

機関番号：12102

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20390339

研究課題名 (和文) 胆道系悪性腫瘍の腫瘍表面分子を標的とする新しいイムノトキシン療法の開発

研究課題名 (英文) Development of novel cytotoxin therapy that targets tumor-associated surface molecules of biliary tract carcinoma

研究代表者

正田 純一 (SHODA JUNICHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号：90241827

研究成果の概要 (和文)：

本研究プロジェクトでは、ヒト胆嚢癌、肝外胆管癌と肝内胆管癌組織を用いた検討により、半数以上の症例において、IL-4 受容体を過剰発現することが明らかとなった。また、胆道癌細胞においても、IL-4 受容体の発現が認められた。一方、正常胆嚢組織、正常胆管組織においては IL-4 受容体の発現は認められなかった。従って、IL-4 受容体は胆道癌における新規標的分子になりうる可能性が示唆された。Pseudomonas Exotoxin (以下 PE) は緑膿菌由来の外毒素であり、有核細胞の細胞死を惹起する。IL-4 受容体標的サイトトキシンまたはイムノトキシン (interleukin-4 conjugated PE, 以下 IL-4-PE) は、IL-4 と PE を結合した recombinant protein であり、IL-4 受容体を高発現する腫瘍細胞に対して効率的に殺細胞効果を発揮することが報告されている。そこで、胆道癌細胞株に対する IL-4-PE の抗腫瘍効果について検討を行った。放射性ラベル IL-4 を利用した、IL-4 結合能の検討では、8 種類のヒト胆道癌細胞株において IL-4 の結合が確認された。これらの細胞株8種類に対する細胞障害性の検討では、サイトトキシン療法 (IL-4-PE) の良好な細胞障害が8種中4種で認められ、そのうち 2 種では非常に高い感受性を示した。ヌードマウスを用いた担癌モデルにおいては、皮下腫瘍モデルのみならず、腹膜播種モデルにおいても、IL-4-PE の良好な抗腫瘍効果が観察された。これらのことより、IL-4-PE は胆道癌に対する新規分子標的治療として有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)

Immunohistochemical analysis has shown that cancerous epithelia in biliary tract carcinoma (BTC) tissue (e.g., gallbladder carcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, and intrahepatic cholangiocarcinoma) expressed receptors for IL-4 in situ at high densities. The expression rate is more than 50%. Also, cultured BTC cell lines have been shown to express the receptor. On the other hand, normal gallbladder tissues and bile duct tissues do not express the receptor. Therefore, the receptor can be a novel target for molecular target therapy in future. Targeting cytotoxins or immunotoxins to tumor cell surface receptors represents a new approach for the treatment of carcinomas. In this research project, the antitumor activity of a cytotoxin (IL-4-PE), that is composed of an interleukin-4 (IL-4) targeting moiety and a truncated form of Pseudomonas exotoxin A, was tested against human biliary tract carcinoma (BTC) cells. Eight BTC cell lines expressed IL-4R on the cell surface as determined by radiolabeled ligand binding assays. When these cells were treated with IL-4-PE, significant cytotoxicity was observed as determined by the inhibition of protein synthesis. The concentration of agent causing 50% inhibition of protein synthesis (IC50) was found to be less than 10 ng/mL in 4 of the 8 BTC cell lines studied. The anti-tumor activity of IL-4-PE was assessed for human BTC cells implanted subcutaneously in immunodeficient mice. By intratumoral injection of IL-4-PE, complete disappearance of the established tumors was observed in 40% of animals. Intraperitoneal administration of IL-4-PE at tolerated doses to animals with peritoneally disseminated BTC exhibited significantly prolonged survival compared to untreated animals. Taken together, these results indicate that IL-4 receptor-targeted cytotoxin is a potent agent that may provide a new therapeutic option for BTC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
平成21年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
平成22年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：外科学

科研費の分科・細目：実験外科学

キーワード：胆道系悪性腫瘍，サイトトキシン，インターロイキン-4，緑膿菌毒素，分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

胆道癌と肝内胆管癌は早期発見が困難であり、また、進行癌では化学療法や放射線療法に対して抵抗性を示す事が多いことより、難治性の癌と位置付けられている。その治療成績の向上には、新しい有効な治療手段の開発していくことが重要である。Pseudomonas Exotoxin (以下PE)は緑膿菌由来の外毒素であり、有核細胞の細胞死を惹起する。IL-4受容体標的サイトトキシン (interleukin-4 conjugated PE, 以下IL-4PE)は、IL-4とPEを結合した recombinant protein であり、IL-4受容体を高発現する腫瘍細胞に対して効率的に殺細胞効果を発揮することが報告されている。米国においては、現在、各種癌腫における臨床試験が施行されている。

2. 研究の目的

本研究では、我々は、胆道癌と肝内胆管癌の臨床標本における IL-4受容体の発現と胆道癌細胞株に対する IL-4-PE の細胞障害性について検討を行った。

3. 研究の方法

1. 癌組織における IL-4 受容体発現の検討

ヒト胆道癌組織 (胆嚢癌 42 例, 肝外胆管癌 18 例, 肝内胆管癌 30 例), および非癌胆道組織 (非癌胆嚢 17 例, 非癌肝内胆管 12 例) において免疫組織染色を行い、IL-4 受容体の発現を検索した。また、ヒト胆嚢および胆道癌の手術検体組織 (非癌胆嚢 2 例, 胆嚢癌 3 例, 肝内胆管癌 2 例, 肝外胆管癌 2 例) を用いウエスタン解析を行い、組織内の IL-4 受容体タンパクの有無を検索した。

2. ヒト胆道癌細胞株における IL-4 受容体発現の検討

8種の胆道癌由来細胞株を用いて *in vitro* 実験を行った。

i) IL-4 受容体 mRNA の発現の有無を RT-PCR によって検索した。各細胞株より得られた

RNA より cDNA を合成し、IL-4 受容体特異的 primer を用いて、Taq-man PCR 法で増幅し検索した。

ii) IL-4 受容体タンパクの発現をウエスタン解析により検索した。各胆道癌細胞株 1×10^6 個よりライセートを作成し、IL-4 受容体の検出を行った。膵臓癌細胞株 Panc-1 を陽性コントロールとして用いた。

iii) 放射性ラベル IL-4 を用いた細胞表面の IL-4 受容体への IL-4 の結合能について評価した。IL-4 を 125-I で放射性ラベリングを行い、各胆道癌細胞株と反応させ、細胞表面に結合した放射性ラベル IL-4 を計測した。

3. ヒト胆道癌細胞株に対する IL-4-PE の細胞障害効果 (タンパク合成阻害効果) の検討

8種の胆道癌細胞株に対して、IL-4-PE を 0-1000 ng/ml の濃度で 24 時間反応させた。その後、放射性ラベルロイシンを添加し、その細胞内取り込みを計測することにより、タンパク合成阻害効果を相対的に評価した。

4. 皮下腫瘍マウスモデルにおける IL-4-PE の抗腫瘍効果の検討

胆嚢癌細胞株を 4 週齢のヌードマウスの皮下に注入し、皮下腫瘍を形成させることにより担癌モデルを作成した。IL-4-PE の腫瘍内局注群, vehicle の腫瘍内局注群, IL-4-PE の腹腔内投与群, vehicle の腹腔内投与群の計 4 群, 各群 5 匹のモデルマウスで皮下腫瘍の volume を計測し、抗腫瘍効果を評価した。

5. 腹膜播種マウスモデルにおける IL-4-PE の抗腫瘍効果と生存期間延長効果の検討

胆嚢癌細胞株を 4 週齢のヌードマウスの腹腔内に散布し、腹膜播種モデルとした。IL-4-PE 腹腔内投与群, vehicle 投与群の 2 群, 各 10 匹のモデルマウスを用いて生存期間の変化を検討した。

4. 研究成果

1. ヒト癌組織における IL-4 受容体発現
免疫染色におけるヒト胆道癌における IL-4

受容体の発現検討では、胆嚢癌 42 例中 25 例 (60%)、肝外胆管癌 18 例中 9 例 (50%)、肝内胆管癌 30 例中 19 例 (63%) に IL-4 受容体の染色像が得られた。組織学的進行度や分化度による発現の差は見られなかった。一方、非癌胆嚢および非癌肝内胆管組織には IL-4 受容体の染色像は認められなかった。ヒト胆道癌組織のウエスタン解析では、胆道癌組織 7 例すべてにおいて、IL-4 受容体タンパクの発現が認められた。非癌胆嚢より作成したライセートでは IL-4 受容体タンパクの発現は見られなかった。

2. ヒト胆道癌細胞株における IL-4 受容体発現

胆道癌細胞株を用いた RT-PCR では 8 種すべての細胞株において、IL-4 受容体の mRNA 発現が認められた。また、ウエスタン解析においても、IL-4 受容体タンパクの発現が 8 種すべての細胞株において認められ、胆嚢癌細胞株 2 種ではとくに高発現が示唆された。放射性ラベル IL-4 を利用した IL-4 結合能の検討では、すべての細胞株において IL-4 の結合が確認された。結合能の細胞間での比較では、先のウエスタン解析において IL-4 受容体蛋白の高発現が示唆された 2 種の胆嚢癌細胞株において、IL-4 の結合量が多い結果であった。

3. ヒト胆道癌細胞株に対する IL-4-PE の細胞障害効果 (タンパク合成阻害効果)

IL-4-PE を用いて行った細胞障害性実験では、8 種の細胞株すべてにおいて IL-4-PE 濃度依存性にアミノ酸 ロイシンの取り込み・利用の低下が見られた。ウエスタン解析および IL-4 結合能試験で IL-4 受容体高発現、放射性ラベル IL-4 の高結合を示した 2 種の細胞で、とくに細胞障害作用が顕著であった。さらに別の 2 種の細胞で、IC50 が 10ng/ml を下回り、計 4 種の細胞で強い感受性が示された。また、この IL-4-PE の細胞障害は IL-4 との競合作用が認められ、IL-4-PE が IL-4 受容体特異的な結合および細胞障害であることが示された。

4. 皮下腫瘍マウスモデルにおける IL-4-PE の抗腫瘍効果

胆嚢癌細胞株を用いた皮下腫瘍モデルマウスでは、IL-4-PE の腫瘍内投与・腹腔内投与ともに、有意な腫瘍の縮小効果が観察された。とくに IL-4-PE の腫瘍内投与では 5 匹中 2 匹において腫瘍の消失を認め、抗腫瘍効果はより顕著であった。

5. 腹膜播種マウスモデルにおける IL-4-PE の抗腫瘍効果と生存期間延長効果

胆嚢細胞株を用いた腹膜播種モデルマウスを用いた IL-4-PE の腹腔内投与の効果検討においては、コントロール群では血性腹水の出現および悪液質を呈し死亡、その median survival period は 5 週であった。これに対して、IL-4-PE 腹腔内投与群においては、その発症

は遅延し、median survival period は 13 週となり、8 週間の生存期間延長が見られた。また、IL-4-PE 治療群では 6 匹 (60%) のモデルマウスで 20 週以上の生存期間が得られた。

6. 考察

ヒト胆道癌組織を用いた検討により、半数以上の胆道癌において、IL-4 受容体を高発現することが明らかとなった。また、その発現は胆道癌の分化度あるいは進行度との関連は見られなかった。一方で、正常胆嚢組織、正常胆管組織においては IL-4 受容体の発現は認めず、IL-4 受容体は胆道癌に対する新規標的分子になりうる可能性が示唆された。ヒト胆道癌細胞株を用いた検討では、IL-4-PE の良好な細胞障害が 8 種中 4 種で認められ、そのうち特に 2 種では非常に高い感受性を示した。このことより胆道癌細胞株が IL-4-PE が十分に効果を発揮し得るだけの受容体を発現していると考えられる。ヌードマウスを用いた担癌モデルにおいては、皮下腫瘍モデルのみならず、腹膜播種モデルにおいても、IL-4-PE の良好な抗腫瘍効果が観察された。胆道癌は比較的早期に腹腔内への転移病巣を形成しやすく、腹膜播種は根治的外科手術を不可能とする治療困難な病態であるが、IL-4-PE 腹腔内投与は局所的な投薬による腫瘍細胞への高濃度の薬剤暴露が得られることより、腹腔内の播種病巣に良好な細胞障害を惹起することが示唆された。

7. 結論

胆道癌と肝内胆管癌においては、IL-4 受容体の発現が高率に認められたことより、IL-4 受容体を標的としたサイトトキシン療法 (IL-4-PE) は、肝内胆管癌に対する新規治療としての有用であることが示唆された。

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)

[雑誌論文] (計 16 件)

1. Yamanashi, Y., Takada, T., Yoshikado, T., Shoda, J., Suzuki, H.: Biliary NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 2011, In press (査読有).
2. Sugiyama, H., Onuki, K., Ishige, K., Baba, N., Ueda, T., Matsuda, S., Takeuchi, K., Onodera, M., Nakanuma, Y., Yamato, M., Yamamoto, M., Hyodo, I., Shoda, J.: Potent *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of sorafenib against human intrahepatic cholangiocarcinoma cells. *J Gastroenterol* 2011, In press (査読有).
3. Nakayama, H., Sugahara, S., Fukuda, K., Abei, M., Shoda, J., Tokita, M., Sakurai, H., Tsuboi, K., Matsuzaki, Y., Tokue, K.: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, In press (査読有).

4. Matsuda, A., Kuno, A., Kawamoto, K., Matsuzaki, H., Irimura, T., Ikehara, Y., Zen, Y., Nakanuma, Y., Yamamoto, M., Ohkohchi, N., Shoda, J., Hirabayashi, J., Narimatsu, H.: WFA-Positive Sialylated MUC1 is a High-Sensitivity Biliary Marker for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2010;52:174-182 (査読有).

5. Sugimoto, H., Okada, K., Shoda, J., Warabi, E., Ishige, K., Ueda, T., Taguchi, K., Yanagawa, T., Nakahara, A., Hyodo, I., Ishii, T., Yamamoto, M.: Deletion of Nuclear Factor-E2-Related Factor-2 Leads to Rapid Onset and Progression of Nutritional Steatohepatitis in Mice. *Am J Physiol* 2010;298:G283-294 (査読有).

6. Sugahara, S., Oshiro, Y., Nakayama, H., Fukuda, K., Mizumoto, M., Abei, M., Shoda, J., Matsuzaki, Y., Tohno, E., Tokita, M., Tsuboi, K., Tokue, K.: Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:460-466 (査読有).

7. Okada, K., Shoda, J., Taguchi, K., Maher, J.M., Ishizaki, K., Inoue, Y., Ohtsuki, M., Goto, N., Sugimoto, H., Utsunomiya, H., Oda, K., Warabi, E., Ishii, T., Yamamoto, M.: Nrf2 Counteracts Cholestatic Liver Injury via Stimulation of Hepatic Defense Systems. *Biochem Biophys Res Commun* 389:431-436, 2009 (査読有).

8. Nakayama, H., Sugahara, S., Tokita, M., Fukuda, K., Mizumoto, M., Abei, M., Shoda, J., Sakurai, H., Tsuboi, K., Tokuyue, K.: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba Experience. *Cancer* 115:5499-506, 2009 (査読有).

9. Ito, H., Kuno, A., Sawaki, H., Sogabe, M., Ozaki, H., Tanaka, Y., Mizogami, M., Shoda, J., Angata, T., Sato, T., Hirabayashi, J., Ikehara, Y., Narimatsu, H.: Strategy for glycoproteomics: identification of glyco-alteration using multiple glycan profiling tools. *J Proteome Res* 8:1358-67, 2009 (査読有).

10. Okada, K., Yanagawa, T., Warabi, E., Yamastu, K., Uwayama, J., Takeda, K., Utsunomiya, H., Yoshida, H., Shoda, J., Ishii, T.: Acarbose, an α -glucosidase inhibitor, prevents obesity and hepatic steatosis in SQSTM1/A170/p62-deficient mice. *Hepatology Res* 39:490-500, 2009 (査読有).

11. Fukumitsu, N., Sugahara, S., Nakayama, H., Fukuda, K., Mizumoto, M., Abei, M., Shoda, J., Thono, E., Tsuboi, K., Tokuyue, K.: A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:247-255, 2009 (査読有).

12. Watanabe, S., Yokoyama, Y., Oda, K., Kokuryo, T., Shoda, J., Okada, K., Utsunomiya, H., Nagino, M.: Choleric effect of Inchikoto on

the cholestatic livers of patients with biliary obstruction due to biliary tract carcinoma: A randomized controlled study. *Hepatology Res* 39:247-255, 2009 (査読有).

13. Ishige, K., Shoda, J., Kawamoto, T., Machida, S., Ueda, T., Hyodo, I., Ohkohchi, N., Puri, R.K., Kawakami, K.: A new and effective therapeutic option using interleukin-4-conjugated *Pseudomonas* exotoxin for biliary tract carcinoma. *Int J Cancer* 123:2915-2922, 2008 (査読有).

14. Okada, K., Shoda, J., Taguchi, K., Goto, N., Takeda, K., Utsunomiya, H., Oda, K., Warabi, E., Ishii, T., Osaka, K., Yamamoto, M.: Ursodeoxycholic acid exerts Nrf2-mediated stimulation of hepatobiliary transport, detoxification and antioxidative stress systems. *Am J Physiol* 295: G735- G747, 2008 (査読有).

15. Miyahara, N., Shoda, J., Ishige, K., Kawamoto, T., Ueda, T., Hyodo, I., Ohkohchi, N., Yamamoto, T., Thomas, M.B., Krishnamurthy, S., Carraway, K.L., Irimura, T.: MUC4 Interacts with ErbB2 in Human Gallbladder Carcinoma: Potential Pathobiological Implications. *Eur J Cancer* 44:1048-1056, 2008 (査読有).

16. Matsuda, A., Kuno, A., Ishida, H., Kawamoto, T., Shoda, J., Hirabayashi, J.: Development of an all-in-one technology for glycan profiling targeting formalin-embedded tissue sections. *Biochem Biophys Res Commun* 370:259-263, 2008 (査読有).

〔学会発表〕 (計 3 5 件)

1. 正田純一, 平林 淳, 成松 久: 糖鎖プロファイリング解析による肝内胆管癌の新規糖蛋白マーカーの開発 第 96 回日本消化器病学会総会 (新潟), 2010.
2. Okada K, Sugimoto H, Warabi E, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J.: Deletion of nuclear factor-E2- related factor-2 leads to rapid onset and progression of nutritional steatohepatitis. The 2nd International Forum 第 95 回日本消化器病学会総会 (新潟), 2010.
3. 杉本浩一, 岡田浩介, 正田純一, 蕨 栄治, 田口恵子, 宇都宮洋才, 小田高司, 後藤信治, 兵頭一之介, 石井哲郎, 山本雅之: 総胆管結紮による急性胆汁うっ滞における Keap1-Nrf2system の役割 第 46 回日本肝臓学会総会 (山形), 2010.
4. 杉山弘明, 石毛和紀, 小貫建一郎, 川本徹, 山本雅一, 杉山弘明, 石毛和紀, 馬場伸枝, 上田哲也, 兵頭一之介, 正田純一: 肝内胆管癌に対するマルチターゲット阻害剤 Sorafenib (SOR) の有用性と新しい抗腫瘍効果の分子メカニズム. 第 46 回日本胆道学会学術集会 (広島), 2010.
5. 杉山弘明, 石毛和紀, 小貫建一郎, 川本

徹, 山本雅一, 杉山弘明, 石毛和紀, 馬場伸枝, 上田哲也, 兵頭一之介, 正田純一: 肝内胆管癌に対するマルチターゲット阻害剤 Sorafenib (SOR) の有用性と新しい抗腫瘍効果の分子メカニズム. 第 52 回日本消化器病学会大会 (横浜), 2010.

6. 杉本浩一, 岡田浩介, 正田純一, 蕨 栄治, 柳川 徹, 石井哲郎, 山本雅之: 転写因子 Nrf2 は動脈硬化 + 高脂肪食誘発脂肪性肝炎を防御する 第 14 回日本肝臓学会大会 (横浜), 2010.

7. 岡田浩介, 正田純一, 蕨 栄治: 転写因子 Nrf2 はコリンメチオニン欠乏食誘発脂肪性肝炎の発症を抑止する 第 13 回日本肝臓学会大会 (京都), 2010.

8. 小貫健一郎, 川本 徹, 山本雅一, 杉山弘明, 石毛和紀, 三善英知, 谷口直之, 正田純一: 漿膜下浸潤 (pT2) 胆嚢癌における糖転移酵素 *N*-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) 発現とその臨床的意義 日本外科学会第 109 回定期学術集会 (福岡), 2009.

9. 杉山弘明, 石毛和紀, 小貫健一郎, 川本徹, 山本雅一, 三善英知, 谷口直之, 正田純一: 肝胆道系悪性腫瘍における糖転移酵素 *N*-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) 発現とその臨床的意義 第 95 回日本消化器病学会総会 (札幌), 2009.

10. 岡田浩介, 正田純一, 山本雅浩: インチンコウ湯は肝 Mrp2/MRP2 の発現増加と毛細胆管膜への集積により胆汁酸非依存性の胆汁分泌を誘発する 第 95 回日本消化器病学会総会 (札幌), 2009.

11. 岡田浩介, 正田純一, 山本雅之: 転写因子 Nrf2 はコリンメチオニン欠乏食 (MCDD) 誘発非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を防御する 第 95 回日本消化器病学会総会 (札幌), 2009.

12. 杉本浩一, 岡田浩介, 正田純一, 蕨 栄治, 柳川 徹, 田口恵子, 兵頭一之介, 石井哲郎, 山本雅之: 転写因子 Nrf2 はコリンメチオニン欠乏食 (MCDD) 誘発非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を防御する 第 45 回日本肝臓学会総会

13. 川本 徹, 鈴木英雄, 石毛和紀, 正田純一, 兵頭一之介, 遠藤隆志, 山本雅一, Melanie Thomas: 胆道癌における IGFR と Raf-1 の発現と臨床病理学的因子との関連性. 第 45 回日本胆道学会学術集会 (千葉), 2009.

14. 小貫健一郎, 川本 徹, 山本雅一, 杉山弘明, 石毛和紀, 遠藤隆志, 三善英知, 谷口直之, 正田純一: 漿膜下浸潤 (pT2) 胆嚢癌における糖転移酵素 *N*-アセチルグルコサミ

ン転移酵素 V (GnT-V) 発現とその臨床的意義. 第 45 回日本胆道学会学術集会 (千葉), 2009.

15. 小貫健一郎, 川本 徹, 山本雅一, 杉山弘明, 石毛和紀, 三善英知, 谷口直之, 正田純一: 漿膜下浸潤 (pT2) 胆嚢癌における糖転移酵素 *N*-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) 発現とその腫瘍生物学的意義 第 51 回日本消化器病学会大会 (京都), 2009.

16. 杉山弘明, 石毛和紀, 小貫健一郎, 馬場伸枝, 上田哲也, 兵頭一之介, 正田純一: 肝内胆管癌に対するマルチターゲット阻害剤 Sorafenib (SOR) の有用性に関する検討 第 51 回日本消化器病学会大会 (京都), 2009.

17. 杉本浩一, 岡田浩介, 正田純一, 兵頭一之介, 蕨 栄治, 柳川 徹, 石井哲郎, 田口恵子, 山本雅之: 転写因子 Nrf2 はコリンメチオニン欠乏食 (MCDD) 誘発非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を防御する 第 13 回日本肝臓学会大会 (京都), 2009.

18. 松田厚志, 久野敦, 川本 徹, 松崎英樹, 入村達郎, 池原 譲, 成松 久, 中沼安二, 山本雅一, 大河内信弘, 正田純一, 平林淳: レクチンマイクロアレイシステムを用いた胆管癌新規糖タンパク質腫瘍マーカー開発 第 29 回日本糖質学会総会 (岐阜), 2009.

19. 正田純一: 教育講演 胆汁生化学の異常よりみた胆道結石症の成因 第 20 回日本結石診療研究会 (東京), 3月, 2008.

20. 岡田浩介, 正田純一, 山津桂子, 宇和山純也, 蕨 栄治, 柳川 徹, 石井哲郎, 兵頭一之介: アカルボースの長期投与は A170 遺伝子欠失マウスにおける脂肪肝の発症を抑制する. 第 94 回消化器病学会総会 (福岡), 4月, 2008.

21. Kawamoto T, Ishige K, Suzuki H, Krishnamurthy S, Thomas M, Yamamoto M, Hyodo I, Shoda J: Immunohistochemical expression and gene amplification of HER family members in human biliary tract carcinoma. ASCO (Chicago, U.S.A.), May, 2008.

22. 菅原信二, 安倍井誠人, 正田純一: パネルディスカッション「肝細胞癌の新展開」門脈腫瘍栓を本幹に認める (Vp4) 肝細胞癌に対する陽子線照射 第 44 回日本肝臓学会総会 (松山), 6月, 2008.

23. 石毛和紀, 正田純一, 川本 徹, 松田祐子, 兵頭一之介, Raj K. Puri, 川上浩司: 胆道系悪性腫瘍に対する分子標的治療-IL-4 受容体標的サイトキシンの有用性について 第 44 回日本肝臓学会総会 (松山), 6月, 2008.

24. 福田邦明, 安倍井誠人, 菅原信二, 正田純一, 兵頭一之介: 併存疾患のために手術非適応となった肝細胞癌患者に対する陽子線

治療の長期予後 第 44 回日本肝臓学会総会 (松山), 6 月, 2008.

25. 岡田浩介, 正田純一, 田口恵子, 藤 栄治, 宇都宮洋才, 小田高司, 後藤信治, 石井哲郎, 山本雅之, 兵頭一之介: ウルソデオキシコール酸は転写因子Nrf2を活性化し, 肝細胞の輸送, 解毒代謝, 抗酸化ストレス応答を賦活する 第44回日本肝臓学会総会(松山), 6月, 2008.

26. 岡田浩介, 正田純一, 兵頭一之介, 田口恵子, 山本雅之, 後藤信治, 小田高司: ウルソデオキシコール酸は転写因子Nrf2を活性化し, 肝細胞の輸送, 解毒代謝, 抗酸化ストレス応答を賦活する 第16回肝病態生理研究会(松山), 6月, 2008.

27. 岡田浩介, 正田純一, 田口恵子, 藤 栄治, 宇都宮洋才, 小田高司, 後藤信治, 石井哲郎, 山本雅之, 兵頭一之介: ウルソデオキシコール酸は転写因子Nrf2を活性化し, 肝細胞の輸送, 解毒代謝, 抗酸化ストレス応答を賦活する 第5回東日本胆汁酸研究会, 7月, 2008.

28. Shoda J, Yamamoto M: Epidemiology and pathogenesis of gallbladder and bile duct carcinoma. Symposium "Cancer of gallbladder and bile ducts" APDW 2008 (New Delhi), September, 2008.

29. Ishige K, Shoda J, Kawamoto T, Matsuda S, Ueda T, Hyodo I, Ohkochi N., Puri RK, Kawakami K: Potent *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of interleukin- 4- conjugated *pseudomonas* exotoxin against human biliary tract carcinoma. APDW 2008 (New Delhi), September, 2008.

30. 正田純一, 海野倫明, 千々岩一男: 日消会ガイドライン: JDDW2008特別企画 胆石症診療ガイドライン作成に向けて: 胆石症の病態と疫学 JDDW (東京), 10月, 2008.

31. 川本 徹, 正田純一, 山本雅一: 胆嚢癌における癌遺伝子HER2およびHER3発現とそれらの腫瘍生物学的意義について JDDW (東京), 10月, 2008.

32. 鈴木英雄, 正田純一, 兵頭一之介, Li Donghui: 膵臓癌のリスクとしての喫煙と食事に及ぼすCYP, NATとSULT1A1遺伝子多型の影響 JDDW (東京), 10月, 2008.

33. 正田 純一, 岡田 浩介, 兵頭 一之介, 石井 哲郎, 山本 雅之: 胆汁分泌の分子機構と胆汁うっ滞症における異常 胆汁酸研究会サテライトシンポジウム (広島), 10月, 2008.

34. 岡田浩介, 正田純一, 石井哲郎: コリンメチオニン欠乏食 (MCDD) 誘発非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における転写因子

Nrf2の役割 シンポジウム「酸化ストレスと肝疾患」肝臓学会東部会 (東京), 12月, 2008.

35. 石毛和紀, 川上浩司, 正田純一: 肝内胆管癌における IL-4 受容体発現と IL-4 受容体標的サイトトキシンの有用性 ワークショップ「肝内胆管癌の病態・治療」肝臓学会東部会 (東京), 12月, 2008.

〔図書〕 (計 7 件)

1. 正田純一: 胆道癌発生の分子機序 Annual Review 消化器 2011 中外医学社, pp. 293-299, 2011.

2. 正田純一: 胆道感染症 消化器疾患 南江堂 (東京), pp. 366-369, 2011.

正田純一: 胆石症診療ガイドライン (編集 財団法人 日本消化器病学会) 疫学・病態 南江堂, pp. 1-7, pp. 28-29, 2009.

3. 正田純一: 胆道の炎症 内科学書第7版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店, pp. 320-324, 2009.

4. 正田純一: 原発性硬化性胆管炎 内科学書第7版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店, pp. 324-325, 2009.

5. 正田純一: 胆嚢結石症 (内科) 今日の治療指針 山口 徹. 北原光夫, 福井次矢 総編集 医学書院, pp. 416-418, 2008.

6. 正田純一: ウイルソン病 (肝レンズ核変性症) 今日の治療指針 山口 徹. 北原光夫, 福井次矢 総編集 医学書院, pp. 562-563, 2008.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 肝内胆管がんの検出・判別方法

発明者: 正田純一

権利者: 正田純一

種類: 特許

番号: 特願 2008-002859

出願年月日: 平成 20 年 1 2 月 2 6 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正田 純一 (SHODA JUNICHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究者番号: 90241827

(2) 研究分担者

川上 浩司 (KAWAKAMI KOJI)

京都大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 70422318

小田 竜也 (ODA TATSUYA)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究者番号: 20282353