

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460937

研究課題名(和文) Notchシグナル再活性化によるバレット食道の発癌・進展機序の解明

研究課題名(英文) Evaluation of reactivation of Notch signaling in the development and progression of adenocarcinoma in Barrett's esophagus

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本検討は、バレット食道を背景とする腺癌の発生におけるNotchシグナルの役割を明らかにすることを目的として行った。バレット食道においてはCdx2によるNotchシグナルの抑制により腸上皮化生の誘導を来すが、バレット腺癌においては、Notchシグナルの下流のHes-1の発現亢進を認めた。バレット腺癌細胞株においてもHes-1の発現亢進とCdx2の発現低下を認め、増殖抑制因子であるP27kip1が抑制されていた。腺癌組織において、上皮間葉移行関連因子の発現亢進を認め、Hes-1の発現と関連した。これらの結果から、バレット食道の発癌・進展にはHes-1の発現亢進が重要な役割を果たすことが示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the relationship between Notch signaling and Cdx2 in the development of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Inhibition of Notch signaling by Cdx2 has been reported to induce intestinal differentiation of esophageal columnar cells. While, Notch target genes, Hes-1, was significantly enhanced in Barrett's adenocarcinoma. Likewise, enhanced expression of Hes-1 with decreased Cdx2 expression were found in Barrett's adenocarcinoma cell lines. In addition, the expression of P27kip1 was related to those expressions. In Barrett's adenocarcinoma, epithelial mesenchymal transition (EMT) related factors, such as Snail, were abundantly expressed, and those expressions were associated with Hes-1 expression. Collectively, we demonstrated that enhanced expression of Hes-1 with decreased Cdx2 expression played an important role in the development, progression, and invasion of adenocarcinoma in Barrett's esophagus.

研究分野：医歯薬学

キーワード：バレット食道 シグナル伝達 Notchシグナル Cdx2 上皮間葉移行

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 Notch シグナルの発現には Cdx2 が関連していることを明らかにし、バレット食道の形成には、Notch シグナルと Cdx2 の相互作用が重要であることを報告した(Tamagawa Y, Ishimura N, et al. Lab Invest 2012)。さらに、2011 年に科学研究費補助金(基盤研究(C))を得て「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」について研究を進めた。この検討でバレット食道の形成における Notch シグナルと Cdx2 のクロストークについて評価し、バレット食道の形成には 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を明らかにした(Tamagawa Y, Ishimura N, et al. Lab Invest 2016)。しかしながら、バレット食道を背景とする腺癌の発生過程において、Notch シグナルと Cdx2 がどのように関与しているのかについては明らかではない。

2. 研究の目的

バレット食道を背景とする腺癌の発生における Notch シグナルと Cdx2 の関連について評価し、発癌・進展に関わる Notch シグナルの役割を明らかにすることでバレット食道腺癌の治療応用につなげることを目標とする。

3. 研究の方法

ヒト生検・手術材料および培養細胞を用いて以下のごとく検討を行った。

(1) バレット食道・dysplasia・腺癌組織における Notch シグナルおよび Cdx2 の発現変化

ヒト生検組織・手術標本を用いた検討: 免疫組織染色法を用いて、上記の各段階における Notch 1, Hes-1, ATOH1, Cdx2 の発現状況の評価した。

(2) 培養細胞株における Notch シグナル・Cdx2 発現および転写因子 P27kip1 の発現

バレット食道細胞株 (CP-A)・バレット腺癌細胞株 (OE19・33) を用いて Notch シグナルおよび Cdx2 発現を mRNA および蛋白レベルで評価するとともに、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害因子である P27kip1 の発現を蛋白レベルで評価した。P27kip1 は

腫瘍抑制因子として作用し、発現抑制によって CDK が活性化され、細胞増殖が誘導されるとともに、Cdx2 の分解亢進にも作用するとされている。

(3) Notch シグナルの発現変化による P27kip1 の発現調節

培養細胞株を用いて、リコンビナント Notch リガンド (Jagged-1) を添加して、Notch シグナルを亢進させた際の、P27kip1 の発現変化を評価した。

(4) Cdx2 発現変化による Hes-1 調節が細胞増殖能・浸潤能に与える影響

バレット食道細胞株 (CP-A) に Cdx2 shRNA を導入し、Cdx2 の発現抑制系を作成し、細胞の増殖能の変化を MTS assay および BrdU assay を用いて評価した。

(5) バレット食道・バレット腺癌組織における上皮間葉移行 (EMT) 関連因子の発現

ヒト生検組織・手術標本を用いて、バレット食道およびバレット腺癌組織における EMT 関連因子 (E-cadherin, snail, slug, Twist) の発現を免疫組織学的に評価した。

(6) 培養細胞株における EMT 関連因子の発現変化

バレット食道細胞株 (CP-A) および腺癌細胞株 (OE-19・33) における上記 EMT 関連因子の発現状況の評価する。さらに、Notch シグナル阻害薬 (DAPT) 添加によって、EMT 関連因子の発現に変化があるかどうかを評価した。同様に、リコンビナント Notch リガンドおよび Notch IC domain の transfection による Notch シグナルの亢進が EMT 関連因子の発現に与える影響についても評価した。

4. 研究成果

(1) バレット食道・dysplasia・腺癌組織における Notch シグナルおよび Cdx2 の発現変化

バレット食道では Hes-1 の発現低下および ATOH1・Cdx2 の発現亢進が見られ、私共のこれまでの検討と一致する結果であった。しかしながら、dysplasia・腺癌と進展すると Hes-1 の発現の亢進が認められる一方、ATOH1 と Cdx2 の発現低下を認め、バレット食道とは明らかに異なる発現パターンを示した。

(2) 培養細胞株における Notch シグナル・Cdx2 発現および転写因子 P27kip1 の発現

腺癌細胞株において、Hes-1 の発現亢進、Cdx2 の発現低下を認めた。また、バレット食道細胞株に比して、バレット腺癌細胞株において P27kip1 の発現亢進を認めた。

(3) Notch シグナルの発現変化による P27kip1 の発現調節

Cdx2 が強く発現している CP-A 細胞においては、Notch リガンド刺激を行っても、P27kip1 の発現変化は軽度であったが、Cdx2 の発現低下をきたしているバレット腺癌細胞株においては、Notch リガンド刺激によって、P27kip1 の発現低下が顕著となった。さ

らに、腺癌細胞株に Cdx2 ベクターを導入して、Cdx2 を高発現させると P27kip1 の発現は抑制が見られた。

(4) Cdx2 発現変化による Hes-1 調節が細胞増殖能・浸潤能に与える影響

CP-A に Cdx2 発現抑制を行うと、有意な細胞増殖能の亢進を認めた。また、この際、Hes-1 の発現亢進を認めた。また、-セクレターゼ阻害薬 (DAPT) を用いて、Notch シグナルを抑制させると増殖能の抑制を認めた。

(5) バレット食道・バレット腺癌組織における上皮間葉移行 (EMT) 関連因子の発現

バレット腺癌組織において、E-cadherin の発現低下および snail をはじめとする EMT 関連因子の発現亢進を認めた。また、転移・進行例においてその傾向は顕著であり、これらの発現と Hes-1 の発現亢進に関連が見られた。

(6) 培養細胞株における EMT 関連因子の発現変化

腺癌細胞株では、バレット食道株に比べて EMT 関連因子の発現亢進が見られたが、Notch シグナル阻害薬 (DPAT) の添加によってこれらの発現の抑制が見られた。また、バレット食道株に Notch リガンドを添加しても、EMT 関連因子の変化は大きくなかったが、Notch IC domain の transfection によって、Notch シグナルを強制的に発現させると Hes-1 の発現亢進とともに EMT 関連因子の発現亢進を認めた。

【まとめ】

バレット食道においては、Cdx2 の発現亢進によって、Notch シグナルは抑制的にコントロールされているが、バレット食道から発癌する過程において、Cdx2 の発現低下と Hes-1 の発現亢進をきたした。また、これらの発現変化は P27kip1 の発現の抑制と関連が見られた。特に Hes-1 の発現亢進は、細胞増殖能の亢進や EMT 関連因子の発現亢進に影響を与えていることが明らかとなった。今回の検討で、Notch シグナルの再活性化が、腺癌の発生、進展に強く関わっていることが示された。したがって、-セクレターゼ阻害薬などで Notch シグナルを抑制させ、Hes-1 の発現低下をさせることで、発癌の進展抑制につながる可能性があることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 30 件)

1. Matsushashi N, Ishimura N, (15 名, 4 番目) et al. Surveillance of patients with long-segment Barrett's esophagus: a multicenter prospective cohort study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 32: 409-414, 2017 (doi: 10.1111/jgh.13491) 査読有
2. Fukuda N, Ishimura N (11 名, 2 番目), et al. Mucosal breaks show same circumferential distribution in majority of patients with recurrent reflux esophagitis. *Endosc Int Open* 5: E214-E221, 2017 (doi: 10.1055/s-0043-102401) 査読有
3. Shoda T, Ishimura N (10 名, 7 番目), et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol*. in press (doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.028.) 査読有
4. Okimoto E, Ishimura N (14 名, 2 番目), et al. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig Endosc* 29: 49-56, 2017. (doi: 10.1111/den.12706.) 査読有
5. Oshima N, Ishimura N (9 名, 6 番目), et al. Epidermal differentiation complex protein involucrin is down-regulated in eosinophilic esophagitis. *Esophagus* 14: 171-177, 2017. (doi: 10.1007/s10388-016-0568-y.) 査読有
6. Kinoshita Y, Ishimura N (5 名, 2 番目), et al. Review: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan. *Esophagus* 14: 66-75, 2017. (doi: 10.1007/s10388-016-055-8.) 査読有
7. Jiao D, Ishimura N (13 名, 2 番目), et al. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis -Comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients- *J Gastroenterol* 52: 203-210, 2017. (doi: 10.1007/s00535-016-1213-1.) 査読有
8. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker (P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 111: 1203-1204, 2016. (doi: 10.1038/ajg.2016.167.) 査読有
9. Tamagawa Y, Ishimura N (9 名, 2 番目), et al. Bile acids induce Delta-like 1 expression via Cdx2-dependent pathway in the development of Barrett's esophagus. *Lab Invest* 96: 325-337, 2016. (doi: 10.1038/labinvest.2015.137.) 査読有
10. Kinoshita Y, Ishimura N (7 名, 2 番目), et al. Recent Progress in the Research of Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Digestion* 93:7-12, 2016. (doi: 10.1159/000441668.) 査読有
11. Furuta K, Ishimura N (10 名, 7 番目), et al. Effect of Timing of Proton Pump Inhibitor Administration on Acid

- Suppression. *Digestion* 93: 111-120, 2016. (doi: 10.1159/000441972.) 査読有
12. Mikami H, Ishimura N (10 名, 2 番目), et al. Effects of Metoclopramide on Esophageal Motor Activity and Esophagogastric Junction Compliance in Healthy Volunteers. *J Neurogastroenterol Motil* 22: 112-117, 2016. (doi: 10.5056/jnm.15130.) 査読有
 13. Shibagaki K, Ishimura N (10 名, 3 番目), et al. Diagnostic accuracy of magnification endoscopy with acetic acid enhancement and narrow-band imaging in gastric mucosal neoplasms. *Endoscopy* 48: 16-25, 2016. (doi: 10.1055/s-0034-1392542.) 査読有
 14. 石村典久: Barrett 食道・腺癌の治療・予防をどう行うか. *消化器の臨床* 19: 160-166, 2016 査読無
 15. 石村典久: 好酸球性食道炎の分子機構-SNP 解析データを中心として. *G.I. Research* 24: 167-174, 2016 査読無
 16. Shoda T, Ishimura N (8 名, 4 番目), et al. Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. *Allergol Int* 64: 260-265, 2015 (doi: 10.1016/j.alit.2015.03.002.) 査読有
 17. Ishimura N (11 名, 1 番目), et al. No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over the past two decades. *J Gastroenterol* 50: 844-851, 2015. (doi: 10.1007/s00535-014-1027-y.) 査読有
 18. Shibagaki K, Ishimura N (8 名, 3 番目), et al. Magnification endoscopy with acetic acid enhancement and a narrow-band imaging system for pit pattern diagnosis of colorectal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 49: 306-312, 2015. (doi: 10.1097/MCG.000000000000148.) 査読有
 19. Okimoto E, Ishimura N (14 名, 2 番目), et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *J Gastroenterol Hepatol* 30: 1140-1146, 2015. (doi: 10.1111/jgh.12899.) 査読有
 20. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S: Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol* 21: 8433-8440, 2015. (doi: 10.3748/wjg.v21.i27.8433.) 査読有
 21. Ishimura N (10 名, 1 番目), Kinoshita Y, et al. Clinical features of eosinophilic esophagitis: differences between Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol Suppl* 1: 71-77, 2015. (doi: 10.1111/jgh.12746.) 査読有
 22. Ishimura N (9 名, 1 番目), Kinoshita Y, et al. Effects of acotiamide on esophageal motor function and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *BMC Gastroenterol* 15: 117, 2015. (doi: 10.1186/s12876-015-0346-7.) 査読有
 23. Uno G, Ishimura N (10 名, 2 番目), et al. Tada Y, Tamagawa Y, Yuki T, Matsushita T, Ishihara S, Amano Y, Maruyama R, Kinoshita Y. Simplified classification of capillary pattern in Barrett esophagus using magnifying endoscopy with narrow band imaging: implications for malignant potential and interobserver agreement. *Medicine (Baltimore)* 94: e405, 2015. (doi: 10.1097/MD.0000000000000405.) 査読有
 24. 木下芳一, 石村典久, 石原俊治: パレット食道の診断と治療、そして予防. *GI FOREFRONT* 11: 335-38, 2015 査読無
 25. 木下芳一, 石村典久: PPI 治療の課題と展望. *消化器の臨床* 18: 237-241, 2015 査読無
 26. Shimura S, Ishimura N (15 名, 2 番目), et al. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion* 90(1):49-57, 2014 (doi: 10.1159/000365209.) 査読有
 27. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Gastroesophageal acid reflux mainly occurs on the right side of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 79: 180-181, 2014. (doi: 10.1159/000365123.) 査読有
 28. 石村典久, 木下芳一: Barrett 食道腺癌の疫学-欧米との相違. *消化器内視鏡* 26: 486-493, 2014 査読無
 29. 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* 59: 11-15, 2014 査読無
 30. 天野祐二, 安積貴年, 坪井優, 本告成淳, 石村典久: 本邦における Barrett 食道癌の疫学-現況と展望. *日本消化器病学会雑誌* 112: 219-231, 2015 (doi: 10.11405/nisshoshi.112.219.) 査読有
- [学会発表](計 31 件)
1. Tamagawa Y, Ishimura N, et al. SOX2 and Δ NP63 increase squamous cytokeratin expression and proliferation in esophageal squamous cells, but decrease proliferation in Barrett's cells: a potential role for SOX2 and Δ NP63 downregulation in Barrett's pathogenesis. *DDW 2017, Chicago (USA)*, 2017 May 6-9.
 2. 玉川祐司, 石村典久, 木下芳一: Barrett 食道形成における BMP シグナル SMAD 標準経路と p38MAPK 非標準経路の役割に関する検討. 第 103 回日本消化器病学

- 会総会、東京(京王プラザ) 2017年4月22日
3. Ishimura N: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis: current status in Japan. The 12th JSGE-AGA Joint Meeting, 第103回日本消化器病学会総会、東京(京王プラザ)2017年4月20日
 4. Okada M, Ishimura N, et al. Circumferential distribution and clinical characteristics of esophageal cancer in lower esophagus - implications of histological subtype. 5th ANMA Congress, Osaka (大阪国際会議場), 2017 Mar 23-25.
 5. Ishimura N, Shoda T, et al. Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y: Genome-wide transcriptome analysis shows no major difference between eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. 5th ANMA Congress, Osaka (大阪国際会議場), 2017 Mar 23-25.
 6. Shibagaki K, Ishimura N, Kinoshita Y: Esophageal triamcinolone acetonide-filling method for the prevention of esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection. The 10th IGICS, Nagoya (名古屋国際会議場), 2017 Feb 17-18.
 7. 岡田真由美, 石村典久, 他. 下部食道に発生する食道癌の周在性と臨床的特徴に関する検討. 第13回日本消化管学会総会学術集会、名古屋(名古屋国際会議場) 2017年2月17日
 8. 石村典久, 岡田真由美, 三上博信, 石原俊治, 木下芳一: LSBEの長期経過に関する検討.(ワークショップ)第117回日本消化器内視鏡学会中国支部例会、岡山(岡山コンベンションセンター) 2016年11月13日
 9. Oshima N, Ishimura N, et al. Epidermal differentiation complex protein involucrin is down-regulated in eosinophilic esophagitis. APDW, Kobe (神戸コンベンションセンター), 2016 Nov 5
 10. Ishimura N, Okada M, et al. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker (P-CAB) - possible treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. APDW, Kobe, (神戸コンベンションセンター), 2016 Nov 5
 11. Jiao D, Ishimura N, et al. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. APDW, Kobe (神戸コンベンションセンター), 2016 Nov 3
 12. 石村典久, 岡田真由美, 三上博信, 石原俊治, 木下芳一: Barrett 食道腺癌の周在性と胃食道逆流の意義. 第105回日本消化器病学会中国支部例会、松江(松江テルサ) 2016年6月11日
 13. Tamagawa Y, Ishimura N, et al. LDN-193189, a BMP type I receptor inhibitor, reduces SMAD and p38MAPK signaling and SOX9 expression in Barrett's epithelial cells: potential role for canonical and non-canonical BMP4 signaling in Barrett's pathogenesis. DDW 2016 AGA, San Diego (USA), 2016 May 22-24.
 14. 石村典久, 結城崇史, 他. Barrett 食道内視鏡診断の正診率に関する検討 ~1cm未満の Barrett 食道は正しく診断されているか? ~. 第91回日本消化器内視鏡学会総会、東京(グランドプリンスホテル新高輪) 2016年5月12日
 15. Okimoto E, Ishimura N, et al. Endoscopic characteristics of 59 Japanese eosinophilic esophagitis patients. The 9th IGICS, Tokyo (京王プラザ), 2016 Feb 27
 16. 石村典久: 食道疾患の内視鏡診断と治療 (Barrett 食道・好酸球性食道炎を中心に). 第25回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー、岡山(岡山コンベンションセンター), 2016年1月11日
 17. 福田直樹, 石村典久, 木下芳一: 再発性逆流性食道炎の粘膜傷害の周在性についての検討. JDDW2015. 東京(グランドプリンス新高輪), 2015年10月10日
 18. 三上博信, 石村典久, 木下芳一: 消化管運動機能改善薬の食道運動機能と食道胃接合部のコンプライアンスに及ぼす影響 ~ EndoFLIPによる検討 ~. JDDW2015. 東京(グランドプリンス新高輪), 2015年10月9日
 19. 沖本英子, 石村典久, 他. 好酸球性食道炎に認められる内視鏡所見についての検討. 第69回日本食道学会学術集会、横浜(パシフィコ横浜), 2015年7月3日
 20. 石村典久, 相見正史, 木下芳一: 好酸球性食道炎における内視鏡検査の意義-当院で経験した44例の解析. 第89回日本消化器内視鏡学会総会、名古屋(名古屋国際会議場) 2015年5月31日
 21. Tamagawa Y, Ishimura N, et al. Np63 upregulates expression of squamous cytokeratins and increases proliferation in squamous cells, but decreases proliferation in Barrett's cells: a potential role for

- downregulation of Np63 in Barrett's pathogenesis. DDW 2015 AGA, Washington (USA), 2015 May 16
22. Tamagawa Y, Ishimura N, et al. BMP4 induces SOX9 and columnar cytokeratin expression in esophageal squamous cell and increases proliferation in Barrett's cells through the p38MAPK pathway: potential roles for BMP4-p38MAPK signaling in Barrett's pathogenesis and carcinogenesis. DDW 2015 AGA, Washington (USA), 2015 May 16
 23. 石村典久, 木下芳一, 他. 日本人の胃酸分泌能は20年前よりも増えているのか? 第101回日本消化器病学会総会, 仙台(仙台国際センター), 2015年4月24日
 24. Ishimura N, Izumi D, et al. Clinical characteristics of 36 Japanese patients with eosinophilic esophagitis. The 8th IGICS, Tokyo (京王プラザ) 2015 Feb 14
 25. 石村典久, 石原俊治, 木下芳一: マイクロアレイ解析による好酸球性食道炎の病態解明. JDDW2014, 神戸(神戸コンベンションセンター), 2014年10月24日
 26. 宇野吾一, 石村典久, 結城崇史: 当院における Barrett 腺癌症例の推移とその臨床的特徴. JDDW2014, 神戸(神戸コンベンションセンター), 2014年10月23日
 27. Mikami H, Ishimura N, et al. Effects of metoclopramide on esophageal motor activity and esophagogastric junction compliance in healthy volunteers. UEG Week 2014, Vienna (Austria), 2014 Oct 22
 28. Ishimura N, Kinoshita Y, et al. No increase in gastric acid secretion in the Japanese over past two decades. UEG Week 2014, Vienna (Austria), 2014 Oct 21
 29. Shibagaki K, Ishimura N, et al. Magnification endoscopy with acetic acid-enhancement and narrow-band imaging for predicting histologic characteristics of gastric mucosa neoplasms. UEG Week 2014, Vienna (Austria), 2014 Oct 21
 30. Uno G, Ishimura N, et al. New simplified endoscopic classification of Barrett's esophagus using magnifying endoscopy with narrow band imaging: validation of objectivity and utility compared to histology. DDW 2014 ASGE, Chicago (USA), 2014 May 6
 31. Tamagawa Y, Ishimura N, et al. Atonal homolog 1 (ATOH1) upregulates gastric and intestinal-type protein expression in esophageal squamous cells, and increases proliferation in

Barrett's cells: potential roles for ATOH1 in Barrett's pathogenesis and carcinogenesis. DDW 2014 AGA, Chicago (USA), 2014 May 3

〔図書〕(計 5件)

1. 石村典久: 胃酸分泌調節機構、胃食道逆流症(GERD)、プリンシプル消化器の臨床1 食道・胃・十二指腸の診療アップデート、中山書店、東京、p43-46、p210-215、2017
2. 石村典久: 食道疾患 4) 特殊な食道炎 内科学(第11版) 朝倉出版、東京、p901-903、2017
3. 石村典久: 胃・十二指腸潰瘍、好酸球性消化管疾患、消化器内科グリーンノート、中外医学社、東京、p285-290、p348-352、2016
4. 石村典久: Barrett 食道・Barrett 食道癌 4) サーベイランス、臨床食道学、南江堂、東京、p294-299、2015
5. 木下芳一、石村典久: 良性疾患 6) 好酸球性食道炎、臨床食道学、南江堂、東京、p118-123、2015

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