

とが出来るような場合には、複製不能アデノウイルスでも十分な効果が得られることを示唆している。

一方アデノベクターを腫瘍に直接注入しないで腹腔内に投与した腹膜播種モデルでは、AxE1 CAUT/5-FU、GCV 投与群がAxCAUT/5-FU、GCV投与群と比較して有意に抗腫瘍効果を示した。これは、制限増殖型アデノウイルスが腫瘍内でのみ選択的に自己増殖し、ウイルス自体の細胞障害作用とUPRT及びHSVtkの発現の相乗効果と考えられる。

胆管癌では胆管壁内に浸潤性に腫瘍が増殖することが多く、解剖学的にもベクターの腫瘍内への直接投与が困難な場合が多い。我々はラットの胆管炎モデルを使って、胆管壁の良性の増殖性変化が起こる時に壁内に直接アデノベクターを注入しなくても、胆汁中投与により胆管壁に遺伝子導入され増殖が抑制されることを報告してきた。マウス腹膜播種モデルに対する腹腔内投与でAxE1 CAUTが有効であったことから、アデノウイルスベクターを腫瘍に直接投与しなくても胆汁中投与により胆管癌治療を行える可能性が示唆された。

## E. 結論

胆管癌に対して、作用機序の異なる遺伝子を組み込

んだdouble suicide gene therapy (UPRT/5-FU and HSV-tk/GCV) は単独投与に比べ併用投与で優れた抗腫瘍効果を示した。さらに制限増殖型アデノウイルスに2種類のsuicide geneを組み込んだAxE1 CAUTを用いるとウイルス自体の腫瘍融解作用と2種類の自殺遺伝子の発現により、より強力な抗腫瘍効果を示した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kojima Y ,Honda K ,Kotegawa H ,Kushihata F ,Kobayashi N ,Liu B ,Yokoyama KK. Adenovirus-mediated p53 gene transfer to the bile duct by direct administration into the bile in a rat cholangitis model. J Surg Res. 2005 Sep;128 ( 1 ) :126-31.

## H. 知的財産権の出願登録状況

特になし

## IV 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻	頁	年
杉山政則、阿部展次、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	機能性疾患がみえてくる 乳頭括約筋機能障害	消化器内視鏡	17 (7)	1091-1096	2005
杉山政則、阿部展次、森俊幸、跡見裕	肝切除術のコツを知る 出血を少なくするために Arantius管牽引法による左肝静脈の肝外処理	臨床外科	60 (8)	987-991	2005
阿部展次、杉山政則、下位洋史、松岡弘芳、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	超音波内視鏡による胆嚢癌の診断	消化器外科	28 (10)	1469-1477	2005
森俊幸、杉山政則、跡見裕	ここまできた悪性腫瘍にたいする内視鏡下手術治療成績からみた Open Surgeryとの比較	外科治療	92 (1)	212130	2005
森俊幸、阿部展次、杉山政則、跡見裕	A胆道系一病態生理3.左右肝管の合流は肝内か肝外か	胆と膵	25	764-765	2004
森俊幸、下位洋史、杉山政則、跡見裕	胆嚢摘出術	侵襲と免疫	13 (4)	18-23	2005
森俊幸、阿部展次、正木忠彦、杉山政則、跡見裕	肝胆膵のClinical question腹腔鏡胆摘術より開腹手術を勧める胆嚢疾患は？	胆と膵	26 (3)	315-320	2005
杉山政則、阿部展次、森俊幸、跡見裕	腹部救急疾患 診断と治療の流れ III肝胆膵門脈 3.急性胆嚢炎、急性胆管炎	外科	67 (9)	1051-1055	2005
阿部展次、杉山政則、柳田修、正木忠彦、森俊幸、跡見裕	急性胆管炎に対する緊急手術	手術	59 (11)	1677-1682	2005
Kojima Y, Honda K, Kotegawa H, Kushihata F, Kobayashi N, Liu B, Yokoyama KK.	Adenovirus-mediated p53 gene transfer to the bile duct by direct administration into the bile in a rat cholangitis model.	J Surg Res.	128 (1)	126-31	2005
Yamamoto, M., Shoda, J	Inchin-ko-to and its ingredients as a potential therapeutic approach for the treatment of cholestatic liver diseases.	Drugs of the future	30	1092-1101	2006.
Shoda, J., Osuga, T	Molecular pathogenesis of hepatolithiasis - A type of low phospholipid-associated cholelithiasis.	Frontiers in Bioscience	11	669-675	2006.
Shoda, J., Tanaka, N., Osuga, T	Epidemiology and molecular pathogenesis of primary hepatolithiasis. In: The Proceedings of Falk Symposium 139 Gallstones: Pathogenesis and Treatment, Paumgartner G, Keppler D, Leuschner U, Stiehl A, eds	Kluwer Academic Publishers Dordrecht/Boston/London		69-83	2005.

Chiba, T., Tokuyue, K., Matsuzaki, Y., Sugahara, S., Chuganji, Y., Kagei, K., <b>Shoda, J.</b> , Hata, M., Abei, M., Igaki, H., Tanaka, N., Akine Y	Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients	Clin Cancer Res	11	3799-3805	2005.
Yamada, T., Arai, T., Iwahashi, N., Kamiya, J., Nagino, M., Oda, K., <b>Shoda, J.</b> , Suzuki, H., Sugiyama, Y Nimura, Y	Impaired expression of hepatic multidrug resistance protein 2 is associated with posthepatectomy liver failure in patients with biliary tract carcinoma	Langenbeck Archives of Surgery	390	421-429	2005.
Ikegami, T., Matsuzaki, Y., Fukushima, K., <b>Shoda, J.</b> , Olivier, L.J., Bouscarel, B., Tanaka, N	Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on Type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells.	Hepatology	41	896-905	2005.
Nabetani, T., Tabuse, Y., Tsugita, A., <b>Shoda, J</b>	Proteomic analysis of livers of patients with primary hepatolithiasis.	Proteomics	5	1043-1061	2005..
Ishida, H., Togayachi, A., Sakai, T., Iwai, T., Hiruma, T., Sato, T., Okubo, R., Kudo, T., Gotoh, M., <b>Shoda, J.</b> , Tanaka, N., Narimatsu, H	A novel b1,3-N-acetylglucosaminyltransferase (b3 Gn-T8), which synthesizes poly-N-acetyllactosamine, is dramatically upregulated in colon cancer.	FEBS Lett	579	71-78	2005.
正田純一、稲田洋一	肝内結石症と胆汁中リン脂質異常	肝胆膵	51	607-616	2005
正田純一、稲田洋一	フィブラーの肝臓における作用を探る。動脈硬化性疾患治療の新たなストラテジー	先端医学社		160-169	2005
正田純一、稲田洋一、 辻 厚年、草間 寛、 鈴木洋史、杉山雄一、 田中直見	ベザフィブラーはABCB4の毛細胆管膜への再配分を促進し、フォスファチジルコリンの胆汁中への分泌を促進する	薬理と治療	33	313-327	2005
<b>Nakanuma Y</b>	Expression profiles of MUC mucin core protein in the intrahepatic biliary system: Physiological distribution and pathological significance	Acta Histochem Cytochem	38 (5)	295-30	2005

Sato Y, Harada K, Kizawa K, Sanzen T, Furubo S, Yasoshima M, Ozaki S, Ishibashi M, Nakanuma Y	Activation of the MEK5/ERK5 Cascade Is Responsible for Biliary Dysplasia in a Rat Model of Caroli's Disease	Am. J. Pathology	166 (1)	49-60	2005.
Kobayashi T, Harada K, Miwa K, Nakanuma Y	Helicobacter Genus DNA Fragments Are Commonly Detectable in Bile from Patients with Extrahepatic Biliary Diseases and Associated with Their Pathogenesis	Digestive Diseases and Sciences	50 (5)	862-867	2005.
千々岩一男	特集 胆・膵疾患の診療をめぐって：胆道癌の診療.	日本医師会雑誌	133 (3)	351-354	2005.
千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、前原直樹、近藤千博	特集 胆嚢癌の診断と治療；最近の進歩：胆嚢癌手術における拡大リンパ節郭清とその適応	消化器外科	28 (10)	1499-1505	2005.
甲斐真弘、千々岩一男	特集 術式が違ふとケアが変わる！術式別ケアの押さえどころ 6：胆道手術の術式別ケアの押さえどころ	消化器外科 Nursing	10 (7)	695-704	2005.
甲斐真弘、千々岩一男、土屋和代、大内田次郎、江藤忠明、牧野一郎、近藤千博、内山周一郎、片岡寛章	腔内超音波検査 (IDUS) が肝門部胆管癌の skip lesion 診断に有用であった 1 例	胆道	18 (4)	531-539	2004.
甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、牧野一郎、旭吉雅秀、永野元章	特集 胆道疾患診療の新しい展開. 新しい治療の展開 胆道癌：胆嚢癌	肝胆膵	49 (3)	369-374	2004.
Tanaka, S.-I., Kinowaki, M., Maeda, Y., Nagatomo, J., Kai, M.-H., Kondo, K.-H. and Chijiwa, K	Species difference in cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase expression of rabbit and rat liver microsomes after bile duct ligation.	Journal of Surgical Research	119	36-40	2004.
甲斐真弘、千々岩一男	特集 肝内結石症の成因をめぐって：胆道再建術後の肝内結石症	胆と膵	24	763-768	2003.
吉原秀一、佐々木陸男	日常診療の指針 肝内結石症治療法の開発	外科治療	92 (5)	1060-1	2005
Yoshihara S, Kon A, Kudo D, Nakazawa H, Kakizaki I, Sasaki M, Endo M, Takagaki K	A hyaluronan synthase suppressor, 4-methylumbelliferone, inhibits liver metastasis of melanoma cells.	FEBS Lett	579 (12)	2722-6	2005.

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

肝内結石症に関する調査研究班

主任研究者 跡見 裕

事務局 佐々木秀雄、大島かずみ

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

杏林大学外科学教室内

TEL.0422-47-5511、FAX.0422-47-9926