

200/0550

厚生科学研究研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変DNAチップの開発

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 森 正樹

平成14 (2002) 年 4月

目 次

I. 総括研究報告

慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変DNAチップ	-----	1
森 正樹		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5
--------------------	-------	---

III. 研究成果の別冊	-----	7
--------------	-------	---

慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変DNAチップの開発

主任研究者 森 正樹 九州大学生体防御医学研究所 教授

(研究要旨) 本研究では、包括的かつ標準化可能な肝機能評価法として肝炎・肝硬変DNAチップを開発することを最終目標とする。研究は3年計画で行い、平成13年度は肝癌患者からの標本及びデータ収集とDNAマイクロアレイの作製、平成14年度は肝機能関連遺伝子の抽出を行う。平成15年度は、選択した遺伝子群をもとに肝炎・肝硬変DNAチップを作製しその臨床応用を試みる。当該研究の交付申請時の計画通り、本年度は、本研究について同意が得られた患者からの肝切除標本と臨床データの収集を開始した。当研究所を含めた5施設での倫理委員会承認のもと平成13年8月から現在まで月に10~15例のペースで順調に収集を進めている。肝機能関連遺伝子の抽出を目的としたDNAマイクロアレイの作製に関しても、約17,000遺伝子のオリゴDNAを搭載したものと約14,000遺伝子のcDNAを搭載したものを検討中である。さらに本年度は、ラット肝硬変モデルを用いた基礎的検討も加え研究の質の向上を目指した。DNAマイクロアレイ解析に関しては、すでに設備面・技術面とも実践レベルであることより、平成14年度も本研究の交付申請時の計画通りに研究を進める。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

宇都宮徹・九州大学生体防御医学研究所助手、
井上 裕・九州大学生体防御医学研究所助教授、
定永倫明・九州大学生体防御医学研究所助手、
渡邊五朗・虎の門病院消化器外科部長

A. 研究目的

我が国の肝癌罹患者では8割以上に慢性肝炎・肝硬変が併存しており、肝癌治療にあたっては常にその併存肝疾患の重症度を正確に把握することが必要となる。従来より肝機能(予備能)評価法としてChild分類や臨床病期分類などが汎用されてきたが、いずれもその正確性において一定の限界があり客観的な評価法とはなり難い。そこで本研究ではDNAマイクロアレイ法を用いて、より正確で客観的な肝炎活動性や肝線維化などの評価法を確立し、個人レベルで併存肝疾患に応じた適切な肝癌治療法選択に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

研究は3年計画で行い、平成13年度は肝癌患者からの標本およびデータ採取と肝機能関連遺伝子抽出用DNAマイクロアレイの作製、平成14年度は耐術能や良好な術後経過に結びつく肝機能関連遺伝子の抽出を行う。平成15年度は、選択した遺伝子群をもとに肝炎・肝硬変DNAチップを作製しその臨床応用を試みる。平成13年度は当該研究の交付申請時の計画通りに以下の(1)、(2)の研究を行い、更に研究の質の向上のために(3)、(4)の研究を追加した。(1) 臨床研究のための標本およびデータ収集：当研究所、虎の門病院、飯塚病院、広島日赤病院、大分日赤病院の5施設において倫理委員会の承認及び患者インフォームドコンセント取得のもと切除肝の非癌部を採取している。本研究目的での収集は平成13年8月より開始している(10~15例/月)。一方DNAマイクロアレイ法の解析

結果と比較検討するための肝機能評価基準に関しては、臨床的因子は日本消化器病学会の「肝機能検査法の選択基準」を参考に、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン・7S、III型プロコラーゲンペプチド等の線維化マーカーを含め選定した。病理学的因子は「新犬山分類」を参考にstaging(F0~F4)とgrading(A0~A3)を選定した。現在、各病院共通のデータシートに従ってデータ収集を進めている。(2) 肝機能関連遺伝子抽出用DNAマイクロアレイの開発：現時点で配列が同定されている遺伝子は約17,000 (Draft human genome) であることから、これらのほとんどを網羅するDNAマイクロアレイを開発中である。具体的には約17,000遺伝子のオリゴDNA(70mer)を搭載したDNAマイクロアレイと約14,000遺伝子のcDNAを搭載したDNAマイクロアレイを検討中である。(3) DNAマイクロアレイ法の実践応用：我々はこれまで本法を用いて胃癌の悪性度を規定する遺伝子群の検索を包括的に行う方法を開発してきた(Surgery 131, 2002, Clin Cancer Res 2002)。本年度はこの技術をさらに展開し、他の消化器癌の悪性度評価や発癌機構の解明のみならず、肝再生機序の解明など多岐にわたる分野に応用してきた。(4) 肝炎・肝硬変DNAチップ開発のための基礎研究：0.05% thioacetamideの自由飲水によるラット肝硬変モデルを作製し、障害肝組織からのRNA抽出等は現在まで全て終了した。また、肝線維化の程度を評価するためにAZAN染色を行い面積比による肝線維化率を算出し、既知の線維化マーカー(TGF β -1, MT1-MMP等)の遺伝子発現レベル(RT-PCR法)との相関を検討した。さらにLaser capture microdissection (LCM)法を併用し、肝細胞、間質細胞を丁寧に分離することでそれぞれの細胞群における遺伝子発現プロファイルを作成し肝線維化に関与する遺伝子群の抽出をDNAマイクロアレイ法を用いて進めている。この解析結果を、肝硬変の成因の違いに十分に配慮しつつ臨床応用を目指した肝炎・肝硬変DNAチップ開発のための基礎

データとする。(倫理面への配慮)当研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日)」に厳密に従い、十分なインフォームドコンセントを得た患者から新たに採取された組織、血液について遺伝子発現解析を行っている。当該研究施設にはすでに倫理委員会が設置されており、十分な審議を得ている。また施設内に患者情報管理者を置いており、患者の個人情報と遺伝子発現解析結果は管理者のもとに厳重に分割管理され、情報の漏洩防止には十分な配慮を払っている。

C. 研究結果

(1) 現在までの肝切除標本の収集状況は、当研究所11例、虎の門病院14例、飯塚病院26例、広島日赤病院19例、大分日赤病院13例の計83例であり順調に進んでいる。一方、肝機能評価のための臨床データに関してもデータシートを利用し同時に集積が進んでいる。(2) 本研究において、真に肝機能に関連する遺伝子群を抽出することは極めて重要なステップの一つである。従って、多くの時間と労力をかけて肝機能関連遺伝子抽出用DNAマイクロアレイの開発を進めてきた。これまで主にオリゴDNAマイクロアレイ(約17,000遺伝子搭載)の開発を進めてきたが、現在は、より高感度のcDNAマイクロアレイの実用性を検討している。(3) 当研究所においてDNAマイクロアレイ法は、設備面・技術面ともに実践レベルでの応用段階に入っている。さらに、LCMを用いて目的細胞のみを採取し、T7-based RNA法にてmRNAを増幅したものをマイクロアレイ解析する方法も既に確立した(Surgery 131, 2002)。慢性肝障害において、慢性炎症による遺伝子変化と肝線維化による遺伝子変化を整理して理解するためには肝実質細胞と間質細胞の遺伝子発現を別個に解析することが求められる。今後、これらLCMとDNAマイクロアレイの技術を応用し、目的に叶った詳細な遺伝子発現プロファイルの解析を進めていく予定である。(4) 肝硬変ラットにおいて肝線維化率を算出し6%未満を軽度線維化群、6%以上を高度線維化群とし、正常肝との3群で線維化マーカーのmRNA発現レベルとの相関を検討した結果、TGF β -1やMT1-MMPは肝線維化の進行とともに有意に発現が亢進した。以上の結果は、本ラット肝硬変モデルにおいて線維化の程度の異なる肝組織より評価に値するmRNAの抽出が可能であったことを示すものである。現在、これらのサンプルを用いてラットDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルの解析を進めている。今後は、LCMを用いて目的細胞のみを採取し、さらに詳細な解析を追加していく。

D. 考察

本研究の目的は、DNAマイクロアレイ法を用いて、より正確で客観的な肝炎活動性や肝線維化などの評価法を確立し、個人レベルで併存肝疾患に応じた適切な肝癌治療法選択に役立てることにある。その手段として肝炎・肝硬変DNAチップを開発し、肝障害の程度を点数化することで包括的かつ標準化可能な肝機能評価法とする予定であり、現在順調に研究計画を遂行中である。本研究成果の今後の展開は以下のごとくと考えている。

1) 慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のために個々の患者の併存肝疾患の程度を遺伝子発現レベルで把握し、その結果に応じた適切な治療法選択に役立てる。

2) ウイルス性肝炎に対するインターフェロン療法前後で肝炎活動性と肝線維化の程度をそれぞれのDNAチップを用いて点数化し治療効果判定に用いる。

3) 肝機能関連遺伝子群の抽出段階において肝炎活動性や肝線維化に関わる未知の遺伝子が同定される可能性が十分あり、これらを標的とした創薬を試みる。

E. 結論

平成13年度は3年計画の1年目として、当該研究の交付申請時の計画通り、本研究についてのインフォームドコンセントが得られた患者からの肝切除標本と臨床データの収集を開始した。当研究所を含めた5施設での倫理委員会承認のもと平成13年8月から現在まで月に10~15例のペースで順調に収集が進んでいる。肝機能関連遺伝子の抽出を目的としたDNAマイクロアレイの作製に関しても、現在、約17,000遺伝子のオリゴDNA(70mer)を搭載したDNAマイクロアレイと約14,000遺伝子のcDNAを搭載したDNAマイクロアレイを検討中である。さらに本年度は、ラット肝硬変モデルを用いた基礎的検討も加え研究の質の向上を目指している。DNAマイクロアレイ解析に関してはLCMの併用も含め、既に設備面・技術面とも実践レベルであることより、平成14年度も当該研究の交付申請時の計画通りに研究を進める予定である。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue H, Mimori K, Yoshikawa Y, Matsuyama A, Mori M. A prognostic score of gastric cancer determined by cDNA microarray. *Clinical Cancer Res* (in press) 2002.
2. Utsunomiya T, Shimada M, Rikimaru T, Hasegawa H, Yamashita Y, Hamatsu T, Yamasaki M, Kaku S, Yamada K, Sugimachi K. Antioxidant and anti-inflammatory effects of diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Hepato-Gastroenterol* (in press) 2002.
3. Mashino K, Sadanaga N, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma. *Cancer Res* (in press) 2002.
4. Mori M, Mimori K, Shibuta K, Utsunomiya T, Sadanaga N, Tanaka F, Inoue H, Sugimachi K. Analysis of gene expression profile in human gastric carcinoma. *Surgery* 131:39-47, 2002
5. Utsunomiya T, Inoue H, Taguchi K, Shimada M, Sugimachi K, Mori M. Clinicopathological significance of G-Protein γ 7 expression in surgically resected intrahepatic cholangioma. *Arch Surg* 137:181-5, 2002.
6. Mori M, Mimori K, Masuda T, Yoshinaga K, Yamashita K, Matsuyama A, Inoue H. Absence of Msh2 protein expression is associated with

- alteration in the FHIT locus and Fhit protein expression in colorectal carcinoma. *Cancer Res* 61: 7379-82, 2001.
7. Matsuyama A, Inoue H, Shibuta K, Tanaka Y, Sugimachi K, Mori M. Hepatoma-derived growth factor is associated with reduced sensitivity to irradiation in esophageal cancer. *Cancer Res* 61: 5714-7, 2001.
 8. Etoh T, Inoue H, Tanaka S, Mori M. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible in vivo regulation via induction of proteases. *Cancer Res* 61:2145-53, 2001.
 9. Ishii H, Dumon KR, Vecchione A, Trapasso F, Mimori K, Alder H, Mori M, Huebner K, Croce CM. Effect of adenoviral transduction of the fragile histidine triad gene into esophageal cancer cells. *Cancer Res* 61:1578-84, 2001.
 10. Utsunomiya T, Shimada M, Shirabe K, Kajiyama K, Gion T, Sugimachi K. Clinicopathological characteristics of patients with extrahepatic recurrence following a hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterol* 48:1088-93, 2001.
 11. Utsunomiya T, Emi Y, Ikejiri K, Saku M, Yoshida K, Sugimachi K. Retrospective study on the effects of lipiodolization before a potentially curative hepatectomy for colorectal liver metastases: long-term results of a pilot study. *Hepato-Gastroenterol* 48:790-3, 2001.
 12. Shibuta K, Eto T, Inoue H, Ueo H, Mori M. Genetic polymorphism of N acetyltransferase 2 in the patients with esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 96:3419-24, 2001.
 13. Etoh T, Sadanaga N, Utsunomiya T, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Detection of ras gene mutation in mesenteric vein blood of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 8:407-12, 2001.
 14. Inoue H, Mimori K, Utsunomiya T, Sadanaga N, Barnard GF, Ueo H, Mori M. Heparanase expression in clinical digestive malignancies. *Oncol Rep* 8:539-42, 2001.
 15. Hashimoto M, Watanabe G. Changes in functional capacity after portal branch ligation in rats. *Surg Today* 31:1065-9, 2001.
 16. Mori M, Mimori K, Shiraishi T, Inoue H, Sugimachi K, Croce CM. Altered expression of Fhit in carcinoma and precarcinomatous lesions of the esophagus. *Cancer Res* 60:1177-82, 2000.
 17. Mori M, Mimori K, Sadanaga N, Inoue H, Ueo H, Barnard GF. Prognostic impact of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in esophageal carcinoma. *Int J Cancer* 88:575-8, 2000.
 18. Inoue H, Mimori K, Shiraishi T, Kataoka A, Ueo H, Barnard GF, Mori M. Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in human breast carcinoma. *Oncol Rep* 7:871-4, 2000.
 19. Utsunomiya T, Shimada M, Rikimaru T, Okura K, Kaku S, Yamada K, Taguchi K, Sugimachi K. Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 6:4965-6, 2000.
 20. Utsunomiya T, Shimada M, Taguchi K, Hasegawa H, Yamashita Y, Hamatsu T, Aishima S, Sugimachi K. Clinicopathological features of postoperative prognosis of multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 190:331-5, 2000.
 21. Hashimoto M, Watanabe G. Simultaneous measurement of effective hepatic blood flow and systemic circulation. *Hepato-Gastroenterol* 47: 1669-74, 2000.
 22. Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res* 92:222-7, 2000.
2. 学会発表
1. 井上 裕ほか、DNAマイクロアレイを用いた胃癌悪性度の個性的診断法の開発と臨床応用、日本外科学会雑誌、第102巻、50、2001
 2. 松山 歩ほか、cDNA microarrayを用いた食道癌放射線治療効果予測遺伝子の検索、日本外科学会雑誌、第102巻、118、2001
 3. 三森 功士ほか、LCMとDNAマイクロアレイを用いた消化器癌関連遺伝子発現プロファイルの検索と生検診断への応用、日本外科学会雑誌、第102巻、81、2001
 4. 片岡 明美ほか、乳癌原発巣と転移巣での遺伝子発現プロファイルの比較～LCMとcDNA Microarrayを用いて～、日本外科学会雑誌、第102巻、80、2001
 5. 片岡 明美ほか、Laser capture microdissectionとMicroarrayを用いた乳癌リンパ節転移に関する重要遺伝子の同定、第9回日本乳癌学会総会、97、2001
 6. 井上 裕ほか、胃癌の悪性度診断法の開発と臨床応用: DNAマイクロアレイによるポイント診断、日本消化器外科学会雑誌、第34巻、370、2001
 7. 吉永 敬士ほか、チミジンホスホリラーゼ (TP)導入株の遺伝子発現プロファイルの作成と関連遺伝子の発現検討、日本消化器外科学会雑誌、第34巻、324、2001
 8. 松山 歩ほか、食道癌における放射線感受性規定遺伝子の検索-個別化医療を目指して-、第112回日本消化器癌発生学会総会、43、2001
 9. 松山 歩ほか、食道癌における放射線治療感受性規定遺伝子の探索-個別化医療へ向けて-
 10. 井上 裕ほか、DNAマイクロアレイによる胃癌悪性度ポイント診断法の開発、第60回日本癌学会総会、268、2001
 11. 定永 倫明ほか、cDNAマイクロアレイ法を用いた活性化リンパ球遺伝子発現変化の検索、第60回日本癌学会総会、600、2001
 12. 吉永 敬士ほか、PD-ECGF導入株の遺伝子発現プロファイルと癌関連遺伝子の同定、第60回日本癌学会総会、185、2001
 13. 三森 功士ほか、LCMとDNAマイクロアレイを用いた消化器癌関連遺伝子発現のプロファイルの検索、第60回日本癌学会総会、185、2001
 14. 井上 裕ほか、cDNAマイクロアレイを用いた食道癌の放射線感受性規定因子の検討、日本癌治療学会雑誌、第36巻、384、2001

- 15.井上 裕ほか、DNAマイクロアレイ解析とLCM法による胃癌術前病期診断法の開発、日本外科学会雑誌、第103巻、121、2002
- 16.園田 英人ほか、FHITを用いた遺伝子治療への展開を目指して(FHIT関連遺伝子の包括的解析)、日本外科学会雑誌、第103巻、237、2002
- 17.増田 隆明ほか、胃癌におけるSkp 2 (S phase kinase-associated protein 2)の発現解析とその臨床的意義、日本外科学会雑誌、第103巻、142、2002
- 18.吉永 敬士ほか、食道癌悪性度に関与するアクチビンA遺伝子により制御される遺伝子群の解析、日本外科学会雑誌、第103巻、101、2002
- 19.山口 博志ほか、癌に対するBRMR療法の有効症例選択法の確立～cDNA Microarray法による包括的遺伝子発現検索～、日本外科学会雑誌、第103巻、163、2002
- 20.原口 直紹ほか、チミジンホスホリラーゼ (TP) 導入株における遺伝子発現プロファイルと関連遺伝子の発現検討、日本外科学会雑誌、第103巻、183、2002
- 21.石川 健二ほか、癌細胞のみを対象としたDNAマイクロアレイ解析による胃癌進展関連遺伝子の検索、日本外科学会雑誌、第103巻、182、2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願2001-112039

発明の名称：癌関連遺伝子

提出日：平成13年4月10日

特願2000-306434

発明の名称：癌悪性度の評価方法

提出日：平成12年10月5日

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

No. 1

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Inoue H</u> , Mimori K, Yoshikawa Y, Matsuyama A, <u>Mori M</u> .	A prognostic score of gastric cancer determined by cDNA microarray.	Clinical Cancer Res		in press	2002
<u>Utsunomiya T</u> , Shimada M, Rikimaru T, Hasegawa H, Kaku S, Yamada K, Sugimachi K.	Antioxidant and anti-inflammatory effects of diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats.	Hepato-Gastroenterol		in press	2002
Mashino K, Sadanaga N, Shibuta K, <u>Inoue H</u> , <u>Mori M</u>	Expression of chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma.	Cancer Res		in press	2002
<u>Mori M</u> , Mimori K, <u>Utsunomiya T</u> , Shibuta K, Tanaka F, <u>Inoue H</u> , Sugimachi K.	Analysis of gene expression profile in human gastric carcinoma.	Surgery	131	39-47	2002
<u>Utsunomiya T</u> , <u>Inoue H</u> , Taguchi K, Shimada M, Sugimachi K, <u>Mori M</u> .	Clinicopathological significance of G- Protein γ 7 expression in surgically resected intrahepatic cholangioma.	Arch Surg	137	181-57	2002
<u>Mori M</u> , Mimori K, Masuda T, Yoshinaga K, Yamashita K, Matsuyama A, <u>Inoue H</u> .	Absence of Msh2 protein expression is associated with alteration in the FHIT locus and Fhit protein expression in colorectal carcinoma.	Cancer Res	61	7379-82	2001
Matsuyama A, <u>Inoue H</u> , Shibuta K, Tanaka Y, Sugimachi K, <u>Mori M</u> .	Hepatoma-derived growth factor is associated with reduced sensitivity to irradiation in esophageal cancer.	Cancer Res	61	5714-7	2001
Etoh T, <u>Inoue H</u> , Tanaka S, <u>Mori M</u>	Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible in vivo regulation via induction of proteases.	Cancer Res	61	2145-53	2001
Ishii H, Dumon KR, Trapasso F, Mimori K, Alder H, <u>Mori M</u> , Huebner K, Croce CM	Effect of adenoviral transduction of the fragile histidine triad gene into esophageal cancer cells.	Cancer Res	61	1578-84	2001
<u>Utsunomiya T</u> , Shimada M, Shirabe K, Kajiyama K, Gion T, Sugimachi K	Clinicopathological characteristics of patients with extrahepatic recurrence following a hepatectomy for hepatocellular carcinoma.	Hepato-Gastroenterol	48	1088-93	2001
<u>Utsunomiya T</u> , Emi Y, Ikejiri K, Saku M, Yoshida K, Sugimachi K	Retrospective study on the effects of lipiodolization before a potentially curative hepatectomy for colorectal liver metastases.	Hepato-Gastroenterol	48	790-3	2001
Shibuta K, Eto T, <u>Inoue H</u> , Ueo H, <u>Mori M</u>	Genetic polymorphism of N acetyltransferase 2 in the patients with esophageal cancer.	Am J Gastroenterol	96	3419-24	2001
Etoh T, Sadanaga N, <u>Utsunomiya T</u> , Shibuta K, <u>Inoue H</u> , <u>Mori M</u>	Detection of ras gene mutation in mesenteric vein blood of patients with colorectal cancer.	Ann Surg Oncol	8	407-12	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Inoue H</u> , Mimori K, <u>Utsunomiya T</u> , Sadanaga N, Barnard GF, Ueo H, <u>Mori M</u>	Heparanase expression in clinical digestive malignancies	Oncol Rep	8	539-42	2001
Hashimoto M, <u>Watanabe G</u>	Changes in functional capacity after portal branch ligation in rats.	Surg Today	31	1065-9	2001
<u>Mori M</u> , Mimori K, Shiraishi T, <u>Inoue H</u> , Sugimachi K, Croce CM	Altered expression of Fhit in carcinoma and precarcinomatous lesions of the esophagus.	Cancer Res	60	1177-82	2000
<u>Mori M</u> , Mimori K, Sadanaga N, <u>Inoue H</u> , Ueo H, Barnard GF	Prognostic impact of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in esophageal carcinoma.	Int J Cancer	88	575-8	2000
<u>Inoue H</u> , Mimori K, Shiraishi T, Kataoka A, Ueo H, Barnard GF, <u>Mori M</u>	Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in human breast carcinoma.	Oncol Rep	7	871-4	2000
<u>Utsunomiya T</u> , Shimada M, Kaku S, Yamada K, Taguchi K, Sugimachi K	Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma.	Clin Cancer Res	6	4965-6	2000
<u>Utsunomiya T</u> , Shimada M, Taguchi K, Yamasita Y, Aishima S, Sugimachi K	Clinicopathological features of postoperative prognosis of multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma.	J Am Coll Surg	190	331-5	2000
Hashimoto M, <u>Watanabe G</u>	Simultaneous measurement of effective hepatic blood flow and systemic circulation.	Hepato- Gastroenterol	47	1669-74	2000
Hashimoto M, <u>Watanabe G</u>	Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test.	J Surg Res	92	222-7	2000

20010550

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。