



肝臓における発症・転移の革新的診断マーカーならびに新規治療法の開発

平成 23 年度～平成 27 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
研 究 成 果 報 告 書

平成 28 年 5 月

学校法人名 久留米大学

大学名 久留米大学

研究組織名 先端癌治療研究センター

肝臓部門

研究代表者 佐田 道夫

(久留米大学 学長直属)

目次

スタッフ紹介	P	1
研究概要	P	8
研究活動	P	10
主な出版物(Selected Publications)	P	35
新聞記事	P	51



鳥村 拓司

Takuji Torimura M.D., Ph.D.

- 1982年 久留米大学医学部卒業
- 1982年 久留米大学医学部第二内科入局
- 2004年 久留米大学医学部第二内科助教授
- 2006年 久留米大学病院肝癌センター長
- 2011年 久留米大学先端癌治療研究センター教授
- 2014年 久留米大学医学部消化器内科教授



上野 隆登

Takato Ueno M.D., Ph.D.

- 1979年 鹿児島大学医学部卒業
- 1979年 久留米大学医学部第二内科入局
- 2001年 久留米大学先端癌治療研究センター教授
- 2001年 米国Duke大学Medical Center (肝臓研究所) 留学
- 2011年 朝倉医師会病院院長・久留米大学先端癌治療研究センター客員教授



古賀 浩徳

Hironori Koga M.D., Ph.D.

- 1988年 岡山大学医学部卒業
- 1988年 岡山大学医学部第一内科入局
- 1992年 国立がんセンター中央病院レジデント
- 1994年 久留米大学医学部第二内科入局
- 2004年 久留米大学医学部第二内科講師
- 2008-10年 米国ブラウン大学留学
- 2014年 久留米大学医学部消化器内科准教授
- 2015年 久留米大学医学部消化器内科 消化器先端医療研究部門教授



佐田 通夫

Michio Sata M.D., Ph.D.

- 1975年 久留米大学医学部卒業
- 1975年 久留米大学医学部第二内科入局
- 1998年 久留米大学医学部第二内科教授
- 2003年 久留米大学病院肝癌センター長
- 2005年 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 (兼任)
- 2007-08年 久留米大学先端癌治療研究センター所長
- 2014年 西日本病院研究所所長・久留米大学先端癌治療研究センター客員教授・久留米大学名誉教授
- 2015年 西日本病院研究所所長・久留米大学学長直属特命教授・久留米大学名誉教授



神代 龍吉

Ryukichi Kumashiro M.D., Ph.D.

- 1979年 久留米大学医学部卒業
- 1979年 久留米大学医学部第二内科入局
- 1983年 久留米大学医学部大学院修了
- 2000年 久留米大学医学部第二内科助教授
- 2007年 久留米大学医学部医学教育学教授
- 2015年 久留米大学医学教育研究センター教授



黒松 亮子

Ryoko Kuromatsu M.D., Ph.D.

- 1986年 久留米大学医学部卒業
- 1998年 久留米大学医学部第二内科助手
- 2004年 久留米大学医学部消化器内科講師
- 2012年 久留米大学医学部消化器内科准教授



谷口 英太郎

Eitaro Taniguchi M.D., Ph.D.

- 1996年 久留米大学医学部卒業
- 2001年 久留米大学医学研究科大学院修了
- 2001年 久留米大学医学部消化器内科助教



中村 徹

Toru Nakamura M.D., Ph.D.

- 1997年 久留米大学医学部医学科卒業
- 1998年 九州大学循環器内科学留学
- 2001年 久留米大学大学院医学研究科修了
- 2001年 久留米大学医学部消化器内科助教



吉田 隆文

Takafumi Yoshida M.D., Ph.D.

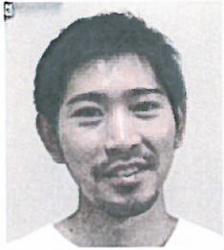
- 1997年 佐賀医科大学医学部卒業
- 2002年 九州大学生体防御医学研究所免疫制御部門留学
- 2003年 久留米大学医学研究科大学院修了
- 2003年 久留米大学医学部第二内科助手
- 2010年 米国カリフォルニア州立大学サンディエゴ校留学
- 2011年 久留米大学医学部消化器内科助教



安倍 満彦

Mitsuhiko Abe M.D., Ph.D.

- 2004年 北海道大学医学部卒業
- 2006年 久留米大学医学部消化器内科入局
- 2012年 久留米大学医学部大学院修了
- 2012年 久留米大学医学部消化器内科助教
- 2015年 スウェーデンカロリンスカ研究所留学



池園 友

Yu Ikezono M.D.

2004年 久留米大学医学部卒業
2006年 久留米大学医学部消化器内科入局
2006年 久留米大学医学部消化器内科助教



岩本 英希

Hideki Iwamoto M.D., Ph.D.

2005年 久留米大学医学部卒業
2005年 久留米大学病院初期臨床研修
2007年 久留米大学医学部消化器内科入局
2011年 久留米大学医学部大学院修了
2011年 久留米大学医学部消化器内科助教
2012-14年 スウェーデン カロリンスカ研究所留学



和田 史孝

Fumitaka Wada M.D.

2004年 日本医科大学卒業
2006年 久留米大学医学部消化器内科入局
2006年 久留米大学医学部消化器内科助教
2014年 久留米大学医学部大学院入学



今村 恭子

Yasuko Imamura

1995年 北里大学衛生学部衛生技術学科卒業
2012年 久留米大学先端癌治療研究センター研究補助員



早川 政子

Masako Hayakawa

2001年 九州共立大学工学部卒業
2014年 久留米大学先端癌治療研究センター研究補助員



成澤 妙子

Taeko Narisawa

1990年 福岡女学院短期大学英語科卒業

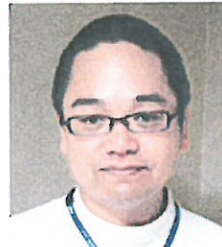
2007年 久留米大学先端癌治療研究センター秘書



橋本 修

Osamu Hashimoto M.D., Ph.D.

1991年 久留米大学医学部卒業
1999年 九州大学生体防御医学研究所（遺伝学）留学
2001年 九州大学生体防御医学研究所助手
2003年 久留米大学医学部消化器内科助教



伊藤 実

Minoru Itou M.D., Ph.D.

1994年 久留米大学医学部卒業
1994年 久留米大学医学部第二内科入局
2008年 久留米大学医学部大学院修了
2008年 久留米大学医学部消化器内科助教



山崎 博

Hiroshi Yamasaki M.D., Ph.D.

2003年 久留米大学医学部卒業
2004-2004年 東京医科歯科大学研修
2009年 久留米大学大学院修了
2009年 久留米大学医学部消化器内科助教



坂田 雅浩

Masahiro Sakata M.D., Ph.D.

2005年 久留米大学医学部卒業
2007年 久留米大学医学部消化器内科入局
2011年 久留米大学医学部大学院修了
2011年 久留米大学医学部消化器内科助教



増田 裕

Hiroshi Masuda M.D.

2008年 久留米大学医学部卒業
2010年 久留米大学医学部消化器内科入局
2011年 久留米大学医学部大学院入学



中村 アンナ
Anna Nakamura

2002年 久留米大学先端癌治療研究センター研究補助員
2006-08年 久留米大学都市エリア事業技術員
2009年 久留米大学先端癌治療研究センター研究補助員



内藤 雅子
Masako Naito

1986年 久留米大学医学部附属臨床検査専門学校卒業
2008年 久留米大学先端癌治療研究センター研究補助員

1. 肝癌部門

研究概要

部門長：鳥村拓司

肝癌部門は病理学講座とともに、「私立大学学術研究高度化推進事業（5年間）」（研究プロジェクト名：肝癌における発症・転移の革新的診断マーカーならびに新規治療法の開発）を推進しています。サブテーマとして、下記のごとく種々の研究活動を展開してまいりました。1）腫瘍組織特異的に作用する血管新生抑制療法、2）Wntシグナル転写因子TCF-4アイソフォームによる癌幹細胞形質発現制御機構の解明、3）AMPKを中心とする癌細胞特異的代謝変化の解析、4）新規遺伝子THADAのアポトーシスおよび分化誘導作用の検討、5）マルチキナーゼ阻害剤K-252aによる肝癌細胞の間葉上皮移行促進作用の検討、などです。平成26（2014）年度を終了し、残すところ1年を切りましたので、それぞれが仕上げの段階に入っています。

関連行事としましては、日本韓国肝癌研究学術集会をこの5年間で4回開催いたしました。ことに平成27年（2015年）2月には、日韓に台湾（台湾大学）を加えた3カ国の研究会へと拡大し、学術交流のさらなる国際化を積極的に推進しています。地域市民に対する情報発信も重要事項と位置づけ、平成25年1月に当部門主催の市民公開講座「消化器がんー最近の話題ー」を開催いたしました。約130名のご来場された市民の皆さまに、最新の情報をわかりやすく提供できたのではないかと考えています。その他学内では、肝癌部門主催の「先端癌セミナー」を4回おこない、癌幹細胞やGWASなど最先端の話題について理解を深めました。

この5年間（実質4年半）で、英文査読誌への掲載は180編で、特許申請数は1件でした。以下、この5年間に得られました研究成果を紹介いたします。

Overview of Research

Takuji Torimura, Division Chief

Our Liver Cancer Research Division has been conducting research as part of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology's Basic Plan for promotion of high-tech research institutes at private universities. Our current project is entitled "Development of Innovative Diagnostic Markers of the Presence or Metastasis of Liver Cancer, and Development of Novel Therapeutic Strategies for Liver Cancer". Our project includes 1) development of tumor tissue-specific anti-angiogenic treatments, 2) investigating the potential involvement of T-cell factor-4 isoforms in regulating cellular phenotype of cancer stem cell-like cells, 3) targeting liver cancer-specific metabolism by inhibiting AMPK activity, 4) functional identification of the newly cloned THADA gene, and 5) evaluation of the antitumor potential of the multi-kinase inhibitor K-252a in liver cancer. We are trying to complete the whole project within this year, which is the final year of our current five-year project.

In related activities, we have hosted the "Japan-Korea Liver Cancer Symposium" four times in the last five years, and with the addition of Taiwan in 2015 this gathering will expand to become the "Tri-nation

Liver Cancer Symposium". For citizens in our surrounding district, we sponsored a public lecture entitled "Recent Topics on Gastrointestinal Cancer" in January 2013. The meeting attracted an audience of over 130, and was successful in conveying useful clinical and scientific information in plain and easy to understand language. For researchers and students in our university, a series of four regularly scheduled seminars was held, featuring topics such as cancer stem cells and GWAS. During the last five years our researchers have published no fewer than 180 original papers.

Following are brief summaries of some of the results we have achieved during our current 5-year term.

研究活動

A. 可溶性 VEGF レセプターである Aflibercept によるマウス肝癌モデルにおける抗腫瘍効果と作用機序の検討

主研究者：鳥村拓司

Aflibercept は人工的に作成された可溶性の Vascular endothelial growth factor (VEGF) レセプター-1,2 であり、VEGF ファミリーである VEGF や PlGF などと結合し、それらの因子が内皮細胞上に発現している真の VEGF レセプター-1,2 への結合を阻害することで内皮細胞の増殖、血管新生を抑制する。我々は、ヒト肝細胞癌株をヌードマウスに接種したモデルにおいて、Aflibercept の抗腫瘍効果とその作用機序を検討した。

in vitro の検討において、Aflibercept は HUVEC に発現されている VEGF レセプター-1,2 のリン酸化を抑制し、濃度依存性に VEGF 添加培養液での HUVEC の増殖を抑制 ($IC_{50}=34 \text{ pM}$) したが、PlGF 添加培養液で培養した HUVEC や肝癌細胞の増殖は抑制しなかった。Aflibercept は骨髄細胞の血管内皮前駆細胞への分化も抑制した。

in vivo の検討において、3 種類のヒト肝癌細胞株をヌードマウスの皮下に接種したモデルにおいて、Aflibercept は腫瘍の増大を抑制した。そのうち、KYN-2 細胞を接種したモデルでは濃度依存性の抑制効果がみられた。さらに、KYN-2 細胞を肝臓に接種したモデルにおいて Aflibercept はマウスの予後を改善した ($66.3 \pm 3.4 \text{ days}$ vs $52.5 \pm 7.9 \text{ days}$)。Aflibercept を投与した担癌マウスでは血中の VEGF と PlGF 濃度が対照群に比べ増加し、腫瘍組織での VEGF レセプター-1,2 のリン酸化を抑制し、HIF1 α , VEGF, PlGF, PDGF, TGF- α , FGF-2 の増加を認めた。さらに、Angiopoietin-2 の発現抑制を認めた。腫瘍組織と彼岸部肝組織の微小血管密度は濃度依存性に抑制された。GFP トランスジェニックマウスの骨髄細胞を移植したキメラマウスに作成した腫瘍組織への骨髄細胞の遊走を Aflibercept は抑制した。副作用に関しては、骨髄抑制や体重減少、肝障害は認められなかった。

以上の結果から、Aflibercept は直接の内皮細胞増殖抑制、骨髄細胞から血管内皮前駆細胞への分化抑制、骨髄細胞の腫瘍組織への遊走抑制により腫瘍血管の発達を押さえ抗腫瘍効果を呈していると考えられた。

A. Anti-angiogenic and anti-tumor activities of aflibercept, a soluble decoy of VEGF receptor-1 and 2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma

Takuji Torimura

Aflibercept, known as ziv-aflibercept in the US, is a soluble decoy receptor of both vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors-1 and 2 known to inhibit the binding of VEGF and placental growth factor (PlGF) to VEGF receptors-1 and 2. Here, we analyzed the mechanisms of the anti-tumor effects of aflibercept in mouse hepatoma models.

In *in vitro* studies, we determined the effects of aflibercept on human umbilical vein cell (HUVEC) proliferation and bone marrow (BM) cell differentiation to endothelial progenitor cells (EPCs). In *in vivo* experiments, aflibercept was injected intraperitoneally in hepatoma cell tumor-bearing mice, and its inhibitory effects on tumor growth, and BM cell migration to tumor tissues were evaluated.

Aflibercept suppressed phosphorylation of VEGF receptors-1 and -2 in HUVEC, and dose-dependently inhibited VEGF-induced HUVEC proliferation. It suppressed the differentiation of BM cells to EPCs, and migration of BM cells to tumor tissues. It also suppressed tumor growth and prolonged survival time of tumor-bearing mice without side effects. In tumor tissues, aflibercept up-regulated the expression of hypoxia inducible factor1- α , VEGF, PIGF, fibroblast growth factor-2, platelet derived growth factor-BB, transforming growth factor- α , and reduced microvascular density. It also reduced sinusoidal density in non-cancerous liver tissues.

Our results demonstrated potent anti-tumor activity for aflibercept in a mouse model of hepatocellular carcinoma. These effects were mediated through inhibition of neovascularization, caused by inhibition of endothelial cell proliferation, EPC differentiation, and BM cell migration to tumor tissues.

B. 「TCF-4内在性 SxxSS モチーフは肝癌細胞において non-canonical Wnt シグナルを制御する」

主研究者：古賀浩徳

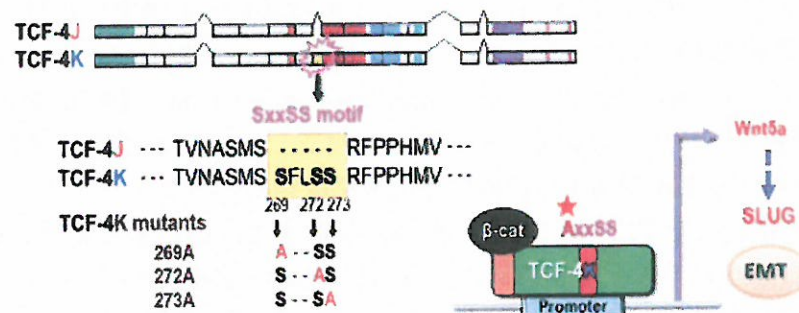
【背景と目的】Wntシグナル系はCancer Stem Cell (CSC) の特異な形質を精緻に制御している。最近、我々はその中枢転写因子T-cell factor (TCF)-4の isoform をヒト肝癌細胞株から14種クローニングし (Exp Cell Res 2010)、その構造機能相関を解析している。TCF-4には転写活性を鋭く制御する「SxxSS」モチーフがあり、それを「欠いたTCF-4J isoform」と「有するTCF-4K isoform」のヒト肝細胞癌における発現様式が異なることから、このモチーフが肝発癌過程に深く関与することを明らかにしてきた (Koga et al., PLoS ONE 2012)。本研究では、non-canonical Wntシグナル伝達系、とくにその伝達系が深く関わる上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) に、「SxxSS」モチーフがいかなるインパクトを与えているかについて検討した。特にnon-canonical Wntシグナル伝達系のリガンドであるWnt5aの動態に注目した。**【材料と方法】**細胞：ヒト肝細胞癌細胞株(HAK-1A, HAK-1B) ほか。蛋白解析：Western blot、mRNA解析：qPCR。機能解析：sh-RNA、site-directed mutagenesis、ChIP assay。**【結果】**HAK-1AベースのTCF-4JおよびK過剰発現細胞(J細胞、K細胞)を樹立した。対照 (EV細胞) を含めた3種の細胞においては、Wnt5aおよびSLUGの強い発現誘導は認められなかった。しかし、SxxSSモチーフ先頭のSをAに置換したTCF-4K変異 (269A) 細胞をはじめとするK変異細胞ではWnt5aおよびSLUGの蛋白レベルでの発現を認めた。さらにWnt5aをsh-RNAでノックダウンした結果、SLUGの発現レベルも低下した。また、ChIP assayにおいて、TCF-4K-269Aはwnt5a promoter領域に高い親和性を有することがわかった。**【結論】**TCF-4 isoformは、non-canonical Wntシグナル伝達系のリガンドであるWnt5aやEMTに関わるSLUGの発現を、SxxSSモチーフ依存性に制御していることがわかった。さらに肝癌においてはWnt5aがEMTに深く関与している可能性が

示唆された。

B. The SxxSS motif of T-cell Factor-4 isoforms regulates Wnt5a expression and EMT in human liver cancer cells

Hironori Koga

Background: The T-cell factor (TCF)-4 is a key transcriptional protein activated by Wnt/ β -catenin signaling. Previously we identified 14 TCF-4 isoforms derived from human HCC cell lines (Exp Cell Res 2011). The TCF-4J and K pair have been characterized based on the presence (K) or absence (J) of an SxxSS motif. TCF-4J-overexpressing HCC cells (J cells) exhibited high tumorigenic potential as compared to TCF-4K-overexpressing cells (K cells) (PLoS ONE 2012). However, K cells often showed morphological alteration, reminiscent of epithelial-mesenchymal transition (EMT), which is involved in non-canonical Wnt signaling (BMC Cancer 2013). This finding suggested that the SxxSS motif had the potential to regulate EMT through the non-canonical Wnt signaling pathway. Thus, the *AIM* of this study was to investigate whether the SxxSS motif modulated expression levels of EMT regulators and Wnt5a, a representative non-canonical Wnt ligand. **Methods:** The human HCC cell line HAK-1A (Hepatology 1993) was used. TCF-4K mutants (269A, 272A, and 273A) were prepared with conversion of serine (S) in the SxxSS motif to alanine (A) by site-directed mutagenesis. HAK-1A-derived stable clones overexpressing TCF-4J, K, and K-mutants (269A, 272A, and 273A cells, respectively) were established. Western blot analysis and real-time RT-PCR were employed to evaluate protein and mRNA expression levels, respectively. Sh-RNA was used to knockdown *wnt5a* gene expression. **Results:** The 269A-mutant cells robustly expressed Wnt5a at both the protein and mRNA levels, while empty vector-transfected cells (control), J cells, or K cells did not. Of note, Wnt5a expression was coupled with SLUG expression and EMT-like cellular morphological change. Snail was hardly expressed in the cells examined in this study. When the Wnt5a expression was specifically silenced using sh-RNA, the expression level of SLUG was clearly decreased. The TCF-4K-mutant isoform 269A showed high affinity to the *wnt5a* promoter region. **Conclu-**



This study suggests that TCF-4 isoform regulates Wnt5a/SLUG-related EMT through, at least in part, the regulatory motif "SxxSS".

sion: The findings in this study suggest that serine 269 (the first serine) of the SxxSS motif of TCF-4 is a major switch to control Wnt5a transcription, thereby modulating the expression level of the EMT-regulator SLUG in a human HCC cell line.

C. ベにふうき茶に含まれる緑茶カテキンアナログ（メチル化カテキン（methylated-(3'')-epigallocatechin gallate)）の血管新生抑制作用による *in vitro in vivo* での肝細胞癌増殖抑制効果の検討

主研究者：橋本 修、中村アンナ

はじめに

緑茶カテキン（epigallocatechin gallate）は抗酸化作用もとより、増殖因子抑制、血管新生抑制など様々な機序で抗腫瘍作用を示すといわれている。ベにふうき茶に含まれるカテキンアナログの一つであるメチル化カテキンの肝癌細胞に対する抗腫瘍効果、及び、その機序、特に血管新生抑制による抗腫瘍の期序について検討した。

方法

- 1) VEGF受容体のリン酸化の検討。ヒト血管内皮細胞株 HUVEC を無血清培地で24時間培養後、2時間0, 0.1, 1, 2, 5, 10, 20 μ Mのメチル化カテキン処理、その後、VEGF（50ng/ml）にて処理、VEGF受容体のリン酸化をWB（Western Blot法）でみた。
- 2) 細胞増殖抑制の検討。その後、脱リン酸化効果を示した最低濃度で、HUVEC細胞をメチル化カテキンで処理、MTT assayにて検討した。
- 3) メチル化カテキンの新生血管の抑制作用の検討。HUVEC細胞をメチル化カテキンで処理後、Tube formationを観察した。
- 4) *In vivo*での検討。ヌードマウスに5 \times 10⁶個のHuh7細胞を皮下に移植、生着後、臨床にて投与可能量の1.1mg/kg/日を連日、腹腔内投与、8.3g/kg/日メチル化カテキンを連日、経口投与し、その増殖の程度を生食群と比較した。
- 5) その腫瘍内の血管内皮細胞の数をCD38で免疫染色にて比較検討した。

結果

- 1) メチル化カテキン処理にてHUVECのVEGF受容体のリン酸化が1 μ Mの低濃度でもみられた。
- 2) MTT assayにてHUVEC細胞のVEGF刺激での細胞増殖は1 μ Mより濃度依存性低下していた。
- 3) HUVEC細胞のTube formationも1 μ Mより濃度依存性には阻害された。
- 4) *In vivo*では生食群に比較してメチル化カテキンでは2週目（ $p<0.05$ ）、3週目（ $p<0.01$ ）ともに有意なHuh7腫瘍体積の差を認めた。
- 5) Huh7腫瘍の組織中の内皮細胞数にも明らかな差がみとめられた。

まとめ

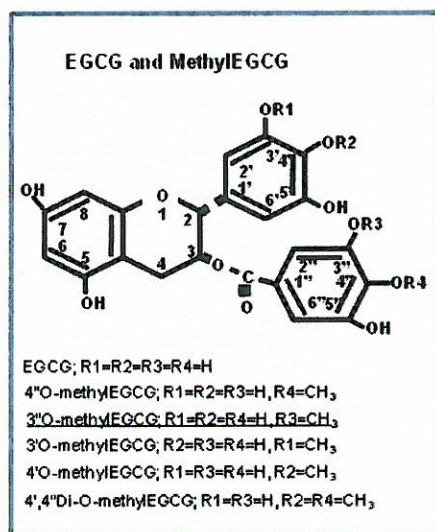
ベにふうき茶カテキンはマウス移植への肝癌細胞に対し新生血管増殖抑制を介し、腫瘍増殖抑制効果を示した。経口からの低濃度にての投与で効果がみられたため、メチル化カテキンは

カテキンによる抗腫瘍治療の効果的アナログのひとつになりうるかもしれない。

C. Methylated-(3'')-epigallocatechin gallate analog suppresses tumor growth in Huh7 hepatoma cells via inhibition of angiogenesis

Osamu Hashimoto, Anna Nakamura

It is agreed that the antitumor effects of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) are mediated by various different mechanisms. We report here a new finding, namely, the anti-proliferation potential and mechanism of action of methylated-(3'')-epigallocatechin gallate analog (MethylEGCG), which has a stronger anti-oxidation effect than EGCG. MethylEGCG inhibited activity of VEGF-dependant VEGF receptor 2 and p42/44 MAPK, cell proliferation, and tube formation in endothelial cells HUVEC at 1 μ M. Even low dose (1.1 mg/kg i.p. 8.3 mg/kg p.o.) administration suppressed tumor growth in xenografted Huh7 hepatoma mice by 50 %. CD31 positive cells, visualized in blood vessels, were reduced in tumors, suggesting high antitumor activity via inhibition of angiogenesis. This study indicated that the modification of the 3'' position methylation of EGCG (MethylEGCG) could reduce cell growth effects at a low concentration. *Nutrition and Cancer* 2013



D. 耐糖能異常を合併する機能性消化管障害患者の消化器症状と血中GLP-1濃度の関連

主研究者：伊藤 実

【目的】機能性消化管障害 (FGIDs) は様々な要因により発症する。糖尿病患者では高頻度に消化管運動異常を特徴としたFGIDsを認めるが、その病態は未だ明らかではない。Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は下部消化管のL細胞より分泌される消化管ホルモンであり、糖代謝のみ

ならず胃排泄能の低下など消化管運動に関与する。本研究の目的は、耐糖能異常を合併する FGIDs 患者における消化器症状と血漿中 GLP-1 濃度の関連を検討することである。

【方法】2011年3月から2012年12月の間、当院外来に消化器症状を主訴に来院した FGIDs 患者30名を対象とした。HbA1c 6.0%未満の者をコントロール群 (CON: n = 22、男/女: 1/1、年齢 50.2 ± 16.5 歳、BMI 22.5 ± 4.2 kg/m²、HbA1c 5.8 ± 0.2 %)、HbA1c 6.0 %以上の者を耐糖能異常群 (IGT: n = 8、男/女: 3/5、年齢 63.0 ± 9.4 歳、BMI 24.0 ± 3.8 kg/m²、HbA1c 6.2 ± 0.1 %) とした。血漿中 GLP-1 濃度を測定するとともに、消化器症状を出雲スケールにて評価し、各群における GLP-1 濃度と消化器症状との相関を検討した。

【成績】出雲スケールによる消化器症状の QOL スコアは、CON 群と IGT 群の間に有意差を認めなかった (CON 群: 胸焼け 3.5 ± 3.0 、胃痛 4.9 ± 3.5 、胃もたれ 5.8 ± 5.0 、便秘 3.4 ± 3.0 、下痢 2.3 ± 2.4 であり、IGT 群: 胸焼け 2.5 ± 1.3 、胃痛 2.5 ± 1.7 、胃もたれ 3.3 ± 1.6 、便秘 2.9 ± 1.4 、下痢 4.0 ± 4.0)。GLP-1 濃度と消化器症状との相関を検討したところ、CON 群では有意な相関は見られなかったが、IGT 群では GLP-1 濃度と胃もたれの間には有意な正の相関を認めた ($r^2 = 0.64$, $p < 0.01$)。

【結論】耐糖能異常を合併する FGIDs 患者において血漿活性型 GLP-1 濃度と出雲スケールによる胃もたれの程度が正相関することが明らかとなった。耐糖能異常にともなう胃もたれの症状に GLP-1 が関与する可能性が示唆された。

D. Gastrointestinal symptoms in patients with impaired glucose tolerance are associated with blood levels of glucagon-like peptide-1

Minoru Itou

Introduction: Patients with diabetes mellitus are frequently complicated by gastrointestinal malfunctions. However, the mechanism of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus is not clear. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone secreted by L-cells in ileum and colon. GLP-1 participates in carbohydrate metabolism, as well as in gastrointestinal motility such as by increasing the gastric emptying rate. The Aim of this study is to evaluate the relationship between gastrointestinal symptoms of patients with impaired glucose tolerance and the plasma concentration of active GLP-1 in patients with functional gastrointestinal disorders (FGIDs).

Methods: A total of 30 patients visited our hospital as outpatients with gastrointestinal symptoms from March 2011 to December 2012. We enrolled patients with impaired glucose tolerance (IGT) categorized by HbA1c ≥ 6.0 % (n=8, age; 55.8 ± 16.6 years-old, male/female; 3/5, BMI; 24.0 ± 4.0 kg/m²; HbA1c; 6.2 ± 0.1 %) and controls (CON) categorized by HbA1c < 6.0 (n=22, age; 50.2 ± 16.5 years-old; male/female; 1/1, BMI; 22.5 ± 4.2 kg/m²; HbA1c, 5.8 ± 0.2 %). QOL score was measured using the Izumo Scale, and fasting blood chemistry test was performed. A special blood collection tube that had a DPP-4 inhibitor added was used when measuring the active GLP-1. Immediately after blood collection, the plasma component was stored at -80°C . YK160 GLP-1 EIA kits were used to measure the active GLP-1 concentration.

Results: No significant difference was seen in Izumo scores between CON and IGT groups (CON vs IGT:

heartburn; 3.5 ± 3.0 vs. 2.5 ± 1.3 , abdominal pain; 4.9 ± 3.5 vs. 2.5 ± 1.7 , abdominal bloating 5.8 ± 5.0 vs. 3.3 ± 1.6 , constipation; 3.4 ± 3.0 vs. 2.9 ± 1.4 , and diarrhea; 2.3 ± 2.4 vs. 4.0 ± 4.0). A significant positive correlation was seen for active blood GLP-1 levels and abdominal bloating ($r^2 = 0.64$, $p < 0.01$) in the IGT group, but not in the CON group.

Conclusion

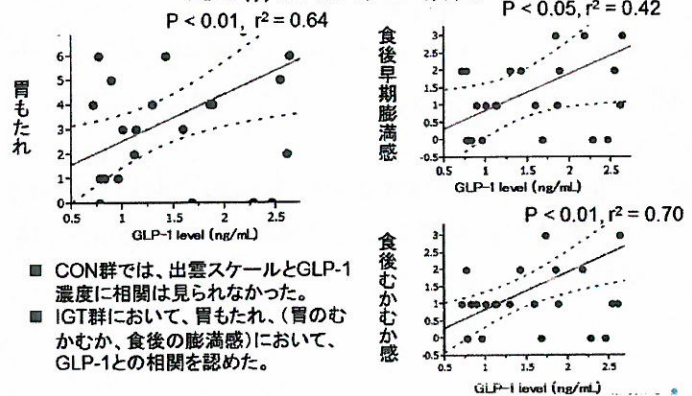
This study showed a positive correlation between plasma active GLP-1 concentration and the Izumo Scale QOL score for abdominal bloating in patients with IGT. This suggests that GLP-1 plays a role in causing the symptoms of abdominal bloating in patients with glucose intolerance.

出雲スケール (IZUMO scale): 消化管機能障害のQOL評価

問	設問項目	症状
1	胃酸の逆流	
2	胸焼け	胸焼け
3	咽頭違和感	
4	食後の胃痛	
5	空腹時の胃痛	胃痛
6	みぞおちの焼灼感	
7	食後早期の膨満感	
8	食後のむかむか感	胃もたれ
9	胃の膨満感	
10	残便感	
11	便秘、硬便	便秘
12	ストレス性便秘	
13	便意切迫感	
14	下痢、軟便	下痢
15	ストレス性下痢	

Kinoshita et al. J Gastroenterol Hepatol. 2011
日本消化器病学会雑誌 106: 1478-1487, 2009

IGT群における相関



E. 肝硬変ラットに対する生体外増幅肝硬変患者末梢血CD34⁺細胞を用いた細胞移植治療は治療効果を増強させる

主研究者：中村 徹

【目的】我々はこれまでに末梢血CD34⁺細胞を用いた肝硬変症モデルラットに対する治療効果(移植細胞数依存性に肝線維化の抑制のみならず、肝再生の促進、予後の改善)を数多く報告してきた。この基礎研究をもとに、2009年より非代償性肝硬変患者に対する自己末梢血CD34⁺細胞移植による肝臓再生治療を行った結果、肝予備能の低下を遅らせることができたものの改善までには至らなかった。その原因の一つとして肝硬変患者の末梢血CD34⁺細胞の機能が低下していることがあげられた。今回、無血清生体外増幅培養法により得た培養CD34⁺細胞移植による治療効果とその機序について報告する。

【方法】肝硬変患者末梢血CD34⁺細胞は当科で行った臨床研究の一部を用いた。末梢血CD34⁺細胞はVEGF, SCF, IL-6, Flt-3 ligand, TPOを添加したStemSpan-SFEM培地にて7日間培養した。培養前後の血管再生能の評価をColony Assay、Real-Time PCRにより評価した。培養したCD34⁺細胞はnude rat四塩化炭素モデルに移植し(四塩化炭素は腹腔内に週2回6週間投与)、移植後3週目に屠殺し解析した。移植細胞の生体内での分化評価を免疫組織化学染色にて行った。線

維化はAzan染色, Collagen-I, α SMAに対する免疫組織化学、Real-Time PCRで評価した。線維分解はMMP-2, -7, -9, -13に対するZymography、Western Blotで検討した。肝および類洞内皮細胞の増殖はKi67あるいはPCNAに対する免疫組織化学染色で評価した。

【結果】培養により肝硬変患者末梢血CD34⁺細胞数は約8倍に、血管再生能は約2.5倍に改善させた。Real-time PCR法では肝硬変患者培養CD34⁺細胞においてVEGF, HGF, Angiopoietin2等の増殖因子が増幅後有意に増加した。移植した細胞は生体内で血管内皮細胞、肝類洞内皮細胞、血管平滑筋細胞へ分化した。Azan染色による線維化率は対照群と比較し培養CD34⁺細胞投与群で有意に低値であり線維化進展が阻止された。肝および類洞内皮細胞は培養CD34⁺細胞投与群で有意に増加が亢進し、増殖効果は培養前CD34⁺細胞移植群と比較し有意に高かった。培養CD34⁺細胞移植群では活性型MMP-2, -9, -13の発現亢進を認め、MMP-7については非活性型の発現亢進を認めた。

【結語】免疫不全ラット肝線維化モデルに培養ヒト末梢血CD34⁺細胞を投与することで、線維化抑制のみならず肝及び類洞内皮細胞の増殖促進作用を確認できた。臨床応用可能な培地により増幅させた体性幹細胞を用いた生理的かつ有望な先端的肝再生治療効果を実証できた。肝硬変に対するより強力な治療法として臨床応用を検討したい。

E. Ex vivo-expansion of CD34⁺ cells from patients with liver cirrhosis up-regulates therapeutic efficacy of cell transplantation in a liver cirrhosis rat model

Toru Nakamura, et al.

Introduction: We demonstrated that the transplantation of human peripheral CD34⁺ cells into immunodeficient liver fibrosis model rats reduced liver fibrosis by suppressing activated hepatic stellate cells and increasing matrix metalloproteinase (MMP) activity, and led to hepatic regeneration¹. Recently, we reported that autologous granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood-CD34⁺ cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis (LC) had therapeutic potential, but the colony-forming ability of CD34⁺ cells from patients with decompensated LC was reduced². Therefore, recovery of CD34⁺ cell function is indispensable for cell transplantation therapy of patients with decompensated LC.

Aims & Methods: The aim of this study was to investigate the efficacy of cell transplantation therapy with ex vivo-expanded human CD34⁺ cells in a carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis model. Human G-CSF-mobilized peripheral CD34⁺ cells from patients with liver cirrhosis were isolated by magnetic cell sorting system. Recipient nude rats were injected intraperitoneally with CCl₄ twice weekly for 3 weeks before initial treatment. Then, saline, 5×10⁴, 2×10⁵, or 1×10⁶ non-expanded and expanded CD34⁺ cells/kg body weight were transplanted via spleen, respectively. The administration of CCl₄ was continued for three more weeks until the rats were sacrificed. Examination items were as follows. 1) FACS and RT-PCR analysis of freshly isolated and expanded CD34⁺ cells, 2) morphometry of fibrotic areas of Azan-Mallory stained liver, and 3) immunohistochemistry using anti-CD31, smooth muscle myosin heavy chain-1 (SM1), α SMA, Ki67, and PCNA antibodies.

Results: After seven days in culture, G-CSF-mobilized CD34⁺ cells were effectively expanded in the serum-free culture medium. Expanded CD34⁺ cells were also increasingly characterized as positive for cell surface markers of VE-cadherin, KDR and Tie-2, whereas they were down regulated for CD34, CD133 and CD117. The expression of pro-angiogenic growth factors in expanded CD34⁺ cells increased compared with non-expanded CD34⁺ cells. The transplanted cells differentiated into CD31⁺ and SM1⁺ cells. Expanded CD34⁺ cell transplantation dose-dependently reduced liver fibrosis, with the decrease of collagen type-I and α SMA positive cells. Assessments of hepatocytes and the proliferative activity of sinusoidal endothelial cells indicated the superior potency of expanded CD34⁺ cells over non-expanded CD34⁺ cells.

Conclusion: These findings strongly suggest that expanded CD34⁺ cell transplantation can improve therapeutic effects in liver cirrhosis.

References:

1. Nakamura T, Tsutsumi V, Torimura T, Naitou M, Iwamoto H, *et al.* Human peripheral blood CD34-positive cells enhance therapeutic regeneration of chronically injured liver in nude rats. *J Cell Physiol.* 2012;227:1538-1552.
2. Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Kurogi J, Inoue H, *et al.* CD34⁺ cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1830-1838.

F. GITA (Gene inducing thyroid adenoma protein) は胆管細胞と肝細胞の相互可塑性を調節する

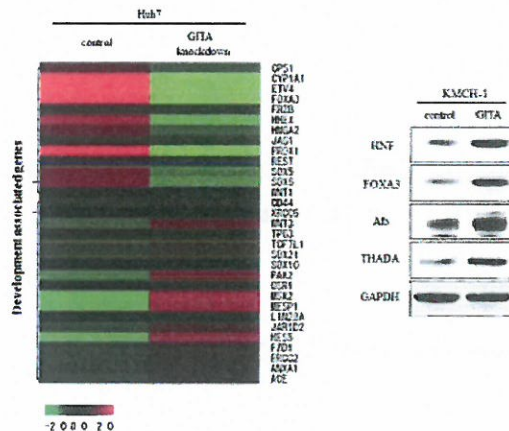
主研究者：吉田隆文

胆管細胞と肝細胞は前腸内胚葉由来の肝芽細胞を同一の起源とし、成体にも肝芽細胞に相当する肝幹細胞の存在が想定されている。成熟肝細胞では転写因子HNF1、FOXA3が発現し、さらにこの二つの遺伝子を非肝細胞に導入することによって人工的に肝細胞の表現型を獲得できることがわかっている。また成体肝において肝細胞と胆管細胞にはそれぞれに分化転換できるという相互可塑性を示す知見が集積されつつある。我々は肝細胞と胆管細胞間の分化決定因子に影響する遺伝子の検索を行い、GITA (Gene inducing thyroid adenoma protein. (THADA)) 遺伝子がHNF1、FOXA3の発現を調節し肝細胞への分化を促進することを見出した。肝癌細胞株Huh7細胞にGITAをknockdownするとHNF1、FOXA3の発現が抑制された。さらに混合型肝癌細胞株KMCH-1細胞(久留米大学病理学講座より供与)にGITAを遺伝子導入するとHNF1、FOXA3と同時にアルブミンの発現が誘導された。これらのことからGITAは肝細胞と胆管細胞の相互分化転換に関与することが示唆された。肝細胞癌に対する治療法の進歩により予後の改善が進む一方、胆管細胞癌はその生物学的悪性度の高さから治療抵抗性で依然として予後不良である。GITAを標的とし胆管細胞癌を肝細胞癌へと分化誘導しその表現型を転換させることができれば、胆管細胞癌に対する新たな治療法の糸口となる可能性がある。

F. Novel therapeutic way for cholangiocellular carcinoma through GITA-induced transdifferentiation.

Takafumi Yoshida

Both cholangiocytes and hepatocytes are derived from hepatoblasts generated in the foregut endoderm during liver development. Hepatic bipotent stem cells have also been shown to exist in adult liver. It has been reported that HNF1 and FOXA3 are expressed in mature hepatocytes, and ectopic expression of both HNF1 and FOXA3 induces direct differentiation of non-hepatocytes into hepatocytes. Furthermore, growing evidence supports transdifferentiation between hepatocytes and cholangiocytes. We investigated how the differentiation of hepatocytes or cholangiocytes is accomplished. In this study, we found that GITA (Gene inducing thyroid adenoma protein (THADA)) plays a pivotal role in maintenance of hepatocyte phenotype. Microarray analysis showed that the expression of multiple genes associated with liver development was altered in GITA knockdown cells. Expression of transcription factors HNF1 and FOXA3 was decreased by GITA knockdown in Huh7 cells. Furthermore, GITA upregulated the expression of albumin as well as HNF1 and FOXA3 in combined liver cancer cells, KMCH-1 (kindly provided by the Department of Pathology, Kurume University). These findings suggested that GITA regulated the transdifferentiation between hepatocytes and cholangiocytes.



G. 「マルチキナーゼ阻害剤K-252aはヒト肝細胞癌株および肝細胞癌マウス皮下移植モデルにおいて間葉上皮移行 (MET) を誘導する」

主研究者：安倍満彦、池園 友、古賀浩徳

【目的】肝細胞癌 (HCC) に対していくつかの分子標的治療薬が臨床試験中であるが、現在までに sorafenib (保険収載されている薬剤) の効果を凌ぐ薬剤は報告されていない。そのような状況下で我々はマルチキナーゼ阻害剤である K-252a の強力な抗腫瘍効果に注目した。K-252a は

sorafenibにはない標的分子を複数 (PKC, CaMK II, c-Met, TrkB, MLCK, phosphorylase kinase) 持っている。そのうち前5者はHCC組織で発現しており、細胞増殖、浸潤や転移に関わることが報告されている。このように広範囲にターゲットを持つことは、従来の抗癌剤や sorafenib に抵抗性を持った肝癌細胞のエスケープ経路を遮断することができるかもしれない。今回の研究では、K-252aが *in vitro* および *in vivo* で上皮間葉移行 (EMT) のような悪性形質に変化を与えるかどうかを検討した。

【方法】 ヒトHCC株であるHAK-1A, HAK-1B, KYN-2, Huh7を使用した。免疫細胞化学染色やウエスタンブロットで蛋白レベルの変化をみて、TaqManプローブを使用したreal-time RT-PCRでmRNAの発現をみた。HAK-1Bマウス皮下移植モデルを使ってK-252aの *in vivo* での抗腫瘍効果を評価した。

【成績】 K-252aは元々間葉系に近い形態をしたHCC株において多角形様の形態変化およびサイズの増大を誘導した。ウエスタンブロット解析および免疫細胞化学染色では、いずれの細胞株でもK-252aによってEMT誘導因子E2Aの発現が低下していた。一方、E-cadherinに関しては、いくつかの細胞株で発現が上昇していた。real-time RT-PCR解析では、いずれの細胞株でもK-252aによってE2A mRNA発現の低下およびE-cadherin mRNA発現の上昇を認めた。さらにHAK-1Bマウス皮下移植モデルでも、K-252aを投与したマウスの腫瘍組織はコントロールと比較してE-cadherin蛋白の発現が有意に上昇していた。

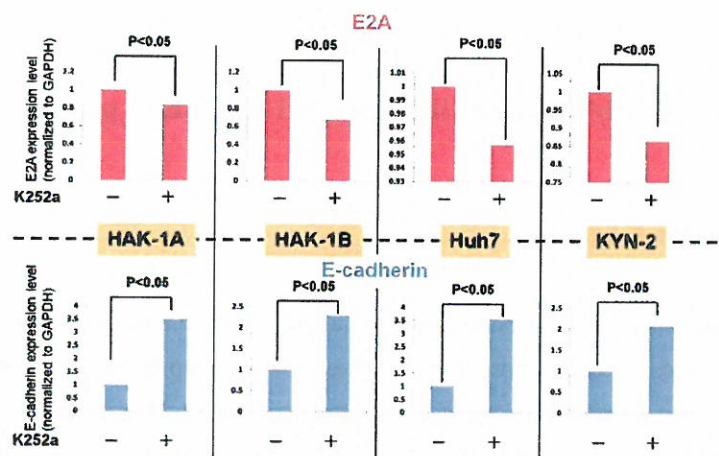
【結語】 K-252aは、EMTとは逆向きの現象である「間葉上皮移行 (MET)」を誘導することによってHCCに対して抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。このようなマルチキナーゼ阻害剤は、薬剤耐性肝癌細胞におけるエスケープ経路を遮断するための新しい治療戦略の確立に寄与する可能性がある。

G. The multikinase inhibitor K252a induces mesenchymal-epithelial transition in both human hepatocellular carcinoma cell lines and a mouse xenograft model of hepatocellular carcinoma.

Mitsuhiko Abe, Yu Ikezono, Hironori Koga

There are several ongoing clinical trials of molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma (HCC), but no clearly effective therapy has yet emerged. Under such conditions, we have been focusing on potentially powerful anticancer effects of the novel multikinase inhibitor K252a, since it targets unique kinases, including PKC, CaMKII, c-Met, TrkB, MLCK, and phosphorylase kinase. Indeed, the former five targets are expressed in HCC tissues and are involved in cellular proliferation, invasion, and metastasis (Yoshiji et al., Cancer Res 1999, etc.). The broad spectrum of the targets may block escape pathways in HCC cells that are resistant to conventional anticancer drugs and even sorafenib. The AIM of this study was to assess whether K252a altered malignant phenotypes such as epithelial-mesenchymal transition (EMT) both *in vitro* and *in vivo*. **Materials and Methods:** The human HCC cell lines HAK-1A, HAK-1B (Yano *et al.*, Hepatology 1993), KYN-2 (Yano *et al.*, Pathol Int 1988), and Huh7 were used in this study. Protein expression and localization was analyzed by Western blot and immunocytochemistry, respectively. Cellular mRNA

level was evaluated by real-time PCR using TaqMan probes. HAK-1B-based xenograft model in nude mice was used to evaluate *in-vivo* efficacy of K252a. **Results:** K252a induced both polygonal transformation in cell shape and increase in cell size in several HCC cell lines having endogenous mesenchymal features. In Western blot analysis and immunocytochemistry, the expression levels of E2A, an EMT-regulating transcriptional factor, were universally decreased in the cells treated with K252a, in concert with increased expression levels of E-cadherin in some cell lines. In real-time PCR analyses, the decrease in E2A mRNA levels and the increase in E-cadherin mRNA levels were ubiquitously found. Of note, xenografted tumor tissues obtained from mice treated with K252a exhibited a significant increase in E-cadherin protein expression, in comparison with those from control mice. **Conclusions:** Our findings suggest that K252a has anti-tumor effects on HCC through, at least in part, reversing EMT. This kind of multikinase inhibitor may help us establish a proof-of-concept for closing escape routes in drug-resistant HCC cells.



H. 消化管膵神経内分泌腫瘍における DCLK1 は転移浸潤に関与する

主研究者：池園 友、古賀浩徳

これまでカルチノイド腫瘍や内分泌腫瘍といわれてきたものは、2000年以降 WHO 分類では、神経内分泌腫瘍として統一するよう提唱されている。特に消化管膵神経内分泌腫瘍は2010年より新たなガイドラインによる分類がなされるようになった。そしてこの領域は新たな分子標的治療薬の臨床応用や研究が盛んに行われている分野でもある。しかしながら神経内分泌腫瘍の臨床的最大の特徴は、腫瘍の増殖が緩徐ではあるが、強い転移能を有する点であると言えるが、その機序に関する十分な研究はなされていない。

我々は直腸神経内分泌腫瘍において、DCLK1 (double cortin like kinase 1) という分子が高発現していることを見出した (Ikezono et al. Oncol Lett. 2015)。この DCLK1 はもともと神経系の分化、遊走や増殖にかかわる蛋白であるとされてきたが、近年腸管の組織前駆細胞や癌幹細胞のマーカーとして注目されている。また DCLK1 は大腸癌、膵癌そして神経芽細胞腫の領域では腫瘍増殖を促進する分子とされ、治療標的分子となる可能性が報告されている。

我々はさらに15症例の当院で外科切除された膵神経内分泌腫瘍組織においても、DCLK1 の

発現を解析した。その結果、直腸神経内分泌腫瘍と同様に全例の腫瘍部に DCLK1 の高発現が確認された。次に膵神経内分泌腫瘍細胞株 QGP1 を用いて *in vitro* における DCLK1 の機能の解析を行った。プラスミドを用いて QGP1 に DCLK1 を強制発現させたところ細胞形態が変化し基質（培養皿）への接着性の亢進を認めた。さらに *real time PCR* 法、*Western blot* 法では、転移・浸潤に関わる EMT（上皮間葉移行）の代表的な regulator である Slug の著明な発現上昇をはじめ、他の EMT マーカー N-cadherin、E2A、Twist の発現上昇も認められた。強制発現させた DCLK1 を siRNA でノックダウンさせると、逆にこれらの分子は低下した。

このことから DCLK1 は Slug の発現制御に密接に関与している可能性が示唆され、さらに Slug 以外の EMT のマーカーである E2A、Twist や N-cadherin においても同様の変化が認められたことから、DCLK1 には EMT を誘導する作用があることが強く示唆された。これらの所見から、神経内分泌腫瘍が持つ高い転移能には DCLK1 誘導性の EMT が寄与している可能性が示唆され、現在さらに詳細な検討を行っている。

H. Investigation of double cortin like kinase 1 (DCLK1) protein in pancreatic NET (PNET)

Yu Ikezono, Hironori Koga

In 2010, WHO introduced a new classification called, “neuroendocrine tumors (NETs)”. These were previously referred to as carcinoid tumors or endocrine tumors. Among NETs in various organs, pancreatic NET (PNET) has recently attracted the special attention not only of basic researchers but also clinicians, since the molecular targeted drug everolimus, an mTOR inhibitor, has come into clinical use as the first effective treatment for pancreatic cancer.

However, detailed underlying mechanisms of the tumor cell proliferation, anti-apoptosis (survival), invasion and metastasis have yet to be precisely determined. In particular, the reason why even small-sized NETs are highly metastatic remains largely unknown, prompting us to undertake further investigation.

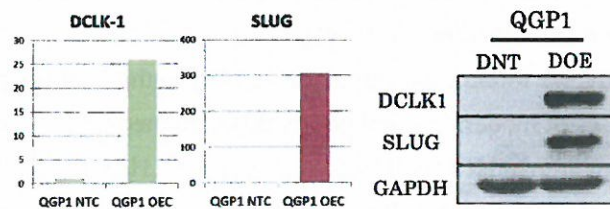
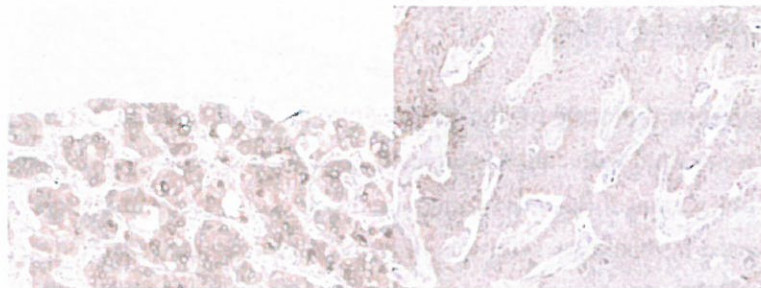
Accumulating evidence suggests that DCLK1 is a putative marker for intestinal and pancreatic stem cells, including cancer stem cells (CSCs) in these organs (Gagliardi et al., *Pathol Res* 2012; Nakanishi et al., *Nat Genet* 2013; and Bailey et al., *Gastroenterology* 2013). Recently, we have reported that doublecortin-like kinase 1 (DCLK1) was highly and diffusely expressed in human rectal NETs (Ikezono et al., *Oncol Lett.* 2015).

In another immunohistochemical study of PNET, DCLK1 was clearly and diffusely expressed in the tumor areas in all of the 15 PNET tissues used. The protein was also detected in the human PNET cell line QGP1 at both protein and mRNA levels; however, the expressed form of DCLK1 was short and lacked doublecortin domains. Therefore, we established full-length DCLK1-overexpressing QGP1 (QGP1-DOE) cells, showing morphological alteration reminiscent of epithelial-mesenchymal transition (EMT). Indeed, Slug, a representative EMT regulator, was robustly expressed in the QGP1-DOE cells compared with control cells at both the protein and mRNA levels. A similar trend in upregulation was demonstrated with other EMT regulators, such as E2A, Twist, and N-cadherin. The QGP1-DOE cells exhibited increased cellular motility.

Knockdown of DCLK1 expression using siRNA technology restored both changes in cellular morphology and expression levels of the EMT-associated molecules.

In summary, enforced expression of DCLK1 induced EMT in QGP1 cells mainly through upregulation of Slug expression. Therefore, it is speculated that high expression of DCLK1 in PNETs is, at least in part, responsible for the highly metastatic potential of the tumors.

DCLK1 expression in human PNET tissues



I. ヒト肝細胞癌における癌幹細胞マーカー CD44v9発現の検討

主研究者：和田史孝、古賀浩徳

ヒアルロン酸をリガンドとする接着分子CD44は固形癌における癌幹細胞マーカーの一つである。近年、CD44のバリエーションアイソフォーム9（CD44v9）が細胞膜においてシスチントランスporterであるxCTと結合し、癌細胞、とりわけ癌幹細胞内でのグルタチオン合成を促進することが示された。すなわち、CD44v9-xCT複合体は、活性酸素種（ROS）の消去物質である還元型グルタチオンの合成亢進を介して、癌幹細胞内におけるROSの蓄積を抑制し、酸化ストレスへの抵抗性を高めていると考えられている。このxCTの特異的な阻害剤としてスルファサラジンがある。したがって、これを利用して癌幹細胞に細胞死を誘導する治療学的戦略も期待できる。

まず予備実験として、我々は10例のヒト肝細胞癌（HCC）組織を用いて、免疫組織化学染色にてCD44v9の発現を検討した。その結果、2例の中分化ないし低分化HCC組織においてCD44v9陽性細胞を少数認めた。高分化HCC組織では認めなかった。またヒト肝細胞癌株であるHuh7、HepG2、KMCH-1において、CD44v9およびxCTの発現をWestern blotにて解析した。HepG2において両分子がともに高発現しているなど、細胞株によって発現量が大きく異なるこ

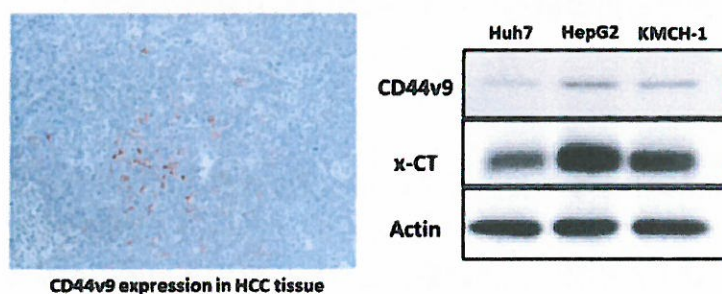
とがわかった。今後、これらの細胞株における両分子の発現プロファイルを整理し、xCTの発現量とスルファサラジンへの感受性が相関するか、スルファサラジンと抗癌剤の併用によって癌幹細胞の apoptosis 誘導が増強されるかなどについて検討していく予定である。

I. Expression of CD44v9, a cancer stem-cell marker, in human hepatocellular carcinoma cells

Fumitaka Wada, Hironori Koga

CD44, a major adhesion molecule for the extracellular matrix, has recently been identified as one of the cell surface markers associated with cancer stem cells (CSCs) in several types of tumor. It has recently been reported that the CD44 variant 9 (CD44v9) interacted with xCT, a glutamate-cystine transporter, thereby contributing to increased intracellular synthesis of reduced glutathione (GSH), a strong scavenger of reactive oxygen species (ROS). Such a mechanism has been shown to confer ROS resistance to CSCs that highly expressed CD44v9. The function of xCT is inhibited by sulfasalazine. Therefore, delivering this agent to CSCs may be a promising therapeutic strategy.

In our preliminary study, we found clear immunoreactivity to the CD44v9 protein in a small number of cell clusters in two of 10 cases of moderately and poorly differentiated HCC tissues. In Western blot analysis of the CD44v9 expression in human HCC cell lines such as Huh7, HepG2, and KMCH-1, we demonstrated a cell-type dependent amount of the protein. We are going to further investigate whether the cells are sensitive to sulfasalazine in an xCT-level-dependent manner with the use of various assays, focusing on proliferation, apoptosis, and sphere formation.



J. 胎盤増殖因子 (PIGF) によって引き起こされた血管リモデリングは Notch 抑制剤の薬剤抵抗性に関与する

主研究者：岩本英希

2012年から2015年の3年間、スウェーデン、カロリンスカ研究所 Yihai Cao 研究室にて、有給ポスドクとして雇用、留学しておりました。Yihai Cao 氏は癌の血管新生における世界的権威

の一人であり、血管新生における分子メカニズム、リンパ管新生など多岐にわたる研究を行っております。私の研究内容は、いくつかのプロジェクトに関わっておりましたが、一つはNotchシグナル抑制剤を用いた癌治療についての研究を行いました。Notchシグナルとは、胎生期に深くかかわる経路であり、血管新生においては血管の増生、成熟化に関与している事が知られています。癌の血管新生においても非常に重要な経路であり、Notch抑制剤の投与は癌の退縮を引き起こす事が知られ、抗癌治療として臨床応用が期待されている薬剤であります。私の研究ではNotch抑制剤の投与により退縮する癌種と増大する癌種が存在する事を明らかにしました。腫瘍の胎盤由来増殖因子 (Placenta growth factor; PlGF) の発現程度により、Notch抑制剤の抗腫瘍効果の反応の違いが生じる事を証明しました (図1)。これらの成果は久留米大学消化器内科の共同研究として、Scienceの姉妹紙、Science Advancesに掲載されております (Science Advances 2015; 1-No.3)。その他には、転移性肝腫瘍における肝臓と腫瘍の相互作用についても共焦点顕微鏡免疫染色法を用いて研究を行っておりました (図2)。

J. PlGF-induced VEGFR1-dependent vascular remodeling determines opposing anti-tumor effects and drug resistance of Dll4-Notch inhibitors

Hideki Iwamoto

I worked at the Karolinska Institutet as a postdoc from 2012 to 2015. My supervisor was Dr. Yihai Cao, who is one of the world's leading researchers in the field of tumor angiogenesis. His specialty is molecular mechanisms of tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. I participated in several interesting projects in his lab. First was a project regarding the Notch signaling pathway in tumors. The Notch signaling pathway is involved in the embryonic phase, which regulates angiogenesis and maturation of newly formed vessels. Moreover, this pathway is also an important pathway in tumor angiogenesis. Notch inhibitors are promising as anti-cancer drugs. Several clinical trials using Notch inhibitors are currently ongoing. What I found in this project is that different cancers show different responses to Notch inhibitors. Notch inhibitors inhibit tumor growth in normal cancer cells. However, they promote tumor growth in cancer cells that over-express placental growth factor (PlGF) (Figure 1). The results of this project have been published in Science Advances as a collaboration with the Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine (Science Advances 2015; 1-No.3). In other projects, I have studied the molecular interaction between metastatic liver tumor and liver using confocal microscopy (Figure 2).

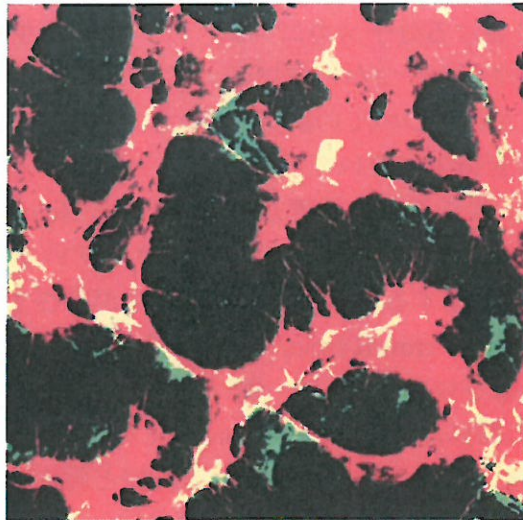


図1 (Figure 1)
 Notch 抑制剤における腫瘍血管の反応
 Vascular response in tumor treated with Notch inhibitor
 Red; Tumor Vessels, Green; Pericytes

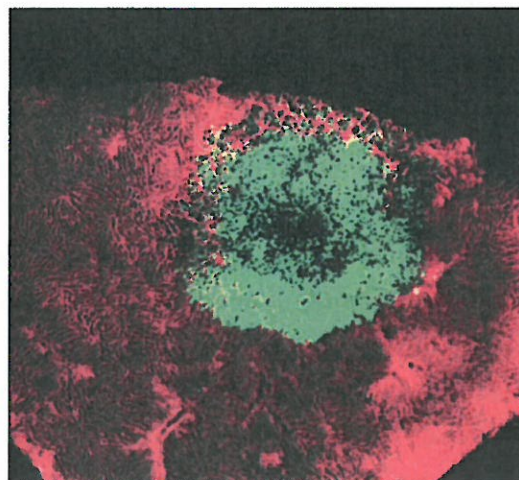


図2 (Figure 2)
 転移性肝腫瘍と肝臓の相互関係
 Interaction between metastatic liver tumor and liver
 Red; Vessels, Green; Metastatic tumor

K. C型慢性肝疾患の代謝異常における FGF21 の役割

主研究者：坂田雅浩

Fibroblast Growth Factor21 (FGF21) は2005年に発見された、比較的新しい糖・脂質代謝調節因子であり、(J Clin Invest 2005)、主な発現部位は肝臓、筋肉、脂肪細胞である。FGF21

は核内受容体PPAR α の発現調節を受けて、長期絶食時や高脂肪食摂食時に肝臓で発現が亢進することが分かっている。さらに、組み換え型FGF21の肥満モデルマウスやサルへの投与が糖脂質代謝を改善し、増殖因子としての副作用を認めないことから代謝異常症に対する新規治療薬となる可能性がある。このように肝臓は代謝の中心臓器であるが、C型肝炎ウイルスに感染すると糖脂質代謝に異常を来すことは周知のことである。現在、C型慢性肝疾患の代謝異常におけるFGF21の役割について、ヒト血清および、HCVトランスジェニックマウスを用いて検討を進めている。年齢と性別、BMI（健常者とC型慢性肝疾患のみ）をマッチさせた健常者と比較してC型慢性肝疾患では血中FGF21濃度は有意に低下、NAFLDでは上昇していた（Figure1）。また、HCVトランスジェニックマウスの肝組織ではPPAR α およびFGF21の蛋白発現レベルは低下していたが、筋肉組織ではむしろ亢進していた（Figure2）。C型慢性肝疾患では肝臓でのPPAR α の発現低下を介してFGF21の血中濃度低下を招き、種々の代謝異常に関連している可能性があり、さらなる研究を進めている。

K. The role of fibroblast growth factor 21 in metabolic abnormalities of patients with hepatitis C virus infection.

Masahiro Sakata

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a member of the FGF superfamily expressed in liver, muscle and adipose tissues. FGF21 is a metabolic regulator of glucose and lipid metabolism, and is induced by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α in the liver. Therapeutic administration of FGF21 reduced plasma glucose levels and body weight in *ob/ob* mice as well as in rhesus monkeys. We investigated the role of fibroblast growth factor 21 in metabolic abnormalities of patients with hepatitis C virus infection. In this study, plasma FGF21 level was significantly decreased in patients with hepatitis C virus infection and significantly increased in NAFLD patients. Moreover, in the tissues of HCV-transgenic mice, both FGF21 and PPAR α expressions were decreased in the liver and were increased in the muscle tissues. FGF21 might play an important role in metabolic abnormalities in patients with hepatitis C virus infection.

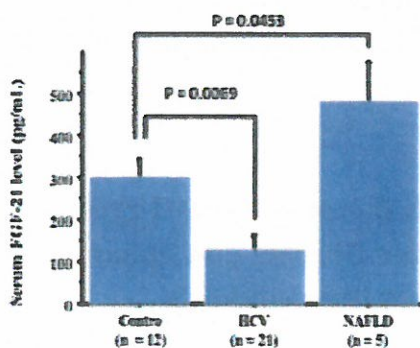


Figure 1

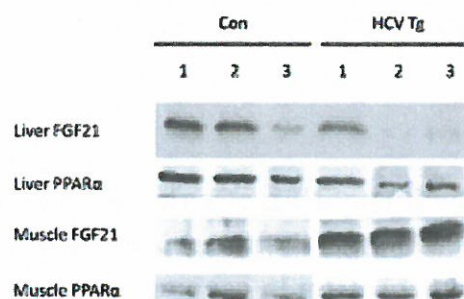


Figure 2

L. 可溶型TGF- β II型受容体遺伝子導入血管内皮前駆細胞移植による肝硬変症の改善と肝再生促進効果

主研究者：増田 裕、中村 徹

【目的】近年、骨髄細胞または組織幹細胞の分化誘導による臓器再生が試みられているなか、これまで我々は四塩化炭素 (CCl₄) 肝硬変モデルによる持続炎症下において血管内皮前駆細胞 (EPC) を移植することにより、肝再生が惹起されるとともに肝線維化率が改善し、有意に生存率を改善させることを報告した。しかし、臨床応用のためには、十分な移植細胞数の確保、あるいは少ない細胞数で通常をしのぐ治療効果をあげる努力が必要とされる。今回さらなる治療効果を目指し、EPCを目的遺伝子のベクターとした可溶型TGF- β II型受容体遺伝子導入EPCによる肝再生遺伝子治療の開発を試みたので報告する。

【方法】Wistar系雄性ラット腹腔内に週2回6週間CCl₄を投与し肝硬変症を作製した。あらかじめ正常ラット骨髄由来EPCを採取しておき、以下の3群に分けて実験を行った。CCl₄投与開始43日目に尾静脈より1) 可溶型TGF- β II型受容体プラスミドをアデノウイルスベクターを用いて導入した可溶型TGF- β II型受容体遺伝子導入EPC (sT β IIR-EPC)、2) β ガラクトシダーゼプラスミドをアデノウイルスベクターを用いて導入したコントロール遺伝子導入EPC (LacZ-EPC)、3) 生食水を投与し、その後もCCl₄は投与し続け、CCl₄投与開始後71日目に屠殺した。肝線維化の評価としてAzan染色, collagen-I, α -SMA, TGF- β に対する抗体を用いた免疫組織化学および血液生化学的検討を行った。肝細胞増殖活性の評価として抗Ki67抗体を用いた免疫組織化学で検討した。

【結果】Azan染色による肝線維化率はEPC非移植群 (コントロール群) に対し、EPC-LacZ移植群では有意に低値であり、sT β IIR-EPC移植群ではさらに低値を示し、肝線維化の進展が阻止された。免疫組織化学でもcollagen-I, α -SMA, TGF- β 、ともにsT β IIR-EPC移植群で発現は低下していた。Ki67染色による肝細胞陽性率ではEPC非移植群よりEPC-LacZ移植群、sT β IIR-EPC移植群では明らかな肝細胞増殖活性を示した。さらに、血液生化学検査においても、EPC非移植群よりEPC-LacZ移植群、sT β IIR-EPC移植群では肝機能の改善を認めた。

【結論】EPC移植による肝再生促進と肝機能の改善が示され、sT β IIR-EPC移植によるさらなる治療効果が示された。その機序については現在検討中である。EPC移植が肝硬変症の肝再生に対する新しい細胞療法となりうるだけでなく、さらに標的遺伝子をEPCに導入し、EPCを細胞ベクターとして用い、EPC機能を強化させて移植するという新たな細胞療法の可能性も示唆された。

L. Administration of soluble transforming growth factor- β type-II receptor-transfected endothelial progenitor cells reduces liver fibrosis and enhances hepatic regeneration in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis

Hiroshi Masuda, Toru Nakamura, *et al.*

Background: In the field of regenerative medicine, clinical application of stem and progenitor cell transplantation is particularly promising, and the liver has been a major target for regenerative therapy. Endothelial progenitor cells (EPCs), which are involved in vasculogenesis, are considered to differentiate into endothelial cells, and release angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby promoting local angiogenesis. Previously we reported that EPC transplantation could reduce established liver fibrosis and promote hepatic regeneration. In the current study, we investigated the hypothesis that gene transfer can be used to achieve phenotypic modulation of EPCs. Especially, we investigated the effect on regenerative properties of soluble transforming growth factor- β receptor type II (sT β IIR)-transduced EPCs in cirrhotic rat liver.

Methods: Rat EPCs were isolated from rat bone marrow cells. In vitro, rat EPCs cultured for 7 days were transduced by an adenovirus encoding the sT β IIR gene (Ad sT β IIR), bacterial β -galactosidase gene (Ad-LacZ) as a control adenovirus, or saline. In vivo, Recipient rats were injected i.p. with carbon tetrachloride (CCl₄) twice weekly for six weeks before initial administration of EPCs. CCl₄ was then re-administered twice weekly for four more weeks, and LacZ-transduced EPCs (LacZ-EPCs) or sT β IIR-transduced EPC (sT β IIR-EPC) transplantation were carried out for these same four weeks. Examination items were as follows. 1) the morphometry of fibrotic areas by Azan-Mallory staining, 2) immunohistochemistry using anti-collagen-type I, α -SMA, TGF- β , and Ki-67 antibodies, and 3) blood chemistry.

Results: Liver fibrosis was suppressed in the sT β IIR-EPC-transplanted group as compared with the LacZ-EPC-transplanted and saline-infused groups, and the expression of type-I collagen, α -SMA and TGF- β was diminished at 10 weeks after CCl₄ treatment. Ki67-positive hepatocytes in the sT β IIR-EPC-transplanted group were significantly increased compared to those in LacZ-EPC-transplanted and saline-infused groups. Moreover, liver function tests were much better in sT β IIR-EPC-transplanted group compared to those in LacZ-EPC-transplanted and saline-infused groups.

Conclusions: This enhanced regenerative acceleration of transplanted EPCs by sT β IIR transfer will provide a novel therapeutic strategy for hepatic regeneration in cirrhotic liver disease patients.

病理部門：Division of Pathology

スタッフ

教授：矢野博久
中島 収（臨床検査部）

准教授：秋葉 純

講師：小笠原幸子

Staff Roster

Professor：Hirohisa Yano
Osamu Nakashima

Associate Professor：Jun Akiba

Assistant Professor：Sachiko Ogasawara



矢野 博久

Hirohisa Yano M. D., Ph. D.

1983年 久留米大学医学部卒業
1987年 久留米大学大学院医学研究科修了
1987年 米国ハーバード大学医学部ベイスラエル
病院留学
2002年 久留米大学医学部病理学助教授
2007年 久留米大学医学部病理学教授



中島 収

Osamu Nakashima M. D., Ph. D.

1983年 久留米大学医学部卒業
1983-94年 久留米大学医学部内科学第一講座助手
1985年 久留米大学医学部病理学第一講座（兼務）
1988年 久留米大学医学部附属病院病理部助手（兼務）
1989年 久留米大学医学部病理学第一講座
2004年 久留米大学医学部病理学第一講座助教授
2011年 久留米大学病院 臨床検査部 教授



秋葉 純

Jun Akiba M. D., Ph. D.

1997年 久留米大学医学部卒業
2001年 久留米大学大学院医学研究科修了
2001年 米国FDA留学
2003年 久留米大学医学部病理学講座助教
2012年 久留米大学医学部病理学講座准教授



小笠原 幸子

Sachiko Ogasawara Ph. D.

1985年 第一薬科大学卒業
1992年 久留米大学医学部病理学講座助教
2008年 久留米大学医学部病理学講座講師

2. 病理部門

研究概要

教授：矢野博久

私共のグループの研究テーマは、肝発癌・発育過程での cancer stem cell の同定解明と同定因子の早期診断マーカーへの有用性の検討である。癌の発生・進展において、従来、癌は単クローン由来であり、癌細胞の脱分化により悪性度の高い癌細胞が生じ、癌が進展するという clonal evolution model が提唱されていた。近年、癌幹細胞といった癌組織中の極少数の腫瘍形成能の高い癌細胞が発癌初期から存在し、幹細胞のように多分化能と自己複製を繰り返すことで、癌が形成されるという cancer stem cell model (癌幹細胞理論) が展開されている。癌幹細胞が肝癌発生初期から存在していれば、その同定解明は肝癌の早期診断マーカーの確立に有用である。しかし、癌幹細胞は、癌の脱分化など進展過程においても出現するのではないかという clonal evolution model と癌幹細胞理論を組み合わせた仮説も提唱されており、肝癌における癌幹細胞の存在や起源には未だ不明な点が多いのが現状である。

肝癌の癌幹細胞は、他の癌と同様に肝臓の幹・前駆細胞の癌化に由来し、肝前駆細胞のマーカーを発現していると推察されているが、肝癌の 1 亜型である混合型肝癌では、癌幹細胞の有無に関係なく高頻度に肝前駆細胞のマーカーを発現する。このように、肝癌の癌幹細胞の存在、発生、マーカーに関して不明な点が多いが、癌幹細胞が薬剤抵抗性であることから、これらの細胞を早期に特定し完全に排除することが肝癌根治のためには必要である。

我々は、世界でもトップレベルの数である 13 種類の性状の異なる肝癌細胞株を独自に樹立・保持している。即ち、(ア) '結節内結節像' を示す肝細胞癌より樹立された単クローン由来で分化度の異なる 2 つの肝細胞癌株、(イ) 末期肝癌患者の腹水より樹立された 3 つの肝細胞癌株、(ウ) 混合型肝癌の 2 つの株、及び (エ) 外科切除された種々の分化度の肝細胞癌株 6 株を有しており、これらの肝癌細胞株を用いて段階的に肝癌における癌幹細胞の特徴を検討する。

Pathology Division Overview of Research Activity

Hirohisa Yano

The aim of our research group is 'Identification of hepatic cancer stem cell (CSC) during development and progression of liver cancer, and establishment of useful hepatic CSC markers for the early detection of liver cancer'. It was postulated that cancer cells are of monoclonal origin, and a morphologically less differentiated subpopulation arises due to clonal dedifferentiation in the tumor and closely relates to the evolution of cancer. This is called clonal evolution model. Recent evidence suggested CSC, a minority population with stem cell characteristics, closely relates to cancer development and progression. This is called CSC theory. If such CSC is present in the developmental process of liver cancer, the establishment of hepatic CSC markers is useful for the early diagnosis of liver cancer. However, it is speculated that hepatic

CSC markers are useful for the early diagnosis of liver cancer. However, it is speculated that hepatic CSC may also be produced by clonal dedifferentiation of liver cancer. At this moment, there are many unsolved problems regarding to the presence and origin of hepatic CSC.

Neoplastic change of stem cell is considered to produce CSCs in many cancers; therefore, CSCs express one or more of their unique stem cell markers. Similarly, hepatic CSCs are considered to express hepatic stem/progenitor cell marker(s). However, neoplastic cells expressing hepatic stem/progenitor markers are not always CSCs. Tumor cells of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (ChC), a subtype of liver cancer, often express hepatic progenitor cell markers without CSC features. Although the presence or origin of hepatic CSC is not clarified, it is important to find out a useful marker of hepatic CSC because the identification and eradication of drug-resistant hepatic CSC is essential to achieve a complete cure of liver cancer.

We have originally established 13 liver cancer cell lines in our institute. They consist of (1) two clonally related, morphologically and biologically distinct human hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines established from a single nodule, (2) 3 HCC cell lines established from peritoneal effusion of patients in the terminal stage, (3) 2 ChC cell lines, and 6 HCC cell lines established from surgically-resected HCC tissues showing different differentiation levels. We step by step investigate the presence, origin, and characteristics of hepatic CSC by using the 13 cell lines.

研究活動

肝細胞癌における新規生物学的悪性度規定分子の検討

主研究者：野村頼子、秋葉 純、小笠原幸子、中島 収、矢野博久

【目的】肝細胞癌（HCC）の生物学的悪性度は治療や予後などと関連しており、その評価は重要である。以前、我々は、結節内結節像を示すHCCより樹立された高分化型HCC細胞株（HAK-1A）とその脱分化により生じた低分化型HCC細胞株（HAK-1B）のside population（SP）細胞を解析し、HAK-1BのSP細胞は非SP細胞に比べ生物学的悪性度が高いことを報告した（Nakayama M et al. J Gastroenterol Hepatol, 2014）。今回、HAK-1BとHAK-1A細胞のmicroarray解析において、非SP細胞に比べSP細胞において共通に遺伝子発現が上昇していた分子のうち3つ（ANXA1, JAKMIP3, ELF3）に着目して肝癌の生物学的悪性度との関連性を検討した。

【方法】2007年から2009年の間に当院で切除された腫瘍径5 cm以下の100症例のHCC部と非腫瘍部におけるANXA1, JAKMIP3及びELF3の発現を免疫組織学的に検討した。また、それぞれの発現とHCCの臨床病理学的因子との関連性の検討を行った。

【成績】ANXA1は44例（44%）（高分化1例、中分化32例、低分化11例；多結節癒合型14例、単純結節型15例、単純結節周囲増殖型15例）でHCCの細胞質に陽性、単純結節型の病変の辺縁や門脈腫瘍栓に陽性で、多結癒合型や単純結節周囲増殖型に多く見られた。JAKMIP3は41例（41%）（中分化30例、低分化11例；多結癒合型13例、単純結節型15例、単純結節周囲増殖型12例、浸潤型1例）でHCCの細胞質に陽性、細胞質に染まる症例は多結節癒合型に多く低分化HCCの68.8%に陽性であった。ELF3は51例（51%）（中分化38例、低分化13例；多結節癒合型17例、単純結節型17例、単純結節周囲増殖型16例、浸潤型1例）でHCCの細胞質に陽性、腫瘍内にびまん性に陽性を示した。多結節癒合型の68%、低分化HCCの86.7%において細胞質発現陽性であった。また、ANXA1, JAKMIP, ELF3の発現をスコア化し、それらの合計が6以上の症例は6未満の症例に比較して、有意に予後不良であった。

【結語】ANXA1, JAKMIP3, ELF3は多結節癒合型や低分化HCCに発現が見られる傾向にあり、それらを発現する症例は予後不良であることが示された。生検などの微小な検体でも予後を推定する有効なmarkerとなりえる可能性が示唆された。

Identification of new tissue biomarkers to predict biologic features of hepatocellular carcinoma

Yoriko Nomura, Jun Akiba, Sachiko Ogasawara, Osamu Nakashima, Hirohisa Yano

Aim: The treatment and prognosis of hepatocellular carcinomas (HCCs) are closely related to the biologic features of the tumor. Thus, identification of biomarkers that can reveal the biologic features of HCC is important. Previously, we isolated the side population (SP) cells from 2 HCC cell lines established from a single HCC nodule with histologic heterogeneity and confirmed that SP cells were more aggressive than

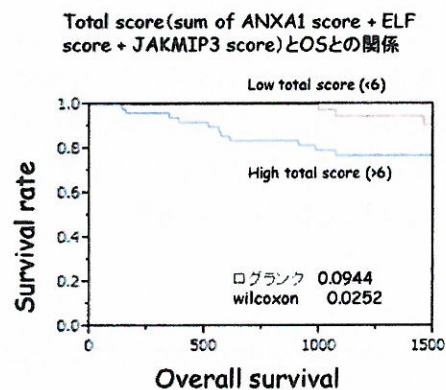
non-SP cells in HAK-1B cells (Nakayama M, et al. J Gastroenterol Hepatol, 2014). We further performed cDNA microarray analysis of SP cells isolated from the 2 cell lines and found 11 molecules with increased gene expression in common. In the present study, we immunohistochemically examined the expression of 3 of these 11 molecules, i.e., Annexin A1 (ANXA1), E74-like factor 3 (ELF3), and Janus kinase and microtubule interacting protein 3 (JAKMIP3) in HCC tissues, and the relationship between the expression and biological features was evaluated.

Materials and Methods: We used 100 cases of HCC (< 5 cm in diameter) obtained from patients who underwent curative hepatectomy at Kurume University Hospital from 2007 to 2009. Immunoreactivity of ANXA1, ELF3, and JAKMIP3 was evaluated by means of IHC score obtained by multiplying intensity of positive cells (0, 1, 2, or 3) by area of positive cells (0, 1, 2, or 3). The relationship between each or the sum of IHC scores of 3 molecules and clinicopathological parameters (e.g., histological differentiation, portal vein invasion, intrahepatic metastasis, and so on) was examined.

Results: The IHC scores of ANXA1, ELF3, and JAKMIP3 were significantly higher in poorly differentiated HCCs, in HCCs with high incidence of portal vein invasion, and in HCCs with intrahepatic metastasis. The sum of 3 IHC scores showed the same or even more significant results. When 100 cases were classified into 2 groups according to the summed IHC score of 3 molecules, the low IHC score (< 6) group showed significantly better overall survival than the high IHC score (≥ 6) group.

Conclusions: ANXA1, ELF3, and JAKMIP3 are strongly expressed in HCCs with more malignant biologic features and poor prognosis. Immunostaining of these 3 molecules in biopsy HCC tissues may be useful to predict the biologic features and prognosis of the patient.

ANXA1、JAKMIP3、ELF の発現と予後との関係



Selected Publications in 2010-2015

1. Kawaguchi T, Yamagishi S, Itou M, Okuda K, Sumie S, Kuromatsu R, Sakata M, Abe M, Taniguchi E, Koga H, Harada M, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor inhibits lysosomal degradation of Bcl-xL and apoptosis in HepG2 cells. *Am J Pathol.* 2010 Jan; 176(1): 168-76.
2. Fujimoto M, Nakashima O, Komuta M, Miyaaki T, Kojiro M, Yano H. Clinicopathological study of hepatocellular carcinoma with peliotic change. *Oncology Letters.* 2010 Jan; 1(1): 17-21.
3. Yamaguchi R, Tanaka M, Yokoyama T, Nonaka H, Kojima K, Terasaki H, et al. Clinicocytology of breast cancers with a ring-like appearance on ultrasonography and/or magnetic resonance imaging. *Pathol Int.* 2010 Jan; 60(1): 22-6.
4. Matsumoto S, Hara T, Mitsuyama K, Yamamoto M, Tsuruta O, Sata M, Scheller J, Rose-John S, Kado S, Takada T. Essential roles of IL-6 trans-signaling in colonic epithelial cells, induced by the IL-6/soluble-IL-6 receptor derived from lamina propria macrophages, on the development of colitis-associated premalignant cancer in a murine model. *J Immunol.* 2010 Feb 1; 184(3): 1543-51.
5. Toyama T, Lee HC, Koga H, Wands JR, Kim M. Noncanonical Wnt11 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration. *Mol Cancer Res.* 2010 Feb; 8(2): 254-65.
6. Yamasaki H, Mitsuyama K, Masuda J, Tomiyasu N, Takedatsu H, Akashi H, Matsumoto S, Takedatsu H, Kuwaki K, Tsuruta O, Sata M. Mechanisms underlying the effects of leukocyte apheresis with a fiber filter in a rat model of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar; 55(3): 596-606.
7. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2010 Mar; 30(3): 479-86.
8. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int.* 2010 Mar; 60(3): 167-74.
9. Futami K, Ogasawara S, Goto H, Yano H, Furuichi Y. RecQL1 DNA repair helicase: A potential tumor marker and therapeutic target against hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med.* 2010 Apr; 25(4): 537-45.
10. Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, Akiba J, Tsuneoka M, Yano H. Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010 Apr; 40(4): 330-6.
11. Nakamura A, Ueno T, Yagi Y, Okuda K, Ogata T, Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Sivakuma R, Sata M, Tsutsumi V, Yasuda K, Tomiyasu Y, Obayashi K, Tashiro K, Kuhara S. Human primary cultured hepatic stellate cells can be cryopreserved. *Med Mol Morphol.* 2010 Jun; 43(2): 107-15.
12. Ide T, Sata M, Sakisaka S, Nakamura M, Fujiyama S, Mizuta T, Tahara K, Fujisaki K, Komorizono Y, Watanabe H, Morita Y, Tsubouchi H. Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan. *Hepatol Res.* 2010 Jun; 40(6): 557-65.
13. Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, Akiba J, Hisamoto T, Yoshida Y, Abe M, Koga H, Toiramura T, Ueno T, Sata M. The ratio of serum placenta growth factor to soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 predicts the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2010 Jun; 23(6): 1647-54.
14. Arii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: Report of

- Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res.* 2010 Jul; 40(7): 667-85.
15. Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int.* 2010 Jul 8; 4(3): 594-600.
 16. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Nakayama A, Ishizaki S, Sonaka I, Maganuma M, Nakamura T, Itou M, Oriishi T, Abe M, Yanagimoto C, Koga H, Harada M, Sakamoto T, Oda S, Sata M. Redox state of albumin is not associated with colloid osmotic pressure. *Mol Med Rep.* 2010 Jul-Aug; 3(4): 685-7.
 17. Takata A, Kuromatsu R, Ando E, Iwamoto H, Fukushima N, Sumie S, Torimura T, Sata M. HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection. *Int J Mol Med.* 2010 Aug; 26(2): 249-56.
 18. Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Iwamoto H, Sumie S, Torimura T, Sata M. Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Aug; 32(4): 543-50.
 19. Yamaguchi R, Tanaka M, Kondo K, Yokoyama T, Kaneko Y, Yamaguchi M, et al. Characteristic morphology of invasive micropapillary carcinoma of the breast: an immunohistochemical analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Aug; 40(8): 781-7.
 20. Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M. Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010 Sep; 40(9): 911-22.
 21. Fukushima N, Kuroamtsu R, Akiba J, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Nakamura T, Kawahara A, Torimura T, Nakashima O, Okuda K, Yano H, Kage M, Kojiro M, Sata M. Characteristic expression pattern of oxidative stress in livers with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med.* 2010 Sep; 1(5): 809-16.
 22. Nakano M, Ando E, Kuromatsu R, Torimura T, Sumie S, Takata A, Fukushima N, Kurogi J, Niizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Sata M. Recent progress in the management of hepatocellular carcinoma detected during a surveillance program in Japan. *Hepatol Res.* 2010 Oct; 40(10): 989-96.
 23. Kaneko S, Sata M, Ide T, Yamashita T, Hige S, Tomita E, Mochida S, Yamashita Y, Inui Y, Kim SR, Komada N, Mikami T, Satoh S, Morita S, Takaguchi K, Hirashima N, Nishio Y, Watanabe D, Kioka K, Fujiwara K. Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010 Nov; 40(11): 1072-81.
 24. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Nakayama A, Ishizaki S, Sonaka I, Nakamura T, Itou M, Oriishi T, Abe M, Yanagimoto C, Koga H, Sata M. Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with chronic liver diseases. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2010; 5: e247-92.
 25. Iwata Y, Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Tajiri M, et al. Elevated levels of thioredoxin 1 in the lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med.* 2010; 49(22): 2393-400.
 26. Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta.* 2011 Jan 14; 412(1-2): 152-8.
 27. Kawaguchi T, Itou M, Taniguchi E, Sakata M, Abe M, Koga H, Oriishi T, Imamura Y, Kato T,

- Yamada K, Sata M. Serum level of free fatty acids is associated with nocturnal hypoglycemia in cirrhotic patients with HCV infection: a pilot study. *Hepatology*. 2011 Jan-Feb; 58(105): 103-8.
28. Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, Hashimoto O, Inoue K, Kurogi J, Niizeki T, Kuwahara R, Abe M, Koga H, Yano H, Kerbel RS, Ueno T, Sata M. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib: an efficacious and non-toxic treatment for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia*. 2011 Mar; 13(3): 187-97.
 29. Yamaguchi R, Tanaka M, Mizushima Y, Hirai Y, Yamaguchi M, Kaneko Y, Terasaki H, Yokoyama T, Nonaka Y, Yano H. Myxomatous fibroadenoma of the breast: correlation with clinicopathologic and radiologic features. *Hum Pathol*. 2011 Mar; 42(3): 419-23.
 30. Taniguchi E, Kawaguchi T, Itou M, Oriishi T, Ibi R, Torii M, Yoshida K, Adachi Y, Otsuka M, Uchida Y, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Subjective global assessment is not sufficient to screen patients with defective hepatic metabolism. *Nutrition*. 2011 Mar; 27(3): 282-6.
 31. Fujimoto K, Tonan T, Azuma S, Kage M, Nakashima O, Johkoh T, Hayabuchi N, Okuda K, Kawaguchi T, Sata M, Qayyum A. Evaluation of the mean and entropy of apparent diffusion coefficient values in chronic hepatitis C: correlation with pathologic fibrosis stage and inflammatory activity grade. *Radiology*. 2011 Mar; 258(3): 739-48.
 32. Tsedensodnom O, Koga H, Rosenberg SA, Nambotin SB, Carroll JJ, Wands JR, Kim M. Identification of T-cell factor-4 isoforms that contribute to the malignant phenotype of hepatocellular carcinoma cells. *Exp Cell Res*. 2011 Apr 15; 317(7): 920-31.
 33. Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M. Section III. General Aspects: Taste Alteration in Palliative Care. *Diet and Nutrition in Palliative Care*. 2011; 215-21.
 34. Kawaguchi T, Shiba N, Takano Y, Maeda T, Sata M. Hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions decreased fasting blood glucose and serum interleukin -6 levels in elderly people: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011 Apr; 36(2): 276-83.
 35. Yanagimoto C, Harada M, Kumemura H, Abe M, Koga H, Sakata M, Kawaguchi T, Terada K, Hanada S, Taniguchi E, Ninomiya H, Ueno T, Sugiyama T, Sata M. Copper incorporation into ceruloplasmin is regulated by Niemann-Pick C1 protein. *Hepatol Res*. 2011 May; 41(5): 484-91.
 36. Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. *Oncol Rep*. 2011 May; 25(5): 1211-6.
 37. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Sumie S, Sata M. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2011 May 27; 3(5): 99-107.
 38. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Suetsugu T, Hano R, Yoshihara M, Takishita M, Eguchi M, Ogiwara Y, Otsuyama J, Mutou M, Ibi R, Akiyama R, Ono M, Otsuka M, Nagamatsu A, Tanaka S, Miyakoda K, Emori K, Morita Y, Kumamoto M, Tsuruta O, Sata M. Supplementation before endoscopic therapy for esophageal varices reduces mental stress in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011 May-Jun; 58(107-108): 814-8.
 39. Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2011 Jun; 41(6): 564-71.
 40. Kawaguchi T, Shiba N, Maeda T, Matsugaki T, Takano Y, Itou M, Sakata M, Taniguchi E, Nagata K, Sata M. Hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions reduces steatosis, insulin resistance, and IL-6 levels in patients with NAFLD: a pilot study. *J Gastroenterol*. 2011 Jun; 46(6): 746-57.

41. Naito Y, Okabe Y, Nagayama M, Nishinakagawa T, Taira T, Kawahara A, Hattori S, Machida K, Ishida Y, Kaji R, Mikagi K, Kinoshita H, Yasumoto M, Akiba J, Kage M, Nakashima M, Ohshima K, Yano H. Accuracy of differential diagnosis for pancreatic cancer is improved in the combination of RCAS1 and CEA measurements and cytology in pancreatic juice. *Med Mol Morphol.* 2011 Jun; 44(2): 86-92.
42. Tonan T, Fujimoto K, Qayyum, A, Azuma S, Ishibashi M, Ueno T, Ono N, Akiyoshi J, Matsushita S, Hayabuchi N, Kawaguchi T, Sata M. Correlation of Kupffer cell function and hepatocyte function in chronic viral hepatitis evaluated with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and scintigraphy using technetium-99m-labelled galactosyl human serum albumin. *Exp Ther Med.* 2011 Jul; 2(4): 607-13.
43. Arita K, Mitsuyama K, Kawano H, Hasegawa S, Maeyama Y, Masuda J, Akagi Y, Watanabe Y, Okabe Y, Tsuruta O, Sata M. Quantitative analysis of colorectal mucosal lesions by autofluorescence endoscopy: Discrimination of carcinomas from other lesions. *Oncol Rep.* 2011 Jul; 26(1): 43-8.
44. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, Romero-Gomez M. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug; 34(3): 297-305.
45. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology.* 2011 Sep 2; 54(3): 1063-70.
46. Yamaguchi R, Tanaka M, Mizushima Y, Hirai Y, Yamaguchi M, Terasaki H, Yokoyama T, Tsuchiya S, Nakashima O, Yano H. "High-grade" central acellular carcinoma and matrix-producing carcinoma of the breast: correlation between ultrasonographic findings and pathological features. *Med Mol Morphol.* 2011 Sep; 44(3): 151-7.
47. Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Kuwaki K, Yamasaki H, Takedatsu H, Kobayashi T, Sata M. Isolation and characterization of a novel short peptide associated with Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2011 Oct; 166(1): 72-9.
48. Eslam M, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Abo-Elneen Khattab M, Romero-Gomez M. Use of HOMA-IR in hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2011 Oct; 18(10): 675-84.
49. Akiba J, Murakami Y, Noda M, Watari K, Ogasawara S, Yoshida T, Kawahara A, Sanada S, Yasumoto M, Yamaguchi R, Kage M, Kuwano M, Ono M, Yano H. N-myc downstream regulated gene1/Cap43 overexpression suppresses tumor growth by hepatic cancer cells through cell cycle arrest at the G0/G1 phase. *Cancer Lett.* 2011 Nov; 310(1): 25-34.
50. Ueno T, Nakamura A, Nakayama H, Otabe S, Yuan X, Fukutani T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Sata M, Yamada K. Adiponectin suppresses endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Exp Ther Med.* 2011 Nov; 2(6): 1035-40.
51. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Abe M, Koga H, Sata M. Quick and simple method for increasing the reduced albumin fraction in human serum albumin preparations by using stronger neo-minophagen C. *Hepato Res.* 2011 Nov; 41(11): 1120-5.
52. Kim do Y, Kim JW, Kuromatsu R, Ahn SH, Torimura T, Sherman M. Controversies in surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2011; 81(Suppl.1): 56-60.
53. Sumie S, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Takata A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Torimura T, Sata M. Total and high molecular weight adiponectin and hepatocellular carcinoma with HCV infection. *PLoS One.* 2011; 6: e26840(Page 1-8).
54. Kawaguchi T, Kaji R, Horiuchi H, Shirono T, Ishida Y, Okabe Y, Itou M, Mitsuyama K, Akiba J, Nakashima O, Yano H, Kage M, Harada M, Sakisaka S, Sata M. Development of intrahepatic cholangiocarcinoma after a 14-year follow-up of a patient with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Hepato Res.* 2011 Dec; 41(12): 1253-9.
55. Mitsuyama K, Harada K, Yamasaki H, Kuwaki K, Masuda J, Tsuruta O, Sata M. 5-aminosalicylic acid released from mesalazine tablet comparison of pharmacokinetic parameters between

- Japanese patients with ulcerative colitis and healthy adults. *Asian J Chem.* 2012; 24: 3357-61.
56. Yamaguchi R, Tsuchiya S, Koshikawa T, Yokoyama T, Mibuchi K, Nonaka Y, Ito S, Higuchi H, Nagao M, Watanabe J, Higaki K, Kage M, Yano H. Comparison of the accuracy of breast cytological diagnosis at seven institutions in southern Fukuoka Prefecture, Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Jan; 42(1): 21-8.
 57. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012 Feb; 17(1): 1-29.
 58. Kawaguchi T, Ide T, Itou M, Suetsugu M, Yoshioka S, Sakata M, Taniguchi E, Oriishi T, Sumie S, Tsuruta O, Sata M. Ischaemic colitis during interferon treatment for chronic hepatitis C: report of two cases and literature review. *J Viral Hepatitis.* 2012 Feb; 19(2): e220-4.
 59. Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano H, Sata M. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice. *Cancer Sci.* 2012 Mar; 103(3): 542-8.
 60. Koga H, Selvendiran K, Sivakumar R, Yoshida T, Torimura T, Ueno T, Sata M. PPAR γ potentiates anticancer effects of gemcitabine on human pancreatic cancer cells. *Int J Oncol.* 2012 Mar; 40(3): 679-85.
 61. Yamaguchi R, Tanaka M, Yokoyama T, Nonaka Y, Mizushima Y, Kawahara A, Yoshida T, Ito T, Yamaguchi M, Kage M, Yano H. Cytological features of myxomatous fibroadenoma of the breast. *Diagn Cytopathol.* 2012 Apr; 40(4): 316-20.
 62. Yasumoto M, Hamabashiri M, Akiba J, Ogasawara S, Naito Y, Taira T, Nakayama M, Daicho A, Yamasaki F, Shimamatsu K, Ishida Y, Kaji R, Okabe Y, Nakashima O, Ohshima K, Nakashima M, Sata M, Yano H. The utility of a novel antibody in the pathological diagnosis of pancreatic acinar cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 2012 Apr; 65(4): 327-32.
 63. Nakamura T, Tsutsumi V, Torimura T, Naitou M, Iwamoto H, Masuda Y, Hashimoto O, Koga H, Abe M, Ii M, Kawamoto A, Asahara T, Ueno T, Sata M. Human peripheral blood CD34-positive cells enhance therapeutic regeneration of chronically injured liver in nude rats. *J Cell Physiol.* 2012 Apr; 227(4): 1538-52.
 64. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Hisamochi A, Torimura T, Sata M; Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol.* 2012 May; 47(5): 569-76.
 65. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Sata M. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor improves insulin resistance and steatosis in a refractory nonalcoholic fatty liver disease patient: a case report. *Case Rep Gastroenterol.* 2012 May; 6(2): 538-44.
 66. Yamaguchi R, Tsuchiya S, Koshikawa T, Yokoyama T, Mibuchi K, Nonaka Y, Ito S, Higuchi H, Nagao M, Higaki K, Watanabe J, Kage M, Yano H. Evaluation of inadequate, indeterminate, false-negative and false-positive cases in cytological examination for breast cancer according to histological type. *Diagn Pathol.* 2012 May 18; 7:53.
 67. Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Iwamoto H, Sakata M, Hanada S, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Ueno T, Sata M. Hepatitis C virus core protein upregulates the expression of vascular endothelial growth factor via the nuclear factor- κ B/hypoxia-inducible factor-1 α axis under hypoxic conditions. *Hepatol Res.* 2012 Jun; 42(6):

591-600.

68. Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberg W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012 Jun; 55(6): 1876-88.
69. Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Kurogi J, Kuromatsu R, Iwamoto H, Aino H, Nakano M, Kawaguchi A, Kakuma T, Sata M. Serum vascular endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol*. 2012 Jun; 47(6): 686-95.
70. Hanada S, Harada M, Abe M, Akiba J, Sakata M, Kwan R, Taniguchi E, Kawaguchi T, Koga H, Nagata E, Ueno T, Sata M. Aging modulates susceptibility to mouse liver Mallory-denk body formation. *J Histochem Cytochem*. 2012 Jun; 60(6): 475-83.
71. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Motor vehicle accidents: How should cirrhotic patients be managed? *World J Gastroenterol*. 2012 Jun; 18(21): 2597-9.
72. Inoue K, Torimura T, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Abe M, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H, Sata M. Vandetanib, an inhibitor of VEGF receptor-2 and EGF receptor, suppresses tumor development and improves prognosis of liver cancer in mice. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul; 18(14): 3924-33.
73. Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Masuda H, Naitou M, Koga H, Abe M, Hashimoto O, Tsutsumi V, Ueno T, Sata M. Prevention of liver fibrosis and liver reconstitution of DMN-treated rat liver by transplanted EPCs. *Eur J Clin Invest*. 2012 Jul; 42(7): 717-28.
74. Naito Y, Kusano H, Nakashima O, Sadashima E, Hattori S, Taira T, Kawahara A, Okabe Y, Shimamatsu K, Taguchi J, Momosaki S, Irie K, Yamaguchi R, Yokomizo H, Nagamine M, Fukuda S, Sugiyama S, Nishida N, Higaki K, Yoshitomi M, Yasunaga M, Okuda K, Kinoshita H, Nakayama M, Yasumoto M, Akiba J, Kage M, Yano H. Intraductal neoplasm of the intrahepatic bile duct: clinicopathological study of 24 cases. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 28; 18(28): 3673-80.
75. Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Nakashima O, Okuda K, Hayabuchi N, Sata M. Quantification of Hepatic Iron Concentration in Chronic Viral Hepatitis: Usefulness of T2-weighted Single-Shot Spin-Echo Echo-Planar MR Imaging. *PLoS One*. 2012; 7: e33868(Page 1-7).
76. Koga H, Tsedensodnom O, Tomimaru Y, Walker EJ, Lee HC, Kim KM, Yano H, Wands JR, Kim M. Loss of the SxxSS motif in a human T-cell factor-4 isoform confers hypoxia resistance to liver cancer: An oncogenic switch in Wnt signaling. *PLoS One*. 2012; 7(6): e39981(page 1-14).
77. Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Akiba J, Naito Y, Mizushima Y, Yano H. Pure flat epithelial atypia is uncommon in subsequent breast excisions for atypical epithelial proliferation. *Cancer Sci*. 2012 Aug; 103(8): 1580-5.
78. Fujiwara M, Kwok S, Yano H, Pai RK. Arginase-1 is a more sensitive marker of hepatic differentiation than HepPar-1 and glypican-3 in fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Cytopathol*. 2012 Aug 25; 120(4): 230-7.
79. Yamaguchi R, Maeshiro K, Ellis IO, Rakha EA, Taguchi J, Shima I, Kamei H, Suzuki M, Imamura M, Nakayama G, Yano H. Infiltrative epitheliosis of the breast. *J Clin Pathol*. 2012 Aug; 65(8): 766-8.
80. Kawaguchi T, Torimura T, Takata A, Satomi S, Sata M. Valine, a branched-chain amino acid, reduced HCV viral load and led to eradication of HCV by interferon therapy in a decompensated cirrhotic patient. *Case Rep Gastroenterol*. 2012 Sep; 6(3): 660-7.
81. Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, Kumada H, Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M,

- Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K. A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2012 Oct; 30(5): 2015-25.
82. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, Koura K, Kanomata N, Kawaguchi A, Akiba J, Naito Y, Ohshima K, Yano H. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol*. 2012 Oct; 43(10): 1688-94.
 83. Taira T, Kawahara A, Yamaguchi T, Abe H, Ishida Y, Okabe Y, Naito Y, Yano H, Kage M. Morphometric image analysis of pancreatic disease by ThinPrep liquid-based cytology. *Diagn Cytopathol*. 2012 Nov; 40(11): 970-5.
 84. Yamaguchi R, Tanaka M, Kondo K, Yokoyama T, Maeda I, Tsuchiya S, Yamaguchi M, Takahashi R, Ogata Y, Abe H, Akiba J, Nakashima O, Kage M, Yano H. Immunohistochemical study of metaplastic carcinoma and central acellular carcinoma of the breast: central acellular carcinoma is related to metaplastic carcinoma. *Med Mol Morphol*. 2012 Dec; 45(1): 14-21.
 85. Kawaguchi T, Komori A, Seike M, Fujiyama S, Watanabe H, Tanaka M, Sakisaka S, Nakamuta M, Sasaki Y, Oketani M, Hattori T, Katsura K, Sata M. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol*. 2012 Dec; 47(12): 1342-51.
 86. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, Nagao Y, Adachi H, Sasaki S, Imaizumi T, Sata M. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *J Gastroenterol*. 2013 Jan; 48(1): 93-100.
 87. Koga H, Tamiya Y, Mitsuyama K, Ishibashi M, Matsumoto S, Imaoka A, Hara T, Nakano M, Ooeda K, Umezaki Y, Sata M. Probiotics promote rapid-turnover protein production by restoring gut flora in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2013; 7: 767-74.
 88. Sakamoto M, Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Masuda H, Koga H, Abe M, Hashimoto O, Ueno T, Sata M. Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan; 28(1): 168-78.
 89. Xu K, Lee F, Gao SJ, Chung JE, Yano H, Kurisawa M. Injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogels incorporating interferon-alpha2a for liver cancer therapy. *J Control Release*. 2013 Jan 14; 166(3): 203-10.
 90. Seki R, Yamagishi SI, Matsui T, Yoshida T, Torimura T, Ueno T, Sata M, Okamura T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits survival and proliferation of VEGF-exposed multiple myeloma cells through its anti-oxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Feb; 431(4): 693-7.
 91. Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, Uchida Y, Nagamatsu A, Itou M, Oriishi T, Ishii K, Imanaga M, Suetsugu T, Otsuyama J, Ibi R, Ono M, Tanaka S, Sata M. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2013 Feb; 43(2): 192-9.
 92. Sakata M, Kawahara A, Kawaguchi T, Akiba J, Taira T, Taniguchi E, Abe M, Koga H, Kage M, Sata M. Decreased expression of insulin and increased expression of pancreatic transcription factor PDX-1 in islets in patients with liver cirrhosis: a comparative investigation using human autopsy specimens. *J Gastroenterol*. 2013 Feb; 48(2): 277-85.
 93. Taniguchi E, Kawaguchi T, Sakata M, Itou M, Oriishi T, Sata M. Lipid profile is associated with the incidence of cognitive dysfunction in viral cirrhotic patients: A data-mining analysis. *Hepatol Res*. 2013 Apr; 43(4): 418-24.
 94. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A,

- Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013; 84(2): 108-14.
95. Takenaka M, Akiba J, Kawaguchi T, Niizeki T, Arinaga-Hino T, Sata M, Nakashima O, Yano H, Kage M. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change producing granulocyte-colony stimulating factor. *Pathol Int*. 2013 Apr; 63(4): 233-5.
 96. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Dipeptidyl peptidase-4 : A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Apr; 19(15): 2298-306.
 97. Kondo R, Yano H, Nakashima O, Tanikawa K, Nomura Y, Kage M. Accumulation of platelets in the liver may be an important contributory factor to thrombocytopenia and liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2013 Apr; 48(4): 526-34.
 98. Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Tanikawa K, Takenaka M, Nakayama M, Kondo R, Nomura Y, Koura K, Ueda K, Sanada S, Naito Y, Yamaguchi R, Yano H. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification. *Am J Surg Pathol*. 2013 Apr; 37(4): 496-505.
 99. Kobayashi T, Mitsuyama K, Yamasaki H, Masuda J, Takedatsu H, Kuwaki K, Yoshioka S, Nagayama K, Sata M. Microarray analyses of peripheral whole blood cells from ulcerative colitis patients: Effects of leukocytapheresis. *Int J Mol Med*. 2013 Apr; 31(4): 789-96.
 100. Ogata T, Okuda K, Sato T, Hirakawa Y, Yasunaga M, Horiuchi H, Nomura Y, Kage M, Ide T, Kuromatsu R, Kinoshita H, Tanaka H. Long-term outcome of splenectomy in advanced cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and thrombocytopenia. *Kurume Med J*. 2013 Apr; 60(2): 37-45.
 101. Okabe Y, Ishida Y, Ushijima T, Sugiyama G, Sata M. Technique of reintervention for stent dysfunction in patients with malignant hilar biliary stricture. *Dig Endosc*. 2013 May; 25(Suppl.2): 90-3.
 102. Ishida Y, Okabe Y, Kaji R, Yasumoto M, Sasaki Y, Ushijima T, Sugiyama G, Kitasato Y, Horiuchi H, Kinoshita H, Tsuruta O, Sata M. Evaluation of magnifying endoscopy using narrow band imaging using Ex Vivo bile duct (with Video). *Dig Endosc*. 2013 May; 25(3): 322-8.
 103. Tanoue R, Ohta K, Ogasawara S, Yano H, Kusukawa J, Nakamura K. Bone marrow stromal cells can cause subcutaneous fibroblasts to differentiate into osteocytes in a physically stable spatial microenvironment in rats. *Acta Histochem*. 2013 Jun; 115(5): 512-8.
 104. Kusano H, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Ueda K, Yano H. Antiproliferative effects of sorafenib and pegylated IFNalpha2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2013 Jun; 42(6): 1897-903.
 105. Yang Y, Zhang Y, Cao Z, Ji H, Yang X, Iwamoto H, Wahlberg E, Länne T, Sun B, Cao Y. Anti-VEGF- and anti-VEGF receptor-induced vascular alteration in mouse healthy tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul; 110(29): 12018-23.
 106. Tomimaru Y, Koga H, Shin TH, Xu CQ, Wands JR, Kim M. The SxxSS motif of T-cell factor-4 isoforms modulates Wnt/ β -catenin signal activation in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett*. 2013 Aug; 336(2): 359-69.
 107. Tomimaru Y, Koga H, Yano H, de la Monte S, Wands JR, Kim M. Upregulation of T-cell factor-4 isoform-responsive target genes in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2013 Aug; 33(7): 1100-12.
 108. Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment. *Dig Dis Sci*. 2013 Aug; 58(8): 2406-12.
 109. Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R,

- Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M, Itoh K, Sasada T. Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: A new biomarker for overall survival of patients with malignant diseases. *Dev Comp Immunol*. 2013 Sep; 41(1): 68-76.
110. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol*. 2013 Sep; 48(9): 1051-60.
111. Sakamoto Y, Oho K, Toyonaga A, Kumamoto M, Haruta T, Inoue H, Emori K, Tsuruta O, Sata M. Effect of helicobacter pylori infection on esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep; 28(9): 1444-9.
112. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract*. 2013 Oct; 28(5): 580-8.
113. Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Ueno T, Kerbel RS, Sata M. Metronomic chemotherapy: possible clinical application in advanced hepatocellular carcinoma. *Transl Oncol*. 2013 Oct; 6(5): 511-9.
114. Sakata R, Nakamura T, Torimura T, Ueno T, Sata M. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients : a double-blind placebo-controlled study. *Int J Mol Med*. 2013 Nov; 32(5): 989-94.
115. Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M. Independent factors associated with altered plasma active ghrelin levels in HCV-infected patients. *Liver Int*. 2013 Nov; 33(10): 1510-6.
116. Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M. Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *Oncol Rep*. 2013 Nov; 30(5): 2049-55.
117. Hisaka T, Horiuchi H, Uchida S, Ishikawa H, Kawahara R, Kawashima Y, Akashi M, Mikagi K, Ishida Y, Okabe Y, Nakayama M, Naito Y, Yano H, Taira T, Kawahara A, Kage M, Kinoshita H, Shirozu K. Potential usefulness of mucin immunohistochemical staining of preoperative pancreatic biopsy or juice cytology specimens in the determination of treatment strategies for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Oncol Rep*. 2013 Nov; 30(5): 2035-41.
118. Yamaguchi T, Matsuzaki K, Inokuchi R, Kawamura R, Yoshida K, Murata M, Fujisawa J, Fukushima N, Sata M, Kage M, Nakashima O, Tamori A, Kawada N, Tsuneyama K, Dooley S, Seki T, Okazaki K. Phosphorylated Smad2 and Smad3 signaling: shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2013 Dec; 43(12): 1327-42.
119. Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan. *Intern Med*. 2013; 52(24): 2701-6.
120. Kawano N, Hasuike S, Iwakiri H, Nakamura K, Ozono Y, Kusumoto H, Nagata K, Kikuchi I, Yoshida S, Kuriyama T, Yamashita K, Muranaka T, Kawaguchi T, Sata M, Okamura T, Ueda A, Shimoda K. Portal vein thrombosis during eltrombopag treatment for immune thrombocytopenic purpura in a patient with liver cirrhosis due to hepatitis C viral infection. *J Clin Exp Hematop*. 2013; 53(2): 151-5.
121. Ueda K, Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Todoroki K, Sanada S, Suekane S, Noguchi M, Matsuoka K, Yano H. Aldehyde dehydrogenase 1 identifies cells with cancer stem cell-like

- properties in a human renal cell carcinoma cell line. *PLoS One*. 2013; 8(10):e75463.
122. Sanada S, Futami K, Terada A, Yonemoto K, Ogasawara S, Akiba J, Yasumoto M, Sumi A, Ushijima K, Kamura T, Furuichi Y, Yano H. RECQL1 DNA repair helicase: a potential therapeutic target and a proliferative marker against ovarian cancer. *PLoS One*. 2013; 8(8): e72820.
 123. Kusano H, Akiba J, Ogasawara S, Sanada S, Yasumoto M, Nakayama M, Ueda K, Kurita T, Todoroki K, Umeno Y, Nakashima O, Yano H. Pegylated Interferon-alpha2a Inhibits Proliferation of Human Liver Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2013; 8(12): e83195.
 124. Sumie H, Sumie S, Nakahara K, Watanabe Y, Matsuo K, Mukasa M, Sakai T, Yoshida H, Tsuruta O, Sata M. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for diagnosis of depressed gastric lesions. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jan; 2(1): 129-33.
 125. Tsang JY, Hui SW, Ni YB, Chan SK, Yamaguchi R, Kwong A, Law BK, Tse GM. Lymphocytic infiltrate is associated with favorable biomarkers profile in HER2-overexpressing breast cancers and adverse biomarker profile in ER-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jan; 143(1): 1-9.
 126. Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, Horiguchi S, Shomori K, Kushima R, Ajioka Y, Nomura S, Ochiai A. Practical utility and objectivity: does evaluation of peritoneal elastic laminal invasion in colorectal cancer overcome these contrary problems? *Am J Surg Pathol*. 2014 Jan; 38(1): 144-5.
 127. Sumi A, Akiba J, Nagata S, Tonan T, Nomura Y, Ogata T, Uchida M, Nakashima O, Kage M, Yano H. Infantile hemangioma of the liver in an adult: a case report and review of the literature. *Mol Med Rep*. 2014 Jan; 9(1): 23-7.
 128. Tanaka M, Ando E, Simose S, Hori M, Kuraoka K, Ohno M, Yutani S, Harada K, Sata M. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2014 Feb; 44(2): 194-200.
 129. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol*. 2014 Feb; 49(2): 324-31.
 130. Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar; 21(3): 1002-09.
 131. Kaieda S, Kobayashi T, Moroki M, Honda S, Yuge K, Kawano H, Mitsuyama K, Sata M, Ida H, Hoshino T, Fukuda T. Successful treatment of rectal ulcers in a patient with systemic lupus erythematosus using corticosteroids and tacrolimus. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar; 24(2): 357-60.
 132. Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Nomura Y, Takenaka M, Naito Y, Akiba J, Yano H. Broad fibrovascular cores may not be an exclusively benign feature in papillary lesions of the breast: a cautionary note. *J Clin Pathol*. 2014 Mar; 67(3): 258-62.
 133. Naito Y, Yamaguchi R, Tanaka M, Saruwatari A, Torii Y, Tsukamoto T, Nishida N, Higaki K. Squamous cell carcinoma with apocrine features of the breast: A case report. *Oncol Lett*. 2014 Mar; 7(3): 647-50.
 134. Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T, Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M; Kyushu ACP Study Group. Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort. *J Gastroenterol*. 2014 Apr; 49(4): 683-91.
 135. Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, Chayama K, Sata M, Imawari M, Onishi S, Okita K. Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon alpha-2a in

- patients with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatol Res.* 2014 Apr; 44(4): 410-9.
136. Nakamura T, Sata M, Suzuki K, Moriwaki H, Fukui H, Fujiyama S, Imawari M. Open-labeled randomized controlled trial to compare diuretic therapy with recombinant human serum albumin and diuretic therapy for therapeutic treatment of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: An exploratory trial. *Hepatol Res.* 2014 May; 44(5): 502-14.
 137. Aino H, Sumie S, Niizeki T, Kuromatsu R, Tajiri N, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Shimose S, Sumie H, Torimura T, Sata M. Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Mol Clin Oncol.* 2014 May; 2(3): 393-8.
 138. Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol.* 2014 May; 2(3): 349-55.
 139. Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H, Yano H. Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 May; 29(5): 1092-101.
 140. Kawahara A, Akiba J, Abe H, Yamaguchi T, Taira T, Azuma K, Kage M. Eml4-alk-positive lung adenocarcinoma with signet-ring cells. *Diagn Cytopathol.* 2014 May; 42(5): 460-3.
 141. Nomura Y, Nakashima O, Kumabe T, Akiba J, Ogasawara S, Kage M, Kinoshita H, Yano H. Clinicopathologic analysis of the simple nodular type of well-differentiated hepatocellular carcinoma with extensive peliotic change. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(7): 1494-9.
 142. Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, Takei Y, Kohgo Y, Seki T, Tamano M, Katayama K, Mine T, Sata M, Moriwaki H, Suzuki K. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun; 12(6): 1012-8.e1.
 143. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014 Jun; 59(6): 2083-91.
 144. Ishida Y, Okabe Y, Tokuyasu H, Kaji R, Sugiyama G, Ushijima T, Sasaki Y, Yasumoto M, Kuraoka K, Tsuruta O, Sata M. A case of acute pancreatitis following endoscopic biopsy of the ampulla of Vater. *Kurume Med J.* 2014; 60: 67-70.
 145. Hashimoto O, Nakamura A, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Inoue K, Torimura T, Ueno T, Sata M. Methylated-(3'')-epigallocatechin gallate analog suppresses tumor growth in Huh7 hepatoma cells via inhibition of angiogenesis. *Nutr Cancer.* 2014 ; 66(4): 728-35.
 146. Arinaga-Hino T, Ide T, Sata M. Part 1. Autoimmune Hepatitis : Chapter 8. Management strategies for autoimmune hepatitis treatment nonresponders. *Autoimmune Liver Diseases.* 2014; 107-120. Ohira H eds. Tokyo. Springer Japan.
 147. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu W, McPhee F, Hughes EA, Kumada H. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther.* 2014; 19(5): 501-10.
 148. Nagayama K, Takedatsu H, Mitsuyama K, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, Kobayashi T, Yamauchi R, Kakuma T, Sata M. Univariate analysis to examine predictors of response to leukocytapheresis in ulcerative colitis patients. *Ther Apher Dial.* 2014 Jun; 18(3): 244-51.
 149. Sugiyama G, Okabe Y, Ishida Y, Saitou F, Kawahara R, Ishikawa H, Horiuchi H, Kinoshita H,

- Tsuruta O, Sata M. Evaluation of endoscopic biliary stenting for obstructive jaundice caused by hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14; 20(22): 6968-73.
150. Kawaguchi T, Nakano M, Satani M, Sumie S, Yamada S, Amano K, Kuromatsu R, Sata M. Usefulness of short-term eltrombopag treatment as a supportive treatment in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia: a report of two cases. *Oncol Lett*. 2014 Jun; 7(6): 2130-4.
 151. Honek J, Lim S, Fischer C, Iwamoto H, Seki T, Cao Y. Brown adipose tissue, thermogenesis, angiogenesis: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Jul; 19(1): 5-11.
 152. Ushijima T, Okabe Y, Ishida Y, Sugiyama G, Sasaki Y, Kuraoka K, Yasumoto M, Taira T, Naito Y, Nakayama M, Tsuruta O, Sata M. Evaluation of endoscopic cytological diagnosis of unresectable pancreatic cancer prior to and after the introduction of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jul; 2(4): 599-603.
 153. Okumura S, Koga H, Inouye K, Mizuki E. Toxicity of parasporin-4 and health effects of pro-parasporin-4 diet in mice. *Toxins*. 2014 Jul 16; 6(7): 2115-26.
 154. Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, Sata M. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis. *Hepatol Res*. 2014 Aug; 44(8): 837-45.
 155. Kessoku T, Ogawa Y, Yoneda M, Imajo K, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Chayama K, Tanaka S, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Itoh Y, Nakajima A, Okanoue T: Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Simple scoring system for predicting cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7; 20(29): 10108-14.
 156. Naito Y, Nishida N, Nakamura Y, Torii Y, Yoshikai H, Kawano H, Akiyama T, Sakai T, Taniwaki S, Tanaka M, Kuroda H, Higaki K. Adult pancreatic hemangioma: A case report. *Oncol Lett*. 2014 Aug; 8(2): 642-4.
 157. Sasaki Y, Okabe Y, Ishida Y, Taira T, Yasumoto M, Kuraoka K, Naito Y, Nakayama M, Tsuruta O, Sata M. Evaluation of endoscopic transpapillary brushing cytology for the diagnosis of bile duct cancer based on the histopathologic findings. *Dig Dis Sci*. 2014 Sep; 59(9): 2314-9.
 158. Hori M, Tanaka M, Ando E, Sakata M, Simose S, Ohno M, Yutani S, Kuraoka K, Kuromatsu R, Sumie S, Sata M. Long-term outcome of elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2014 Sep; 44(9): 975-82.
 159. Kawaguchi T, Itou M, Taniguchi E, Sata M. Exendin 4, a glucagon like peptide 1 receptor agonist, modulates hepatic fatty acid composition and $\Delta 5$ desaturase index in a murine model of non alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Med*. 2014 Sep; 34(3): 782-7.
 160. Ji H, Cao R, Yang Y, Zhang Y, Iwamoto H, Lim S, Nakamura M, Andersson P, Wang J, Sun Y, Dissing S, He X, Yang X, Cao Y. TNFR1 mediates TNF- α -induced tumour lymphangiogenesis and metastasis by modulating VEGF-C-VEGFR3 signalling. *Nat Commun*. 2014 Sep 17; 5: 4944.
 161. Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Hepatol Res*. 2014 Oct; 44(10): E100-9.
 162. Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, Yano H; Liver Cancer Study Group of Kyushu. Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody. *Hepatol Res*. 2014 Oct; 44(11): 1039-46.
 163. Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Kurogi J, Inoue H, Hori Y, Sumie S, Fukushima N, Sakata M, Koga H, Abe M, Ikezono Y, Hashimoto O, Ueno T, Oho K, Okamura T, Okuda S,

- Kawamoto A, Ii M, Asahara T, Sata M. CD34+ cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Oct; 29(10): 1830-8.
164. Honek J, Seki T, Iwamoto H, Fischer C, Li J, Lim S, Samani NJ, Zang J, Cao Y. Modulation of age-related insulin sensitivity by VEGF-dependent vascular plasticity in adipose tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Oct 14; 111(41): 14906-11.
165. Kawaguchi T, Tanaka T, Hashiguchi M, Miyoshi H, Akiba J, Kage M, Yano H, Ohshima K, Okamura T, Sata M. Decreased serum levels of immunoglobulin A, immunoglobulin M and immunoglobulin G in a patient with primary biliary cirrhosis: a case report. *Hepatol Res.* 2014 Oct; 44(10): E261-6.
166. Yamaguchi R. Breast Pathology: SS03-2 INVASIVE CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE, WITH CENTRAL ACELLULAR ZONE/FIBROTIC FOCUS. *Pathology.* 2014 Oct; 46 Suppl 2: S6.
167. Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 2014: ID 549709(page1-12).
168. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with non-alcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2014 Nov; 49(11): 1477-84.
169. Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M. Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2014 Nov; 49(11): 1485-94.
170. Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Miyajima I, Ide T, Kakuma T, Sata M. Time trends of clinical characteristics in hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B virus infection: A field survey between 2000 and 2012. *Mol Clin Oncol.* 2014 Nov; 2(6): 927-34.
171. Chung JE, Tan S, Gao SJ, Yongvongsoontorn N, Kim SH, Lee JH, Choi HS, Yano H, Zhuo L, Kurisawa M, Ying JY. Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 2014 Nov; 9(11): 907-12.
172. Akiba J, Kawahara A, Abe H, Azuma K, Yamaguchi T, Taira T, Fukumitsu C, Takase Y, Yasumoto M, Umeno Y, Todoroki K, Kurita T, Yamaguchi R, Kage M, Yano H. Evaluation of immunohistochemistry using two different antibodies and procedures for primary lung adenocarcinoma harboring anaplastic lymphoma kinase rearrangement. *Oncol Lett.* 2014 Nov; 8(5): 2155-9.
173. Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Hirai Y, Nonaka Y, Morita M, Yokoyama T, Kanomata N, Naito Y, Akiba J, Yano H. Management of breast papillary lesions diagnosed in ultrasound-guided vacuum-assisted and core needle biopsies. *Histopathology.* 2014 [Epub ahead of print]
174. Tse GM, Ni YB, Tsang JY, Shao MM, Huang YH, Luo MH, Lacambra MD, Yamaguchi R, Tan PH. Immunohistochemistry in the diagnosis of papillary lesions of the breast. *Histopathology.* 2014 Dec; 65(6): 839-53.
175. Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ide T, Takaguchi K, Chuganji Y, Toyoda H, Yoshizawa K, Ika M, Sato Y, Kato K, Kumada T, Sakamoto C, Aizawa Y, Sata M. A 48-week

- telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study. *Hepatol Res.* 2014 Dec; 44(14): E386-96.
176. Suga H, Okabe Y, Tsuruta O, Naito Y, Kinoshita H, Toyonaga A, Ono N, Oho K, Kojiro M, Sata M. Contrast-enhanced ultrasonographic studies on pancreatic carcinoma with special reference to staining and muscular arterial vessels. *Kurume Med J.* 2014; 60(3-4): 71-8.
 177. Emori K, Toyonaga A, Oho K, Kumamoto M, Haruta T, Inoue H, Morita Y, Mitsuyama K, Tsuruta O, Sata M. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus endoscopic injection sclerotherapy for isolated gastric varices : a comparative study. *Kurume Med J.* 2014; 60(3-4): 105-13.
 178. Nouse K, Kokudo N, Tanaka M, Kuromatsu R, Nishikawa H, Toyoda H, Oishi N, Kuwaki K, Kusanaga M, Sakaguchi T, Morise Z, Kitai S, Kudo M. Treatment of hepatocellular carcinoma with Child-Pugh C cirrhosis. *Oncology.* 2014; 87(Suppl.1): 99-103.
 179. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Characteristics and outcomes of HCV genotype-1-infected patients treated with peginterferon and ribavirin combination therapy with discordant HCV responses 4 and 12 weeks after starting therapy. *Intervirology.* 2014; 57(5): 289-96.
 180. Sumie S, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Kuromatsu R, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Yonezawa Y, Kakuma T, Torimura T, Sata M. Effect of pioglitazone on outcome following curative treatment for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Mol Clin Oncol.* 2015 Jan; 3(1): 115-20.
 181. Mukasa M, Takedatsu H, Matsuo K, Sumie H, Yoshida H, Hinosaka A, Watanabe Y, Tsuruta O, Torimura T. Clinical characteristics and management of gastric tube cancer with endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 21; 21(3): 919-25.
 182. Matsuo K, Takedatsu H, Mukasa M, Sumie H, Yoshida H, Watanabe Y, Akiba J, Nakahara K, Tsuruta O, Torimura T. Diagnosis of early gastric cancer using narrow band imaging and acetic acid. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 28; 21(4): 1268-74.
 183. Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T, Yano H. Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells: development of combined hepatocellular- cholangiocarcinoma in mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb; 30(2): 413-20.
 184. Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol.* 2015 Mar; 50(3): 333-41.
 185. Kawaguchi T, Nagao Y, Abe K, Imazeki F, Honda K, Yamasaki K, Miyanishi K, Taniguchi E, Kakuma T, Kato J, Seike M, Yokosuka O, Ohira H, Sata M. Effects of branched-chain amino acids and zinc-enriched nutrients on prognosticators in HCV-infected patients: A multicenter randomized controlled trial. *Mol Med Rep.* 2015 Mar; 11(3): 2159-66.
 186. Kanaya K, Masaaki I, Okazaki T, Nakamura T, Horii-Komatsu M, Alev C, Akimaru H, Kawamoto A, Akashi H, Tanaka H, Asahi M, Asahara T. Sonic Hedgehog signaling regulates vascular differentiation and function in human CD34 positive cells: Vasculogenic CD34+ cells with Sonic Hedgehog. *Stem Cell Res.* 2015 Mar; 14(2): 165-76.
 187. Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the IL28B minor genotype. *Hepatol Res.* 2015 Apr; 45(4): 387-96.
 188. Kawaguchi T, Hayakawa M, Koga H, Torimura T. Effects of fucoidan on proliferation, AMP-activated protein kinase, and downstream metabolism- and cell cycle-associated molecules in poorly differentiated human hepatoma HLF cells. *Int J Oncol.* 2015 May; 46(5): 2216-22.

189. Yamaguchi T, Kawahara A, Hattori S, Taira T, Abe H, Sanada S, Akiba J, Nishio S, Ushijima K, Kamura T, Kage M. Cytological nuclear atypia classification can predict prognosis in patients with endometrial cancer. *Cytopathology*. 2015 Jun; 26(3): 157-66.
190. Inoue H, Emori K, Toyonaga A, Oho K, Kumamoto M, Haruta T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Sata M. Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunt encephalopathy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Kurume Med J*. 2015; 61: 1-8.
191. Iwamoto H, Zhang Y, Seki T, Yang Y, Nakamura M, Wang J, Yang X, Torimura T, Cao Y. PlGF-induced VEGFR1-dependent vascular remodeling determines opposing antitumor effects and drug resistance to Dll4-Notch inhibitors. *Sci Adv*. 2015; 1: e1400244 (page 1-14).
192. Taguchi J, Shinozaki K, Baba S, Kurogi J, Nakane T, Kinoshita Y, Ishii K, Ueno T, Torimura T, Yano H. A resected case of neuroendocrine carcinoma of the stomach with unusual lymph node metastasis. *Med Mol Morphol*. 2015 in press
193. Ikezono Y, Koga H, Abe M, Akiba J, Kawahara A, Yoshida T, Nakamura T, Iwamoto H, Yano H, Kage M, Tsuruta O, Torimura T. Human rectal neuroendocrine tumors highly express Dclk1, a putative cancer stem cell marker. *Oncol Lett*. 2015 in press

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page.

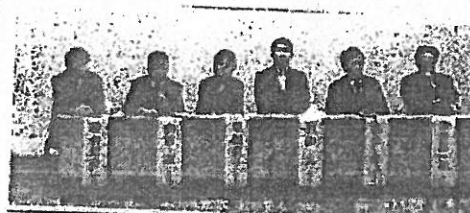


「癌を正しく知るのは国民の責務」

久留米大学先端癌治療センターが市民公開講座



久留米大学先端癌治療センターは1月20日、同大学筑水会館で市民公開講座「消化器がん」最近の話題を開催した。挨拶はセンター所長の...



上段は挨拶する山田亮とセンター所長(左)と津金昌一(右)と総合司会の佐田進夫教授。左は参加者の質問に答える山田亮。山田亮教授、総合司会は...

とを説いた。他の講演は次のとおり。▽胃がん・大腸がんの予防と早期診断(鶴田篤教授)久留米大学医学部附属病院メディカルセンター消化器科(山田亮)▽肝がんの現状(杉山元助教)同大学医学部内科学講座消化器内科(津金昌一)▽新しいうが治療・消化器がんに対するワクゲン療法(由谷茂科長)同大学医学部内科学講座消化器内科(津金昌一)▽肝がんを正しく理解しよう(黒松亮子准教授)同大学医学部内科学講座消化器内科(津金昌一)▽消化器がんの化学療法(藤井理彦准教授)同大学医学部附属病院がん集中治療センター。

久留米大先端癌(がん)治療研究センター市民公開講座 20日午後1時、久留米市旭町、久留米大筑水会館。「消化器がん—最近の話題」をテーマに、国立がん研究センターの津金昌一郎医師が特別講演し、同大医学部の医師5人も基調講演する。入場無料。(同大先端癌治療研究センター肝臓部門=0942・31・7746)

H25.1.17 積實新聞

市民公開講座 消化器がん—最近の話題 20日(日)午後1時、久留米市旭町の久留米大筑水会館イベントホール。国立がん研究センターがん予防・検診研究センターの津金昌一郎予防研究部長が「消化器がんの原因と予防」と題して特別講演。同大医学部の教授5人も講演する。入場無料。同大先端癌治療研究センター1・肝臓(がん)部門 0942(31)7746

H25.1.17 西日本新聞

H25.1.15 朝日新聞

久留米大学先端癌治療研究センター 市民公開講座 消化器がん—最近の話題— 平成25年1月20日(日) 13:00~16:30 入場無料 久留米大学 筑水会館 イベントホール (久留米市旭町67) 総合司会 佐田進夫 特別講演 津金昌一 基調講演 山田亮、黒松亮子、藤井理彦、津金昌一、山田亮

文部科学省補助事業
地域イノベーション戦略支援プログラム(グローバル型)
久留米大学市民公開講座

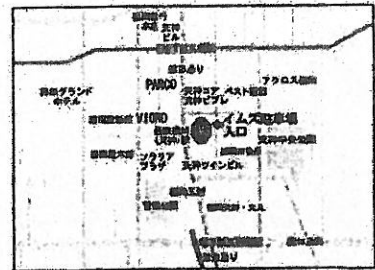
第2回

「がんを生きる」

日時:平成23年9月3日(土)13:00~16:00
(12:30開場)

入場無料(予約不要、直接会場にお越しください。)

会場:天神イムズホール
(福岡市中央区天神1丁目7-11、天神イムズ9F)



～がんワクチン外来からの報告～

がんペプチドワクチンとは
乳がんワクチンの現状
肺がんワクチンの現状
卵巣がんワクチンの現状

久留米大学先端癌治療研究センター
久留米大学医学部外科学講座
久留米大学医学部外科学講座
久留米大学医学部産婦人科学講座

山田 亮
唐 宇飛
寺崎 泰宏
河野 光一郎

「がんを生きる」(パネル討論)

総合司会:武藤 麻美(KBCニュースキャスター)、伊東 恭悟(久留米大学医学部 免疫・免疫治療学講座)
パネリスト:波多江 伸子(作家・医療倫理学研究者)、上田 あい子(NPO法人がんがリング・ジャパン代表)、上野 光一郎



主催)久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座

共催)久留米大学先端癌治療研究センター、久留米リサーチパーク

後援)福岡県、久留米市、福岡県バイオ産業拠点推進会議、朝日新聞社、読売新聞西部本社、毎日新聞社、西日本新聞社

お問い合わせ先

久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座(市民公開講座担当まで)
TEL(0942)31-7551,FAX(0942)31-7699

久留米大学先端癌治療研究センター

市民公開講座

消化器がん —最近の話題—

日時 平成25年 **1月20日(日)** 13:00~16:30

会場 **久留米大学 筑水会館 イベントホール** (久留米市旭町67)

総合司会: **佐田通夫** (久留米大学先端癌治療研究センター・肝癌部門 教授)

① **ご挨拶** 久留米大学先端癌治療研究センター 所長 **山田 亮**

② **講演**
◆特別講演: **消化器がんの原因と予防**

講師: 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・予防研究部 部長

津金昌一郎 先生

◆基調講演

1) **胃がん・大腸がんの予防と早期診断**

講師: 久留米大学医学部附属病院消化器病センター

鶴田 修 先生

2) **膵がん治療の現状**

講師: 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

杉山 元 先生

3) **肝臓がんを正しく理解しよう**

講師: 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

黒松亮子 先生

4) **新しいがん治療: 消化器がんに対するワクチン療法**

講師: 久留米大学医学部医学科免疫・免疫治療学講座

由谷 茂 先生

5) **消化器がんの化学療法**

講師: 久留米大学医学部附属病院がん集学治療センター

藤井輝彦 先生

③ **公開討論**

パネリストならびに会場参加者との討論会

交通アクセス 西鉄久留米・JR久留米より西鉄バス(8番 高専行)
「医学部前」下車

お問い合わせ先 久留米大学先端癌治療研究センター・肝癌部門
TEL 0942-31-7746 FAX 0942-31-7747
ホームページ <http://www.kurume-u.ac.jp>

入場無料

事前申込み不要
直接会場にお越し下さい

 **久留米大学**
KURUME UNIVERSITY

主催 久留米大学先端癌治療研究センター

後援 福岡県・久留米市・福岡県バイオ産業拠点推進会議・久留米学術研究都市づくり推進協議会・朝日新聞社・西日本新聞社・毎日新聞社・読売新聞西部本社 (順不同)

久留米大学がんワクチンセンター開設記念
久留米大学先端癌治療研究センター 市民公開講座

「がんを生きる」

日時 平成25年7月13日(土)
13:00~15:30 (12:30開場)

場所 福岡天神 イムズホール
(福岡市中央区天神1-7-11イムズ9F)

入場無料 (予約不要・直接会場にお越しください)



基調講演

がんワクチン開発の現状 山田 亮 (久留米大学先端癌治療研究センター・教授)

パネル討論

がんワクチンはどこまで効くのか?

I. がんワクチン臨床試験の成績

- 脳腫瘍 ————— 寺崎 瑞彦 (久留米大学病院脳神経外科・准教授)
- 消化器がん ——— 由谷 茂 (久留米大学がんワクチンセンター・准教授)
- 泌尿器科がん — 野口 正典 (久留米大学先端癌治療研究センター・教授)

II. パネル討論

○プログラム終了後に個別医療相談会を実施します

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

【主催】久留米大学先端癌治療研究センター

【共催】久留米大学がんワクチンセンター、久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座

【後援】福岡県、久留米市、福岡県バイオ産業拠点推進会議、久留米学術研究都市づくり推進協議会、朝日新聞社、西日本新聞社、毎日新聞社、読売新聞西部本社、NPO法人ウィッグリング・ジャパン

事務局
お問い合わせ先

久留米大学先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門
教授/山田 亮 (担当/安村)
〒830-0011福岡県久留米市旭町67 TEL0942-31-7744

