしても，先ず一般外科医としての幅広いトレーニングが必要である。」とのお話を伺いました。この言葉は若い私の進路を決定づける大きな契機となりました。一般外科としてのトレーニングをしっかりと受けられる施設はどこか。もちろん，帝京大学の外科にも素晴らしい先生方がおられました。若くして第2外科を主催されていた冲永功太先生や第1外科の高田忠敬先生それぞれから熱心なお誘いをいただいたこともありました（**図4**）。奇しくもこのお二人にはそれぞれの専門分野で私が生涯お世話になることになりますが，それは後で述べたいと思いま



図4　帝京大学医学部の先生方
救命救急センター長・教授 小林国男先生（左上），同准教授 葛西猛先生（右上），第1外科学講座教授 高田忠敬先生（左下），第2外科学講座教授 冲永功太先生（右下）

す。葛西先生が勧めて下さったのが後に恩師となる桜井健司先生（**図5**）が主催する東京慈恵会医科大学第1外科学教室でした。桜井先生は慈恵医大のご卒業ですが，長年にわたり米国の名門エモリー大学で外科医として第一線で活躍された経験から，他大学とは一線を画した米国式の外科臨床を実践しておられました。また「学位を取得するまでは皆がgeneral surgeonとして広い知識・技術を身につけるべき」との信念をお持ちで，これはまさしく私が求めていたものでした。当時の私は，他大学出身であることに少なからず気後れを感じていました。「私でもやっていけますか？」という問いに対し，桜井先生は「そんなことを気にしていたら世界で戦えないよ」と笑顔で答えてくださいました。結局，慈恵医大での2年間の研修とその後の同大第1外科学講座への入局を決心しました。余談ですが，学生としてはかなり生意気だった私は，教育カリキュラムのことなどでよく学生部長の紺野昌敏教授のお部屋に押しかけては意見し，先生を困らせておりました。卒業時，その紺野先生が「帝京を出るのなら，二度と戻るようなことは考えず死ぬ気で頑張れ。戻るときは教授になって帰ってこい」とエールを送ってくださったのが昨日のことのように思い出されます。その後，「もしあのまま帝京に残っていたならば」と考えたことがなかったわけではありません。しかし，歴史に「もし」はありません。歩まなかった道の先を想像しても答えはなく，私にできることは与えられた道を全力で歩むことだけでした。その思いは，新たな挑戦に追われる日々の中で，いつしか薄れていきました。

第Ⅳ章　慈恵医大時代―修練と成長

誌面の都合上，ここでは詳細を割愛させていただきますが，恩師である桜井先生をはじめ，多くの先輩，後輩，同期との出会いに恵まれたことは，私にとって生涯の宝となっています。そして外科診療はもとより，教育者としての在り方，基礎・臨床研究を通じた自然科学との向き合い方，さらには組織運営に至るまで，実に多くのことを学ばせていただきました。

大学院では実験的門脈圧亢進症に伴う脾腫をテーマとして電子顕微鏡病理学を学び，臨床上の疑問に対して仮説を立て，実験によって検証するという自然科学者としての思考法を身につけました。この経験はその後の臨床研究や外科医者としての在り方の基盤となっています。学位取得後は広く外科全般を経験しましたが，大学院で脾臓や肝臓の研究を行ったことから，特に肝胆膵外科に興味を持つようになりました。

この頃，米国から腹腔鏡手術の技術を持ち帰ったばかりで，生涯の恩師となる吉田和彦先生（のちに慈恵医大葛飾医療センター院長）（**図5**）が腹腔鏡下胆嚢摘出術を立ち上げる初期メンバーに誘ってくれたのです。この腹腔鏡手術との出会いは私の外科医者人生を大きく変え，慈恵医大初の腹腔鏡下膵切除術，さらには帝京におけるロボット手術の導入へとつながり，低侵襲手術に取り組む礎となりました。

また，吉田先生に背中を押していただいたおかげで，米国南カリフォルニア大学への留学も叶いました。ここでは臨床（内視鏡手術）と研究（遺伝子治療）の両面に取り組み，研究の喜びととも





図5　東京慈恵会医科大学第1外科学講座主任教授　桜井健司 先生（左）と
同講師 吉田和彦先生（右）

に挫折も経験しました。そして，努力だけでは越えられない現実があることを知り，謙虚さの大切さを学びました。

第Ⅴ章　母校教授への就任：慣れ親しんだ環境を後にし，新たな挑戦へ

長年勤務した慈恵医大本院（新橋）から慈恵医大柏病院に異動となったのは2013年の夏でした。柏病院は慈恵医大分院の中でも規模，手術件数ともに別格であり，責任の大きさに身の引き締まる思いでした。ここでは外科部長，手術部長，肝胆膵外科長を兼任し，多くの仲間に支えられながらプレイングマネージャーとして忙しくも充実した毎日を送っていました。そんなある日のこと，帝京大学外科の主任教授（当時），川村雅文先生から突然，面談のお申し入れがありました。2019年の9月でした。後日，直接お会いして伺った内容は，帝京大学の外科教授（肝胆膵グループ）へのお誘いでした。思いもよらなかったことであり，また大変光栄なお話でしたが，熟慮の末，いったんは丁重にお断りしました。慣れ親しんだ慈恵医大では何一つ不自由なく好きな仕事に没頭できていましたし，その時すでに慈恵医大の外科教授就任が内定していたこともありました。なにより母校とはいえ，34年の歳月を経た帝京大学には，もはや同期や恩師は一人としておらず，文字どおり一から人間関係を築かなければならない環境でした。また帝京での任期が6年と短く，その間に成し得ることは限られていると感じたことも大きかったと思います。ところが，1週間も経たないうちに川村先生から再度お電話を頂戴し，常務理事の冲永寛子先生やかねてより親交のあった佐野圭二教授もぜひ「帝京に肝胆膵の低侵襲手術を導入して欲しい」と強く私の着任を希望されている旨を伺いました。1〜2週間の猶予を頂き，大袈裟なようですが，自分の人生や価値観を今一度見直しました。このようなことが無ければいったん立ち止まることはなかったと思います。熟慮の結果，お誘いを受けることにしました。理由はいくつかありましたが，一番はやはり母校への特別な想いでした。振り返れば，私は帝京大学を離れていた34年間も，決して母校と無縁であったわけではありません。サッカー部OB会長として外から母校を応援し続け，その歩みを見守ってきました。奇しくも，私が母校へ戻る直前，サッカー部は快進撃を続けて6部から1部へと昇格を果たしました。今にして思えば，母校との縁は，見えない糸のように長い年月を通じて続いていたのかもしれません。

これまでに得た知識や技術を帝京の後進に伝え，育てることの意義を考えました。また，新たな仲間との出会いや新しい仕事への挑戦にも心を動かされました。一方で，長く勤務した慈恵医大ではすでに信頼できる後輩が数多く育ち，やり切ったという気持ちがありました。いま思えば，帝京を飛び出した時も，そして母校に戻る決断をした時も，私の背中を押したのは，「失敗は受け入れられても，挑戦しなかった後悔は受け入れ難い」という思いだったのかもしれません。

第Ⅵ章　母校との再会，そして新たな使命

34年ぶりに訪れた板橋の大学棟と附属病院は，かつての面影をほとんど残しておらず，その素晴らしい変貌に驚かされました。医学部受験生の多くが志望理由のひとつに設備の素晴らしさを挙げるのも頷けます。これまで私が目にした大学病院というのは建物が増改築を重ねた結果，まるで迷路のような構造になっていることが少なくありません。一方，帝京大学は大学棟（研究棟），病院，本部棟の三つに明確に機能分化されており，極めて機能的な設計となっています。全く顔見知りのない学内を歩いていると，時々見知らぬ学生さんから声をかけられることがありました。話をしてみると彼らは皆，サッカー部員ということで，クラブ活動の有難さを改めて感じました。

さて，初出勤の2020年4月1日朝，本部棟で常務理事との面談がありました。その中で主に3つの課題を頂きました。第一に，私が専門とする肝胆膵脾領域の腹腔鏡下手術を積極的に導入すること，第二に，本学卒業生としての特性を活かして後進指導に励むこと，そして三番目は，本学にすでに導入されていたda Vinci（米国インテューティブ社製の手術支援ロボット）を用いた手術を肝胆膵脾領域で開始すること，でした。

第一の課題に関しては，もとより腹腔鏡手術はライフワークの一つであり，また佐野先生のご配

慮により多数の適応症例が準備されていたので，着任早々からスムーズな導入が叶いました。一方，第二の課題である教育面は一朝一夕に達成されるものではないので，先ずは手術全般の指導に加えて，専門医等の資格取得を促すことといたしました。また，それまであまり積極的でなかった学会発表や論文報告の重要性についても折に触れて解説し，希望者にはどんどん機会を与えるようにしました。第三のロボット手術に関しては次の第Ⅶ章で詳しく述べたいと思います。

第Ⅶ章　帝京で取り組んだこと

1．臨床

①腹腔鏡下手術の導入：私が着任するまで本学では肝胆膵外科領域の腹腔鏡手術はあまり積極的に行われていませんでした。幸い，肝胆膵グループ全員の全面的な協力を得て，次々と帝京初の腹腔鏡下手術を導入することができました。6年間で新規導入した肝胆膵領域の低侵襲手術（腹腔鏡手術および後述するロボット手術）は18術式に及び，これに当時保険未収載であったロボット支援下鼠径ヘルニア修復術を加え，計19術式となりました（**表1**）。

②肝胆膵領域へのロボット手術導入：第三の課題である，肝胆膵外科領域のロボット手術ですが，前任地の慈恵医大ではロボットの導入が遅れていたため，実は私にはまだ手術経験がありませんでした。そこで開始に当たって，先ず私自身がda Vinciのライセンスを取得するところから始める必要がありました。そのためには忙しい臨床業務の合間を縫って，ペーパーテスト，シミュレータを用いた実技試験，動物を使っての実地試験などをクリアしなくてはなりません。まさに「齢六十の手習い」でした。幸か不幸か，私が本学に着

表1　6年間に新規導入した肝胆膵，脾，およびヘルニアの低侵襲手術

臓器	アプローチ	肝胆膵脾およびヘルニアの低侵襲手術（太字の19術式を新規導入）
膵	腹腔鏡下	腫瘍核出術 膵体尾部切除術（脾合併切除） **膵体尾部切除術 脾動静脈・脾温存（木村法）** **膵体尾部切除術 脾動静脈切除・脾温存（Warshaw手術）** **膵頭十二指腸切除術**
	ロボット	**腫瘍核出術** **膵体尾部切除術（脾合併切除）** **膵体尾部切除術 脾動静脈・脾温存（木村法）** **膵体尾部切除術 脾動静脈切除・脾温存 (Warshaw手術)** **膵頭十二指腸切除術**
肝	腹腔鏡下	部分切除術・外側区域切除術 **亜区域切除術** **区域切除（外側区域以外）** **葉切除術**
	ロボット	**肝部分切除・外側区域切除** **亜区域切除術** 区域切除（外側区域以外） 葉切除術
胆道	腹腔鏡下	胆嚢摘出術（マルチポート） 胆嚢摘出術（単孔式） **総胆管切開切石（除石）術**
	ロボット	**先天性胆道拡張症手術（肝外胆道切除・再建）**
脾	腹腔鏡下	脾摘術，**単孔式脾摘術** **脾嚢胞開窓術，単孔式脾嚢胞開窓術**
ヘルニア	腹腔鏡下	鼠径部ヘルニア修復術
	ロボット支援下	**鼠径部ヘルニア修復術**

任した2020年4月はコロナ禍第一波の真っただ中であり，学会や研究会，各種会議は中止あるいはウェブ開催となり，これまで当たり前に過ごしていた生活が一変しました。もちろん会食の類も皆無でした。そこで，インテュイティブ社（da Vinci の開発・製造会社）に無理を言って夜間と早朝のトレーニングをアレンジしてもらいました。朝は午前7時から9時まで，夜は19時から21時まで，江東区辰巳にあるトレーニングセンターに足繁く通い，何とかライセンスを取得しました（**図6**）。さらに院内の承認を経た上で着任から5か月後の2020年9月14日に第1例のロボット支援下膵体尾部切除術を施行いたしました。プロクターとしてロボット手術の第一人者である藤田医科大学の宇山一朗教授に参加していただきました（**図7**）。因みに，ロボット支援下膵切除術が保険収載されたのが同年4月ですから，ロボット支援下膵切除術はまだまだ一般には広まっていませんでした。その後は膵頭十二指腸切除術，総胆管拡張症手術，肝部分切除，そして次に述べる鼠径ヘルニア手術にロボットを導入することができました。


Certificate of da Vinci® System Training
As a Console Surgeon
Takeyuki Misawa, M.D.
has successfully completed an off-site training program in the use of the da Vinci Surgical System as a Console Surgeon. This program consisted of didactic and practical skill application sessions covering the components and use of the da Vinci Surgical System and EndoWrist® Instruments. Additionally, a training laboratory was conducted providing utilization of the da Vinci Surgical System for key technical procedural skills as a Console Surgeon. A report of the skills metrics collected during this program, if any, has been provided to the surgeon. Surgical team roles, responsibilities, and concerns management of the da Vinci Surgical System were emphasized.
da Vinci Surgical System Off-Site Training Program
for a da Vinci Console Surgeon
September 13 , 2020
Tokyo Training Center
da Vinci Training Center for Minimally Invasive Surgery
da Vinci System
da Vinci Xi
Training Conducted By
Ai Ketayama
da Vinci Surgical System Technical Training Program
is approved by Japan Society for Endoscopic Surgery
INTUITIVE SURGICAL
da Vinci SURGICAL SYSTEM
Kazuhiro Takiguchi
President
Executive Surgical G.K.
Myriam J. Curet, M.D., F.A.C.S.
Senior Vice President & Chief
Medical Officer

図6　世界共通の da Vinci 手術の術者ライセンス

③ロボット支援下鼠径ヘルニア手術の導入と多機関共同研究：米国ミシガン州の統計では，2012年に全鼠径部ヘルニア手術のうちロボット手術が占める割合はわずか0.7%であったのが，6年後の2018年には28.8%と40倍以上に増加したとの報告があります[1)]。おそらく現在の割合はさらに増加して全ヘルニア手術の3分の1以上がロボット手術になっているものと想像されます。一方，当時，日本ではまだ本術式は保険収載されていなかったため，自費診療あるいは病院負担で施行するよりほかありませんでした。一般に日本の医療は米国に追従する傾向があるので，ヘルニア手術の近未来も同様と考え，本学でも早急に導入する必要があると考えました。とはいえ，ロボット支援下鼠径ヘルニア手術に要する実費は50万円超と高額であったため，これを全額患者負担にすれば希望す

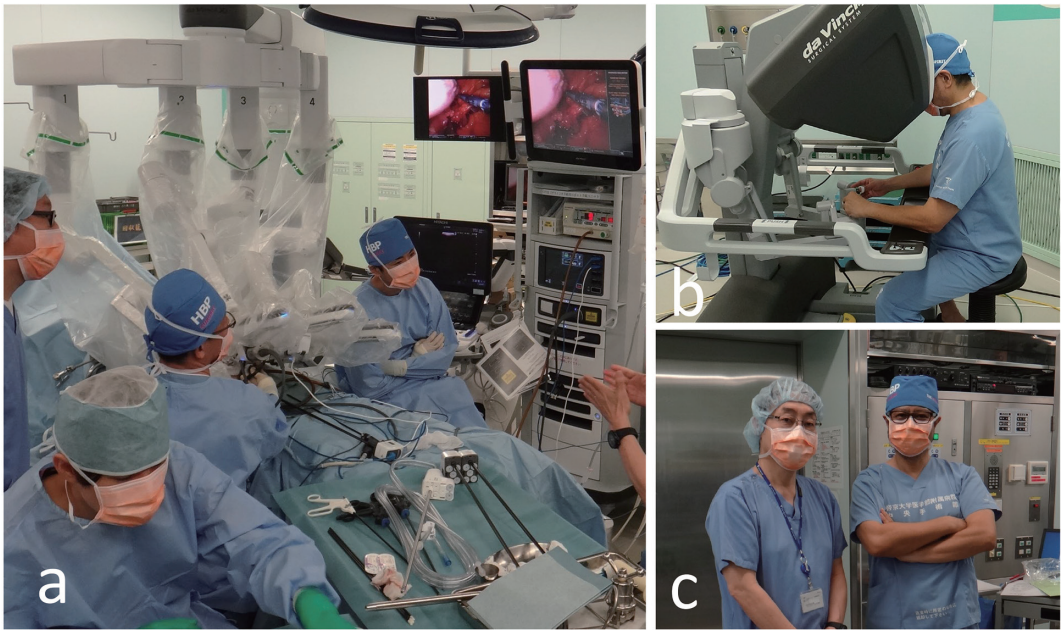


図7　帝京大学附属病院第1例のロボット支援下膵切除術（2020年9月14日）
a)da Vinci Patient cart, b)Console box内でロボットを操作（著者），c)プロクターの宇山一朗教授（右）と著者

る患者はおそらくありません。これは本当に有難いことでしたが，本学では常務理事のご英断により，初めの 20 例に限定して患者負担額を 30 万円に設定することができました。つまり，病院が 20 万円を負担する計算になります。同時期に本術式を導入した他施設では病院負担額は 0～10 万円程度でした。これによって本学では他施設に先駆けて 2021 年 8 月 25 日に第 1 例を施行し，その後も順調に症例数を増やすことができました。

さて，早くから本術式を導入したことで，本学が主幹となってロボット支援下鼠径ヘルニア手術に関する多機関共同前向き研究（ROB-HER Study）を企画することができました。結果として，16 施設から 103 人の患者（121 病変）が登録され，これらのエビデンスがもとになって，2026 年 4 月，ようやく本術式が保険収載されるに至りました。

2．学会活動

①第 20 回日本ヘルニア学会学術総会：2022 年 6 月 3～4 日の 2 日間，第 20 回日本ヘルニア学会学術総会をパシフィコ横浜で主催いたしました（**図 8**）。学会テーマを「***repair***」とし，事務局を上部消化管外科の堀川昌宏先生（平成 17 年帝京卒）と外科研究室の田村純子さんが担当しました。日本ヘルニア学会は冲永功太先生がその前身である日本ヘルニア研究会を設立し，2003 年に第 1 回研究会を開催されたことから，本学と縁の深い学会です。20 年ぶりに冲永先生の教え子である私が会長を拝命したことは感慨深い思いがありました。いまだコロナ禍の冷めやらぬ時期ではありましたが，たくさんの演題登録と参加者を得ることができました。特別講演では衆議院議員で後に内閣総理大臣となった石破茂氏と，当時，躍進の止まらなかった帝京大学（全学）ラグビー部監督の岩出雅之氏にご登壇いただきました。ニューグランドホテルにおける会長招宴が偶然にも横浜開港記念日と重なったことから，私の挨拶に合わせるかのように宴会場の大きな窓ガラスいっぱいに花火が打ち上がるという僥倖に恵まれ，今でも語り草となっています。

②第 50 回日本膵切研究会：2023 年 8 月 25～26 日に第 50 回日本膵切研究会をお茶の水ソラシティで開催させていただきました（**図 9**）。事務局は肝胆膵外科グループの澁谷誠先生（平成 17 年帝京卒）と外科研究室の田村純子さんにお願いしました。歴史と伝統ある本研究会はその創設に高田忠敬先生が深く関わっており，その第 50 回記念大会を主催できたことに深い縁を感じました。「継往開来：日本膵切研究会の過去から未来へ」と題した特別企画では日本の膵臓外科を牽引してこられたレジェンドたちにお話を伺いました。また，「世界に発信する日本のエビデンス」と題したシンポジウムでは，各施設で個別に進行中のエビデ



図 8　第 20 回日本ヘルニア学会を主催

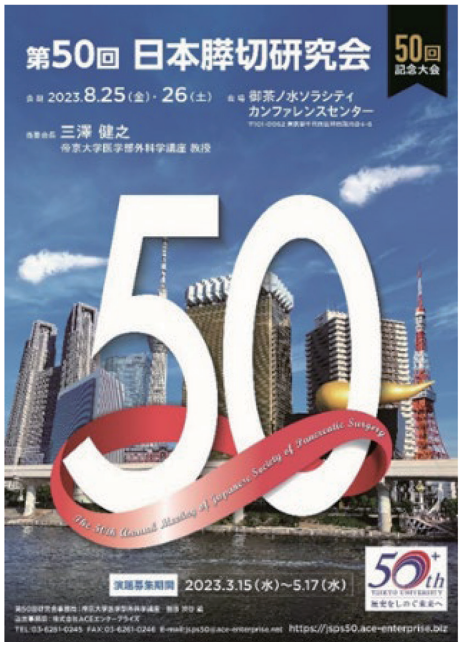


図 9　第 50 回日本膵切研究会を主催

ンスレベルの高い臨床研究を一堂に集めて紹介するという画期的な企画を実現しました。さらに研究会に合わせて，アンケート調査による国内多機関共同研究：「膵頭十二指腸切除術における門脈合併切除例の検討」を実施しました。全国109施設，何と1,725症例が集積され，多くの貴重な知見が得られました。現在，澁谷先生が一流雑誌への論文投稿を準備しております。

3．臨床研究

①安全・簡便・迅速な臍部小開腹法の開発：腹腔鏡手術では最初のアクセスサイトとして臍部に小開腹をおくことがほとんどです。しかしその方法は術者や施設によってまちまちであるため，時にかなりの時間がかかったり，あるいはトラブルの発生が報告されたりしています。私はかねてから臍部皮下に特徴的な脂肪組織（腹膜前脂肪様）が存在することと，これをランドマークにすれば容易に腹膜前腔あるいは腹腔内に到達できることに気付いていました。そしてこの脂肪組織の詳細を組織解剖学的に解明して臨床に役立てたいと考えていました。帝京に着任した幸運の一つに，本学解剖学教室の主任教授である竹田扇教授と学術的交流を深める機会に恵まれました。竹田先生に思い切って私の興味を打ち明けたところ，あっという間に正式な共同研究が立ち上がりました。解剖学実習に供された献体57体をご提供いただき，詳細な検討を加えることによって腹膜前脂肪様組織を用いた小開腹法の有用性を示すことができました。研究の詳細は第131回日本解剖学会総会・全国学術集会（2026年3月25日，東京）のシンポジウムで報告し，現在，論文を投稿中です。

②日本内視鏡外科学会技術認定制度の有用性を支持：日本内視鏡外科学会は内視鏡手術の安全性向上のために2004年から独自の技術認定制度を導入しています。臓器別に未編集の手術ビデオを提出し，これを審査員2〜3名がダブルブラインドで評価して合否を判断するものです。合格率は例年30%程度と低いため，応募者は平素から意識して技術を習得する必要があります。とはいえ，この制度が真に臨床成績の向上に寄与しているかどうかについては明確なエビデンスが十分でないことが問題となっていました。そこで，日本内視鏡外科学会がNCD（National Clinical Database）データを使って行う公式研究プロジェクトとして，胃癌患者に対する胃切除術および胃全摘術における技術認定の影響を検討しました。胃切104,093例，胃全摘43,978例という膨大な数を解析した結果，両術式とも技術認定医が参加することによって手術関連死亡率が有意に低下するという結果が得られました[2]。ほかにも，胆嚢[3]，大腸手術[4]などで同様の結果が得られ，本制度の有用性を支持する結果が得られました。私自身も2004年から20年以上にわたって本制度の審査委員および技術認定制度委員を務め，様々な制度改革に携わって来たため，これまでの苦労が報われた思いでした。

③ロボット支援下Warshaw手術：ロボット膵切除についてはその保険収載に遅れることなく導入できたことはすでに述べました。膵体尾部切除では通常，脾臓が合併切除されますが，最近では可能な限り脾臓を温存することが推奨されています。脾臓を温存する場合には，脾動静脈を膵体尾部と共に切除するWarshaw法と，脾動静脈を丁寧に膵体尾部から遊離して温存するKimura法があります。Warshaw法では脾臓の動脈供給を細径の短胃動脈に頼ることになるため，術後の虚血（脾梗塞）のリスクが高くなります。また，脾臓からの静脈還流も短胃静脈・左胃大網血管等だけになることから，やがて左側門脈圧亢進症による側副血行路や胃静脈瘤形成につながるリスクがあります。このため，日本ではKimura法が第一選択となることが多いのですが，ロボットでは精緻な手術ができるため，これらのリスクを軽減したWarshaw法ができるものと考え，積極的にこれを導入し，良好な結果を報告しました[5]。

4．学位指導

昨今では消化器外科医の減少が話題になっていますが，本学の肝胆膵外科にはコンスタントに若手医師が集まってくれています。私の任期は6年と長くありませんでしたが，その間に一人でも多くの若手に研究を指導したいと考えました。幸い，皆さんの頑張りのお陰で任期中に5名の学位指導を行うことができました（**表2**）。学位取得期限にもう少し余裕があればハイクラスの英文雑誌に投稿することができた研究もあったので，医学博士号を取得された皆さんには是非今後もそれぞれの研究を継続・発展させていただきたいと願って

表 2　6 年間に指導した学位論文

氏名	卒年	卒業大学	研究テーマ	掲載雑誌
近藤里恵	2016	帝京	大腸癌多発肝転移に対する外科的切除の妥当性	帝京医学雑誌 45(2)：97-105，2022
渡部　理	2017	帝京	胆道炎に対する腹腔鏡下胆嚢亜全摘術の有用性の検討	帝京医学雑誌 46(3)：139-148，2023
築山佳奈	2019	帝京	膵頭十二指腸切除後の膵癌患者における術前 CALLY index と生命予後の関係	帝京医学雑誌 47(5)：209-224，2025
高橋秀樹	2017	帝京	Safety and Validity of Hepatic Resection Beyond Makuuchi's criteria	帝京医学雑誌 48(4)：153-166，2026
神人　悠	2020	帝京	胆嚢亜全摘術後患者の長期予後調査	論文準備中

おります。

第Ⅷ章　学術活動と研究業績

これまで慈恵医大，そして帝京大学とアカデミアに身を置く中で，多くの基礎研究や臨床研究に携わる機会をいただきました。研修医時代に症例報告から始めた学会発表や論文執筆も，次第に全国規模のデータベースを用いた研究へと発展し，やがて国際学会や英文誌での発表が中心となりました。

無論，研究活動は一人だけで成し遂げられるものではなく，多くの仲間の支えが必要です。私自身もこれまで多くの方々に助けられてきました。そして，自らが受けた支援を次の世代へ還元することによって，新たな共同研究や人とのつながりが生まれます。そのような「助け，助けられ」の輪が広がることが，結果として学術業績の蓄積につながるのだということを学びました。その過程には少なからぬ苦労もありますが，研究が形となり，新たな知見として世に発信された時の喜びは格別です。若い先生方にも，ぜひその喜びを味わっていただきたいと願っています。

これまでの研究業績を振り返ると，学会発表は医中誌に収載された国内学会発表だけで 783 件，国際学会発表が 120 件，国内外での特別講演が 96 件でした。論文発表は和文原著 74 編，和文総説 65 編，英文論文 177 編であり，累積インパクトファクターは 402.84 でした。

もちろん，これらの数字が決して多いとは思っていません。私の周囲には，はるかに多くの業績を挙げておられる先生方が数多くおられます。しかし，これらの数字は他者との比較のための相対的評価でも，絶対的な評価でもありません。私自身が，自然科学とどれだけ真摯に向き合ってきたかを示す一つの指標に過ぎないと思っています。

振り返れば，私は与えられた環境の中で，多くの仲間や共同研究者に支えられながら，自分なりに限界まで努力してきました。仮に人生をやり直すことができたとしても，おそらくこれ以上の努力はできなかったのではないかと思っています。

その意味において，学術活動についても一片の悔いはありません。

第Ⅸ章　新たな出会い：佐野圭二教授と井上陽介教授

私が所属した本学外科の肝胆膵チームには，すでに佐野圭二先生が教授として活躍されていました。佐野先生は 1990 年の東京大学卒で，私とさほど歳は離れていません。実は私が帝京への転任を決心した理由の一つに佐野先生の存在がありました。佐野先生との出会いは古く，2007 年 2 月 9 日のことです。なぜ正確な日にちが分かるかと言うと，これは慈恵医大で初めて生体肝移植手術を行った日だからです。慈恵医大では最初の 3 例のドナー手術を世界的権威の幕内雅敏先生（元 東京大学教授）にお願いしました。その時，幕内先生の助手としてお出でになったのが佐野先生でした。私はドナー手術を担当していたので，この 3 例を幕内先生，佐野先生とともに行いました。その時の先生に対する私の印象は，今も全く変わっておりません。穏やかで気さくなお人柄に加え，手術中の所作の美しさが強く印象に残っていま

す。その後も学会活動などを通じて親交を深め，今では公私にわたり信頼を寄せる友人となりました。私の本学着任時にも，そして退任に際しても大変お世話になりました。

一方，私の後任として，がん研有明病院から2026年1月に着任された井上陽介教授は，2000年東京大学卒業の気鋭の外科医であり，肝胆膵領域における低侵襲手術の第一人者として国内外で目覚ましい活躍をされています。以前から一度は手術を見学させていただきたいと思っていた先生が，まさか自らの後任教授として着任されることになろうとは夢にも思いませんでした。私の退官までの約3か月間，井上先生とともに診療に携わる機会を得ました。この間にご指導いただいたロボット手術手技は，今後の私にとってかけがえのない財産になると思います。さらに大きかったのは，自身の手術との違いを明確に認識できたことでした。それによって，本学定年退職後の進路に対する考え方が大きく変わりました。一般に定年退職後は，肝胆膵外科のような高難度手術の第一線から退くことが少なくありません。しかし井上先生の手術に接したことで，「なお技を磨きたい」という思いが強く湧き上がってきました。そして，定年退職後も新たな施設で研鑽を重ねながら，肝胆膵領域の高難度ロボット手術に可能な限り携わり続けようと決心しました。

このように素晴らしい二人の外科医――佐野先生と井上先生――に巡り会えたことも，振り返れば，あの日思い切って帝京大学への着任を決断したからにほかなりません。

佐野先生と井上先生を中心として，歴史と伝統ある帝京大学の肝胆膵外科は新たなステージへと歩みを進め，今後さらに発展していくことでしょう。私自身は帝京大学を離れることになりますが，もし少しでもお役に立てることがあるならば，今後も微力を尽くして応援していきたいと考えています。

第X章　外科医者として伝えたいこと

最後に，これからの若い医師たちに伝えたいことがあります。

大学に勤務する医師は，日々の診療に従事するだけでなく，自然科学者としての側面を有していることを常に意識してほしいと思います。臨床研究を行い，論文を執筆し，学会で発表し，新しい術式や治療成績を客観的に検証することは，大学に身を置く医師に課せられた重要な使命です。医学は自然科学を基盤とする学問であり，その発展に少しでも貢献しようとする姿勢を持ち続けてほしいと願っています。

一方で，私自身は自然科学者であり教育者でもありましたが，その根底には常に「外科医者」としての自分がありました。患者や病気と向き合うときには，覚悟を持って臨み，最後まで責任を果たすことが何よりも大切です。手術の成否のみならず，患者さんの人生に関わるという重みを忘れず，一人ひとりに誠実に向き合ってほしいと思います。

また，卒後に他大学での研修を志す学生・若手医師には，ただ漠然と環境を変えるのではなく，自分は何を学びたいのか，将来どのような医師になりたいのかを十分に考えたうえで，新たな道へ進んでほしいと思います。明確な目的意識を持って選択した道は，たとえ困難があったとしても，必ず自らを成長させてくれるはずです。

振り返れば，私自身も節目ごとに新たな挑戦を選んできました。そのたびに背中を押してくれたのは，「失敗は受け入れられても，挑戦しなかった後悔は受け入れ難い」という思いでした。この言葉を，これから歩みを続ける若い世代へのメッセージとして贈りたいと思います。

終章　帝京で過ごした6年間への感謝

卒業後に帝京大学を離れてから，いつしか私の専門は肝胆膵外科，とりわけ胆道・膵臓外科，そしてヘルニア外科となりました。すでに述べたように，これらの分野を牽引してこられたのが，本学名誉教授の高田忠敬先生と，同じく本学名誉教授の冲永功太先生であり，私は卒業後も長年にわたりお二人からご指導を賜ってまいりました。

高田先生からは現在も折に触れて叱咤激励をいただいております。一方，冲永先生は令和5年9月12日にご逝去されました。先生のお机は今なお外科研究室にそのまま残されており，研究室を訪れるたびに先生の遺された足跡の大きさを感じます。ご逝去に際しては，冲永先生が創設された日本ヘルニア学会誌に追悼文を寄稿する機会をいただきました[6)]。

振り返れば，これらすべてのご縁は帝京大学に端を発するものでした。不思議な巡り合わせではありますが，人との出会いに恵まれ，多くの方々に導かれ，支えられて今日の自分があることを改めて実感しています。

2020年4月，34年ぶりに母校へ戻るという決断は，私にとって大きな挑戦でした。しかし，多くの先生方との再会，新たな仲間との出会いは，その後の私の人生をさらに豊かなものにしてくれました。今振り返っても，あの時の決断は間違っていなかったと確信しています。

謝辞：本稿を終えるにあたり，これまでご指導，ご支援を賜りましたすべての先生方，同僚，後輩，そして多くの患者さんに心より御礼申し上げます。また，長年にわたり外科医者としての私を陰で支え続けてくれた妻，そして仕事に追われ家を空けることの多かった父を温かく理解し，見守ってくれた一人息子に，心から感謝いたします。

齢六十にしてなお刃を研ぐ
わが外科医者人生に，一片の悔いもありません。

参考文献

1) Sheetz KH, Claflin J, Dimick JB, et al. Trends in the Adoption of Robotic Surgery for Common Surgical Procedures. JAMA Netw Open. 2020；3：e1918911.
2) Misawa T, Endo H, Mori T, et al. Skill-qualified surgeons positively affect short-term outcomes after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer：a survey of the National Clinical Database of Japan. Surg Endosc. 2023；37：4627-40.
3) Mori T, Endo H, Misawa T, et al. Involvement of a skill-qualified surgeon favorably influences outcomes of laparoscopic cholecystectomy performed for acute cholecystitis. Surg Endosc. 2022；36：5956-63.
4) Yamaguchi S, Endo H, Yamamoto H, et al. Specialty-Certified Colorectal Surgeons Demonstrate Favorable Short-term Surgical Outcomes for Laparoscopic Low Anterior Resection：Assessment of a Japanese Nationwide Database. Dis Colon Rectum. 2023；66：e1217-e1224.
5) Shibuya M, Misawa T, Tsukiyama T, et al. Robotic Warshaw technique with special attention to prevent postoperative splenic infarction preserving splenic blood flow. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2024；31：e44-e46.
6) 三澤健之．追悼．冲永功太先生に捧ぐ．日本ヘルニア学会誌．2024；10：1.

（論文受付日：2026年6月17日
論文受理日：2026年7月 9 日）

No Regrets：A Surgeon's Decision to Return to His Alma Mater

Takeyuki Misawa

Department of Surgery (Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Group), Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

In April 2020, 34 years after graduating from Teikyo University School of Medicine (Tokyo, Japan), I returned to my alma mater and had the privilege of engaging in clinical practice, education, and research for 6 years. Based on my retirement lecture delivered in February 2026, this article reflects on my journey as a surgeon and on the 6 years spent at Teikyo University. This article describes my experiences in hepatobiliary and pancreatic surgery, hernia surgery, and robotic surgery, as well as the lessons learned through research activities and the education of younger surgeons. It also highlights the importance of encounters with mentors and colleagues and the values that I have cherished throughout my career as a surgeon. Looking back, returning to my alma mater after 34 years was a unique and invaluable opportunity. I hope that some of the experiences and thoughts described in this article may provide guidance and encouragement to younger generations of physicians as they consider their future careers and ways of life.

Key words：surgeon, alma mater, surgical education, robotic surgery, minimally invasive surgery

著者略歴

1980年	昭和55	帝京大学医学部入学（サッカー部）
1986年	昭和61	帝京大学医学部卒業
		東京慈恵会医科大学外科 研修医
1992年	平成4	東京慈恵会医科大学大学院修了，医学博士
		東京慈恵会医科大学第1外科学講座 助手
1994年	平成6	Department of Surgery, University of Southern California 研究員
1997年	平成9	東京慈恵会医科大学第1外科 助手
2000年	平成12	東京慈恵会医科大学外科 講師（専任）
2009年	平成21	東京慈恵会医科大学外科 准教授（専任）
2013年	平成25	東京慈恵会医科大学附属柏病院外科 診療副部長（消化器外科責任者）
		Visiting Professor, University of North Carolina, Carolinas Medical Center（Charlotte校）
2016年	平成28	東京慈恵会医科大学附属柏病院 手術部長
2018年	平成30	東京慈恵会医科大学附属柏病院 外科部長 手術部長（兼任）
2020年	令和2	帝京大学医学部外科 教授（肝胆膵外科）
2024年	令和6	東京慈恵会医科大学 客員教授
2026年	令和8	帝京大学医学部外科学講座 定年退職（3月31日）
		帝京大学外科 客員教授
		帝京大学解剖学 客員教授

主な所属学会，役職，認定医，専門医，指導医など

日本外科学会	代議員，指導医，専門医
日本消化器外科学会	評議員（～2025），指導医，専門医，認定医，消化器癌外科治療認定医
日本ヘルニア学会	理事，評議委員，第20回学術集会当番会長
日本肝胆膵外科学会	評議員，高度技能指導医
日本内視鏡外科学会	評議員，技術認定医，ロボット支援手術（da Vinci）console surgeon international license 取得 ロボット手術プロクター（尾側膵切除，膵頭十二指腸切除，総胆管拡張症，肝切除，ヘルニア）
日本臨床外科学会	評議員
日本外科系連合学会	評議員，Fellow（FJCS）
日本消化器病学会	専門医，認定医
日本消化器内視鏡学会	専門医，認定医
日本腹部救急医学会	評議員，腹部救急暫定教育医，腹部救急認定医
日本胆道学会	認定指導医
日本がん治療認定医機構	がん認定医
米国外科学会（ACS）	Fellow（FACS）
米国内視鏡外科学会（SAGES）	Active Member
米国消化器外科学会（SSAT）	Member
ヨーロッパヘルニア学会（EHS）	ガイドライン作成委員会委員
アジアパシフィックヘルニア学会（APHS）	Secretary General of Japan Hernia Society
単孔式内視鏡手術研究会	代表世話人（～2024）
日本膵切研究会	世話人，第50回学術集会当番会長
日本ヘルニア学会東京支部	代表
その他	The Best Doctors in Japan 2014-2015年，2016-2017年，2018-2019年，2020-2021年，2022-2023年，2024-2025，2026-2027年選出

ふたこと

私の好きな言葉と本

My Favorite words and books.

帝京大学医学部附属溝口病院リハビリテーション科教授
原　元彦

はじめに

脳神経内科・医学教育センターの畑中裕己先生から「ふたこと」のバトンを受けました。二つ返事で引き受けましたが，畑中先生は臨床神経学の現場でも，大学教育においても，私たち二人に共通する臨床神経生理学の分野でも高い評価を受け信頼の厚い先生です。畑中先生の次に何を書くかしばらく考えました。私は2009年に板橋・リハビリテーション科に着任しました。2005年から1年半，米国Iowa大学神経学・臨床神経生理学のJun Kimura（木村　淳）先生のところに留学していたご縁で留学先の大先輩である栢森良二教授が主宰されていた本学リハビリテーション科に移りました。2011年に埼玉県立大学に転出しましたが，その後も本学医学部の講義を担当していました。緒方直史主任教授のお計らいで2020年から溝口病院リハビリテーション科を預かることになりました。2028年3月には65歳の春を迎えます。自分と帝京大学の関わりの中で心に残ったことば（聞いたことや書籍にあることば）について書くことにしました。

1．矩（のり）を超えず（論語）

木村　淳先生は帝京大学で2012年ころ「英語で発表する」というタイトルで講演されたことがあります。木村先生は論語の話をされることがありました。スピーチなどで少し触れられるという程度ですが，漢文や書き下し文ではなくご自分の言葉で話されていました。私が印象深く覚えているのは「矩を超えず」の解釈で，滞米中に留学生の集まっていた席での雑談の折です。齢15で学に志を立て，で始まる節で70にして「心の欲する所に従って矩を越えず」という節です。本来は孔子自身が年齢を重ねて成熟していく過程の回想ですが，木村先生は「自分の考えのままに行動しても道を踏み外さないようにありたい」ということを強調されていました。「自由とは何ものにも束縛されないことである」という気概と「周囲を困らすようなことをしたくない」という双方の気持ちを強く持たれていることが印象的でした。木村先生は論語の中の「恕」という言葉がお好きで，これは「己の欲せざる所，人に施すことなかれ」と続きますが，「恕」の意味する思いやり，compassionの気持ちを大切にされていたことを後に知りま



した（木村　淳，中野今治．このヒトに聞く，電気生理の頂から神経内科を思う．Brain and Nerve 64：191-200, 2012）

2．　自分流（帝京大学教育理念）

「自分流～知の漂流者たち」という本学提供のBSの番組があります。この題名はインパクトがあります。宣伝を見ると興味をそそられますが，夜の遅い時間帯で私は既に布団の中です。自分流とは自立と自律のもとに実学・開放性・国際性を掲げる意味で本学の教育理念です。自分流は自己流や勝手気儘と異なることを感じさせる表現であり，良くできた言葉だと思います。私は自由という言葉を大切にしています。本来，自由には義務と責任が伴うので自立と自律が成立していない場合は自由を行使する資格がないと思っています。自分流には勝手気儘な自己流の自由ではないという主張が感じられ，音の響きがよいです。ただし，滑舌が悪い私が日常的に使うには格好が良すぎるのが難点です。

3．　カッパのジイサン（私の孫）

事情があって1年程前から，月に数回ですが私と妻は就学前の孫の面倒を見ています。数時間から長くて12時間程度ですが，遊んでやるのと面倒を見るのは違います。私と孫の双方の努力の成果で，やっとなついてくれました。私も少し成長できたようです。孫は普段は私のことを「おじいちゃん」と言いますが，私の頭のてっぺんの髪の少ないところを触って「カッパのジイサン」と言ってふざけています。他の人にやらないように言うと「わかってるよ」と言いながら私の頭を触って孫は遊んでいます。

4．　臨床神経生理学の教科書から

“I came from the island of rising sun, where English is not the native language.” From preface of first edition, J Kimura. Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle: Principles and Practice.

臨床神経学・電気診断学の教科書の序文の冒頭として異色だと思います。1995年ころ，本書の第2版を読んで驚きました。木村先生の最後の著作である本書の第4版は栢森良二先生（前・帝京大学教授）が日本語に訳されて西村書店から出ています。

臨床実地では Preston と Shapiro の Electromyography and Neuromuscular Disorders（第4版，Elsevier，2021年）が写真と図が大きくて読みやすいので第3版から引き続き愛用しています。

5．　息抜き，2編

1）“リッキ・ティッキ・タヴィ”（マングースの鬨の声で短編の題名．ジャングル・ブック，角川文庫，訳・山田　蘭 2016年）

ノーベル文学賞受賞者であるキプリング（Kipling）が1894年に発表したジャングル・ブックに収録されています。本編は旧インド帝国で英国人一家の家に流れ着いたマングースの子供



の話です。ジャングル・ブックはオオカミに育てられた少年の話だと思っていましたが，本当は短編集で多彩な話がまとめられており角川文庫版は抜粋ではない完全版とのことです。このマングースとコブラの戦いを軸とする短編の何が心に響くのか自分でも解りませんが，読むと何となく気持ちが落ち着くので時々読み直しています。

2)“誰よりも優しく気高い吸血鬼”（万城目学．あの子とQ, 新潮社，2022年）

万城目ワールドと称される著者の世界観の表現に根強いファンがあるそうです。私はたまたま新聞の書評を見て読みました。ヒトと共存するために血液に触れない定めの吸血鬼社会で育った女子高校生の話です。文明批判のような，青春ドラマのような話ですが気楽に楽しく読めます。ヒトの世の渡世では諸事気苦労が多いですがこの本を読むと疲れたアタマのリセットにピタッとはまることがあります。著者が大阪出身であることは知っていましたが，2024年に直木賞を受賞した際の記事で私と同じ小学校の出身であることを知りました。

結語

息抜きが過ぎてひとこともふたことも多い「ふたこと」になりました。最後まで読んでいただいた方に感謝申し上げます。

編 集 後 記

☆帝京医学雑誌第49巻3号ができあがりました。今回はオンライン化3号目で，綜説1編，原著2編，そして2編の寄稿という構成です。

☆内科学講座の淺岡良成先生による綜説では，飛躍的な進展を遂げる癌の薬物療法の作用機序とこれまでの治療法の変遷，そして今後の課題について解説いただきました。殺細胞性抗癌剤からはじまり，分子標的薬，そして免疫チェックポイント阻害薬へと至る癌薬物療法の変遷を丁寧に辿り，特にご専門とする肝細胞癌における薬物治療の最前線をわかりやすく解説していただいております。単一の薬剤選択から，薬剤特性を踏まえた戦略的な組み合わせと逐次療法へ，という治療戦略の転換は，他領域においても示唆に富む内容です。

☆原著の1編目は，循環器内科の亀山美佐子先生らによる，冠動脈左前下行枝への経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneous coronary intervention; PCI）とステント留置に伴う局所微小循環障害についての前向き臨床研究です。微小循環障害を反映する指標のひとつであるIndex of Microcirculatory Resistance（IMR）を用いてPCI前後の変化を丁寧に評価し，40%の症例でこの指数が上昇すること，そしてIMRが上昇した群では，そうでない群と比較して心筋障害のマーカーである高感度トロポニンT値が治療翌日に有意に高値となることを明らかにされました。PCI後の微小循環障害という重要課題に光をあてた意欲的な研究で，私の専門領域である慢性腎臓病の症例も多く含まれていることもあり，他の部位へのインターベンションでの意義など，色々なことが頭に浮かび，興味深く拝読しました。

☆原著の2編目は，アジア国際感染症制御研究所のDo Dinh Hai先生らによる基礎研究で，次亜チオシアン酸（hypothiocyanous acid; HOSCN）が炎症を誘導するメカニズムの一端を明らかにしています。HOSCNは気道表面液に含まれる生理活性物質で，ミエロペルオキシダーゼやラクトペルオキシダーゼにより産生されます。今回の研究では，HOSCNがプロテインキナーゼCとその下流分子を介して，炎症に関わるInterleukin-6の遺伝子発現を誘導することを示しました。好中球や気道上皮由来の酵素の反応物が，気道の炎症性疾患の病態にどのように関わるのかを，シグナル伝達解析から迫っています。

☆寄稿の1編目は，2026年3月にご退職された外科学講座の三澤健之先生に執筆いただきました。「一片の悔いもなし　～母校に戻った外科医者の選択」と題し，三澤先生のこれまでのご活動の軌跡が綴られています。若い日の思い出や大学での学び，そして慈恵医科大学から34年ぶりに母校へ戻られ，肝胆膵脾領域における手術支援ロボット（da Vinci）を用いた手術の導入や，若手医師の育成に尽力された日々を振り返っておられます。「外科医」ではなくあえて「外科医者」と名乗られる矜持や，恩師との出会いのエピソードなど，後進の医師へのメッセージが随所にちりばめられており，またタイトルと関わりがあるあの名場面が思わず頭に浮かび，深く心を打たれました。

☆寄稿の2編目である「ふたこと」には，溝口病院リハビリテーション科の原元彦先生から，「私の好きな言葉と本」と題してご投稿いただきました。論語の「矩（のり）を超えず」や本学の教育理念「自分流」への思い，またお孫さんとの日常のひとこまなど，専門家としての真摯なご姿勢の中に，日常の断片を大切にし，慈しむ原先生のお人柄が感じられ，楽しく拝読いたしました。

☆最後までお付き合いいただき，ありがとうございました。本号は基礎から臨床，そして医師としての生き方まで，幅広く読み応えのある内容となっています。引き続き，本誌への投稿をお待ちしております！

（柴田 茂）

完全電子化（PDF化）・公開URLについてお知らせ

2026年発行の第49巻第1号より『帝京医学雑誌』は，完全電子化（PDF化）となります。

『帝京医学雑誌』ホームページにて全頁を公開します。

URL：https://teikyo.jp/igaku-zasshi/

読者ならびに関係者の皆様には，今後ともご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

帝京医学雑誌　第49巻 第3号

■2026年9月20日制作
■2026年9月25日発刊
■発行所　帝京大学医学部（編集者　佐野圭二）
〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1
（事務局）TEL（03）3964-1211（内）41810

帝京医学雑誌投稿規程

（2026 年 3 月改定）

1. 本誌は医学・医療に関する綜説，原著，症例報告，統計･調査，資料，報告などを掲載する。
2. 本誌は年 4 号とし，3 月・6 月・9 月・12 月の 25 日に発行する。原稿の投稿は随時受け付ける。
3. 倫理委員会などの承認，利益相反などについては、本文中に記載すること。
   1） 人を対象とする生命科学・医学系研究は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的規範および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行うこと。
   　原則として研究機関の倫理委員会などの承認を得ているものとし，本文および論文表紙に承認番号・承認日を記載すること。介入研究のみならず後ろ向き研究を含む観察研究も倫理委員会などの承認を必要とする。
   2） 症例報告においては，倫理委員会の承認は必要ないが，個人を特定されることがないよう個人情報の匿名化に留意すること。氏名，生年月日，住所，個人識別符号などを消去することで匿名化されると考えられるが，症例や事例により十分な匿名化が困難な場合は，患者（あるいはその代諾者）から書面による同意を得，そのことを本文中に記載すること。
   3） 臨床研究法や再生医療等安全性確保法に該当する特定臨床研究や再生医療研究は，それぞれ認定臨床研究審査委員会や認定再生医療等委員会の承認を得ているものとし，本文および論文表紙に承認番号・承認日を記載すること。
   4） 動物を対象とする研究は，実験が実施された組織における実験動物に関わるガイドラインに則した研究であることが求められる。原則として動物実験に関する倫理委員会などの承認を得ているものとし，本文および論文表紙に承認番号・承認日を記載すること。
   5） 利益相反を有する場合は、その旨を本文中に記載すること。
4. 投稿原稿は和文または英文とし，図，表を含めた原稿一式を提出する。投稿は，責任著者がオンライン投稿システム「ScholarOne Manuscripts™」で行う。
5. 著者は原則として帝京大学医学部および帝京大学板橋キャンパスの在籍者に限る。
6. 共著論文の場合，共著者の人数は常識的な範囲とし，かつ医学雑誌編集者国際委員会の定める論文著者の基準（下記）を満たしていることを条件とする。なお，原著論文・学位論文の場合は，投稿時に「著者役割一覧」を添付すること。

〈医学雑誌編集者国際委員会の定める論文著者の基準〉
論文著者として名前が掲載されるためには，以下の 1）～4）のすべての項目に該当していなければならない。
1） 研究の構想・立案，データの収集，あるいはデータの解析および解析結果の解釈のいずれかに実質的に貢献している。
2） 論文の原稿を書くか，その論文の内容に関わる極めて重要な校正・改訂作業（リバイズ）にかかわっている。
3） 掲載されている最終版の原稿の中身を理解し，承認している。
4） 論文のあらゆる側面について，論文の正確性・真正性に疑義が寄せられたときに適切に説明することができる。

7. 原稿提出先
   オンライン投稿システム「ScholarOne Manuscripts™」にアップロードする。
   URL: https://mc.manuscriptcentral.com/tkmj

8. 投稿論文の規定頁数，表・図・写真の規定数，および原稿枚数を下表に示す。

	規定頁数	表・図・写真の規定数	和文本文原稿字数
綜説，原著	10 頁	8 枚	約 17000 字
症例	7 頁	6 枚	約 11000 字
統計・調査資料	4 頁	5 枚	約 7000 字
読者の広場	3 頁	3 枚	約 5000 字

9. 投稿された論文は査読者により審査される。査読者の氏名などは公表しない。採否は編集委員会が決定する。査読者の意見に基づいて，原稿の体裁や内容などについて著者に訂正を求めることがある。著者の訂正が 6 ヵ月以内に行われないときは新規投稿扱いとする。
10. 掲載は原稿の採択順とする。
11. 校正は著者の責任において行う。校正は脱字，誤植の訂正にとどめ，原文の変更・削除・挿入は認めない。
12. 本誌に掲載された論文，抄録などの著作権は帝京大学に帰属する。
13. 原稿は他誌に未掲載のものに限る。投稿中のもの，掲載予定のものも投稿してはならない。また，本誌掲載後（投稿中も含む）は他誌への投稿，無断転載を禁じる。

〔論文の体裁と内容について〕

1. 原稿の形式

①和文タイトル等（論文タイトル，著者，所属，和文抄録（600 字程度），キーワード），②英文タイトル等（論文タイトル，著者，所属，英文抄録（300 ワード程度），キーワード），③論文本文，引用文献，図の説明，④表 ⑤図 ⑥著者役割一覧（原著・学位のみ）・指導教授名および職位（学位のみ）とし，それぞれについてファイルを作成する。

なお，原著論文の和文抄録は ①背景・目的 ②対象・方法 ③結果・考察 ④結論 に，英文抄録は ① Background ② Materials and Methods ③ Results and Discussion ④ Conclusions などにわけて記載する。症例報告，綜説はこの限りではない。

2. 原稿の書き方

1） 原稿は可能な限り Microsoft Office のアプリケーションソフトで作成する。縦 A4 判用紙に 12pt，ダブルスペースで横書きし，必ず頁数および行番号を付す。
2） 現代かな遣いに従い，医学用語を除き常用漢字とする。旧字体、略字体を使用しない。
3） 度量衡は CGS 単位を用いる。
4） 文中にしばしば繰り返し使用される語は略語を用いても差し支えないが，初出のときは完全な用語を用い，以下に略語を使用することを明記する。

（例）肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，以下 HCC と略記）

3. 図（写真），表について

1） 表の上に表番号と表題をつける。表の番号は，“表 1”，“Table 1” のようにする。
2） 図の下に図番号と図の題を記す。図の番号は，“図 1”，“Figure 1” のようにする。図の説明は，ここには記さない。
3） 表・図の引用は該当文章の末尾に（ ）で示す。また，表・図の挿入箇所を本文の欄外に（図 1）のように記し明示する。
4） 大き過ぎる図は収載できないことがある。
5） 図の表題と説明は，順序にしたがって別紙に記載する。
6） 他から図表を転載する場合（改変しての転載含む）は，転載許諾を得ているもの，または転載許諾不要のものに限る。また，図表の説明に出典を明記する。

4. 引用文献

1） 著者は，引用した文献の正確性について責任を負う。すべての引用は，原典に基づき正確に記載されなければならず，誤った引用や不適切な情報による問題が生じた場合，その責任は著者が負うものとする。
2） 引用文献は，引用順に記載する。本文中においては，番号を該当箇所の右肩に 1），2）のようにつけ，引用を明らかにする。
3） 雑誌論文の記載は，著者名．表題．雑誌名．出版年；巻：初頁－終頁．とする。

単行本の記載は，著者名．表題．編者名．書名．出版地：出版社；出版年．p. 初頁－終頁．とする。

4) 雑誌の省略名は「医学中央雑誌収載誌目録」「List of Journals in Index Medicus」に準ずる。

5) 電子文献を引用する場合は，著者名．ウェブサイトの名称．URL．最終閲覧日を記載する。

6) 著者が 4 名以上の場合は，筆頭者からの 3 名を記載し，それ以上は「他」，「et al」と略す。

7) 引用例

近藤大祐．ラット心筋の長さ張力関係と静止および活動電位におよぼす SCN，K および Ca イオンの影響．帝京医誌 1992；15：87-95.

佐藤友英，近藤清廉．向精神薬，強心薬などによる医原性不整脈．杉本恒明編集．不整脈学．東京：南江堂；1992. p.517-21.

Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med 1976；294：165—70.

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In：Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology：mechanisms of disease. Philadelphia：Saunders；1974. p.457-27

国立感染症研究所．生物学的製剤基準．https://www.niid.go.jp/niid/ja/mrbp.html. 2017/12/22 閲覧

5. 著作権譲渡の同意

著者は，投稿前に共著者から著作権譲渡の同意を取得する。著者および共著者は，オンライン投稿システムから発信される「著作権譲渡同意確認」で承諾の回答を行う。

6. 記事の公開

帝京医学雑誌は電子媒体として公開する

1) 帝京医学雑誌 ホームページにおいて全頁を公開する。

2) 綜説，原著，症例報告，統計･調査，資料，報告など編集委員会が必要と認めた記事は帝京大学研究・教育リポジトリで公開する。

ISSN 2760-8298
(Online)

TEIKYO MEDICAL JOURNAL

Volume 49 Number 3 September 2026

Editor in Chief KEIJI SANO

Vice Editor in Chief SHIGETOSHI KOBAYASHI

Editorial Board (in alphabetical order)

MIMI TAMAMORI-ADACHI
KAZUNORI NAGASAKA
YUMIKO OKUBO
HIROSHI UOZAKI
TOSHIO ISHIKAWA
TAKAYOSHI OHKUBO
SHIGERU SHIBATA

CONTENTS

ASAOKA Y. : Mechanisms of Action and Clinical Challenges in Cancer Pharmacotherapy : Maximizing the Efficacy of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma …… 71

亀山美佐子，他：左前下行枝ステント留置後における微小循環障害の発生率 …… 81

ド ディン ハイ，他：ヒト気道上皮細胞において，ヒポチオシアン酸はプロテインキナーゼ C-MEK-ERK シグナル伝達経路を介してインターロイキン－ 6 の発現を誘導する…… 95

Misawa T. : No Regrets : A Surgeon's Decision to Return to His Alma Mater …… 111

(Reader's Note)

HARA M. : My Favorite words and books. …… 125

Teikyo University School of Medicine

帝京医学雑誌（第四十九巻第三号）

二〇二六年九月二〇日 制作
二〇二六年九月二五日 発行
編集人 佐野圭二
発行人 帝京医学雑誌編集委員会

発行所 帝京大学医学部
〒一三三-八六〇六 東京都板橋区加賀二丁目十一番一号
電話〇三(三九六四)一二一一(内線)四一八一〇

制作 株式会社ソウブン・ドットコム
東京都荒川区西尾久七丁目一二-一六
電話〇三(三八九三)〇一一一