

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590917

研究課題名(和文)バレット食道形成過程におけるNotchシグナルの機能解析：Cdx2との相互作用

研究課題名(英文)Evaluation of the functional role of Notch signaling in the development of Barrett's esophagus: interaction with Cdx2 pathway

研究代表者

石村 典久 (ISHIMURA, NORIHISA)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：40346383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：本検討は、バレット食道形成過程におけるNotchシグナルとCdx2の相互作用を明らかにすることを目的として行い、以下の結果が得られた。バレット食道細胞株に胆汁酸刺激を行うと、Cdx2の著明な亢進と共にNotchシグナルの下流の転写因子であるHes-1の低下およびAtoh1の発現亢進、NotchリガンドであるDII-1の発現亢進を認めた。Cdx2 siRNAを培養細胞に導入した系では、胆汁酸刺激をしても腸上皮化生のマーカーであるMUC2の誘導に至らず、Cdx2が中心的に作用し、NotchシグナルはCdx2の発現と関連してバレット食道の形成に影響を与えていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The relationship between the Notch signaling pathway and Cdx2 expression in the development of Barrett's esophagus has not been explored. The aim of this study was to investigate the interrelationship between Notch signaling and Cdx2 in esophageal epithelial cells. Forced expression of Cdx2 in cells suppressed Hes1, and enhanced Atoh1, DII-1 and MUC2 expressions, whereas bile acids suppressed Hes1, and enhanced Atoh1, DII-1, Cdx2, and MUC2 expressions. On the other hand, these effects were blocked by siRNA-based Cdx2 downregulation. We also found that both Atoh1 and Cdx2 expression were enhanced during development of Barrett's esophagus in rat model. Collectively, enhanced expression of Cdx2 by stimulation with bile acids may induce intestinal differentiation of esophageal columnar cells by interaction with the Notch signaling pathway including Atoh1 and DII-1.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：バレット食道 シグナル伝達 Notchシグナル Cdx2

1. 研究開始当初の背景

Notch シグナルは消化管の細胞分化の決定や恒常性の維持において重要な役割を担う分子であるが、食道上皮における詳細な機能については明らかではなかった。私共は2008年に科学研究費補助金(基盤研究(C))を得て「食道扁平上皮の恒常性維持におけるNotch シグナルの役割と腺癌発症機構の解明」についての研究を行った。この検討で食道扁平上皮の恒常性の破綻によって生じると考えられるバレット上皮におけるNotch シグナルの発現パターンは扁平上皮と比べて大きく変化しており、扁平上皮細胞株への胆汁酸曝露によって、同様の発現パターンが誘導される結果が得られた。さらに、バレット食道の形成において重要な役割を果たすことが示されている転写因子 Cdx2 の発現と関連していることを明らかにした。これらの結果から、バレット食道の形成にNotch シグナルが深く関与していることを報告した(Tamagawa Y, Ishimura N, et al. Lab Invest 2012)。しかしながら、Cdx2 と Notch シグナルがどのように相互作用して、バレット食道の形成を誘導しているのかについては十分明らかとなっていない。

2. 研究の目的

バレット食道形成過程におけるNotch シグナルと Cdx2 の機能解析を行い、両者のクロストークを明らかにすることで、バレット食道形成の解明を目標とする。

3. 研究の方法

(1)胃酸・胆汁酸刺激による Notch シグナル-Cdx2 の発現変化

バレット食道の形成に影響すると考えられている酸・胆汁酸を食道腺癌細胞(OE-33, 19)・バレット食道細胞株(CP-A)・食道扁平上皮株(Het-1A)に投与し、Notch シグナル関連因子(Notch-1, Hes-1, ATOH1) Cdx2 の発現を mRNA レベルおよび蛋白レベルで解析した。

(2)Cdx2 発現変化による Notch シグナル調節機構

食道腺癌細胞株およびバレット食道細胞株に遺伝子導入を行い、Cdx2 を発現調節した系を作成し、Notch シグナル関連因子の発現状況の評価した。

(3)バレット食道における Notch リガンドの発現状況と胆汁酸による発現変化

Notch シグナルに影響を与える Notch リガンド(DII-1, Jagged-1)の発現状況をヒト生検組織を用いて免疫組織染色および PCR で評価した。

培養細胞株に胆汁酸を投与した際の Notch リガンドの発現変化を mRNA レベルおよび蛋白レベルでの評価を行った。

(4)Notch シグナル発現変化による Cdx2 発現への影響

Notch リガンドおよび Notch シグナル阻害

薬(セクレターゼ阻害薬)を用いて、Notch シグナルを活性化/抑制した際の Cdx2 発現変化について評価した。

(5)Notch リガンド DII-1 遺伝子発現調節による Notch シグナル-Cdx2 発現への影響

Notch リガンドである DII-1 の発現ベクターを食道扁平上皮細胞株に導入し、Cdx2 発現変化を評価した。

DII-1 siRNA を作成し、バレット食道細胞株に導入し、Cdx2 発現変化を評価した。

(6)バレット食道モデルラットにおける Notch シグナルおよび Cdx2 の経時的発現変化の検討

ラット食道空腸吻合モデル(Levrat モデル)を作成し、経時的(8週・16週・24週・32週)な Notch シグナルと Cdx2 の発現を評価した。

4. 研究成果

(1)胃酸・胆汁酸刺激による Notch シグナル-Cdx2 の発現変化

胆汁酸(DCA・CA)投与によって、Cdx2 は著明な発現亢進を示し、Notch シグナルに関しては Hes-1 の発現低下と下流の転写因子である ATOH1 の発現亢進を認めた。DCA は CA に比して強い変化を示した。この傾向は食道扁平上皮株・バレット食道細胞株・食道腺癌細胞株のいずれにおいても認められた。一方、酸(pH4)条件下では有意な発現変化を認めなかった。

(2)Cdx2 発現変化による Notch シグナル調節機構

Cdx2 発現ベクターを導入し、発現亢進した系では Notch-1 の発現には影響せず、Hes-1 の有意な発現低下と ATOH1 の発現亢進を認めた。

Cdx2 siRNA を導入し、発現抑制させた系を用いて検討すると、胆汁酸投与による Notch シグナルの発現変化が抑制され、Notch シグナルの誘導に Cdx2 が密接に関わっていることが示された。

(3)バレット食道における Notch リガンドの発現状況と胆汁酸による発現変化

バレット食道の生検組織において Jagged-1 は周囲の扁平上皮と比して有意な発現変化は認めなかったが、DII-1 はバレット食道上皮において強い発現亢進を認め、バレット食道の形成には DII-1 がより関与していることが示された。

培養細胞株に胆汁酸(DCA)を投与すると、Notch シグナルは抑制され、Hes-1 発現の低下が見られるが、この時 DII-1 は有意な発現亢進を認め、胆汁酸の影響によって Notch リガンドが誘導されることが示された。

(4)Notch シグナル発現変化による Cdx2 発現への影響

Recombinant Jagged-1 および DII-1 を培養細胞に投与すると、Notch シグナルの活性化を生じ Hes-1 の亢進および ATOH1 の発現は抑制されたが、この系において Cdx2 の発現

に大きな変化を認めなかった。

セクレターゼ阻害薬 (DAPT) を培養細胞に投与すると Notch シグナルの抑制を生じ、Hes-1 の抑制および AOTH1 の発現は亢進が見られた。また、Cdx2 および MUC2 の発現も見られたが、Cdx2 siRNA を導入した細胞株では MUC2 の発現亢進を認めなかった。

(5)Notch リガンド DII-1 遺伝子発現調節による Notch シグナル-Cdx2 発現への影響

DII-1 発現ベクターを食道扁平上皮細胞株に導入した系において、Hes-1 の下流転写因子 AOTH1 および Cdx-2 の発現亢進を認めた。

一方、DII-1 siRNA によって DII-1 の機能を抑制すると、AOTH1 の著明な低下を認められたものの、Cdx2 および MUC2 の発現変化は著明でなかった。

(6)バレット食道モデルラットにおける Notch シグナルおよび Cdx2 の経時的発現変化の検討

モデルラットにおいてバレット食道の形成は 16 週 (40%)、24 週 (60%)、32 週 (80%) と経時的に発生率の増加を認めた。AOTH1 の発現は 24 週でピークとなり、Cdx2 は 32 週でピークが見られた。バレット食道形成過程において AOTH1 と Cdx2 はともに発現亢進を認め、AOTH1 と Cdx2 に関連する転写ネットワークが重要な役割を果たしていることが示された。

【まとめ】

培養細胞株に Cdx2 siRNA を導入し、機能低下させると、胆汁酸刺激による Notch シグナルの変化によっても腸上皮化生の形質 (MUC2 発現) が誘導されず、一方で、Notch シグナルの下流の AOTH1 を機能低下させた系では、胆汁酸刺激で MUC2 が誘導可能であり、バレット食道形成には Cdx2 がメインルートであることが示された。さらにリガンドである DII-1 が Hes-1 を介して Cdx2 発現に影響を与えていることが明らかとなり、Notch シグナルと Cdx2 は複雑に相互作用してバレット食道形成に関わっていることが示された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. Ishimura N, Okada M, Mikami M, Okimoto E, Fukuda N, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y: Pathophysiology of Barrett's-associated neoplasia: circumferential spatial predilection. Digestion (in press) 査読有
2. Shibagaki K, Amano Y, Ishimura N, Yuki T, Taniguchi H, Fujita H, Kobayashi K, Kinoshita Y: Magnification endoscopy with acetic acid enhancement and a narrow-band imaging system for pit pattern

diagnosis of colorectal neoplasms. J

3. 石村典久, 宇野吾一, 結城崇史, 天野祐二, 木下芳一: 本邦における LSBE 症例の臨床的特徴と長期経過観察. 消化器内科 (in press) 査読無
4. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Gastroesophageal acid reflux mainly occurs on the right side of the esophagus. Gastrointest Endosc 79: 180-181, 2014. 査読有 (DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.004)
5. Aziz M, Ishihara S, Ansary MU, Sonoyama H, Tada Y, Oka A, Kusunoki R, Tamagawa Y, Fukuba N, Mishima Y, Mishiro T, Oshima N, Moriyama I, Ishimura N, Sato S, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y: Crosstalk between TLR5 and Notch1 signaling in epithelial cells during intestinal inflammation. Int J Mol Med 32: 1051-62, 2013. 査読有 (DOI: 10.3892/ijmm.2013.1501)
6. Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y: Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. J Gastroenterol Hepatol 28: 1306-1313, 2013. 査読有 (DOI: 10.1111/jgh.12197)
7. Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y: Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with Helicobacter pylori infection in Japan. J Clin Biochem Nutr 53: 60-62, 2013. 査読有 (DOI: 10.3164/jcbrn.13-15)
8. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T: Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. J Gastroenterol 43: 333-339, 2013. 査読有 (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847555)
9. 石村典久, 佐藤秀一, 石原俊治, 木下芳一: 機能性消化管障害疑診例に対する内視鏡検査施行時期についての意識調査. 消化器の臨床 16: 664-671, 2013. 査読有
10. 石村典久, 木下芳一: 好酸球性食道・胃腸炎. 消化器の臨床 16: 5-14, 2013. 査読無
11. 石村典久, 木下芳一: 好酸球性消化管障害はなぜ発症するのか. 分子消化器病 10: 49-57, 2013. 査読無

12. 木下芳一、大嶋直樹、石村典久、石原俊治：好酸球性消化管障害の診断と治療．日本消化器病学会雑誌 110: 953-964, 2013. 査読無 (doi.org/10.11405/nisshoshi.110.953)
13. 木下芳一、大嶋直樹、石村典久、相見正史、石原俊治：好酸球性消化管疾患の診断基準．胃と腸 48: 1853-1858, 2013. 査読無
14. 大嶋直樹、石村典久、石原俊治、木下芳一：好酸球性食道炎．臨床消化器内科 28: 1312-1315, 2013. 査読無
15. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S: Elevated plasma cytokines in Japanese patients with eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Digestion* 86: 238-243, 2012. 査読有 (DOI: 10.1159/000341421)
16. Ishimura N, Amano Y, Sollano JD, Zhu Q, Kachintorn U, Rani AA, Hahn KB, Takahashi S, Arakawa T, Joh T, Matsumoto T, Naito Y, Suzuki H, Ueno F, Fukudo S, Fujiwara Y, Kamiya T, Uchiyama K, Kinoshita Y; IGICS Study Group: Questionnaire-based survey conducted in 2011 concerning endoscopic management of Barrett's esophagus in East Asian countries. *Digestion* 86: 136-146, 2012. 査読有 (DOI: 10.1159/000339778)
17. Ishimura N, Amano Y, Uno G, Yuki T, Ishihara S, Kinoshita Y: Endoscopic characteristics of short-segment Barrett's esophagus, focusing on squamous islands and mucosal folds. *J Gastroenterol Hepatol Suppl* 3: 82-87, 2012. 査読有 (DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07079.x.)
18. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Yuki T, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y: Notch signaling pathway and Cdx2 expression in the development of Barrett's esophagus. *Lab Invest* 92: 896-909, 2012. 査読有 (DOI: 10.1038/labinvest.2012.56)
19. Kusunoki R, Amano Y, Yuki T, Oka A, Okada M, Tada Y, Uno G, Moriyama I, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Capnographic monitoring for carbon dioxide insufflation during endoscopic submucosal dissection: comparison of transcutaneous and end-tidal capnometers. *Surg Endosc* 26: 501-506, 2012. 査読有 (DOI: 10.1007/s00464-011-1908-6)
20. 玉川祐司、石村典久、宇野吾一、高橋芳子、天野祐二、木下芳一：Barrett 食道の発癌・進展に及ぼす fatty acid synthase の役割．*消化器医学* 10:44-49, 2012. 査読無
21. 石村典久、木下芳一：IL-13, IL-15 は好酸球性消化管疾患の発症にどのようにかかわるのか．*分子消化器病* 9: 223-230, 2012. 査読無
22. 天野祐二、結城崇史、石村典久、藤代浩史：食道胃接合部の観察法．*Gastroenterological Endoscopy* 54: 3189-3203, 2012. 査読無
23. 天野祐二、結城崇史、石村典久、木下芳一：SSBE から LSBE への道．*消化器内視鏡* 23: 2109-2114, 2012. 査読無
24. 木下芳一、石村典久：好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎．*診断と治療* 100:1645-1649, 2012. 査読無
25. Uno G, Amano Y, Yuki T, Oka A, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Relationship between kyphosis and Barrett's esophagus in Japanese patients. *Intern Med* 50: 2725-2730, 2011. 査読有 (DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6179)
26. Ishimura N, Amano Y, Appelman HD, Penagini R, Tenca A, Falk GW, Wong RK, Gerson LB, Ramirez FC, Horwhat JD, Lightdale CJ, DeVault KR, Freschi G, Taddei A, Bechi P, Ringressi MN, Castiglione F, Rossi Degl'Innocenti D, Wang HH, Huang Q, Bellizzi AM, Lisovsky M, Srivastava A, Riddell RH, Johnson LF, Saunders MD, Chuttani R: Barrett's esophagus: endoscopic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 1232: 53-75, 2011. 査読有 (doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06045.x)
27. Triadafilopoulos G, Taddei A, Bechi P, Freschi G, Ringressi MN, Degli'Innocenti DR, Castiglione F, Masini E, Majewski M, Wallner G, Sarosiek J, Dillon JF, McCallum RC, Dvorak K, Goldman A, Woodland P, Sifrim D, Richter JE, Vieth M, Neumann H, Langner C, Ishimura N, Amano Y, Felix VN: Barrett's esophagus: proton pump inhibitors and chemoprevention I. *Ann N Y Acad Sci* 1232: 93-113, 2011. 査読有 (DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06048.x.)
28. Sanchez-Siles AA, Ishimura N, Rumi MA, Tamagawa Y, Ito S, Ishihara S, Nabika T, Kinoshita Y: Administration of PPAR / agonist reduces copper-induced liver damage in mice: possible implications in clinical practice. *J Clin Biochem Nutr* 49: 42-49, 2011. 査読有 (DOI: 10.3164/jcbtn.10-139)
29. Ishimura N, Amano Y, Sanchez-Siles

- AA, Fukuhara H, Takahashi Y, Uno G, Tamagawa Y, Mishima Y, Yuki T, Ishihara S, Kinoshita Y: Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis. *J Clin Gastroenterology* 45: 665-672, 2011. 査読有 (DOI: 10.1097/MCG.0b013e318207f240)
30. Takahashi Y, Amano Y, Yuki T, Mishima Y, Tamagawa Y, Uno G, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y: Impact of the composition of gastric reflux bile acids on Barrett's oesophagus. *Dig Liver Dis* 43: 692-697, 2011. 査読有 (DOI: 10.1016/j.dld.2011.02.021)
 31. Amano Y, Uno G, Yuki T, Okada M, Tada Y, Fukuba N, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars: implications for clinical management of NSAIDs users. *BMC Res Notes* 13;4:409, 2011. 査読有 (DOI: 10.1186/1756-0500-4-409)
 32. 石村典久, 天野祐二: GERD と Barrett 食道がん . 侵襲と免疫 20: 135-141, 2011 査読無
 33. 石村典久, 木下芳一: 新しい消化器疾患動物モデル-Barrett 食道モデル . 分子消化器病 8: 60-65, 2011. 査読無
 34. 木下芳一, 石村典久: Barrett 食道腺癌の発癌メカニズムに迫る . *Frontiers in Gastroenterology* 16: 218-223, 2011. 査読無
 35. 木下芳一, 天野祐二, 石村典久: わが国の Barrett 食道腺癌診療をめぐる問題点と対策 . *消化器の臨床* 14: 443-448, 2011. 査読無
- [学会発表](計 24 件)
1. 宇野吾一, 石村典久, 結城崇史, 石原俊治, 天野祐二, 木下芳一: 新たな NBI 拡大内視鏡分類による Barrett 食道癌スクリーニングの意義 . 第 10 回日本消化管学会総会学術集会、福島(コラッセ福島) 2014.02.15
 2. 沖本英子, 石村典久, 森藤吉哉, 川島耕作, 三上博信, 清村志乃, 宇野吾一, 玉川祐司, 相見正史, 大嶋直樹, 佐藤秀一, 石原俊治, 数森秀章, 木下芳一: 同一コミュニティにおける小児、成人、高齢者の胃食道逆流症の有病率の調査 . 第 15 回日本神経消化器病学会、出雲(ビックハート出雲) 2013.11.08
 3. 石村典久, 石原俊治, 木下芳一: 機能性消化管障害疑診例に対する内視鏡検査施行時期についてのアンケート調査 . 第 7 回機能性ディスぺシア研究会、出雲(ビックハート出雲) 2013.11.07
 4. 石村典久, 結城崇史, 木下芳一: 本邦における LSBE 症例の臨床的特徴と長期経過観察例の検討 . 第 55 回日本消化器病学会大会、東京(グランドプリンスホテル新高輪他) 2013.10.10
 5. 玉川祐司, 石村典久, 宇野吾一, 石原俊治, 木下芳一: Barrett 食道形成における Notch リガンド Dll1 の役割に関する検討 . 第 55 回日本消化器病学会大会、東京(グランドプリンスホテル新高輪他) 2013.10.09
 6. Ishimura N, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y: Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. The 15th Taishotoyama International Symposium, Tokyo(リーガロイヤルホテル), Japan, 2013.09.28
 7. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Ishihara S, Kinoshita Y: Delta-like 1 (Dll-1) expression promotes development of Barrett's esophagus in Notch-inactivated esophageal epithelial cells. DDW 2013 AGA, Orlando (Orange County Convention Center), USA, 2013.05.18
 8. 宇野吾一, 石村典久, 天野祐二: NBI 拡大内視鏡による capillary pattern 観察は、Barrett 食道癌のスクリーニングに有用か? 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会、京都(国立京都国際会館) 2013.05.11
 9. 石村典久, 古田賢司, 佐藤秀一, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性食道炎および好酸球性胃腸炎患者における特異的 IgE 抗体測定の意義 . 第 99 回日本消化器病学会総会、鹿児島(城山観光ホテル他) 2013.03.23
 10. 石村典久, 天野祐二, 木下芳一: 本邦における Barrett 食道診療の現状と問題点~アジア諸国での Barrett 食道に関するアンケート調査より~ 第 9 回日本消化管学会総会学術集会、東京(京王プラザホテル) 2013.01.26
 11. 相見正史, 古田賢司, 森藤吉哉, 深澤厚輔, 石村典久, 石原俊治, 足立経一, 木下芳一: 日本における好酸球性消化管障害と *Helicobacter pylori* 感染に関する症例対照研究 . 第 9 回日本消化管学会総会学術集会、東京(京王プラザホテル) 2013.01.25
 12. 玉川祐司, 石村典久, 宇野吾一, 石原俊治, 天野祐二, 木下芳一: Barrett 食道形成における ATOH1 発現の関与 . 第 54 回日本消化器病学会大会、神戸(神戸国際会議場他) 2012.10.10
 13. 石村典久, 古田賢司, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性食道炎および好酸球性

- 胃腸炎患者における血中サイトカインの上昇と病態との関連．第 54 回日本消化器病学会大会、神戸（神戸国際会議場他）2012.10.10
14. Uno G, Amano Y, Yuki T, Oka A, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Relationship between kyphosis and Barrett ' s esophagus in Japanese patients. DDW 2012 ASGE, San Diego (San Diego Convention Center), USA, 2012.05.22
 15. 13. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y: Expression of ATOH1 in development of Barrett ' s esophagus in rats. DDW 2012 AGA, San Diego(San Diego Convention Center), USA, 2012.05.20
 16. Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y; Diagnosis and treatment of Barrett ' s esophagus in Asia. The 5th IGICS, Sendai (仙台国際センター), Japan, 2012.02.11
 17. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Yuki T, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y: Analysis of the relationship between Notch signaling pathway and Cdx2 expression in the development of Barrett ' s esophagus. The 5th Japan & US Collaboration Conference in Gastroenterology, Tokyo(ホテルインターコンチネンタル東京ベイ), Japan, 2011.11.10
 18. 石村典久、天野祐二、木下芳一：本邦におけるLSBEの臨床的特徴及びその合併症に関する検討．第 65 回日本食道学会学術集会、仙台（仙台国際センター）2011.09.26
 19. 宇野吾一、天野祐二、結城崇史、石村典久、石原俊治、木下芳一：胃・十二指腸潰瘍癒痕の内視鏡医間診断一致性の検討-NSAIDs ulcer に対する適切なPPI 投与は可能か- 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会、名古屋（名古屋国際会議場）2011.08.19
 20. 結城崇史、天野祐二、宇野吾一、楠龍策、石村典久、石原俊治、木下芳一：Barrett 食道内視鏡診断における扁平上皮島の意義．第 81 回日本消化器内視鏡学会総会、名古屋（名古屋国際会議場）2011.08.18
 21. 石村典久、天野祐二、高橋芳子、宇野吾一、玉川祐司、結城崇史、三宅達也、佐藤秀一、石原俊治、木下芳一：Barrett 食道形成における胃内逆流胆汁組成の意義．第 20 回西日本臨床胆汁酸研究会、大阪（リーガロイヤルホテル大阪）2011.07.23
 22. 石村典久、天野祐二、高橋芳子、玉川祐司、宇野吾一、結城崇史、石原俊治、木下芳一：Barrett 食道の発癌・進展におよぼす fatty acid synthase の影響．第 97 回日本消化器病学会総会、東京（京王プラザホテル）2011.05.14
 23. 玉川祐司、石村典久、木下芳一：Barrett 食道の発生過程におけるNotchシグナルとCdx2の関連についての検討．第97回日本消化器病学会総会、東京（京王プラザホテル）2011.05.13
 24. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Yuki T, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y: Analysis of the relationship between Notch signaling pathway and Cdx2 expression in the development of Barrett ' s esophagus. DDW 2011 AGA, Chicago (McCormick Place), USA, 2011.05.07
- 〔図書〕(計3件)
1. 石村典久：好酸球性胃腸炎、専門医のための消化器病学第2版、医学書院、東京、p103-107、2013
 2. 石村典久：「感染性食道炎、潰瘍」今日の臨床サポート、エルゼビアジャパン2013、<http://clinicalsup.jp/>
 3. 石村典久、天野祐二、木下芳一：「Barrett 食道」消化器診療最新ガイドライン第2版、総合医学社、東京、p7-11、2011
- ## 6 . 研究組織
- ### (1)研究代表者
- 石村 典久 (NORIHISA ISHIMURA)
島根大学・医学部・講師
研究者番号：40346383
- ### (2)研究分担者
- 天野 祐二 (YUJI AMANO)
国際医療福祉大学・保健医療学部・教授
研究者番号：80284032
(平成23年度まで)