

- 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。
- 37) 千々岩一男：肝内結石症99例の長期予後の検討。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 肝内結石症調査に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書：50-56, 2005。
- 38) 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。
- 39) 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。
- 40) 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.
- 41) 千々岩一男：先天性胆道拡張症と肝内結石症に対する胆道再建術後の予後。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業肝内結石症調査に関する調査研究平成15年度総括・分担研究報告書：48-53, 2004。
- 42) 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。
- 43) 千々岩一男：肝内結石症における結石再発および結石種類別の胆管癌合併についての検討。厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業肝内結石症調査に関する調査研究平成14年度総括・分担研究報告書：27-31, 2003。
2. 学会発表
- 1) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、大谷和広、内山周一郎、近藤千博、長野元章、旭吉雅秀：パネルディスカッション(12) 中下部胆管癌の適正切除範囲とその根拠。中下部胆管癌の外科治療。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007
- 2) 旭吉雅秀、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、永野元章、大谷和広、近藤千博：ワークショップ2：難治性術後良性胆道狭窄の病態と治療方針。術後良性胆道狭窄の病態と治療法の選択。第19回日本肝胆膵外科学会・学術集会、横浜、2007
- 3) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、大谷和広、内山周一郎、永野元章、旭吉雅秀、今村直哉：パネルディスカッション7：胆嚢、胆管癌に対する拡大手術の適応と限界。進行胆嚢癌外科治療における問題点と対策。第62回日本消化器外科学会定期学術総会、東京、2007
- 4) 大内田次郎、千々岩一男、今村直哉、永野元章、旭吉雅秀、内山周一郎、大谷和広、甲斐真弘、近藤千博、高橋伸育、片岡寛章：ワークショップ1：粘液産生性胆管腫瘍。粘液産生胆管腫瘍切除例の臨床病理学的検討。第43回日本胆道学会学術集会、東京、2007
- 5) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大谷和広、大内田次郎、佐野浩一郎、長池幸樹、内山周一郎：ワークショップ13：原発性肝癌に対する治療法の選択。高齢肝細胞癌患者に対する手術治療方針決定に関する検討。第45回日本癌治療学会総会、京都、2007
- 6) 千々岩一男、甲斐真弘：肝内結石症における胆道癌合併症例の検討。厚生労働省難治性疾患克服事業 肝内結石症に関する調査研究班 平成18年度第2回研究打ち合わせ会、東京、2007
- 7) 船ヶ山まゆみ、千々岩一男、近藤千博、片岡寛章：肝細胞癌におけるhepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) の発現と予後及び術後無再発生存率との相関。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007
- 8) 日高淑晶、千々岩一男、近藤千博、甲斐真弘、大内田次郎、長池幸樹、大谷和広、旭吉雅秀、永野元章：肝細胞癌術後腹水貯留危険因子の検討。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007
- 9) 大谷和広、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、

- 内山周一郎、近藤千博、永野元章、旭吉雅秀：根治度からみた肝門部および上部胆管癌における外科的切除の意義と問題点。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪。2007
- 10) 佐野浩一郎、千々岩一男、甲斐真弘、日高淑晶、金丸幹郎：ラット急性肝不全モデルにおける有機アニオントランスポーターの変動。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪。2007
- 11) 永野元章、畠山金太、甲斐真弘、中村肇、淀井淳司、浅田祐士郎、千々岩一男：胆嚢癌におけるチオレドキシシン発現の検討。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪。2007
- 12) 大内田次郎、千々岩一男、今村直哉、旭吉雅秀、永野元章、大谷和広、甲斐真弘、近藤千博：肝門部胆管癌に対する肝作用切除+尾状葉亜全摘+門脈合併切除再建術。第107回日本外科学会定期学術集会、大阪。2007
- 13) 長池幸樹、千々岩一男、松本耕太郎、永野元章、旭吉雅秀、大内田次郎、内山周一郎、大谷和広、甲斐真弘、近藤千博、片岡寛章：肉腫様変化を伴った総胆管癌の1例。第93回日本消化器病学会総会、青森。2007
- 14) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、長池幸樹、大谷和広、旭吉雅秀、永野元章：JIS score別に検討した高齢者肝細胞癌の術後生存率。第19回日本肝胆膵外科学会・学術集会、横浜。2007
- 15) 内山周一郎、永野元章、近藤千博、旭吉雅秀、千々岩一男、秋山裕：興味ある組織像を示した肝血管リンパ性病変の1例。第19回日本肝胆膵外科学会・学術集会、横浜。2007
- 16) 今村直哉、千々岩一男、大内田次郎、内山周一郎、長池幸樹、旭吉雅秀、永野元章、大谷和広、甲斐真弘、近藤千博：粘液産生胆管腫瘍4例の検討。第19回日本肝胆膵外科学会・学術集会、横浜。2007
- 17) 大谷和広、近藤千博、永野元章、今村直哉、旭吉雅秀、大内田次郎、甲斐真弘、千々岩一男：非B非C型肝細胞癌切除例の特徴と予後因子。第43回日本肝癌研究会、東京。2007
- 18) 長池幸樹、千々岩一男、旭吉雅秀、大内田次郎、永野元章、甲斐真弘、片岡寛章：大きな壁在結節と著明な主膵管の拡張を伴った主膵管型膵内乳頭粘液性腺腫の一切除例。第38回日本膵臓学会大会、福岡。2007
- 19) 内山周一郎、長池幸樹、千々岩一男、福島剛、片岡寛章：肝細胞増殖因子活性化因子（HGFA）ノックアウトマウスを用いた肝再生・肝障害モデルの検討。第62回日本消化器外科定期学術総会、東京。2007
- 20) 旭吉雅秀、千々岩一男、大内田次郎、今村直哉、永野元章、内山周一郎、長池幸樹、甲斐真弘、近藤千博：大腸への同時性・異時性転移を伴った下部胆管癌の1切除例。第62回日本消化器外科学会定期学術総会、東京。2007
- 21) 大谷和広、近藤千博、永野元章、今村直哉、旭吉雅秀、大内田次郎、甲斐真弘、佛坂正幸、千々岩一男：大腸癌肝転移切除例における予後因子の解析とそれに基づく治療戦略。第62回日本消化器外科学会定期学術総会、東京。2007
- 22) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大谷和広、大内田次郎、松本耕太郎、長池幸樹：進行肝細胞癌患者における術後早期残肝多発再発に関連する治療因子の検討。第62回日本消化器外科学会定期学術総会、東京。2007
- 23) 千々岩一男、甲斐真弘：肝内結石症難治例の検討。厚生労働省難治性疾患克服事業肝内結石症に関する調査研究班平成19年度第1回打ち合わせ会、東京。2007
- 24) 矢野公一、千々岩一男、近藤千博、甲斐真弘、大谷和広、大内田次郎、佐野浩一郎、旭吉雅秀、永野元章、今村直哉：混合型肝癌と肝内胆管癌の予後は類似する。第43回日本胆道学会学術集会、東京。2007
- 25) 今村直哉、千々岩一男、大谷和広、大内田次郎、旭吉雅秀、永野元章、内山周一郎、高橋伸育、甲斐真弘、近藤千博、梅北邦彦、岡山照彦：急性失血性無石胆嚢炎の1例。第43回日本胆道学会学術集会、東京。2007
- 26) 内山周一郎、千々岩一男、旭吉雅秀、大内田次

- 郎、永野元章、今村直哉、長池幸樹、甲斐真弘、近藤千博：下部胆管狭窄を来した限局性硬化性胆管炎の1切除例。  
第43回日本胆道学会学術集会、東京。2007
- 27) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大谷和広、長池幸樹、大内田次郎：3 cm、3 個以下肝細胞癌切除例の予後因子の検討。  
第49回日本消化器病学会大会 (JDDW 2007)、神戸 (2007.10.18-21)
- 28) 新名一郎、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、佐野浩一郎、旭吉雅秀、永野元章、今村直哉：完全内臓逆位症に併存した切除不能肝門部胆管癌に対し、内視鏡的胆管ステント留置を施行した1例。  
第49回日本消化器病学会大会 (JDDW 2007)、神戸。2007
- 29) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大谷和広、大内田次郎、佐野浩一郎、長池幸樹、内山周一郎：高齢肝細胞癌患者に対する手術治療方針決定に関する検討。  
第45回日本癌治療学会総会、京都。2007
- 30) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、大谷和広、内山周一郎、永野元章、旭吉雅秀、今村直哉：fStageⅢ以上進行胆嚢癌に対する治療戦略。  
第45回日本癌治療学会総会、京都。2007
- 31) 甲斐真弘、千々岩一男、永野元章、大内田次郎、近藤千博、大谷和広、佐野浩一郎、内山周一郎、旭吉雅秀、今村直哉：サージカルフォーラム51：胆・膵癌の治療戦略。  
進行胆嚢癌の予後向上を目指した手術と補助学療法。  
第69回日本臨床外科学会総会、横浜。2007
- 32) 池永直樹、千々岩一男、甲斐真弘、佐野浩一郎、矢野公一、大谷和広、内山周一郎：Caroli病の診断30年後に胆管細胞癌を発症した一例。  
第69回日本臨床外科学会総会、横浜。2007
- 33) 千々岩一男、甲斐真弘：肝内結石症103症例の治療および長期予後の検討。  
厚生労働省難治性疾患克服事業肝内結石症に関する調査研究班平成19年度第2回研究打ち合わせ会、東京。2008
- 34) 甲斐真弘、千々岩一男：肝内結石症再発例の検討。  
厚生労働省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 平成17年度第2回打ち合わせ会。2006
- 35) 日高淑晶、千々岩一男、自見政一郎、佐野浩一郎、金丸幹郎、内山周一郎、甲斐真弘：閉塞性黄疸および胆汁内、外瘻による減黄後のトランスポーターの発現変化。  
第106回日本外科学会定期学術集会。2006
- 36) 豊永健二、菊池秀彦、中山建男、千々岩一男：胆汁酸が培養肝細胞の増殖能に及ぼす影響。  
第106回日本外科学会定期学術集会。2006
- 37) 永野元章、千々岩一男、甲斐真弘、旭吉雅秀、大内田次郎、近藤千博：Stage IV胆嚢癌の外科的治療戦略。  
第106回日本外科学会定期学術集会。2006
- 38) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎：シンポジウム 癌治療のコンセンサス2006(1)：胆道癌の早期診断と治療法の選択：進行胆嚢癌に対する外科的根治切除の有用性の検討。  
第92回日本消化器病学会総会。2006
- 39) 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：  
ビデオシンポジウム3 総胆管結石の治療(外科、内科)：総胆管結石に対する腹腔鏡下手術と内視鏡的治療。  
第18回日本肝胆膵外科関連会議。2006
- 40) 旭吉雅秀、大内田次郎、千々岩一男、小林毅一郎、許斐裕之、田中雅夫：  
ワークショップ3 膵・胆管合流異常(胆管非拡張型)をどうするか?：胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の長期予後。  
第18回日本肝胆膵外科関連会議。2006
- 41) 近藤千博、千々岩一男、甲斐真弘、大内田次郎、永野元章、旭吉雅秀、高橋伸育、松本耕太郎：肝内胆管癌リンパ節転移陽性例の術後予後因子の検討。  
第18回日本肝胆膵外科関連会議。2006
- 42) 日高淑晶、千々岩一男、甲斐真弘：閉塞性黄疸における胆汁内、外瘻減黄後の有機イオントランスポーターの発現変化。  
厚生労働省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 平成18年度第1回打ち合わせ会。2006

- 43) 甲斐真弘、千々岩一男、永野元章、大内田次郎、大谷和広、松本耕太郎、内山周一郎、旭吉雅秀、今村直哉、近藤千博：ワークショップ1 胆嚢管癌診断の進歩：胆嚢管癌における臨床的特徴と術式の検討。  
第42回日本胆道学会学術集会。2006
- 44) 大谷和広、千々岩一男、清水周次：ワークショップ3 膵液胆道逆流の臨床と基礎：膵・胆管合流異常（PBM）における胆嚢粘膜の酸化傷害。  
第42回日本胆道学会学術集会。2006
- 45) 永野元章、千々岩一男、甲斐真弘、旭吉雅秀、大内田次郎、近藤千博：  
ss胆嚢癌の外科的治療戦略。  
第42回日本胆道学会学術集会。2006
- 46) 永野元章、千々岩一男、甲斐真弘、旭吉雅秀、大内田次郎、近藤千博：  
ワークショップ5 ss胆嚢癌の治療戦略：ss胆嚢癌の治療戦略。  
第61回日本消化器外科定期学術総会。2006
- 47) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、牧野一郎、前原直樹：ワークショップ ss・se胆嚢癌における手術術式－予後規定因子からみたリンパ節転移と術式の検討。  
第105回日本外科学会定期学術集会。2005
- 48) 日高淑晶、千々岩一男、自見政一郎、佐野浩一郎、内山周一郎、甲斐真弘：サージカルフォーラム 閉塞性黄疸および減黄後の肝臓の transporter の変化。  
第105回日本外科学会定期学術集会。2005
- 49) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、永野元章、旭吉雅秀、近藤千博、牧野一郎：胆嚢癌の胆嚢周囲進展度別外科的治療戦略。  
第17回日本肝胆膵外科学会。2005
- 50) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、永野元章、旭吉雅秀、近藤千博、牧野一郎：パネルディスカッション9 胆嚢癌に対する切除術式の選択とその根拠：胆嚢癌の進展度別至適術式の選択とその根拠。  
第60回日本消化器外科学会定期学術総会。2005
- 51) 佐野浩一郎、千々岩一男、甲斐真弘、田中俊一、日高淑晶、自見政一郎：シンポジウム8 消化器外科領域における肝不全の病態と対策－基礎と臨床：ラット急性肝不全モデルにおける肝不全の病態－胆汁酸トランスポーターと代謝から－。  
第60回日本消化器外科学会定期学術総会。2005
- 52) 前田資雄、田中俊一、甲斐真弘、近藤千博、千々岩一男：胆管結紮閉塞黄疸モデル時のコレステロール代謝における動物の種差。  
第41回日本胆道学会学術集会。2005
- 53) 甲斐真弘、千々岩一男、永野元章、大内田次郎、旭吉雅秀、近藤千博：シンポジウム2 Stage IV胆嚢癌の surgical strategy。  
第41回日本胆道学会学術集会。2005
- 54) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、牧野一郎、前原直樹：要望演題4 胆道癌診療の現状と今後の展望：胆嚢癌の予後因子の検討と新旧取扱い規約の比較。  
第40回日本胆道学会学術集会。2004
- 55) 甲斐真弘、千々岩一男、大内田次郎、近藤千博、牧野一郎、前原直樹：ワークショップ1 肝内結石症の疫学、成因および治療に関する update：肝内結石症97例の長期予後の検討。  
第40回日本胆道学会学術集会。2004
- 56) 田中俊一、千々岩一男、前田資雄、牧野一郎、上田純二、太田嘉一、末田秀人、塩月裕範、甲斐真弘：70%および90%肝切除ラットにおける胆汁酸代謝の比較検討。  
第40回日本胆道学会学術集会。2004
- 57) 大内田次郎、千々岩一男、甲斐真弘、旭吉雅秀、前原直樹、牧野一郎、近藤千博、田中雅夫：ワークショップ2 膵・胆管合流異常の controversy：胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常の長期予後。  
第40回日本胆道学会学術集会。2004
- 58) 日高淑晶、自見政一郎、佐野浩一郎、内山周一郎、甲斐真弘、千々岩一男：閉塞性黄疸期間によるラット肝臓の mrp2, mrp3 の発現変化について。  
第40回日本胆道学会学術集会。2004
- 59) 甲斐真弘、千々岩一男、日高秀樹、江藤忠明、大内田次郎、上田純二、牧野一郎、近藤千博：ビデオセッション6 良性肝疾患に対する外科治療、その他：肝内結石症に対する肝切除術。  
第58回日本消化器外科学会総会。2003

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

リトコール酸によるSnail遺伝子の転写調節と、  
E-cadherinを介した癌細胞の細胞運動能および浸潤能への関与分担研究者 海野倫明  
東北大学 消化器外科 教授**研究要旨**

胆汁酸の生理活性物質としての機能を探るため、cDNA microarrayにより、胆汁酸の添加により発現変化を認める遺伝子群を抽出した。転写因子Snailは抽出された遺伝子群の1つであり、胆汁酸によるSnail遺伝子発現制御のメカニズムを検討することを目的に研究をおこなった。Snailの発現はリトコール酸の濃度依存性に増加し、転写レベルで発現が制御されていることが明らかにされた。また、Snail遺伝子の発現誘導は、その標的遺伝子である細胞間接着因子E-cadherinの発現を低下させ、癌細胞の細胞運動能、浸潤能を亢進させることが明らかとなった。本研究により、二次胆汁酸であるリトコール酸がSnailやE-cadherinを介して、胆道癌の発癌、癌細胞の浸潤転移に関与することが示唆された。

**A. 研究目的**

胆汁酸は、ミセル形成を介して脂肪酸の消化吸収に関与する物質と考えられてきたが、近年、生体内での生理活性物質としての機能が明らかにされてきている。トランスポーターにより細胞内に取り込まれた胆汁酸はfarnesoid X-activated receptor (FXR)などの各種核内レセプターと結合し、胆汁酸代謝に関わる種々の遺伝子の発現を制御するのみでなく、発癌、あるいは癌細胞の浸潤、転移に関与しているという知見が得られている。われわれはcDNA microarrayを用い、各種肝胆道系細胞株に胆汁酸を添加することで、共通の発現変化を認める遺伝子群を抽出した。転写因子Snailは抽出された遺伝子群の1つであり、今回、胆汁酸によるSnail遺伝子発現制御のメカニズムを詳細に検討することを目的とした。また、Snailはその標的遺伝子E-cadherinを介して、細胞間の接着を制御し、特に癌細胞において、その細胞運動能、浸潤能をすることが知られている。本研究においてわれわれは、胆汁酸が肝胆道系癌細胞の細胞運動、浸潤能に関与するか検討した。

**B. 研究方法**

1. リトコール酸 (LCA) 添加時のSnail遺伝子、また、Snailの標的遺伝子であるE-cadherinの発現の変化を、RNAレベル（定量RT-PCR法）、蛋白質レベル（細胞蛍光免疫染色法およびウエスタンブロット法）で検討した。
2. Wound healing assay あるいは、Invasion assayにより胆汁酸による癌細胞の細胞運動能、あるいは浸潤能の変化を検討した。
3. Snail遺伝子のプロモーター領域をクローニングし、Snail遺伝子の転写調節と、胆汁酸の関与について検討した。

**(倫理面への配慮)**

本研究は、全てすでに樹立された培養細胞株を用いて、in vitroの実験系で行った実験である。臨床検体等を用いていないため、個人情報に対する配慮は必要ない。

また 遺伝子組み換え実験についてはすべてP1レベルの実験であり、東北大学の遺伝子組み換え実験に関する内規に沿って実施した。

## C. 研究結果

1. 胆汁酸添加によるSnail、E-cadherin発現の変化  
肝細胞癌細胞株Hep3Bおよび胆管癌細胞株HuCCT-1を用いて実験を行った。LCA100  $\mu$ Mの添加により、Snail mRNAの発現が約2倍に増加することが定量RT-PCR法で示された。また、この際、E-cadherinの発現量は0.5~0.7倍に低下することが示された。
2. 胆汁酸暴露時のE-cadherin蛋白の変化  
CDCA、またはLCA100  $\mu$ Mの添加によりE-cadherin蛋白の発現が低下すること、ウエスタンブロット法、および細胞蛍光免疫染色法にて確認した。
3. Snail SiRNAを用いた検討  
Snail遺伝子に対するSiRNAを作成した。同SiRNAの遺伝子導入によりSnail遺伝子の発現は約20%に抑制された。Snail SiRNAを遺伝子導入した細胞株では、E-cadherinの発現が胆汁酸の添加により変化しないことが示された。
4. 胆汁酸による細胞運動能、浸潤能の変化  
Wound healing assayで胆汁酸の細胞運動能に与える影響を検討した。LCA100  $\mu$ Mの添加により、Hep3Bの細胞運動能が上昇することが示された。また、Matrigel Chamber plateを用いた浸潤能の検討で、LCA100  $\mu$ Mの添加により約60%、浸潤能が亢進することが示された。また、胆汁酸による浸潤能の亢進は、SiRNAによりSnailの発現を抑制することで認められなくなることが示された。
5. Snail遺伝子のプロモーター領域の解析  
Snail遺伝子の転写開始点より約1800bp上流域を単離、ルシフェラーゼレポータープラスミドに組み込み、Snail遺伝子プロモーター領域の解析を行った。種々の胆汁酸を添加し転写活性を解析したところ、Snailの転写活性は、LCA100  $\mu$ Mの添加で約3倍に上昇したが、他の胆汁酸では活性の上昇は認められなかった。LCAによる転写活性の上昇は、その濃度依存性であることが示された。Snailプロモーター領域の欠失変異体を用いた解析により、胆汁酸による転写活性化には、SP1、NF- $\kappa$ Bの両転写因子が関わっていることが示唆された。

## D. 考 察

本研究により、肝細胞癌由来細胞株において、CDCA、LCAといった胆汁酸がSnail遺伝子の転写を活性化し、その発現を誘導するという新しい知見を得た。定量PCR法により、Snail mRNAの発現は胆汁酸の濃度依存性に増加することが示された。また、発現したSnailはその標的遺伝子であるE-cadherinの発現を抑制することが示された。胆汁酸によるE-cadherinの発現抑制はSiRNAによりSnailの発現を抑制することで認められなくなることから、Snailの発現誘導を介したものであると考えられた。

近年、癌細胞において細胞間接着因子の発現低下は、細胞に可動性を与え、癌細胞の浸潤、転移を促進させるEpithelial-mesenchymal transition (EMT) の概念からも注目されており、Snail-E-cadherinもEMTのmaster regulatorの1つであるとされる。我々は、CDCA、LCAの両胆汁酸の癌細胞の細胞運動能、浸潤能に及ぼす影響を検討した。Wound healing assay、invasion assayにて、LCAにより癌細胞の細胞運動能、浸潤能はともに亢進することが示された。また、SiRNAによりSnailの発現を抑制することで、胆汁酸による細胞運動能の亢進がみられなくなることから、胆汁酸による細胞運動能、浸潤能の亢進はSnailの発現を介していると考えられた。

消化器癌、とくに恒常的に胆汁に暴露される肝胆道癌、あるいは大腸癌において、胆汁酸がその発癌や、浸潤転移に関与するという報告が散見される。これまで、MMP-2やCOX-2の誘導を介した転移のメカニズムや、AP-1の誘導を介した発癌などの報告があるが、今回われわれは、胆汁酸がSnailの誘導を介してE-cadherinの発現を抑制するという新しい知見を得た。本研究は、胆汁酸の発癌、浸潤転移への関与のメカニズムを解き明かす新しい知見であると考えている。

## E. 結 論

肝細胞癌由来細胞株において、リトコール酸がSnailの発現を誘導し、E-cadherinの発現を抑制する

という新しい知見を得た。胆汁酸によるE-cadherinの発現抑制は、癌細胞に細胞運動能、浸潤能の亢進をもたらすことがあきらかとなり、癌の浸潤、転移に深く関与していると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fukase K, Ohtsuka, H, Onogawa, T, et al. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatocellular carcinoma (Cancer Science submitted)

### 2. 学会発表

① 吉田寛、片寄友、力山敏樹、小野川徹、山本久仁治、林洋毅、海野倫明：先天性胆道症術後の肝

内結石症：第107回日本外科学会定期学術集会（平成19年4月、大阪）

② 吉田寛、片寄友、力山敏樹、小野川徹、山本久仁治、林洋毅、海野倫明：先天性胆道症術後長期成績の検討：第19回日本肝胆膵外科学会学術集会（平成19年6月、横浜）

③ 吉田寛、片寄友、力山敏樹、小野川徹、山本久仁治、林洋毅、海野倫明：肝内胆管癌に対する治療戦略：第43回日本肝癌研究会（平成19年6月、東京）

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 肝内結石症に対する分子標的治療—胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸は転写因子Nrf2を活性化し肝トランスポーターの発現を誘導する

研究協力者 正田純一

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 消化器病態医学 講師

### 研究目的

胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸（UDCA）は、慢性肝炎や胆汁うっ滞症の治療薬として広く使用されている。その薬理効果の背景には、肝における胆汁分泌の促進、解毒代謝や酸化ストレス応答の賦活化が重要であると考えられている。そこで、今回、我々は、生体の解毒代謝、酸化ストレス応答に密接に関与する転写因子Nrf2に着目し、UDCAによるNrf2活性化、それによる肝細胞の輸送機能の賦活化について検討を行った。

### 研究方法

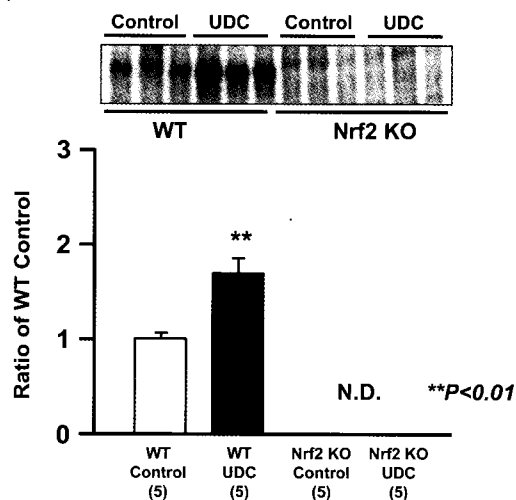
野生型およびNrf2ノックアウトマウスに対して、UDCA（1%混餌食）を1週間経口投与し、肝における輸送担体（トランスポーター）の発現の変化について検討した。

### 研究結果・考察

UDCA（1%混餌食）を1週間経口投与することにより、野生型マウス肝ではNrf2の核内移行が生じた（図1）。このことより、UDCAは肝におけるNrf2を活性化することが明らかとなった。

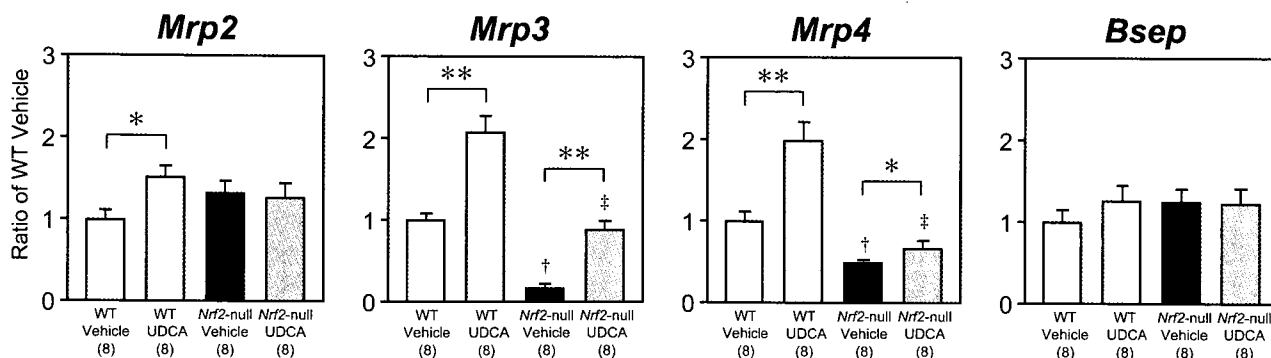
肝における各種輸送担体（Mrp2、Mrp3、Mrp4、Bsep）発現量に対する影響を検討した（図2-4）。UDCA投与群においては、対照群と比較して、Nrf2

図1



依存性にMrp2、Mrp3、Mrp4のmRNAおよび蛋白質発現量の増加が観察された（図2、図3）。しかしながら、胆汁酸の輸送担体であるBsepの発現レベルには影響を与えなかった。また、免疫組織化学的解析により、Mrp2の肝臓の毛細胆管膜上への局

図2





在化が観察された (図 4)。肝Mrp2は、肝細胞から胆管側へ抱合型ビリルビンを排泄する。肝Mrp2の顕著な発現量増加及び膜局在化により、ビリルビンの抱合体の胆汁排泄が促進すると考えられる。

また、UDCA投与群において、肝Mrp3とMrp4の顕著な発現量増加も観察された。Mrp3とMrp4は肝細胞中から血中へ、抱合型ビリルビンや胆汁酸などの有機アニオンを輸送する輸送担体である。通常はほとんど発現していないが、胆汁うっ滞時の肝Mrp2発現低下に伴い、発現量が増加することが報告されており、Mrp2のレスキュー蛋白質であると考えられている。今回、UDCA投与により、肝Mrp3とMrp4の両方の発現量増加を確認した。この

ことより、胆汁うっ滞性肝障害や慢性肝炎等でMrp2の発現低下した患者においては、高ビリルビン血症が予想されるが、こういった病態ではUDCA投与による改善効果が期待される。

## 結 論

UDCAには、Nrf2を介した肝のMrp2、Mrp3、Mrp4の発現増加による肝輸送機能の賦活化作用があることが明らかになり、肝内結石症などの胆汁うっ滞症における病態改善薬として有用である可能性が示唆された。

図 3

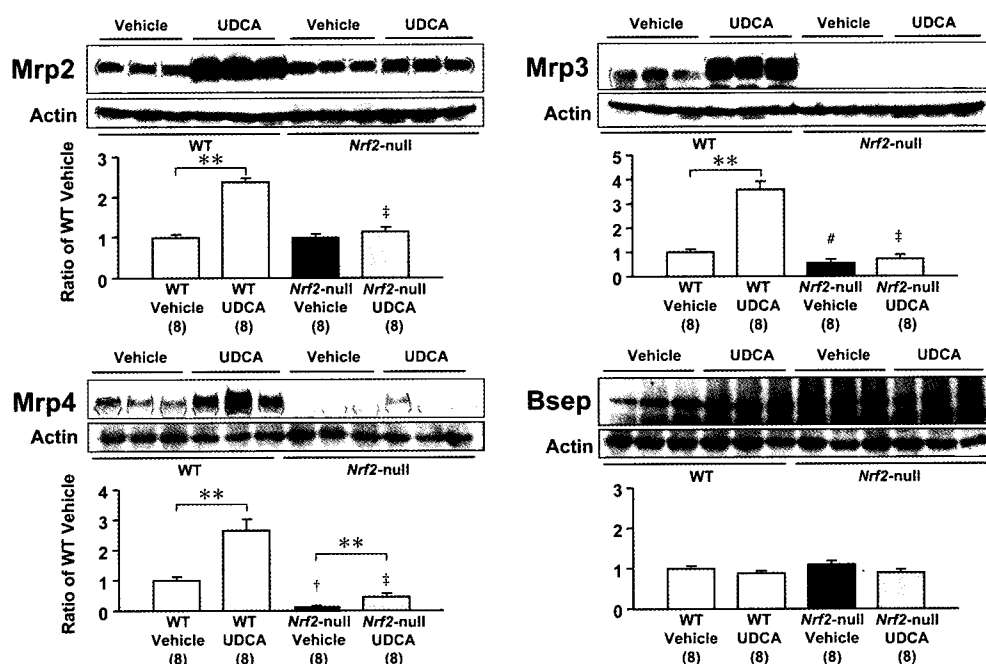
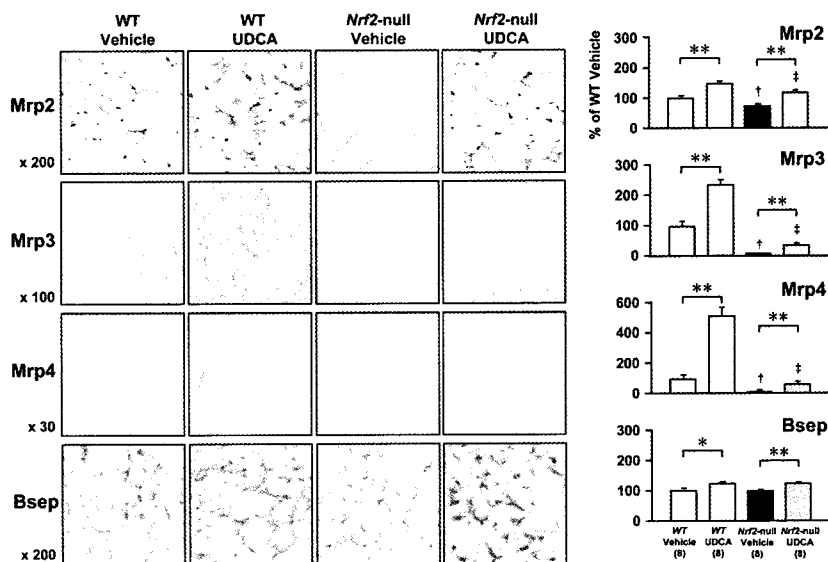


図 4



## 肝内結石症と胆管癌におけるThymidylate synthase (TS)、 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、 orotate phosphoribosyl transferase (OPRT)発現に関する検討

研究協力者 串畑史樹

愛媛大学大学院 器官制御外科学 講師

### 研究要旨

肝内結石症患者は胆管癌を合併することが多く、胆管癌は治癒切除できなければ従来の抗癌剤では効果が乏しくその予後は不良である。今回、胆管癌に対する主たる抗癌剤である5-fluorouracil (5FU) の標的酵素に注目し、その発現を検討した。すなわち、5FU感受性の予測因子であり悪性腫瘍の予後因子ともいわれるThymidylate synthase (TS)、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) 各酵素の発現と変動を肝内結石症、胆管癌の切除標本を用いた免疫染色と胆管癌細胞株を用いたreal time PCRを用いて検討した。

胆管癌症例では癌部にてTS、DPD蛋白の発現が増強していたが、肝内結石症例ではTS、DPD、OPRT蛋白の発現増強は認められなかった。また、胆管癌細胞株に5FUを単独投与した場合には、癌細胞のTS、DPD、OPRT遺伝子発現に影響を与えなかったが、アデノウイルスベクターを投与することによりTS発現が減弱されることが判明し、アデノウイルスベクター自身に胆管癌のTS発現を調節している遺伝子が含まれている可能性が示唆された。TSをはじめとした5FU代謝関連酵素の調節メカニズムの解明は、化学療法抵抗性の胆管癌に対する新たな治療戦略構築のために早急に解決すべき課題であり、遺伝子および蛋白レベル両面からのTS、DPD、OPRT発現に関するさらなる検討を今後行う予定である。

### A. 目的

肝内結石症患者は胆管癌を合併することが多く、早期診断が困難で治癒切除が限られ肝内結石症の主たる死因となっている。現在、胆道癌に対して有効な奏効率を示す化学療法の報告はほとんど認められていない。従来、消化器癌に対しては5-fluorouracil (5-FU) を中心とした薬剤が広く使用されている。我々は前回までの報告で5-FUの感受性を高めるuracilphosphoribosyl transferase (UPRT) 遺伝子を導入した自殺遺伝子療法について報告してきた。一般に5-FUの抗腫瘍効果はその薬理作用により、腫瘍におけるthymidylate synthase (TS)、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の発現が低く、orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) の発現が高い

方が有効であると言われている。

しかし、摘出標本においてはTS、DPD、OPRTのmRNAの発現と免疫染色による発現、酵素活性定量値との間に有意な相関が認められないとする報告も認められる。これは、手術標本では標本摘出から固定までの時間や固定方法の問題、腫瘍の間質細胞への影響や癌細胞のheterogeneity等が影響しているためと考えられている。

今回、我々は胆管癌の高頻度発生母地である肝内結石症と胆管癌の切除症例および胆管癌細胞株を用いて以下の実験を行った。

1. 肝内結石症切除標本におけるTS、DPD、OPRTの発現を免疫染色で検討した。
2. 胆道癌細胞株におけるTS、DPD、OPRTのmRNA発現変化を5FUを投与することによりreal

time RT-PCRを用いて経時的に測定し検討した。

3. 前回の報告で使用したUPRT遺伝子をアデノウイルスベクターを用いて導入した胆管癌細胞株に5FUを投与することによるTS、DPD、OPRTのmRNA発現変化をreal time RT-PCRを用いて測定し検討した。

## B. 研究方法

- 1) 手術標本におけるTS、DPD、OPRT蛋白発現の検討

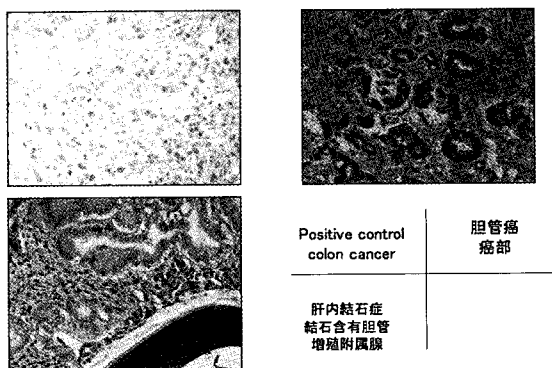
肝内結石症にて肝切除施行した5症例と胆管癌根治切除施行4症例を対象にした。パラフィンブロックより薄切切片を作成し、結石含有部胆管壁で増殖附属腺が認められる部位と胆管癌部をTS、DPD、OPRT抗体を用いて免疫染色を行い、結石含有部と非含有部、癌部と非癌部における各酵素の発現相違を光学顕微鏡下に検討した。

- 2) 5FU投与による胆管癌細胞株におけるTS、DPD、OPRT遺伝子発現の検討

ヒト胆道癌細胞株はHuCCT1を用いて以下の検討を行った。

- ①HuCCT1を、5FU 1  $\mu$ M濃度のRPMI1640培地で培養し1. 3. 5. 7日目にmRNAを抽出しTS、DPD、OPRT遺伝子の発現をreal time RT-PCRで測定した。
- ②前回の報告で使用した非増殖型アデノウイルスに大腸菌のuracilphosphoribotransferase (UPRT) 遺伝子と単純ヘルペスのthymidine-kinase (HSV-tk) を組み込んだAxCAUTを使用した。対照としては大腸菌の $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺

図1、TS発現



伝子を組み込んだAxCALacZを使用した。まずHuCCT1にAxCAUT、AxCALacZをそれぞれ1. 10. 100 MOIで感染させそれぞれ1. 3. 5. 7日目にmRNAを抽出し、TS、DPD、OPRT遺伝子の発現をreal time RT-PCRで測定した。

- ③上記AxCAUT、AxCALacZを10 MOIで感染させた胆管癌細胞に5FU 1  $\mu$ Mを投与し、1. 3. 5. 7日目にmRNAを抽出しTS遺伝子の発現をreal time RT-PCRで測定した。

## C. 研究結果

- 1) 手術標本におけるTS、DPD、OPRT蛋白発現の検討

胆管癌では非癌部に比較して癌部細胞質で慢性にTS、DPDの発現増強を認めたが、OPRTの明らかな変化は認めなかった。肝内結石症の結石含有部増殖附属腺においては、TS、DPD、OPRT蛋白の発現増強は認められなかった(図1、2)。

- 2) 5FU投与による胆管癌細胞株におけるTS、OPRT、DPD遺伝子発現の検討

- ①5FUを単独投与の場合

図2、DPD発現

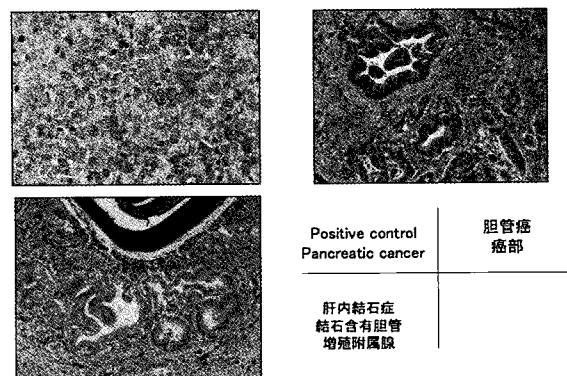


図3、5FU投与によるTS、DPD、OPRT発現

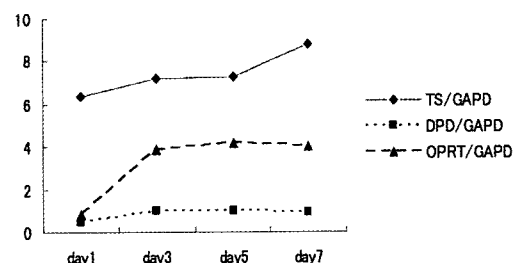
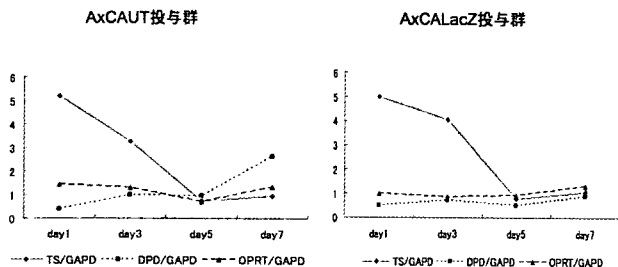


図4. アデノウイルス投与によるTS, DPD,OPRT発現



TS、DPD、OPRT遺伝子のmRNA発現は経時的な変化はほとんど認めなかった(図3)。

②AxCaUT、AxCALacZを単独で胆管癌細胞株HuCC1に感染させた場合

DPD、OPRT遺伝子発現については、AxCaUT投与のみならずAxCALacZ投与時でも変化は認められずアデノベクター投与による相関性は認められなかった。しかし、TS遺伝子発現はウイルス投与後3から5日目までをピークに減少していた(図4)。

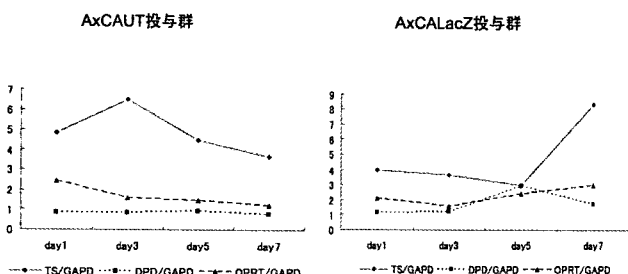
③AxCaUT、AxCALacZを10 MOIで感染させた後5FUを投与した場合

TS、DPD、OPRT遺伝子の発現に両者で有意な差は認めず、経時的な変化も認められなかった(図5)。

D. 考 察

5FUは約半世紀にわたって消化器癌に対して最も汎用されてきた、現在でも主たる抗癌剤である。5-FUの代謝経路については、図6に示すようにリン酸化されたfluorodeoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) が補酵素である還元型葉酸の存在下に

図5. アデノウイルス/5FU投与によるTS, DPD,OPRT発現



thymidilate synthase (TS)とternary complexを形成し、DNAの合成阻害を起こすとされている(図6)。

今回 まずin vivoの検討として、肝内結石症例と胆管癌切除症例に対して行なった免疫染色では、TS、DPD蛋白の発現は癌部細胞質において高く、OPRT蛋白の発現は著変を認めなかった。これは胆管癌自身がTS、DPD活性をupregulateすることで5FU抵抗性を獲得していることを示唆するもので、5FUが胆管癌に対して胃癌や大腸癌のように奏功を示さないという臨床上的重要な問題点の一つの要因と思われた。一方、胆管癌の発生母地とされる肝内結石症の結石含有増殖附属腺における検討では、TSをはじめ各酵素の発現異常は認められなかった。最近、大腸癌ではその発癌過程においてすでにOPRT等の発現異常が認められるとする報告もあるが、肝内結石症においては5FU代謝関連酵素蛋白の明らかな異常は今回の検討では指摘できなかった。

また、in vitroの検討である胆管癌細胞に5FUのみを投与した場合においては、TS、DPD、OPRT遺伝子発現に経時的な変化は認められなかった。このことは、生体において胆管癌細胞に5FUが単独投与された場合、5FU自身には癌細胞内のTSやOPRTおよびDPD等の遺伝子発現を調節する機序はない事を示唆するものと思われた。一方、今までの研究で報告した組換えアデノウイルス(AxCaUT、AxCALacZ)を単独で胆管癌細胞株HuCC1に感染させると、OPRT遺伝子とDPD遺伝子の発現には相関を認めなかったが、TS遺伝子の発現はウイルス感染時に導入遺伝子にかかわらず低下することが明らかとなった。現時点で癌細胞におけるTSやOPRTおよびDPD等の遺伝子発現を調整する機序は不明であるが、ウイルス投与後外来遺伝子の発現が

図6. 5FU代謝経路

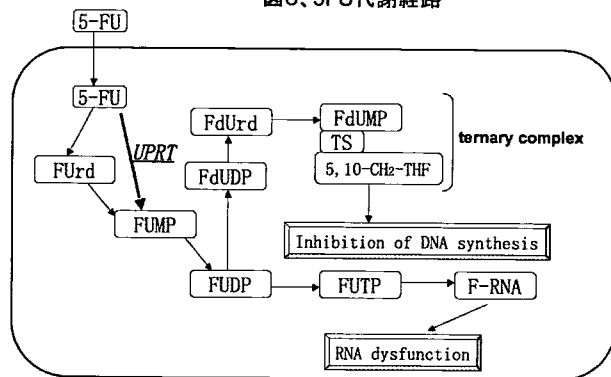


図7、アデノウイルスベクターのMOI数と5FUのIC50との関係

	Uninfected	0.1MOI	1MOI	10MOI	100MOI
AxCAUT	30	8	8	2.9	0.41
AxCALacZ	30	36	33	28	30

最大となる3～5日目にTS発現が最も低下している結果から考察すると、アデノウイルスによる発現蛋白の中にTS発現を負に調節する未知の蛋白が含まれている可能性が推測された。

しかし、胆管癌細胞株にAxCAUT、AxCALacZを10 MOIで感染させた後に5FUを投与した場合には、TS遺伝子の発現の減弱は認められなかった。これは、前回報告したようにAxCALacZ感染後の胆管癌細胞に5FUを投与した場合のIC50が、アデノウイルス非感染時に5FUを胆管癌に単独投与した場合とほぼ同様であった結果と相当するものであり(図7)、その要因として、胆管癌細胞株自身の5FU抵抗性や今回設定した5FU濃度等が考えられるものの明らかな機序は不明で今後の検討課題である。

TSをはじめとした5FU代謝関連酵素を調節するメカニズムの解明は、化学療法抵抗性の胆管癌に対する新たな治療戦略のために早急に解決すべき課題であり、遺伝子のみならず蛋白レベル両面からのTS、DPD、OPRT発現に関するさらなる検討を行う予定である。

## E. 結 論

1. 胆管癌切除症例では癌部にてTS、DPD蛋白の発現が増強していたが、肝内結石症例ではTS、DPD、OPRT蛋白のいずれも発現増強は認められなかった。
2. 胆管癌細胞株に5FUを投与した場合、5FU投与によりTS、DPD、OPRT遺伝子発現に影響なかった。

3. アデノウイルスベクターを投与することによりTS発現が減弱された。アデノウイルスベクター自体にTS発現を調節する遺伝子が含まれている可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

な し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 串畑史樹、小林展章：胆道疾患治療の現況 胆石の治療肝内結石.医学と薬学 56(5):659-664,2006

### 2. 学会発表

- 1) 山下広高、藤田尚久、渡邊常太、中村太郎、児島 洋、大谷広美、藤山泰二、串畑史樹、福原稔之、八杉巧、本田和男、小林展章：胃癌組織内5-FU関連酵素と予後との関係. 第78回日本胃癌学会 2006
- 2) 串畑史樹、藤田尚久、渡邊常太、中村太郎、児島 洋、大谷広美、藤山泰二、山下広高、福原稔之、八杉巧、本田和男、小林展章：肝門部胆管癌に対するMD-CTを用いた立体解剖と浸潤評価に基づく肝切除術. 第18回日本肝胆膵外科関連会議 2006
- 3) 串畑史樹、藤田尚久、渡邊常太、中村太郎、児島 洋、藤山泰二、福原稔之、八杉巧、本田和男、小林展章：MD-CTを主軸においた肝門部胆管癌に対する治療戦略.第61回日本消化器外科学会定期学術総会 2006
- 4) 山下広高、藤田尚久、渡邊常太、中村太郎、児島 洋、大谷広美、藤山泰二、串畑史樹、福原稔之、八杉巧、本田和男、小林展章：胃癌、大腸癌患者の癌組織内5-FU関連酵素と予後との関係.第44回日本癌治療学会 2006
- 5) 串畑史樹、渡邊常太、中村太郎、八木草彦、児島洋、藤山泰二、福原稔之、八杉巧、本田和男、小林展章：ビデオセッション 肝門部悪性疾患に対するMD-CTを主軸とした手術戦略. 第107回日

本外科学会定期学術集会，2007

- 6) 串畑史樹、渡邊常太、羽田野雅英、杉森和加奈、山元英資、今井良典、八木草彦、児島洋、藤山泰二、八杉巧、本田和男、小林展章：MDCTによる術前診断が有効であった肝門部胆管癌。第43回日本胆道学会学術集会，2007
- 7) 羽田野雅英、渡邊常太、串畑史樹、杉森和加奈、山元英資、今井良典、八木草彦、児島洋、藤山泰二、八杉巧、本田和男、小林展章：診断に難渋した粘液産生性肝門部胆管癌の2切除例。第43回日本胆道学会学術集会，2007
- 8) 串畑史樹、羽田野雅英、山元英資、今井良典、渡邊常太、八木草彦、児島洋、藤山泰二、本田和男、小林展章：重症胆管炎で発症した肝内結石症の1切除例。第20回日本消化器結石診療研究会，2008

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

な し

### 2. 実用新案登録

な し

### 3. その他

な し

## 肝内結石症における胆汁酸代謝異常とその発癌への関わり ～胆汁酸による酸化ストレス産生と胆管障害ならびに発癌に関連して～

分担研究者 田妻 進  
広島大学 総合診療科・教授

### 研究要旨

肝内結石症や原発性硬化性胆管炎では胆管癌併発のリスクが高い。そのメカニズムは不明であるが、胆汁うっ滞時の腸肝循環の破綻が血中・胆汁中胆汁酸濃度の上昇を惹起して、その長期間曝露が肝細胞や胆管細胞の傷害に引き続く炎症・線維化を招来することが推定される。そこで、胆汁酸と胆管癌との因果関係を解明するため、本研究では胆汁酸による肝・胆道系構成細胞（特に、胆管上皮細胞、肝星細胞）の増殖動態への影響を検討した。その結果、疎水性胆汁酸が酸化ストレスを誘導することが明らかとなり胆汁酸による胆管障害とそれに引き続く胆汁性肝硬変への進展を示唆した。さらに、その胆汁酸による酸化DNA傷害、さらに修復も判明してその発癌性も示唆された。以上の結果から、肝内結石症や原発性硬化性胆管炎における胆管癌併発を阻止するためには、胆汁酸代謝の改善と酸化ストレスの軽減が肝要であると考えられた。

### A. 研究目的

肝内結石症は胆管炎や胆汁うっ滞と密接に関連する病態、経過中の発癌リスクが重要な問題である。教室では胆汁酸が胆管上皮細胞アポトーシスを惹起することを報告してきた。そこで、本研究では、肝内結石症における胆汁うっ滞とそれに伴う胆汁成分異常が惹起する胆管障害の有無とそのメカニズムを検討する目的で、胆汁の主成分である胆汁酸の組成異常に着目してその胆管傷害性ならびに発癌リスクへの関与を検証した。特に、1) 胆汁酸と酸化ストレス、酸化DNA傷害およびその修復メカニズムの関係、2) 前癌病変と考えられる胆汁性肝硬変の成立における胆汁酸の関与を評価して、今後の本研究の方向性を考察した。

### B. 研究方法

#### 1. 胆汁酸と胆管傷害メカニズム

(1) 酸化ストレス、酸化DNA傷害、およびDNA傷害の修復機構

細胞はBALB/cマウス胆管上皮初代培養細胞にSV40 T antigen geneを導入して樹立された不死化胆管上皮細胞株を用いて、胆汁酸による細胞傷害（アポトーシス誘導）を惹起させた。そのin vitro実験系において、1) reactive oxygen species (ROS)産生測定、2) ROS作用による8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)の発現、3) 酸化DNA修復酵素であるMutM homolog (8-oxoguanine DNA glycosylase [OGG1]), MutY homolog (MUTYH)発現の変化をreal-time PCRにて評価した。

(2) 胆汁性肝硬変の成立と胆汁酸

肝硬変（肝線維化）の成立は肝星細胞の活性化が起点となる。従って、胆汁酸によるヒト肝星細胞（LX2）のアポトーシス、酸化ストレス（ROS）産生を評価するとともに、各種インヒビターを用いてROS産生源を検討した。

### C. 研究結果

(1) 酸化ストレス、酸化DNA傷害、およびDNA

## 傷害の修復機構

GCDCに代表される疎水性胆汁酸により親水性胆汁酸に比較して強いアポトーシスが誘導された。それに伴い、ROS産生もGCDC添加により有意な増加を認めた(図1)。一方、酸化DNA傷害(8-OHdG発現にて評価)もGCDC添加にて有意な増加を認めた(図2)。しかし、酸化DNA修復酵素の発現変化をreal-time PCRによって分析したところ、OGG1、MUTYH共に有意な変化は認められなかった。

### (2) 胆汁性肝硬変の成立と胆汁酸

TDCに代表される疎水性胆汁酸によりヒト肝星細胞(LX2)の細胞増殖は25%抑制され、アポトーシス促進(+50%)と関連していた。一方、酸化ストレス(ROS)産生を評価すると、TDCにより75%増加していた(図3)。さらに、その増加はアロプリノールの同時投与にて抑制され(図4)、キサンチン・オキシダーゼが産生源であることが示唆された。

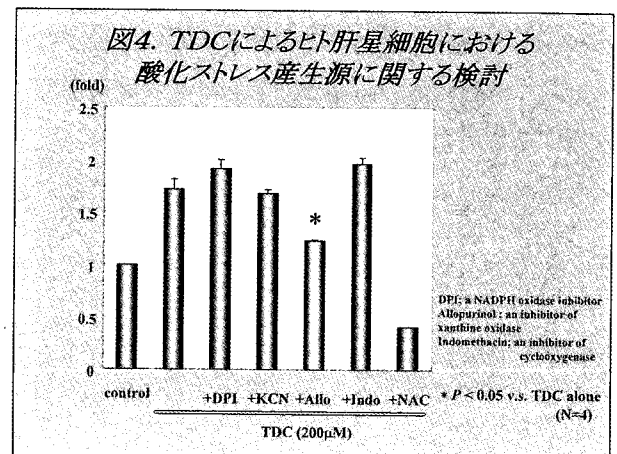
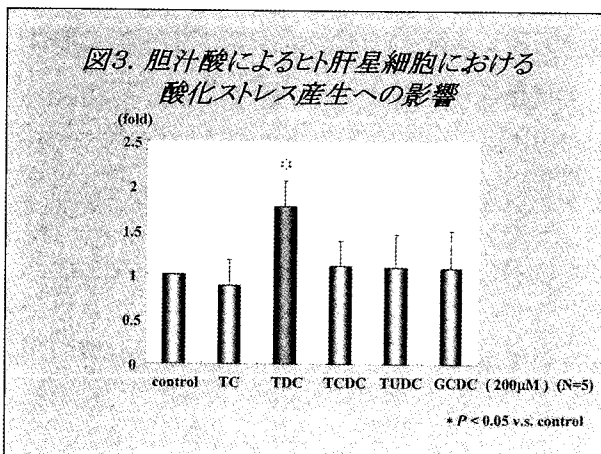
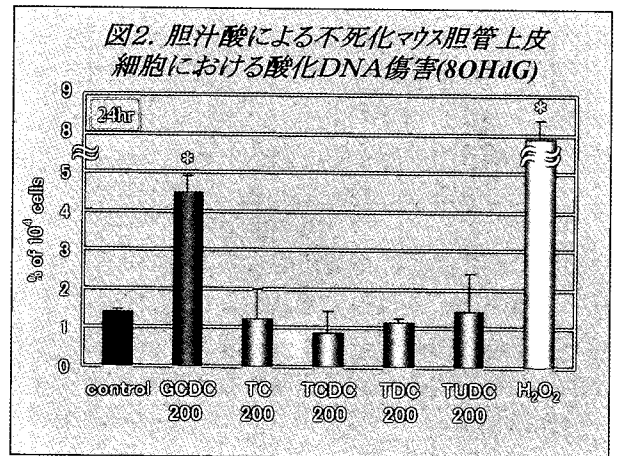
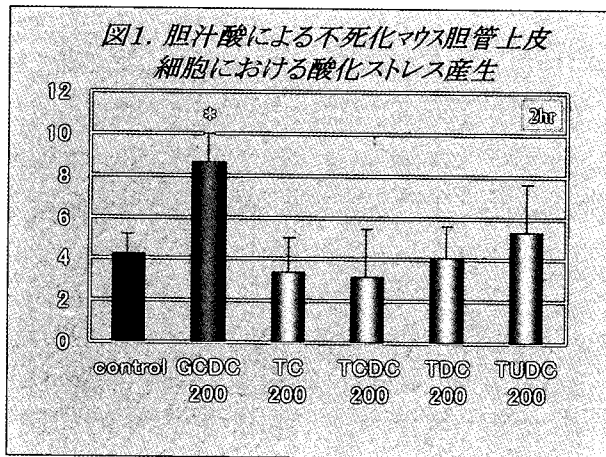
## D. 考 察

GCDCが胆管上皮細胞アポトーシスを惹起する際に、酸化ストレスの誘導と酸化DNA傷害の誘導、さらに酸化DNA修復酵素の発現が抑制されたことから、肝内結石症における胆汁うっ滞に伴って胆汁酸プールにおける疎水性胆汁酸の比率が上昇することにより、胆管上皮傷害やそれに引き続く発癌リスクが示唆された。

さらに、TDCによりヒト肝星細胞に酸化ストレス発生が惹起されたことから、二次胆汁酸による胆管障害に引き続いて胆汁性肝硬変に進展することが示唆された。TDCによる酸化ストレス産生は主にキサンチン・オキシダーゼを介すると考えられ、アロプリノールによる抗酸化が抑制に寄与すると考えられた。

## E. 結 論

以上から、胆汁うっ滞を呈する病態を惹起する肝内結石症や持続性胆管炎(例えば、原発性硬化性胆





管炎) では胆汁酸組成における疎水性胆汁酸の増加を抑制する介入と、酸化ストレスに対する抑制が治療戦略として考慮されるべきものと考えられた。さらに、今後の発癌抑制に着目した研究が期待された。

#### F. 健康危険情報

な し

#### G. 研究発表

1. Nonaka M, Tazuma S, Hyogo H, Kanno K, Chayama K.

Cytoprotective effect of tauroursodeoxycholate on hepatocyte apoptosis induced by peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand.

J Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep 14; [Epub ahead of print]

2. Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, Ochi H, Nonaka M, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Chayama K, Tazuma S.

Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;22(7):1112-9. Epub 2007 Jun 7.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

書籍：

著者氏名	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
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	2007	393-395
田妻進、 小道大輔	PTBDで1日1L以上の胆汁が引ける場合の病態と治療は？	跡見裕、上村直実、 白鳥敬子、 正木尚彦	臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京都	2007	167-169
田妻進	3胆石症	牧野勲、滝川一、 向坂彰太郎、 松崎靖司、田妻進	UDCAルネッサンス (たんじゅうさん)	アークメディア	東京都	2007	56-59
正田純一	胆嚢結石症 (内科)	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2007	416-418
正田純一	ウイルソン病 (肝レンズ各レンズ核変性症)	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京都	2007	562-563
正田純一	無症候性胆嚢結石 (silent stone) は経過観察で良いとするエビデンスはあるのか？胆石溶解剤を服用する意義はあるか？		臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京都	2007	174-176
露口利夫、 税所宏光	親子方式経口胆道鏡によるEHLおよびレーザー碎石	編集；辻忠男 宮谷博幸	胆道・膵の治療内視鏡、	メジカルビュー社	東京	2007	62-67

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
Uchiyama K, Kawai M, Ueno M, Ozawa S, Tani M, Yamaue H.	Reducing residual and recurrent stones by hepatectomy for hepatolithiasis.	J Gastrointest Surg.	11(5)	626-630	2007
Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Terasawa H, Tanimura H, Yamaue H.	Pathogenesis of hepatolithiasis based on the analysis of components of intrahepatic stones.	Hepatogastroenterology	54(78)	1798-1804	2007

Ueno M, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ozawa S, <u>Yamaue H</u>	Adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor promotes liver regeneration by preoperative injection: the advantages of performing selective injection to the remnant lobe.	Surgery	141(4)	511-519	2007
内山和久, <u>山上裕機</u> , 川井学	肝内結石症と胆汁感染	胆と膵	28(7)	491-495	2007
内山和久, <u>山上裕機</u>	肝内結石症における胆管上皮の異常	肝胆膵	55(3)	415-422	2007
Ikeda H, Sasaki M, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Zen Y, Kazumori H, <u>Nakanuma Y.</u>	Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium in vivo and in culture.	Lab Invest	87	559-71	2007
Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong SM, Hytiroglou P, Kloppel G, Lauwers GY, Van Leeuwen DJ, Notohara K, Oshima K, Quaglia A, Sasaki M, Sessa F, Suriawinata A, Tsui W, Atomi Y, <u>Nakanuma Y.</u>	Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria.	Mod Pathol	20	701-9	2007
Sasaki M, Ikeda H, <u>Nakanuma Y.</u>	Expression profiles of MUC mucins and trefoil factor family (TFF) peptides in the intrahepatic biliary system: physiological distribution and pathological significance.	Prog Histochem Cytochem	42	61-110	2007
Itatsu K, Zen Y, Ohira S, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Ikeda H, Sasaki M, Nimura Y, <u>Nakanuma Y.</u>	Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis.	Liver Int	27	1174-84	2007
全陽, 板津慶太, 中西喜嗣, <u>中沼安二</u>	粘液産生胆管腫瘍の病理－胆管のIPMNと言えるか	消化器画像	9(3)	221-8	2007
<u>中沼安二</u> , 全陽, 板津慶太	胆管内乳頭状腫瘍intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)－新しい疾患概念の提唱とその病理学的スペクトラム－	胆道	21(1)	45-54	2007
<u>中沼安二</u> , 全陽, 板津慶太	肝内結石症における肝内胆管癌発生のプロセス－胆管上皮層内腫瘍性病変BillIN分類の提案－	胆と膵	28(7)	527-32	2007
<u>中沼安二</u> , 全陽, 原田憲一, 池田博子, 佐藤保則	肝内結石症の病理－胆道系腫瘍との関連について－	外科治療	97(6)	568-75	2007
Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, et al.	Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelin es.	J Hepatobiliary Pancreat Surg	14	35-45	2007
露口利夫, 土屋慎, 酒井裕司, <u>税所宏光</u> 他	親子方式経口胆道鏡のコツ.	Gastroenterological Endoscopy	49	374-382	2007
露口利夫	内視鏡的胆道碎石術－適応と限界－	胆道	21(2)	161-169	2007
Kondo, K., <u>Chijiwa, K.</u> , Nagano, M., Hiyoshi, M., <u>Kai, M.</u> , Maehara, N., Ohuchida, J., Nakao, H. and Ohkawa, Y.	Comparison of Seven Prognostic Staging Systems in Patients Who Undergo Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma.	Hepato-Gastroenterology	54	1534-1538	2007