

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 26 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462077

研究課題名(和文) 肝細胞内新規イオンチャネルの相互作用解明を基軸とした残肝増殖能への介入を目指して

研究課題名(英文) Promoting liver regeneration using an ATP-sensitive K⁺ channel opener

研究代表者

吉岡 政人 (Yoshioka, Masato)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号：40375275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々はATP感受性カリウム(K-ATP)チャネルがラット肝細胞のミトコンドリアに存在し、チャネルオープナーのジアゾキシド(Dz)が肝切除後の残肝増殖能を亢進すること、およびDzが細胞内Caイオン貯留臓器からのCaイオン放出を抑制することを報告した。今回、Dzが肝増殖に寄与する理由を解明するため、遺伝子発現解析を行った。結果、Dz群では細胞内Ca動態に関与するRyR2とcalmodulinの発現が有意に低下していた。アポトーシス関連では、caspase-3とBAXに変化を認めた。DNAマイクロアレイでは細胞接着因子や神経因子等の上昇も認め、それらが残肝増殖に寄与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that the ATP-sensitive potassium (K-ATP) channel existed in mitochondria of rat hepatocyte, and K-ATP channel opener (diazoxide: Dz) promoted regeneration of remnant liver after hepatectomy. Furthermore, we showed that diazoxide decreased Ca ion release from intracellular Ca ion storing organelles in isolated hepatocytes. To solve the reason why K-ATP channel opener enhances liver regeneration, we analysed gene expression cyclopaedically. As a result, mRNAs of RyR2 and calmodulin decreased in Dz group with a significant difference. In related genes to apoptosis, the expression of caspase-3 and BAX changed. DNA microarray analysis showed the upregulations of genes related to cell adhesion and neural factor.

研究分野：肝胆膵外科学

キーワード：K-ATPチャネル 肝細胞 残肝増殖能 Diazoxide ミトコンドリア マイクロアレイ カルシウムチャネル

1. 研究開始当初の背景

近年、ミトコンドリアに存在する ATP-binding cassette (ABC) 蛋白の一つである mitochondria ATP-sensitive K (mitoK_{ATP}) channel に channel opener を投与することにより、心筋保護効果が生じることが報告された。また blocker を投与すると、各種 preconditioning で生じた心筋保護効果が完全に消失することが報告された (Uchiyama Y. et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003)。このことから mitoK_{ATP} channel が生体防御系のより根幹、end effector として細胞保護効果を司っていることが示唆された。

我々は分離肝細胞における K-ATP channel の存在を検索した結果、Kir6.1/SUR1 がミトコンドリアに存在することを証明した。さらにラット 70% 肝切除モデルを用い、opener であるジアゾキシド(Dz)を投与することで、肝切除 48 時間後における肝細胞分裂能の増加と肝体重比の増加を証明した(Nakagawa Y, Yoshioka M et al. Transplantation 2012)。残肝の組織 ATP 量が Dz により増加していること、また Dz が細胞内 Ca²⁺量を減少させていることから、肝細胞のミトコンドリア保護に K-ATP channel と Ca²⁺ダイナミクスが関与している可能性が考えられた。現在、小胞体などの細胞内 Ca²⁺貯蔵器官上に存在する細胞内 Ca²⁺放出チャネルとして、リアノジン受容体とイノシトール 3 リン酸 (IP₃) 受容体(IP₃R) の存在が知られている。両者は 1 次配列上の相同性を有し、ともに 4 量体を形成して Ca²⁺ 放出チャネルとして機能している。IP₃ 受容体は細胞外刺激によって細胞膜の構成成分であるホスファチジルイノシトール 2 リン酸から産生される IP₃ によって開口するチャネルであり、中枢神経を含むほぼ全ての細胞に発現している。一方、リアノジン受容体 (RyR) は骨格筋、心筋、平滑筋などの筋肉細胞で筋収縮の際の細胞内 Ca²⁺濃度上昇に関与するほか、中枢神経でも発現することが知られていた。しかし、Pierobon らの研究により、ラット肝細胞に RyR が存在することが証明された (Pierobon N. et al. J Biol Chem 2006)。すなわち、非興奮性細胞である肝細胞に Ca²⁺ 放出チャネルとしての IP₃ と RyR が存在するが、mitoK_{ATP} channel と小胞体の関係は未解明である。ジアゾキシドはアポトーシス抑制タンパクである BCL-2 を活性化し、肝細胞における虚血・再灌流障害を抑制することが知られている (Wu et al. J Surg Res 2011)。また、BCL-2 は小胞体 endoplasmic reticulum (ER) において Ca channel に直接作用する IP₃ レセプ

ターに作用し、ER における Ca イオン動態に関与している事が証明され(Rong et al. Mol Cell 2008)、それによりアポトーシス抑制から細胞保護へと続く経路が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究は mitoK-ATP チャネルを介した Ca²⁺ダイナミクスへの関与を解明し、肝細胞保護および肝細胞分裂促進のための新たな治療法開発を模索するものである。そこで、Ca²⁺ダイナミクス関連遺伝子や、アポトーシス関連遺伝子の解析を基本とし、さらに DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析を行う。また、実臨床における大量肝切除時、術後の肝不全予防として残存肝容量を増加させるため、門脈塞栓術を行うことがあるが、その際、Dz によって残肝増殖能を向上できれば、実臨床において非常に有用な治療法になりえると考えられる。

以上を踏まえ、以下について検討した。

K-ATP チャネルと Ca²⁺チャネルの関連性の有無およびアポトーシス関連遺伝子発現への影響について

門脈結紮後の残肝増殖能向上に Dz が寄与するかどうか

Ca²⁺チャネルの関連性の有無とは別に、K-ATP channel opener 投与による肝増殖機構の解明のため、網羅的遺伝子解析を行う。

3. 研究の方法

8 週令 S-D ラット雄を使用。70% 肝切除モデルを用い、肝切除のみの群を Control (Ct 群) とし、肝切除時ジアゾキシド (Sigma Aldrich) を投与した群 (Dz 群) における残肝 volume の増大の確認と、24 時間後 (Day1) および 48 時間後 (Day2) における遺伝子変化について検討した。ジアゾキシドは dimethyl sulfoxide で溶解し 2.5mg/Kg を肝切除後に速やかに腹腔内投与した。Day1 (24h), Day2 (48h) に sacrifice し、wet の状態で残肝を摘出し、肝体重比を計測した。その肝組織を用い、mRNA 抽出後 cDNA を作製し、real time PCR を施行した。検討した遺伝子は Ca²⁺チャネル・Ca²⁺シグナリングに関与するリアノリジン-2 (RyR2)、IP₃ 受容体-1 (IP₃R-1)、IP₃ 受容体-2 (IP₃R-2)、カルモジュリン、また細胞増殖・アポトーシスに関与する BCL-2、BAX、Caspase-3 (Casp-3)、Cox41 の計 8 遺伝子。cDNA 合成は PrimeScript 1st strand cDNA Synthesis kit (TAKARA) を使用。Real-time PCR は LightCycler 480 SYBR Green I Master 使用した。

8 週令 S-D ラット雄を使用。70% 肝切除モデルと同じく、70% 門脈血流遮断されるよう

に門脈結紮し、Day2 と Day7 に肝体重比を測定した。

Ct 群と Dz 群を Day1 (24h)に sacrifice し、残肝組織を 20%ホルマリン溶液で固定し、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 免疫染色を施行後、PCNA の高いものから 3 検体を選定し、同じ検体の凍結肝臓から mRNA を抽出し cDNA 合成後、DNA マイクロアレイにて網羅的遺伝子解析を行った。

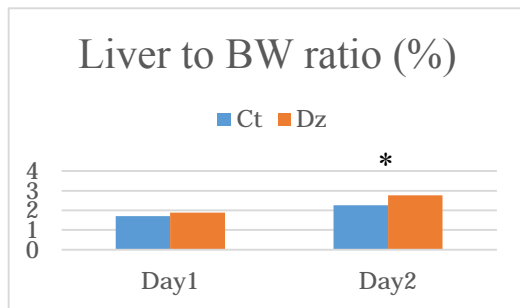
4. 研究成果

Day1, Day2 における肝体重比を Ct 群と Dz 群で比較した。また、遺伝子発現変化の検索として、Ca²⁺チャネル・Ca²⁺シグナリング関連遺伝子群では、RyR2, IP3R-1, IP3R-2, calmodulin を、細胞増殖・アポトーシスに関する遺伝子群では BCL-2, BAX, Caspase-3 (Casp-3), Cox41 の計 8 遺伝子について比較検討した。検定は Student-T test を用い、両側検定で行った。 * : P<0.05

肝体重比 (%)

Day1: Ct 1.71±0.23 vs. Dz 1.88±0.12

Day2: Ct 2.26±0.21 vs. Dz 2.76±0.26



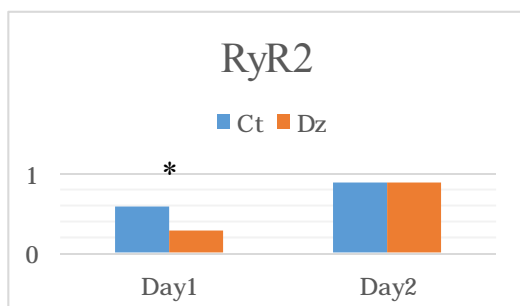
Day2 では有意差を認めなかったが、Day7 では有意差を持って Dz 群の残肝増殖能が亢進していた。

次に、Quantitative PCR の結果を示す。

1) RyR2

Day1: Ct 0.57±0.27 vs. Dz 0.27±0.07

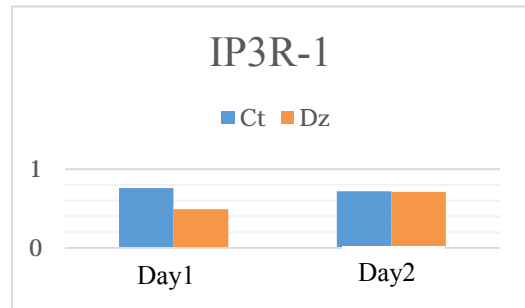
Day2: Ct 0.88±1.08 vs. Dz 0.89±0.47



2) IP3R-1

Day1: Ct 0.76±0.36 vs. Dz 0.49±0.08

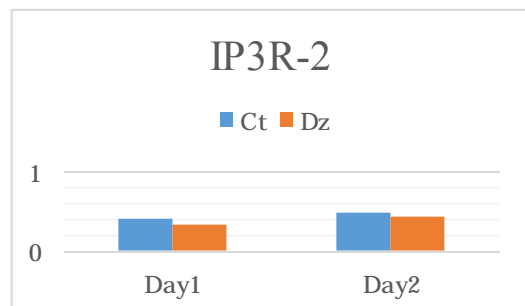
Day2: Ct 0.72±0.36 vs. Dz 0.71±0.17



3) IP3R-2

Day1: Ct 0.41±0.10 vs. Dz 0.32±0.03

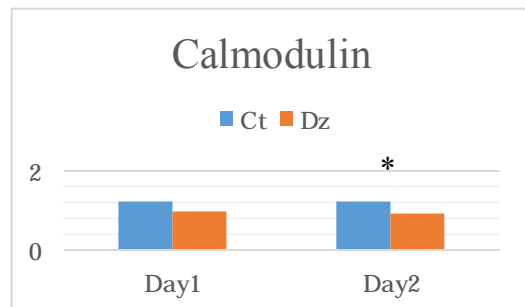
Day2: Ct 0.47±0.22 vs. Dz 0.42±0.05



4) Calmodulin

Day1: Ct 1.23±0.54 vs. Dz 0.94±0.39

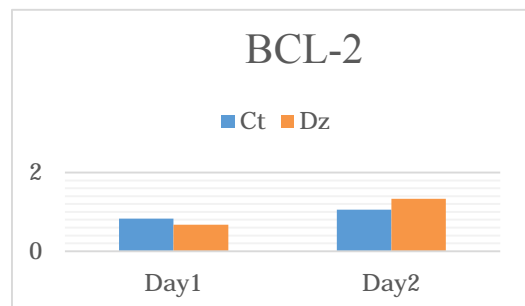
Day2: Ct 1.19±0.25 vs. Dz 0.91±0.14



5) BCL-2

Day1: Ct 0.83±0.29 vs. Dz 0.67±0.21

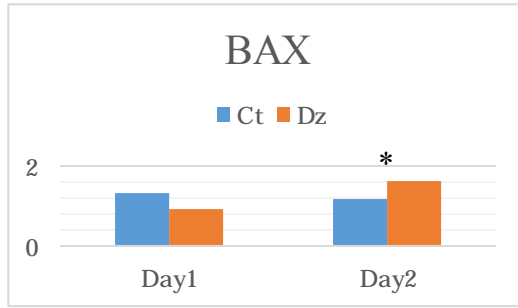
Day2: Ct 1.06±0.19 vs. Dz 1.33±0.42



6) BAX

Day1: Ct 1.32±0.50 vs. Dz 0.89±0.13

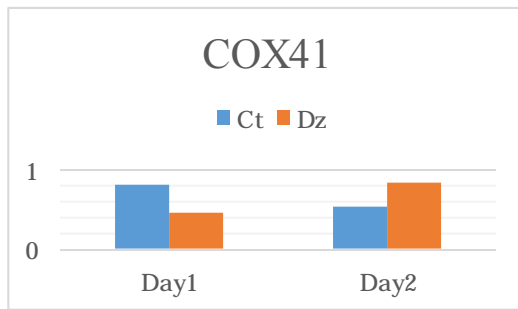
Day2: Ct 1.17±0.25 vs. Dz 1.60±0.17



7) Cox41

Day1: Ct 0.80±0.39 vs. Dz 0.45±0.09

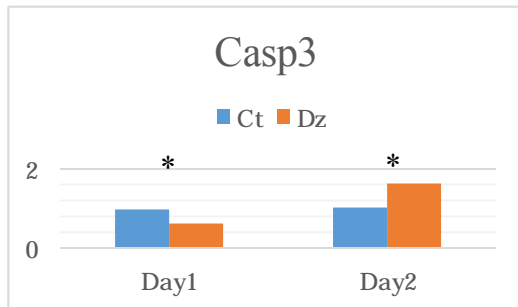
Day2: Ct 0.52±0.08 vs. Dz 0.83±0.34



8) Caspase-3 (Casp-3)

Day1: Ct 0.95±0.36 vs. Dz 0.59±0.17

Day2: Ct 1.02±0.29 vs. Dz 1.60±0.48

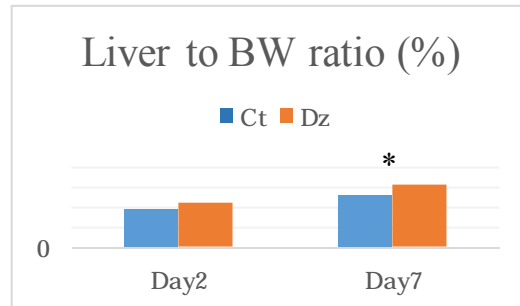


Ca チャネル・Ca シグナリング関連遺伝子群では RyR2 が Day1 で、Calmodulin が Day2 で有意に発現低下していた。IP3R-1, IP3R-2 はとも Day1 で低下傾向を認めた。アポトーシス関連遺伝子群では、Day2 において、Caspase-3, BAX が有意に上昇していた。また、いずれのアポトーシス関連遺伝子も、Day1 に低く、Day2 で上昇するパターンを示していた。以上から、Dz 群における残肝増殖能亢進に RyR2 や Calmodulin が関与している可能性が示唆された。また、アポトーシス関連遺伝子群の関与も示唆された。

70%領域の門脈結紮群と門脈結紮+ジアゾキシド投与群における Day2, Day7 の肝体重比 (Liver to Body weight ratio(%)) の結果を示す。

Day2: Ct 1.84±0.26 vs. Dz 2.05±0.19

Day7: Ct 3.04±0.46 vs. Dz 3.52±0.33



Day2 ではP=0.075, Day7 ではP=0.030 と Day7 において有意差を認めた。すなわち、Day7 では Ct 群に比し Dz 群において、有意に残肝増殖能の亢進を認めた。以上から、門脈結紮(塞栓)による残肝増殖能亢進に K-ATP channel opener であるジアゾキシドは有効であり、将来的な臨床応用への道筋が示唆された。

DNA マイクロアレイ結果(発現量 2 倍以上の Upregulation の一部のみ掲載)

Gene_Symbol	Gene_Description
Upk3b	uroplakin 3B
Add3	adducin 3 (gamma)
Lgals1	lectin, galactoside-binding, soluble, 1
Cgref1	cell growth regulator with EF hand domain 1
Cd44	CD44 molecule (Indian blood group)
Spp1	secreted phosphoprotein 1
Znf750	zinc finger protein 750
Skil	SKI-like proto-oncogene
Tymp	thymidine phosphorylase
Mest	mesoderm specific transcript
Cyp2c24	cytochrome P450, family 2, subfamily c, polypeptide 24
Abcg5	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 5
Fabp4	fatty acid binding protein 4, adipocyte
Crot	carnitine O-octanoyltransferase

Cpt1a	carnitine palmitoyltransferase 1a, liver
Acot2	acyl-CoA thioesterase 2
Eci1	enoyl-CoA delta isomerase 1
Olr1	oxidized low density lipoprotein (lectin-like)

DNA マイクロアレイで明らかな有意差を認めた遺伝子として、cell adhesion に関与する Upk3b, Add3, Lgals1, Cgref1 や、細胞分裂に関与する Znf750, Skil, Tymp, Mest などの上昇を認めた。また、肝のコレステロール蓄積に関与する ATP-binding cassette の subfamily G である ABCg5 や、fatty acid binding protein である Fabp4 等も上昇していた。特異な遺伝子発現としては、脂肪組織増殖に関与する神経関連遺伝子の Npy や各種プロテアーゼの活性化を阻害する serpin の阻害因子である Serpina7 の上昇を認めた。以上から、細胞分裂・増殖に直接関与する遺伝子以外に、肝細胞の接着に関与する遺伝子や神経系遺伝子の発現が重なり合い、総合的に残肝増殖に寄与していることが示唆された。

【結語】Ca²⁺チャネル・Ca²⁺ダイナミクスに関連する遺伝子群が K-ATP チャネルと関与して残肝増殖亢進に寄与すると考え研究を開始した。Day1 における Quantitative PCR で RyR2 の発現低下を認め、Day2 では calmodulin の低下も認めた。これらにより Ca²⁺ 動態が制御されている可能性が示唆された。また、IP3R-1, IP3R-2 は、Day1 の Dz 群で明らかに低下傾向にあったため、今後検体数を考慮し再確認する必要があると考えられた。一方、アポトーシス関連遺伝子群にも変化を認め、これらが関与している可能性も示唆された。実臨床を念頭に置いた門脈結紮（実臨床では門脈塞栓）では、Dz が残肝増殖能亢進に寄与していることが判明し、今後の実臨床へと繋がる有用な結果が得られた。マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現検索では、細胞増殖に直接関与する遺伝子以外の細胞接着関連遺伝子群や神経関連遺伝子群の発現増加を認め、それらが複雑に関与しあって残肝増殖に寄与していると考えられた。

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. Kumagai K, Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Usefulness of Oblique Multiplanar Images on Multi-Detector Computed Tomography for Diagnosing Intersigmoid Hernia. *Visc Med* 2016;32(6):437-440.
2. Takahashi K, Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Appraisal of Aggressive Excisional Biopsy for a Possible Isolated Lung Metastasis of Pancreatic Cancer: Repeated Extirpation Contributes to Long Survival. 2016;5-6:257-262.

3. Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Hepatic angiomylipoma: differential diagnosis from other liver tumors in a special reference to vascular imaging - importance of early drainage vein. *Surg Case Rep* 2015;1(11):11.
 4. Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differential diagnosis of pancreatic tumors. *Springerplus* 2015;4:154.
 5. Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. The transformation of nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas into a proinsulinoma under conditions of lung metastasis. *Intern Med* 2015;54(7):785-790.
 6. Yamamoto Y, Yoshioka M, et al. Opportunistic use of a Foley catheter to provide a common electrocautery with a water-irrigating channel for hepatic parenchymal transection. *Surg Today* 2015;45(11):1457-1462.
 7. Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. High-dose corticosteroid therapy for elrotinib-induced interstitial lung disease in Japanese patient with advanced pancreatic cancer. *JOP J Pancreas* 2014;15(6):611-614.
 8. Kudoh K, Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Nrf2 activation protects the liver from ischemia/reperfusion injury in mice. *Ann Surg* 2014;260(1):118-127.
 9. Sakai T, Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. The roles of interferon regulatory factor 1 and 2 in the progression of human pancreatic cancer. *Pancreas* 2014;43(6):909-916.
 10. Watanabe G, Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Prognosis analysis of sarcomatous intrahepatic cholangiocarcinoma from a review of the literature. *Int J Clin Oncol* 2014;19(3):490-496.
 11. Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Diffusion-weighted MRI for differential diagnosis in gallbladder lesions with special reference to ADC cut-off values. *Hepatogastroenterology* 2013;60(124):692-698.
- 〔雑誌論文〕(計 11 件)
1. Yamamoto Y, Yoshioka M, et al. Domino reconstruction of the portal vein in pancreatic surgery. 51th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), 2016, May, Prague, Czech Republic.
 2. 吉岡政人, 山本雄造, 他 膵頭十二指腸切除術における門脈グラフト採取後の外腸骨静脈 ringed ePTFE グラフト再建の有用性, 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016 年 7 月, 徳島
 3. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 術後 1 日目の可溶性フィブリン測定による肝切除術後合併症予測 第 71 回日本消化器外科学会総会, 2016 年 7 月, 徳島
 4. 吉岡政人, 山本雄造, 他 MRI 拡散強調画像の ADC 値を用いた胆嚢病変の鑑別診断 第 115 回日本外科学会学会術集会 2015 年 4 月, 名古屋
 5. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 自己防御機構による肝虚血再灌流障害対策から見た障害軽減に必要な転写因子制御 第 115 回日本外科学会学会術集会 2015 年 4 月, 名古屋
 6. 工藤和大, 吉岡政人, 山本雄造, 他 小胞体ストレスが肝切除後の肝再生に与える影響 第 115 回日本外科学会学会術集会 2015 年 4 月, 名古屋
 7. 宮澤秀彰, 吉岡政人, 山本雄造, 他 下部直腸 GIST に対する後方アプローチの有用性 第 115 回日本外科学会学会術集会 2015 年 4 月, 名古屋
 8. 吉岡政人, 山本雄造, 他 肝血管筋脂肪腫の 1 例 鑑別診断における早期流出静脈の有用性 第 27 回日本肝胆

肝臓学会学術集会 2015年6月, 東京

9. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 肝内胆管癌に対する根治手術後の早期再発症例から考える治療方針 第27回日本肝胆膵外科学会学術集会 2015年6月, 東京

10. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 肝内胆管癌 R0 切除症例におけるリンパ節郭清の意義と予後因子の解析 第70回日本消化器外科学会総会, 2015年7月, 静岡

11. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 肝内胆管癌におけるリンパ節径とリンパ節転移との相関 リンパ節径からリンパ節転移を予測できるか? 第70回日本消化器外科学会総会, 2015年7月, 静岡

12. 吉岡政人, 山本雄造, 他 門脈腫瘍栓を伴う肝転移再発および肺転移再発に対し切除を行った膵腺房細胞癌の1例 第77回日本臨床外科学会総会 2015年11月, 福岡

13. 大塚直彦, 吉岡政人, 山本雄造, 他 正中弓状韧带による腹腔動脈狭窄により肝動脈塞栓を行わずに DP-CAR を施行し得た膵体部癌の1例 第77回日本臨床外科学会総会 2015年11月 福岡

14. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 成人肝芽腫症例の予後因子解析 第51回日本肝臓学会 2015年7月, 神戸

15. Yamamoto Y, Yoshioka M, et al. Opportunistic use of Foley catheter to make a water-dripping electrocautery. 49th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR) 2014 May, Budapest, Hungary

16. Yamamoto Y, Yoshioka M, et al. A little ingenuity to save money during liver surgery—Opportunistic use of Foley catheter for hepatic parenchymal resection. 6th International Forum of Liver Surgery (JGSSLS) 2014, August, Hamburg, Germany

17. Watanabe G, Yoshioka M, Yamamoto Y, et al. Evaluation of anatomical resection for hepatocellular carcinoma from a viewpoint of the intrahepatic recurrence. 6th International Forum of Liver Surgery (JGSSLS) 2014, August, Hamburg, Germany

18. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 系統的切除断端距離と術後再発との相関 第114回日本外科学会定期学術集会 2014年4月, 京都

19. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 T2 胆嚢癌に対する至適術式の検討 再発症例を手術過程から振り返って 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014年6月, 和歌山

20. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 肉腫様肝内胆管癌の臨床病理学的因子と予後の解析 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014年6月, 和歌山

21. 山本雄造, 吉岡政人, 他 Foley カテーテルを利用した水流滴下式単極電気メスによる肝実質切離の工夫 第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014年6月, 和歌山

22. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 大腸癌肝転移手術症例における生存期間に影響を与える因子の検討 第69回日本消化器外科学会 2014年7月, 福島

23. 飯田正毅, 吉岡政人, 山本雄造, 他 遺伝性球状赤血球症に対する脾臓摘出術の検討 第69回日本消化器外科学会 2014年7月, 福島

24. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 切除不能(再発)胆道癌に対するペプチドワクチンとゲムシタピン併用療法第1相臨床試験 第69回日本消化器外科学会 2014年7月, 福島

25. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 独り立ちした

肝臓外科医を育てるために習得すべき実質切離手技 第76回日本臨床外科学会総会 2014年11月, 福島

26. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 膵頭十二指腸切除後膵液瘻の重症化予測とその対策 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月, 福岡

27. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 門脈内急速投与によるオリゴヌクレオチド肝導入方法の確立 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月, 福岡

28. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 胆管細胞癌切除例からみたリンパ節郭清の意義と補助化学療法の効果 第25回日本肝胆膵外科学会学術集会 2013年6月, 栃木

29. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 3剤併用 TACE により PR を得た肝類上皮性血管内肉腫の一例 第49回日本肝臓学会 2013年7月, 東京

30. 打波 宇, 吉岡政人, 山本雄造, 他 術後早期の膵空腸吻合部 CT 所見とドレーン排液アミラーゼ値からみた膵液瘻の転帰予測 第68回日本消化器外科学会総会 2013年7月, 宮崎

31. 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造, 他 糖尿病は肝細胞癌切除症例の予後に影響をおよぼすか? 第68回日本消化器外科学会総会 2013年7月, 宮崎

32. 宮澤秀彰, 吉岡政人, 山本雄造, 他 大腸癌肺転移切除症例の検討 第68回日本消化器外科学会総会 2013年7月, 宮崎

33. 工藤和夫, 吉岡政人, 山本雄造, 他 Nrf2 は肝虚血再灌流時の酸化障害に対して保護的に働く 第11回日本消化器外科学会大会・第21回日本消化器関連学会週間 2013年10月, 東京

34. 高山法也, 吉岡政人, 山本雄造, 他 術前 imatinib 投与および腹仙骨式アプローチにより安全に根治切除し、肛門機能を温存し得た巨大直腸 GIST の一例 第75回日本臨床外科学会総会 2013年11月, 名古屋

35. 八木史生, 吉岡政人, 山本雄造, 他 S-1/CDDP 療法による術前化学療法が奏功し、根治切除後に長期生存が得られた stage IV スキルス胃癌の2例 第75回日本臨床外科学会総会 2013年11月, 名古屋

〔学会発表〕(計 35 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~geka1/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉岡 政人 (YOSHIOKA, Masato)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号: 40375275

(2)研究分担者

山本 雄造 (YAMAMOTO, Yuzo)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 70281730