

肝胆道系細胞アポトーシスと核内レセプター —肝内結石の成因と予後に関わる‘炎症と発癌’に関連して—

分担研究者 田妻 進

広島大学病院 医系総合診療科 教授

研究要旨

肝内結石症は原因不明の疾患である。しかし、その病態における炎症の関わりや、その予後における発癌の問題は臨床的に重要なテーマとして議論されている。我々は従来この班研究の中で、肝胆道上皮が癌化するプロセスでは、それらを構成する上皮細胞のアポトーシスが重要なステップであり、その一連の過程で“酸化ストレス”が関与することを、マウス不死化胆管上皮細胞を用いて報告してきた。その展開研究として、平成17年から18年にかけてヒト胆管上皮ならびにヒト肝細胞のアポトーシスや増殖における制御機構に関する検討を進め、核内レセプターの関与と内因性胆汁酸の意義について以下の新たな知見を得た。1) 胆管癌増殖は核内レセプターにより制御されており、そのリガンドによって抑制されること、さらに、2) そのリガンドによる制御は核内レセプター依存性と非依存性のメカニズムが存在することが判明した。一方、3) 内因性胆汁酸の疎水性強度によって、その核内レセプターリガンドによる肝細胞増殖の制御機構が影響を受けることが推定されたが、そのメカニズム解明は不十分であり現在検討中である。これを次年度に明らかにして、分子標的治療を含めた臨床応用を展開することになる。

A. 研究目的

肝内結石に合併する胆管癌が臨床的に重要な問題になる中で、その早期診断や治療戦略が課題として取り上げられつつある。一方、1990年に発見された核内受容体の一つであるPPAR γ は、インスリン抵抗性のみならず、炎症、脂肪細胞分化、そして抗腫瘍作用において注目されている。教室でも、PPAR γ の人工リガンドであるTroglitazone (TGZ)を用いて、その胆管癌細胞増殖抑制効果について報告してきた。そこで、肝内結石に伴う胆管癌合併に対する長期的な治療戦略を構築するために、本実験を遂行した。

B. 研究方法

胆管細胞癌株HuCCT-1を使用し、PPAR γ の発現を確認するとともに、そのリガンドであるTroglitazone (TGZ)を投与して細胞増殖動態への影響をアポトーシスの評価とともに検討した。さらにPPAR γ 選択的アン

タゴニストであるGW9662で前処置した細胞にTGZを添加し、その増殖動態について検討した。また、それらの一連の変化におけるPPAR γ を介するメカニズムへの依存度を検討するために、HuCCT-1のPPAR γ をsiRNAでノックダウンし、TGZ添加時の増殖動態を比較検討した。

C. 研究結果

1. PPAR γ リガンドTGZによる胆管癌細胞HuCCT-1の増殖抑制

PPAR γ の人工リガンドであるTGZの胆管癌細胞HuCCT-1への添加により、細胞増殖は抑制された(図1)。その際、G1 arrestとアポトーシスが確認された(図2)。さらに、PPAR γ と核内で二量体を形成するレチノイドXレセプター(RXR)のアゴニストの同時添加により、その細胞増殖抑制効果の相加的増強を認めた(Data not shown)。

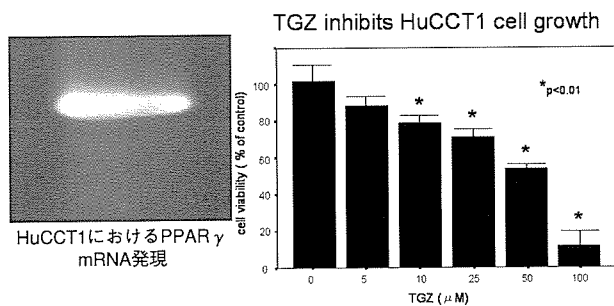


図1. PPAR γ アゴニスト・Troglitazone (TGZ) によるヒト胆管癌細胞 (HuCCT1) 増殖抑制効果
HuCCT1にはPPAR γ が発現している。

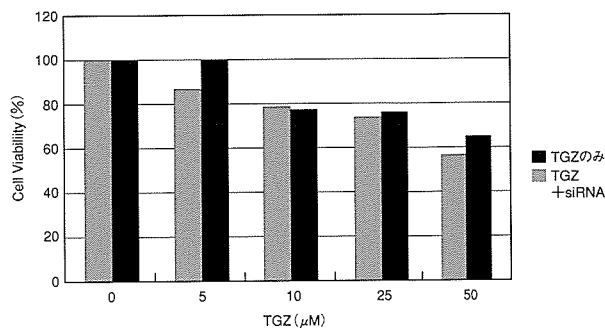


図4. HuCCT1のTGZ投与Cell Viabilityへの影響
TGZはHuCCT1のCell Viabilityを濃度依存性に低下させたが、この現象はPPAR γ をsiRNAによりノックダウンさせても同様であった。

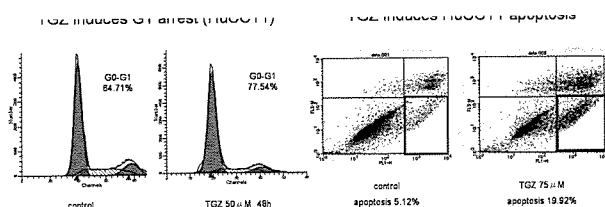


図2. HuCCT1のTGZ投与による細胞周期およびアポトシスへの影響
TGZのHuCCT1細胞増殖抑制メカニズムについて、細胞周期調節によるcytostaticなもの、caspaseを介したapoptoticなものが存在することが示された。

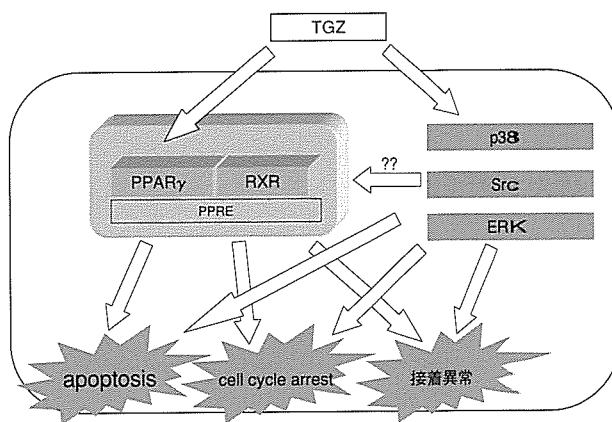


図5. TGZ投与によるHuCCT1細胞増殖抑制メカニズム (仮説)

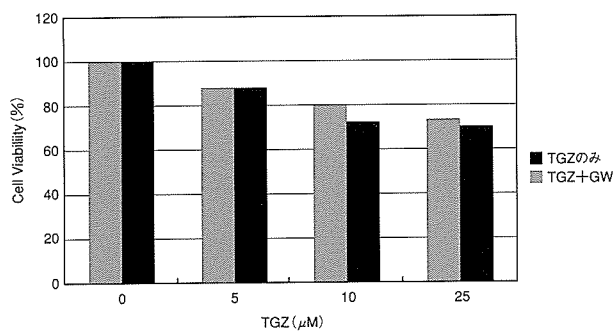


図3. HuCCT1のTGZ投与Cell Viabilityへの影響
TGZはHuCCT1のCell Viabilityを濃度依存性に低下させたが、この現象はPPAR γ の合成リガンドGW9662の前投与でも同様であった。

2. 胆管癌細胞の増殖と核内レセプターの役割

GW9662前処置を行った場合も(図3)、siRNAでPPAR γ をノックダウンした場合も(図4)、TGZ添加によって用量依存的に増殖抑制効果を示した。ただし、siRNA導入時にはTGZ添加前の段階で既にcell viabilityの低下が認められた。

D. 考察

PPAR γ の人工リガンドであるTGZの胆管癌細胞HuCCT-1への添加により、細胞増殖は抑制され、そのメカニズムとしてアポトーシスと細胞周期調節の両方によるものであると考えられた。さらに、PPAR γ と核内で二量体を形成するレチノイドXレセプター(RXR)のアゴニストの同時添加により、その細胞増殖抑制効果の相加的増強も確認された。近年、TGZの増殖抑制効果におけるメカニズムに関して、PPAR γ -independentである可能性が示唆されている。われわれの検討でも現在臨床使用されているPPAR γ アゴニストであるPioglitazoneにおいては細胞増殖抑制効果をほとんど認めなかった。細胞増殖抑制においてはTGZ特有のメカニズムが存在する可能性があることが示された。また、PPAR γ ノックダウン実験から、リガンドによる胆管癌細胞増殖抑制効果にはPPAR γ を介したものの以外の作用機序も示唆された。即ち、リガンドのPleiotropic作用や、PPAR γ レセ

プターそのものの発現強度減弱、さら受容体の拮抗がその細胞増殖動態に影響を与えることが示唆された(図5)。

E. 結論

本研究成果は、肝内結石の予後を規定する胆管癌の合併に対する分子標的治療の可能性を示している。しかしながら、肝内結石症の病態は肝細胞と胆道系の連動の中で規定されている。従って、核内レセプターを介した同様の細胞増殖制御が肝細胞においても成立しているか否かを次に検討する必要がある。

E. 研究危険情報

特になし

F. 研究発表

Kobuke T, Tazuma S, et al. A Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits human cholangiocarcinoma cell growth: potential molecular targeting strategy for cholangioma. Dig Dis Sci. 2006 Sep;51(9):1650-7. Epub 2006 Aug 22.

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

書籍:

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--------------------------------------|---|--|---|--------------------------------------|----------------------|------|----------|
| BC. Portmann, Y.Nakanuma | Diseases of the bile ducts | AD Burt, BC Pormann, LD Ferrell | MacSween's Pathology of the Liver 5 th | Churchill Livingstone Elsevier | | 2006 | 5 17-581 |
| 千々岩一男 | 今日の治療指針 TODAY'S THERAPY 2007 私はこう治療している 8.肝・胆・膵疾患:胆嚢結石症、 総胆管結石症、 肝内結石症(外科) | 山口 徹 北原光夫 福井次矢 | 今日の治療 指針 2007版 | 医学書院 | 東京 | 2006 | 3 93-395 |
| 大内田次郎、 千々岩一男 | 2.各論Ⅶ胆道疾患 5 胆道腫瘍 | 井廻道夫 日比紀文 | 図解消化器 内科学 テキスト | 中外医学 社 | 東京 | 2006 | 4 02-406 |
| Kamiya J, Kitagawa Y, Nimura Y | Hepatic Stones | Blumgart LH | Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas, 4th ed. | Saunders | Phila del phia | 2007 | 5 86-596 |

雑誌:

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|--------|-----------|------|
| 森俊幸、佐々木秀雄、 杉山政則、跡見裕 | 肝内結石症における手術適応と予後 | 肝胆膵 | 52(5) | 783-790 | 2006 |
| 阿部展次、鈴木裕、竹 内弘久、松岡弘芳、柳 田修、正木忠彦、森俊 幸、杉山政則、跡見裕 | 消化器外科における非観血的ドレナ ージ内視鏡的ドレナージ—適応と方法、 手技の実際:肝胆膵手術の周術期に おける胆管膵管ドレナージを中心に— | 臨床外科 | 61(7) | 893-900 | 2006 |
| 阿部展次、杉山政則、 柳田修、正木忠彦、 森俊幸、跡見裕 | 肝門部胆管癌に挑む 肝門部胆管 癌の基本的治療戦略 | 消化器内視鏡 | 18(1) | 34-39 | 2006 |
| 杉山政則、鈴木裕、 松本伸明、阿部展次、 森俊幸、跡見裕 | 急性胆道炎 | 救急医学 | 30(11) | 1517-1521 | 2006 |
| 森俊幸、鈴木裕、 杉山政則、跡見裕 | 急性胆管炎を合併した肝内結石症 に対する処置と待機的手術 | 手術 | 60(12) | 1841-1848 | 2006 |
| Toshiyuki Mori, Masanori Sugiyama, Yutaka Atomi | Management of intrahepatic stones | Best Practice and Research Clinical Gastroenterology | 20(6) | 1117-1137 | 2006 |

| | | | | | |
|---|---|-------------|-----|---------|------|
| Isse K, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y. | Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: Numbers of CD4CD28 intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis | Pathol Int. | 56 | 17-24 | 2006 |
| Zen Y, Sasaki M, Fujii T, Chen TC, Chen MF, Yeh TS, Jan YY, Huang SF, Nimura Y, Nakanuma Y. | Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct-an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis | J Hepatol | 44 | 350-358 | 2006 |
| Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Zen Y, Ishikawa A, Oda K, Nagasaka T, Nimura Y, Nakanuma Y. | Possible regulation of migration of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by interaction of CXCR4 expressed in carcinoma cells with tumor necrosis factor- and stromal-derived factor-1 released in stroma | Am J Pathol | 168 | 1155-68 | 2006 |
| Ohira S, Itatsu K, Sasaki M, Harada K, Sato Y, Zen Y, Ishikawa A, Oda K, Nagasaka T, Nimura Y, Nakanuma Y. | Local balance of transforming growth factor-beta1 secreted from cholangiocarcinoma cells and stromal-derived factor-1 secreted from stromal fibroblasts is a factor involved in invasion of cholangiocarcinoma. | Pathol Int. | 56 | 381-9 | 2006 |
| Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Konishi F, Masuda S, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Miyayama S, Uehara T, Katsuyama T, Ohta T, Minato H, Nakanuma Y. | Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct | Mod Pathol | 19 | 1243-54 | 2006 |
| Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S, Kurumaya H, Katayanagi K, Kawashima A, Masuda S, Niwa H, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Ohta T, Nakanuma Y. | Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas | Hepatology | 44 | 1333-43 | 2006 |

| | | | | | |
|---|--|---|-----|-----------|------|
| 全 陽、 板津慶太、 中沼安二 | 管内発育型胆管癌、胆管乳頭腫、 胆管乳頭腫症は膵IPMNの counterpartか? | 肝胆膵 | 52 | 219-226 | 2006 |
| 全 陽、板津慶太、 中西喜嗣、中沼安二 | 胆管内乳頭状腫瘍の病理学的特徴 と胆道系腫瘍における位置づけ | 胆と膵 | 27 | 443-449 | 2006 |
| 中沼安二、 北川諭、 全 陽 | 胆管内乳頭状(粘液性)腫瘍—胆管 乳頭腫(症)、胆管内発育型の肝内 胆管癌、乳頭型の肝外胆管癌、粘液 産生胆管腫瘍およびその関連病変 を含む疾患名称となり得るか— | 胆と膵 | 27 | 73-79 | 2006 |
| S.Tazuma | Cyclosporin A and cholestasis: Its mechanism(s) and clinical relevancy | Hepatol Res | 34 | 135-136 | 2006 |
| Y.Nabeshima, S.Tazuma, K.Kanno, H.Hyogo, M.Iwai, M.Horiuchi, K.Chayama. | Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CC14-induced liver fibrosis. | Biochem Biophys Res Commun | 346 | 658-664 | 2006 |
| K.Arataki, H.Kumada, K.Toyota, W.Ohishi, S.Takahashi, S.Tazuma, K.Chayama | Evolution of Hepatitis C Virus Quasispecies during Ribavirin and Interferon-Alpha-2b Combination Therapy and Interferon-Alpha-2b Monotherapy. | Intervirology | 49 | 352-361 | 2006 |
| T.Shimatani, M.Moriwaki, J.Xu, S.Tazuma, M.Inoue | Acid-suppressive effects of rabreprazole: Comparing 10mg and 20 mg twice daily in Japanese Helicobacter pylori-negative and- positive CYP2C19 wxtensive metabolisers. | Dig Dis Liver Dis | 38 | 802-808 | 2006 |
| S.Tazuma | Is the genotyping of hepatitis B virus of clinical help in patient management? | Hepatol Res | 36 | 153-155 | 2006 |
| S.Tazuma | Epidemiology,pathogenesis,and classfication of biliary stone (common bile duct and intrahepatic) | Best practice & Research Clinical Gastroenterology | 20 | 1075-1083 | 2006 |
| T.Kobuke, S.Tazuma, H.Hyougo, K.Chayama | A Ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits human cholangiocarcinoma cell growth: potential molecular targeting strategy for cholangioma | Digestive Disease and Science | 51 | 1650-1657 | 2006 |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------------------|--------|-----------|------|
| T.Nishioka, H.Hyogo, Y.Numata, A.Yamaguchi, T.Kobuke, D.Komichi, M.Nonaka, M.Inoue, Y.Nabeshima, M.Ogi, K.Iwamoto, T.Ishitobi, T.Ajima, K.Chayama, S.Tazuma | A Nuclear receptor-mediated choleretic action of fibrates is associated with enhanced canalicular membrane fluidity and transporter activity mediating bile acid-independent bile secretion | J of Athero and Throm | 12 | 211-217 | 2005 |
| Y.Ueno, S.Tanaka, M.Sumii, S Miyake, S.Tazuma, M.Taniguchi, T.Yamamura, K.Chayama | Single dose of OCH improves mucosal T helper type 1/T helper type 2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of V α 14 natural killer T cells in mice | Inflamm Bowel Dis | 11 | 35-41 | 2005 |
| T.Shimatani, M.Inoue, T.Kuroiwa, J Xu, S.Tazuma, Y.Horikawa, M.Nakamura | Acid-suppressive efficacy of a reduced dosage of rabeprazole: Comparison of 10 mg twice daily rabeprazole with 20mg twicew daily rabeprazole, 30mg twice daily lansoprazole, and 20mg twice daily omeprazole by 24-hr intragastric pH-metry | Dig Dis Sci | 50 | 1202-1206 | 2005 |
| D.Komichi, S.Tazuma, T.Nishioka, H.Hyogo, K.Chayama | Glycochenodeoxycholate plays a carcinogenic role in immortalized mouse cholanginocytes via oxidative DNA damage | Free radical biology & Medicine | 39 | 1418-1427 | 2005 |
| S.Tazuma, | Homocystein and gallstone disease: is hyperhomocysteinemia a prerequisite for or secondary to gallstone formation? | J of Gastroenterol | 40 | 1085-1087 | 2005 |
| 佐田尚宏、小泉大、 塚原宗俊、吉澤浩次、 栗原克巳、永井秀雄 | Multi-detector row CT (MD-CT)に よる肝内結石症の術前診断。 | 胆道 | 18 | 513-519 | 2004 |
| Tsuyuguchi T, Fukuda Y, Saisho H | Peroral cholangioscopy for the diagnosis and treatment of biliary diseases. | J Hepatobiliary Pancreat Surg | 13 (2) | 94-99 | 2006 |
| Maeda, Y., Shinohara, A., Koshimoto, C. Chijiwa, K. | Species differences among various rodents in the conversion of 7 α - hydroxycholesterol in liver microsomes. | Steroids | 71 | 329-333 | 2006 |
| Tanaka, S.-I., Chijiwa, K. and Maeda, Y. | Biliary lipid output in the early stage of acute liver failure induced by 90% hepatectomy in the rat. | Journal of Surgical Research | 134 | 81-86 | 2006 |

| | | | | | |
|---|--|------------------------|----------|-----------|------|
| 近藤千博、 千々岩一男、 甲斐真弘、 大内田次郎、 前原直樹 | 肝門部胆管癌と肝門型肝内胆管癌 の臨床病態と予後因子の相違. | 胆道 | 20(2) | 128-134 | 2006 |
| 近藤千博、 千々岩一男 | 特集／ここまで進んだ内視鏡診断と 治療 肝・胆道系の内視鏡を用いた 診断と手術 腹腔鏡検査の現状と 内視鏡下肝臓切除術. | 臨床と研究 | 83(6) | 838-842 | 2006 |
| 甲斐真弘、 千々岩一男、 大内田次郎、 旭吉雅秀、永野元章、 今村直哉 | 特集 手術—ここ30年の変化 胆道先天異常の手術. | 手術 | 60(10) | 1553-1558 | 2006 |
| 大内田次郎、 千々岩一男、 旭吉雅秀、永野元章、 甲斐真弘、近藤千博、 内山周一郎、 盛口清香、 浅田祐士郎 | 胆管癌を合併した膵管内乳頭粘液 性腺癌の1切除例. | 日本消化器 外科学会雑誌 | 39(5) | 596-601 | 2006 |
| 甲斐真弘、 千々岩一男、 大内田次郎、 旭吉雅秀、永野元章、 今村直哉 | B. 胆道癌 VII. 胆道癌の治療 早期胆道癌の治療／胆嚢癌の外科 療法:胆嚢癌の肝切除範囲につい ての理論的根拠. | 日本臨床 | 64(増1) | 493-498 | 2006 |
| Ohuchida, J., Chijiwa, K., Hiyoshi, M., Kobayashi, K., Konomi, H., Tanaka, M. | Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation. | Archives of Surgery | 141 | 1066-1070 | 2006 |
| 正田純一 | コランギオサイトの細胞生物学 コランギオサイトの粘液、 糖鎖プロフィール | 肝胆膵 | 53 | 1073-1083 | 2006 |
| 正田純一、 田中直見、 跡見 裕 | 肝内結石症の変遷ならびに内科的 処置異常 | 肝胆膵 | 52 | 773-782 | 2006 |
| Shoda, J., Okada, J., Inada, Y., Kusama, H., Utsunomiya, H., Oda, K., Yokoi, T., Yoshizato, K., Suzuki, H | Bezafibrate induces multidrug- resistance P-glycoprotein 3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice. | Hepatology Res | In press | | 2007 |

| | | | | | |
|---|---|---|----------|-----------|------|
| Okada, K., Shoda, J., Kano, M., Suzuki, S., Ohtake, N., Yamamoto, M., Takahashi, H., Utsunomiya, H., Oda, K., Sato, K., Watanabe, A., Ishii, T., Itoh, K., Yamamoto, M., Yokoi T., Yoshizato, K., Sugiyama, Y., Suzuki, H | Inchinkoto, an herbal medicine, and its ingredients dually exerts Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. | Am J Physiol | In press | | 2007 |
| Ozawa S, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ueno H, Muragaki Y, Ooshima A, Yamaue H. | Combination gene therapy of HGF and truncated type II TGF-beta receptor for rat liver cirrhosis after partial hepatectomy. | Surgery. | 139 (4): | 563-573 | 2007 |
| Uchiyama K, Tani M, Kawai M, Ueno M, Hama T, Yamaue H. | Preoperative evaluation of the extrahepatic bile duct structure for laparoscopic cholecystectomy. | Surg Endosc. | 20 (7): | 1119-1123 | 2006 |
| Uemura R, Uchiyama K, Ozawa S, Yamaue H. | Effect of normothermic perfusion using fructose-1,6-bisphosphate for maintenance of liver function during in situ extended hepatectomy by the total hepatic vascular exclusion technique. | J Surg Res. | 137 (1): | 89-95 | 2007 |
| 内山和久、山上裕機 | 胆道癌の予後因子予後からみた治療法の選択 Stage IV肝門部胆管癌に対する広範囲肝切除vsステント治療 | 日本臨床 | 64 (1) | 555-559 | 2006 |
| 内山和久、山上裕機 | 総胆管結石症に対する治療法 (EST). | 日本医事新報 | 4318 | 88-89 | 2007 |
| Kawai T, Yokoyama Y, Nagino M, Kitagawa T, Nimura Y | Is there any effect of renal failure on the hepatic regeneration capacity following partial hepatectomy in rats? | Biochemical and Biophysical Research Communications | 352 | 311-316 | 2006 |
| Ko Kenji, Kamiya J, Nagino M, Nimura Y | A Study of the Subvesical Bile Duct (Duct of Luschka) in Resected Liver Specimens | World Journal of Surgery | 30 | 1316-1320 | 2006 |
| Komori K, Nagino M, Nimura Y | Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization | British Journal of Surgery | 93 | 745-751 | 2006 |

| | | | | | |
|---|---|--|---------|---------|------|
| Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y | "Anatomic"Right Hepatic Trisectionectomy (Extended Right Hepatectomy) With Caudate Lobectomy for Hilar Cholangiocarcinoma | Annals of Surgery | 243 (1) | 28-32 | 2006 |
| Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Nimura Y | Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer | Annals of Surgery | 243 (3) | 364-372 | 2006 |
| Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Nimura Y | Perioperative Synbiotic Treatment to Prevent Postoperative Infectious Complications in Biliary Cancer Surgery | Annals of Surgery | 244 (5) | 706-714 | 2006 |
| Yokoyama S, Yokoyama Y, Kawai T, Nimura Y | Biphasic activation of liver regeneration-associated signals in an early stage after portal vein branch ligation | Biochemical and Biophysical Research Communication | 349 | 732-739 | 2006 |
| 伊神 剛、榑野正人、湯浅典博、二村雄次 | 胆管内乳頭粘液性腫瘍(粘液産生胆管腫瘍) | 消化器内視鏡 | 18 (1) | 96-100 | 2006 |
| 伊神 剛、榑野正人、湯浅典博、二村雄次 | 肝内胆管・胆道の粘液産生腫瘍：膵での粘液産生腫瘍との比較を含めて | 肝胆膵 | 52 (2) | 193-204 | 2006 |
| 江崎 稔、江畑智希、榑野正人、二村雄次 | 肝右葉切除 | 手術 | 60 (6) | 861-866 | 2006 |
| 江畑智希、榑野正人、湯浅典博、二村雄次 | 肝門部胆管癌に対する肝左葉切除、尾状葉切除、門脈・肝動脈切除再建 | 手術 | 60 (4) | 481-486 | 2006 |
| 川井 覚、榑野正人、江畑智希、二村雄次 | 胆管切除前後の胆管ドレナージ | 胆と膵 | 26 (12) | 959-963 | 2006 |
| 柴原弘明、後藤正道、二村雄次、米澤 傑 | 粘液産生胆管腫瘍の病理—膵のIPMNとの対比を含めて— | 画像診断 | 26 (5) | 595-602 | 2006 |
| 柴原弘明、米澤 傑、二村雄次 | ムチン蛋白発現からみた粘液産生胆管腫瘍の膵IPMNとの対比 | 胆と膵 | 27 (7) | 451-457 | 2006 |
| 榑野正人、二村雄次 | 拡大手術は生存率向上に寄与するか？ | 日本外科学会雑誌 | 107 (4) | 173-176 | 2006 |
| 西尾秀樹、榑野正人、横山幸浩、二村雄次 | 肝門部胆管癌 | ヴァンメディカル | 9 (4) | 353-364 | 2006 |
| 西尾秀樹、榑野正人、江畑智希、二村雄次 | 手術適応基準から考える胆道癌の読影ポイント | 画像診断 | 26 (5) | 544-553 | 2006 |
| 山田恭吾、杉山讓、清野景好、小堀宏康、佐々木睦男 | 術前に胆嚢穿孔と診断し得た特発性胆嚢穿孔の1例. | 胆と膵 | 26 (5) | 487-90 | 2005 |
| 諸橋一、豊木嘉一、袴田健一、鳴海俊治、佐藤利行、木村憲央、西村顯正、吉原秀一、佐々木睦男 | 胆嚢管原発の腺内分泌細胞癌の1例 | 胆道 | 19 (4) | 489-94 | 2005 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------------|---------|--------|------|
| Morohashi H, Kon A, Nakai M, Yamaguchi M, Kakizaki I, Yoshihara S, Sasaki M, Takagaki K. | Study of hyaluronan synthase inhibitor, 4-methylumbelliferone derivatives on human pancreatic cancer cell (KP1-NL) | Biochem Biophys Res Commun | 345 (4) | 1454-9 | 2006 |
| Nakazawa H, Yoshihara S, Kudo D, Morohashi H, Kakizaki I, Kon A, Takagaki K, Sasaki M. | 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthase suppressor, enhances the anticancer activity of gemcitabine in human pancreatic cancer cells. | Cancer Chemother Pharmacol | 57 (2) | 165-70 | 2006 |
| 袴田健一、 石戸圭之輔、 佐々木陸男 | 【肝細胞がん患者にどう対応するか】 外科的治療の進め方 肝切除の術式をどう選び、どう行うか。 | 臨床腫瘍プラクティス | 2 (4) | 358-61 | 2006 |

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 鈴木 裕 大島かずみ

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
杏林大学医学部外科学教室内

TEL.0422-47-5511 FAX.0422-47-9926