

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390323

研究課題名(和文)胆道系悪性腫瘍の糖鎖分子マーカーの開発と新しいコンビネーション診断系の確立

研究課題名(英文)Development of glycoprotein-biomarkers for biliary tract cancers and establishment of novel diagnostic system using the combination of these biomarkers

研究代表者

山本 雅一 (Yamamoto, Masakazu)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60220498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は胆管癌に特異的な糖蛋白質マーカー(WFA-positive sialyl-MUC1; WFA-MUC1)を見出し、高感度な測定系を構築した。今回は、多施設臨床試験を実施しその臨床的意義を検討した。血清WFA-MUC1の濃度は、肝門部癌、中下部癌、胆嚢癌、肝内胆管癌の各癌腫において、良性胆道疾患、対照に比して有意に高値であった。進行度、組織型においては有意な差を認めなかった。良性胆道疾患、胆道癌および肝内胆管癌を対象にROC解析による診断能力を比較したところ、WFA-MUC1はCA19-9、CEAに対して優位性を示した。WFA-MUC1の測定は今後の胆道癌診療において有用である。

研究成果の概要(英文)：We have found a biliary tract cancer-specific glycoprotein biomarker, that is named WFA-positive sialyl-MUC1 (WFA-MUC1), and established a high sensitive assay system. In this study, we measured the levels of WFA-MUC1 in the serum from biliary tract cancers and intrahepatic cholangiocarcinoma under the project of multicenter-based clinical trial, and discuss the clinical significance of this biomarker. The serum concentrations of WFA-MUC1 were significantly higher in the cases of biliary tract cancers and intrahepatic cholangiocarcinoma than in those of benign biliary tract diseases and controls. The serum levels were not different in terms of the tumor stage and histology. The ROC analysis revealed that the capability of WFA-MUC1 to distinguish biliary tract cancers from benign diseases was superior to those of CA19-9 and CEA. Determination of WFA-MUC1 in the serum may be useful for the clinical practice of biliary tract cancers and intrahepatic cholangiocarcinoma.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胆道癌 糖鎖構造解析 レクチン 糖蛋白質 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

胆道癌と肝内胆管癌は消化器癌の中でも予後不良の癌腫である。世界レベルよりみるとこれら癌腫は比較的発生頻度の少ない癌腫であるが、本邦は中南米や東欧と並び、胆道癌の発生率と死亡率は高い。本邦では、胆道癌の死亡率が確実に上昇しており、約2万人近くが胆道癌により死亡している。肝内胆管癌の罹患率と死亡率も欧米諸国を含む世界レベルで増加が認められている。その発癌機序には胆道上皮の慢性持続性炎症の関与が指摘されているが、最近、肥満・生活習慣病が危険因子として重要視されている。治療成績の向上に向けた早期診断マーカーの開発と診断システムの確立が急務である。

糖鎖は「細胞の顔」とも呼ばれ、上皮細胞の表面形質である粘液糖蛋白の糖鎖構造は癌化により変化する。これには糖鎖を合成する糖鎖遺伝子の発現が正常細胞と癌細胞では異なることによる。既存の腫瘍マーカーの多くは糖鎖抗原である。コア蛋白に付加した糖鎖は、癌の発生や進展の生物機能とも密接にリンクしている。

糖鎖解析の技術革新に伴い、糖蛋白質の構造解析はより身近な技術となり、いまや糖鎖研究は臨床応用フェーズを迎えている。糖鎖の構造解析に向けた技術開発競争が各国間で激化している。産業技術研究所が世界に先駆けて、「レクチンマイクロアレイ」を用いた糖鎖プロファイリングシステムとグライコプロテオミクスによる糖蛋白質マーカー探索システムの開発に成功し、また、ホルマリン固定臨床標本上の微小領域からの高感度なレクチンアレイ解析が可能となった。高感度糖鎖分子マーカーの探索に向けて大きな前進となった。

2. 研究の目的

本研究では、これら胆道癌と肝内胆管癌の癌腫の組織標本を対象に、高感度糖鎖プロファイラーであるレクチンマイクロアレイを用いて癌特異的なプローブレクチンを探索し、また、プロテオーム解析にて糖鎖のキャリアー蛋白を同定する。新しいレクチン-キャリアー蛋白のサンドイッチ ELISA による高感度測定系を構築する。さらに、探索された高感度糖鎖分子マーカーを組み合わせ、実用的なコンビネーション診断系を確立する。また、構築された診断系を用いて、多施設臨床試験の参加施設より収集された臨床標本について糖鎖分子マーカーを測定し、その臨床的意義について検討する。

3. 研究の方法

(1)胆道癌および肝内胆管癌の組織標本について、「レクチンマイクロアレイ」を用いた糖鎖プロファイリングの解析により、癌上皮に特異的な異常糖鎖を探索し、さらに、プロテオーム解析にて異常糖鎖のキャリアー分子を同定することで、新しい糖鎖分子マーカーを

探索する。

(2)探索された糖鎖分子マーカーが胆道癌および肝内胆管癌の臨床標本にも検出されるかを解析し、臨床成績、病理データの視点より、早期診断、悪性度、生命予後や治療効果判定のマーカーとしての臨床的意義を検討する。絞り込まれたレクチン種とキャリアー分子による早期診断の ELISA システムを構築する。

(3)探索された糖鎖分子マーカーの生体試料による検証を行う。医療機関の協力体制のもとに胆道癌、肝内胆管癌と良性胆道疾患の生体試料(組織、胆汁、血清)を収集する。臨床情報の明らかな生体試料よりライブラリーを構築する。

4. 研究成果

(1)本学、産業技術研究所糖鎖医学センター、厚労省研究班との共同研究にて、胆道癌および肝内胆管癌組織より有用なプローブレクチンとして *Wisteria floribunda agglutinin* (WFA)を見出した。また、糖鎖分子のコア蛋白について粘液糖蛋白分子(ムチン)として sialyl MUC1 を同定した。

(2)臨床標本の解析には簡便な測定システムの構築が必須であることより、WFA を固相化し、sialyl MUC1 抗体をオーバーレイするサンドイッチ ELISA を構築した。

(3)完成した簡易測定キットを使用し、胆道癌(肝門部胆管癌、中下部胆管癌、胆嚢癌)、肝内胆管癌、良性胆道疾患、健常人の血清および胆汁における WFA-MUC1 濃度を測定し、測定値が早期診断、進行度、生命予後、治療効果判定などの実用的なマーカーとなり得るかを臨床データと対比し検証した。

胆道癌 243 (肝門部 117, 中下部 71, 胆嚢 55), 肝内胆管癌 58, 良性胆道疾患 287 および対照 46 の各症例より収集された血清と胆汁における WFA-MUC1 を測定し、部位、進行度、組織型との関連性を検討した。次いで診断感度について、胆汁細胞診、従来腫瘍マーカー(CA19-9, CEA)と比較検討した。

血清: WFA-sialyl MUC1 の濃度 ($\mu\text{l/well}$, median, range) は、肝門部癌 (346, 131-1910), 中下部癌 (252, 121-804), 胆嚢癌 (326, 56-2000), 肝内胆管癌 (505, 103-2000) の各癌腫において、良性胆道疾患 (123, 25-595), 対照 (90, 0.6-230) に比して有意に高値であった。部位では肝内胆管癌が高値であった。進行度、組織型においては有意な差を認めなかった。良性胆道疾患、胆道癌および肝内胆管癌を対象に ROC 解析による診断能力を比較したところ、WFA-sialyl MUC1 は CA19-9, CEA に対して優位性を示した。胆汁: WFA-sialyl MUC1 の濃度 (S/N, median, range) は、肝門部癌 (24, 10-653), 中下部癌 (29, 10-533), 胆嚢癌 (25, 11-341), 肝内胆管癌 (60, 25-432) の各癌腫において、良性胆道疾患 (7.4, 0.3-45) に比して有意に高値であった。血清同様にその診断能力は CA19-9 に対して優位性を示した。また、胆

汁細胞診 (class IIIb 以上) における診断感度 64% に対して, WFA-sialyl MUC1 (>cut-off 13.5) における 86% は優位性を示した. 以上の結果より, WFA-sialyl MUC1 の活用は今後の胆道癌診療において有用であると考えられた.

本研究はグライコプロテオミクスの解析手法に基づいたものであり, これまでのプロテオミクスによるマーカー探索とは全く異なる内容である. 医療現場で真に有用な糖鎖分子マーカーの探索と, それに続く高感度コンビネーション診断システムの構築が期待出来る. 胆管癌の癌化および進展を予知出来るマーカーの探索が可能となる. 従来, CA19-9 では鑑別困難であった胆管結石を合併した胆管炎と肝内胆管癌の識別化が可能となる. 本研究の成果は肝内胆管癌および胆道癌の医療の向上に大きく貢献出来る可能性がある.

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 28 件)

- (1) Oh S, Tanaka K, Chiaki K, Tsujimoto T, So R, Shida T, Shoda J. Total Volume of Moderate-Vigorous Physical Activity a Week is an Important Factor Improving the Pathophysiology of Obesity-Related Liver Disease. *Hepatology* 61:1205-15, 2015
- (2) Kawamoto T, Thomas M, Yamashita-Kashima Y, Shu S, Ishikura N, Ariizumi S, Yamamoto M, Kurosaki K, Shoda J.: Overexpression and gene amplification of HER1, HER2 and HER3 in biliary tract carcinomas and the possibility for therapy with a HER2-targeting antibody Pertuzumab. *J Gastroenterol* 50:467-79, 2015
- (3) Suzuki H, Roa JC, Kawamoto T, Ishige K, Shoda J, Wistuba II, Li D, Thomas MB.: Expression of insulin-like growth factor receptor (IGFR) as a useful biomarker for predicting prognosis in biliary tract cancer patients. *Mol & Clin Oncol* 3:464-70, 2015.
- (4) Inoue Y, Ohki T, Nakagawa R, Yamamoto M. Safe transanal tumor resection using a harmonic scalpel. *Int Surg* 99:17-22, 2014
- (5) Chen I-P, Ariizumi S, Nakano M, Yamamoto M. Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroenterol* 49:117-125, 2014
- (6) Mu H, Ariizumi S, Katagiri S, Egawa H, Yamamoto M. An extended dysfunctional area in the congestive area of the remnant liver after hemi-hepatectomy with middle hepatic vein resection for liver cancers evaluated on the gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *JHPBS* 21:64-71, 2014
- (7) Kaneko Y, Kuramochi H, Nakajima G, Inoue Y, Yamamoto M. Degraded DNA may induce discordance of KRAS status between primary colorectal cancer and corresponding liver metastases. *Int J Clin Oncol* 19:113-120, 2014
- (8) Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus. *Surgery Today* 44:219-226, 2014
- (9) Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, Okuyama R, Matsushita N, Ota T, Takeda K, Yamamoto M. Phase I clinical trial of multiple-peptide vaccination for patients with advanced biliary tract cancer. *J Trans Med* 12:61-72, 2014
- (10) Kogiso T, Nagahara H, Hahimoto E, Ariizumi S, Yamamoto M, Shiratori K. Efficient induction of apoptosis by weak kinase inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS ONE* 9:e100495, 2014
- (11) Nakanuma Y, Sato Y, Ojima H, Kanai Y, Aishima S, Yamamoto M, Ariizumi S, Furukawa T, Hayashi H, Unno M, Ohta T. Clinicopathological characterization of so-called "cholangiocarcinoma with intraductal papillary growth" with respect to "intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)". *Int J Clin Exp Pathol* 7:3112-3122, 2014
- (12) Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *JHPBS* 21:542-549, 2014
- (13) Suzuki R, Aruga A, Kobayashi H, Yamamoto M, Yamamoto M. Development of a Novel In Vivo Cancer Model Using Cell Sheet Engineering. *Anti-Cancer Research* 34:4747-4754, 2014
- (14) Sugishita T, Higuchi R, Morita S, Yamamoto M, Ota T. Diagnostic accuracy of transient hepatic attenuation differences on computed tomography scans for acute cholangitis in patients with malignant disease. *JHPBS* 21: 669-675, 2014
- (15) Higuchi R, Ota T, Araida T, Kajiyama H, Yazawa T, Furukawa T, Yoshikawa T, Takasaki K, Yamamoto M. Surgical approaches to advanced gallbladder cancer. A 40-year single-institution study of prognostic factors and resectability. *Ann Surg Oncol* 21:4308-4316, 2014
- (16) Miyahara N, Ishida H, Ueda T, Kawamoto T, Akimoto Y, Kawakami H, DiGiovanni J, Kiguchi K, Irimura T, Shoda J.: Interaction of Muc4 and ErbB2 in a transgenic mouse model of gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications. *Oncol Rep* 32:1796-1802, 2014.
- (17) Onuki, K., Sugiyama, H., Ishige, K., Kawamoto, T., Ota, T., Ariizumi, S., Yamamoto, M., Kadota, S., Takeuchi, K., Ishikawa, A., Onodera, M., Onizawa, K., Yamamoto, M., Miyoshi, E., Shoda, J.: Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 49:702-714, 2014
- (18) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Nakanuma Y, Kawakami Y.: Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide

- effectively induces antitumor activity in biliary tract cancer cells. *Int J Hepatol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/584650>
- (19) Seto K, Uchida F, Baba O, Yamatoji M, Karube R, Warabi E, Yanagawa T, Onizawa K, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H.: Negative expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. *Springer Plus* 2:657, 2013.
- (20) Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, Katagiri S, Yamamoto M. Impact of hepatectomy for huge solitary hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 107:408-413, 2013
- (21) Ariizumi S, Takahashi Y, Kotera Y, Omori A, Yoneda G, Mu H, Katagiri S, Egawa H, Yamamoto M. Novel virtual hepatectomy is useful is for evaluation of the portal territory for anatomical sectionectomy, segmentsctomy, and hemihepatectomy. *JHPBS* 20:396-402, 2013
- (22) Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H: Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with *Wisteria floribunda* agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma. *J Proteomics* 85:1-11, 2013.
- (23) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J.: Deletion of *Nrf2* leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol* 48:620-32, 2013
- (24) Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, Nakano M, Yamamoto M. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma had poor outcomes after hepatectomy regardless of allen and lisa class or the predominance of intrahepatic cholangiocarcinoma cells within the tumor. *Surg Oncol* 19:1628-1636, 2012
- (25) Ariizumi S, Yamamoto M. Prognostic impact of tumor encapsulation in patients with large hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 105:627, 2012
- (26) Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T.: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:503-509, 2012
- (27) Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H.: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. *Hepatology* 55:953-64, 2012 (IF: 12.003).
- (28) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J.: *Nrf2* inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. *J Gastroenterol* 47:924-35, 2012
- [学会発表](計20件)
- (1) 山本雅一. (特別講演3)肝外科手術へのこだわり 先達からの継承. 第76回日本臨床外科学会総会 2014/11/20 郡山市民文化センター (福島県郡山市)
- (2) 有泉俊一, 中野雅行, 山本雅一. 肝細胞腺腫の新たな診断法と限局性結節性過形成の再診断. 第19回日本外科病理学会学術集会 2014/11/14 沖縄県医師会館(沖縄県南風原町)
- (3) 山本雅一. (ワークショップ2 解剖的知見を基にした肝胆膵外科手術の新展開) 肝臓外科解剖を基にした肝門部グリソン鞘一括切除術. 第18回臨床解剖研究会 第2回アジア臨床解剖学会 2014/11/08 東京医科歯科大学 M&Dタワー (東京都千代田区)
- (4) Yamamoto M. (Symposium5 Innovation in Surgery) HCC and Perihilar cholangiocarcinoma The 39th Biennial World Congress of the International College of Surgeons in Conjunctions With 20th Annual Scientific Meeting of Indonesian Surgeons Association and The 1st International Meeting of Indonesian Scrub Association 2014/10/20 (Bali, Indonesia)
- (5) Ariizumi S. Surgical Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma Showing High Intensity in the Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Images. The 39th Biennial World Congress of the International College of Surgeons in Conjunctions With 20th Annual Scientific Meeting of Indonesian Surgeons Association and The 1st International Meeting of Indonesian Scrub Association 2014/10/20 (Bali, Indonesia)
- (6) Yamamoto M, Higuchi R. Anterior Approach to Right Hepatectomy with Caudate Lobectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma. 39th RCST Annual Scientific Congress 2014/07/10 (Pattaya, Thailand)
- (7) Ariizumi S, Katagiri S, Kotera Y, Takahashi Y, Egawa H, Yamamoto M. Repeat Hepatctomy for Patients with Intrahepatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium 2014/07/07 (Kyoto, Japan)
- (8) Yamamoto M. Liver surgical anatomy for Glissonean pedicle approach. International Advanced Course "New Perspectives in Hepatobiliary and Pancreatic Surgery" 2014/06/19 (Strasbourg, France)
- (9) 有泉俊一, 小寺由人, 高橋豊, 山下信吾, 大森亜紀子, 片桐聡, 樋口亮太, 太田岳洋, 江川裕人, 山本雅一. (シンポジウム1(胆) 進行胆道癌に対す集学的治療) 術後補助療法は進行肝内胆管癌の予後を改善する. 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014/06/11 和歌山県民文化会館(和歌山県和歌山市)
- (10) 有泉俊一, 小寺由人, 高橋豊, 大森亜紀子, 山下信吾, 山本伸, 尾形哲, 片桐聡, 江川裕人, 山本雅一. (パネルディスカッション5 肝細胞癌治療のガイドライン・コンセンサス・アルゴリズムの検証) 肝細胞癌のStage分類(T因子)を加えた新しい治療アルゴリズム. 第114回日本外科学会定期学術集会 2014/04/03 国立京都国際会館(京都府京都市)
- (11) Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, Omori A, Yamashita S, Yamamoto S, Katagiri S, Egawa H, Yamamoto M. Long-term survival of patients

- with cholangiocellular carcinoma after curative hepatectomy. 11th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. 2014/03/22 (Seoul, Korea)
- (12) Yamamoto M. (Operative demonstrations) Hilar Cholangiocarcinoma. 11th Annual Conference of Indian Chapter of International Hepato Pancreato Biliary Association. 2014/01/09 (Mumbai, India)
- (13) Yamamoto M., Higuchi R. Surgical Management of Perihilar Cholangio- carcinoma. International College of Surgeons Asia Pacific Federation Congress 2013 in Commemoration of 60th Anniversary of ICS Thailand Section 2013/12/05 (Bangkok, Thailand)
- (14) 山本雅一, 片桐 聡. (教育企画(ビデオ)3 基本的定型手術(肝))肝門部グリソン鞘一括処理による肝区域・亜区域切除術. 第68回日本消化器外科学会総会 2013/07/17 シーガイアコンベンションセンター(宮崎県宮崎市)
- (15) 有泉俊一, 小寺由人, 高橋 豊, 大森亜紀子, 米田 五大, 山本 伸, 片桐 聡, 江川裕人, 山本雅一. (ミニシンポジウム12 胆肝細胞癌の治療成績(特にリンパ節郭清の有無))肉眼分類による肝内胆管癌のリンパ節郭清と治療戦略. 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会 2013/06/12 ホテル東日本宇都宮(栃木県宇都宮市)
- (16) 有泉俊一, 高橋 豊, 小寺由人, 大森亜紀子, 米田 五大, 山本 伸, 片桐 聡, 江川裕人, 山本雅一. (ワークショップ2 肝胆膵外科手術への術前シミュレーションサージェリーの応用(2))3D Virtual hepatectomy は系統的肝切除の体積計算とシミュレーションに有用である. 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会 2013/06/12 ホテル東日本宇都宮(栃木県宇都宮市)
- (17) 正田純一: 肥満・生活習慣病と胆道疾患(胆石・胆道がん)シンポジウム「生活習慣が消化器がんの発生に与える影響: 最近の知見」第52回日本癌治療学会(パシフィコ横浜, 神奈川県, 横浜)平成26年8月29日
- (18) 正田純一: 肥満者の肝臓, 筋肉, インスリン抵抗性: 運動の効果 シンポジウム「メデイカルフィットネス: 過去, 現在, 未来」第69回日本体力医学会大会(長崎大学, 長崎県, 長崎市)平成26年9月19日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- (19) 樋口亮太, 正田純一, 山本雅一: 胆道癌における高感度診断システムの開発: 新しい腫瘍マーカーとしての WFA-sialyl MUC1 の意義 第50回日本胆道学会学術集会(新高輪プリンスホテル, 東京都, 品川)平成26年9月26-27日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)
- (20) Isobe T, Okamoto Y, Sihda T, Hirano Y, Sato E, Shoda J. Non-invasive assessment of ectopic fat in non-alcoholic fatty liver disease using ¹H-MRS. The 23rd Annual Meeting of the Section of Magnetic Resonance Technologists. 2014. May (Milan, Italy)
- [図書](計18件)
- (1) Takasaki K, Katagiri S, Ariizumi S. Kotera Y, Takahashi Y, Yamamoto M. Central hepatectomy with glisson's pedicle transection method. ACS Multimedia Atlas of Surgery: Liver Surgery Volume Cine-Med 219-226, 2015
- (2) 正田純一: 胆管細胞がんの疫学 最近肝癌学日本臨床 65-71, 2015.
- (3) 正田純一: 生活習慣と胆道癌 膵癌・胆道癌日本臨床 814-18, 2015.
- (4) Higuchi R, Yamamoto M. Aggressive surgical management and treatment outcomes of gallbladder cancer. Carcinoma of the Gallbladder The Current Scenario India 175- 183, 2014
- (5) Ohki T, Yamato M, Okano T, Yamamoto M. Regenerative Medicine Tissue-engineered cell sheet for the prevention of post-esophageal ESD stricture. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America Elsevier 273-281, 2014
- (6) Shoda J., Ohkohchi N. Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. NOVA Science Publishers, New York, p.p. 1-23, 2014.
- (7) 正田純一, 松田厚志, 久野 敦, 池原 謙, 成松 久, 大河内信弘, 山本雅一, 中沼安二: 肝内胆管癌の新規バイオマーカー Hepatology Practice 文光堂(東京), pp. 286-288, 2014.
- (8) 正田純一: 生活習慣と胆道癌-胆管癌集団発症への対策も含めて Annual Review 消化器 2014 中外医学社(東京) pp.258-262, 2014.
- (9) 正田純一: 胆汁酸とその分画 新・検査値のみかた 中外医学社(東京) pp.218-19, 2014.
- (10) 有泉俊一, 山本雅一. 肝癌の肉眼分類は臨床的に大きな意味があるのでしょうか? 肝癌診療 Q&A 中外医学社 87-91, 2013
- (11) 正田純一: トピックス: 胆石形成の分子機序 専門医のための消化器病学 医学書院(東京) pp. 494-496, 2013.
- (12) 正田純一: 胆道の炎症 内科学書第8版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店(東京), pp.349-351, 2013.
- (13) 正田純一: 原発性硬化性胆管炎 内科学書第8版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店(東京), pp.352-353, 2013.
- (14) 正田純一: 胆道癌, 肝内胆管癌のリスクファクターとその発癌・進展の分子メカニズム 胆と膵 34: 455-460, 2013.
- (15) 正田純一: 日本胆道学会認定指導医養成講座 胆石の種類と成因 第48回日本胆道学会学術集会記録 胆道 27:672-679, 2013.
- (16) 正田純一: 肝内結石症の胆道発癌-分子生物学の立場から- 胆と膵 34: 1153-1158, 2013.
- (17) Shoda J., Kawamoto T, Yamamoto M.: Gallbladder Cancer - Pathogenesis and Molecular Targeting Strategies for Therapeutic Options. In: Horizons in Cancer Research. Volume 48, Watanabe, ed. NOVA Science Publishers, New York, pp.1-24, 2012.
- (18) 有泉俊一, 山本雅一, 中野雅行. (1.画像診断4) CT 動脈優位相で濃染する早期肝細胞癌) CT, MRI 動脈優位相で濃染する早期肝細胞癌 肝細胞癌の早期診断: 画像と分子マーカー アークメディア 200-206, 2012

[産業財産権]

取得状況（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：筑波大学

種類：発明

番号：特許第 5704570 号

取得年月日：H27.3.6.

国内外の別：国内

6．研究組織

(1)研究代表者

山本 雅一（YAMAMOTO MASAKAZU）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60220498

(2)研究分担者

中山 正道（NAKAYAMA MASAMITI）

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：00338980

研究分担者

有泉 俊一（ARIIZUMI SYUNICHI）

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：40277158

研究分担者

宇都宮 洋才（UTSUNOMIYA HIROHUTO）

和歌山県立医科大学・中央機器施設・准教授

研究者番号：60264876

研究分担者

正田 純一（SHODA JUNICHI）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90241827