

大腸癌における RAR-related orphan receptor
 $\alpha 1$ (RORA1) 遺伝子プロモーターのメチル化解析

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

加納 久雄

2016年

指導教員 高山 忠利

大腸癌における RAR-related orphan receptor
 $\alpha 1$ (RORA1) 遺伝子プロモーターのメチル化解析

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

加納 久雄

2016年

指導教員 高山 忠利

目次

ア) 概要	1
イ) 緒言	2
ウ) 対象と方法	4
エ) 結果	8
オ) 考察	12
カ) まとめ	17

【概要】

癌抑制遺伝子である RAR-related orphan receptor α (RORA) は、大腸癌において発現が抑制され、RORA1 蛋白質の発現低下は予後不良と相関するという報告があるが、その発現低下に遺伝子プロモーター領域のメチル化が関与するかどうかは不明である。本研究では、大腸癌細胞株、および 43 例の大腸癌切除標本の癌部と同一患者由来の大腸正常粘膜（非癌部）を用いて、RORA 遺伝子産物のアイソフォームのうち RORA isoform 1 (RORA1) と RORA isoform 4 (RORA4) の 2 種類の遺伝子プロモーター領域のメチル化を Sequenom MasARRAY system により定量的に解析した。また、RORA の遺伝子発現は定量的 PCR を用いて測定し、メチル化の有無との関連を評価した。その結果、3 種類の大腸癌細胞株(Caco2, HT29, HCT116)、および大腸癌症例の約 44 %において非癌部と比較して癌部において RORA1 プロモーターのメチル化割合が有意に高かった。一方では、RORA4 プロモーターのメチル化異常は検出されなかった。RORA1 mRNA の発現量を検討したところ、大腸癌細胞株および大腸癌症例のほとんどの癌部において低下しており、非癌部と比べて癌部に有意にメチル化割合が高い症例においては、メチル化割合と発現が有意に逆相関した。さらに、これらの症例の癌部における RORA1 プロモーターのメチル化割合は、病期Ⅲの症例と比べて、病期Ⅱの症例に有意に高いことが明らかとなった。興味深いことに、大腸癌症例における RORA1 プロモーターの高メチル化は、病期ⅢおよびⅣの症例と比べて、病期Ⅰおよび病期Ⅱの症例に有意に多いことが明らかとなった。これらの結果より、RORA1 プロモーターが高メチル化を示す大腸癌は、比較的に進行の低い段階に多いと考えられ、その mRNA の発現低下とは別の臨床的意義をもつ可能性が示唆された。

【緒言】

大腸癌におけるメチル化異常

大腸癌の発症と進展に関わる診断的または予後予測のためのバイオマーカーを同定することは、大腸癌の治療成績の向上において重要である。大腸癌は、数十年の経過で進展する多段階発癌であり、その発癌過程においては多数の癌関連遺伝子の遺伝子変化およびエピジェネティック変化の蓄積が起きていることが知られている(1, 2)。最もよく知られているエピジェネティック変化の一つは、遺伝子の発現を制御するプロモーター領域や転写開始部位に位置する CpG アイランドの異常な高メチル化であり、これらは遺伝子の転写活性に抑制的に作用する。大腸癌においては MLH1(3), CDKN2A/p16(4), p14^{ARF}(5), MGMT(6)および HLTF(7)などのさまざまな癌抑制遺伝子が異常なメチル化を受けていることが報告されている(8)。

大腸癌関連遺伝子における新規メチル化異常の同定

共同研究者らは以前に、Restriction landmark genomic scanning (RLGS) 法を用いてマウスの皮膚腫瘍由来のゲノムにおける腫瘍特異的メチル化領域を検索した。その結果、同定されたメチル化領域のうちの 14 カ所は、マウスとヒトとの種間において高く保存されていることを見いだした(9-12)。本研究では、この腫瘍特異的メチル化領域の中に存在する遺伝子のうち、これまでに大腸癌において、蛋白質の発現低下と予後不良との相関関係があったとの報告がある retinoic acid receptor-related orphan receptor α (RORA) 遺伝子に着目した(13)。

RAR-related orphan receptor (ROR) は、レチノイン酸受容体との高い相同性をもつことからクローニングにされたステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属し、ROR α (RORA), ROR β および ROR γ は種の進化を通じて保存された重要な転写因子と考えられている。我々の着目した RORA においては、4つのアイソフォーム (RORA1, 2, 3 およ

び4) が知られており、それぞれの N 末端領域が異なる構造を持つことによって、相異なる転写活性化能を示すとされている。(図1) このうち RORA1 および RORA4 がヒトでは広く多くの組織に発現することが知られており、RORA2 および RORA3 については、精巣などに限局した組織内発現を示すことが報告されている(14-17)。また、これまでに RORA のリガンドとしていくつかの候補分子が示されているが、cholesterol sulfate が本質的なリガンドと考えられている(18, 19)。

以前の報告では、大腸癌症例における RORA mRNA および蛋白質のいずれの発現も、同一患者の隣接する正常粘膜(非癌部)と比較すると癌部において低下していることが示されている(13)。大腸癌における RORA の機能的役割として、古典的 Wnt/ β -catenin シグナルに対して抑制的に働くことによって大腸癌の細胞増殖を阻害している可能性が考えられており、さらにこの効果はプロテインキナーゼ Ca によるリン酸化に依存すると報告されている(20)。また、RORA が癌抑制遺伝子 p53 の安定性と転写活性化能を亢進することによって細胞のアポトーシス誘導を増強するという報告や、RORA は NF- κ B を阻害する機能を持つ I κ B の転写を亢進するとの報告がある(21, 22)。RORA 自体の転写制御については、hypoxia-inducible factor 1 (HIF1)により転写調節されることが報告されており、いくつかのヒト疾病に関与することが示されている(23, 24)。これまでの多くの報告では、RORA は癌抑制遺伝子としての機能的役割を担う可能性を示唆しているが、診断や治療選択を行うためのバイオマーカーとして臨床応用が可能かどうかについては、不明な点が多い。

本研究では、まず大腸癌切除標本の癌部および同一患者の非癌部における RORA 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の状態をそれぞれ定量して比較した。さらに、そのメチル化と遺伝子発現、および大腸癌の病期との関連の有無を検証し、RORA 遺伝子が大腸癌の新規のバイオマーカーとして臨床的意義をもつかどうかの検討を行った。

【対象と方法】

1. 切除標本および細胞株

日本大学医学部において手術された 43 例の大腸癌症例の切除標本から大腸癌（癌部）および隣接する正常大腸粘膜（非癌部）の検体を得た。本研究は、当該施設内の倫理委員会の承認を得たのち、すべての患者に同意を得て行った。すべての腫瘍は病理学的に大腸癌と診断され、TNM 分類に準じて病期診断を行った: Stage I 2 例、Stage II 17 例、Stage III 16 例、Stage IV 8 例。解析に用いた 43 症例の年齢、病期、mRNA 発現量、メチル化割合を補足資料に示す。

細胞株は、大腸癌細胞株 4 種類: Caco2, colo205, HT29, HCT116 および乳癌細胞株 1 種類: MCF7 を用いた。細胞株は RIKEN BioResource Center (Tsukuba, Japan) より入手した。細胞培養液は、大腸癌細胞株では RPMI1640 (Gibco) にウシ胎児血清(FBS)を 10% 添加したものを用い、乳癌細胞株では DMEM に FBS を 5% 添加して使用した。細胞培養は 37°C、5%CO₂ の条件下で培養した。

2. バイサルファイト処理およびメチル化解析

ゲノム DNA の抽出は QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA) を用いて推奨される使用方法に準拠して行った。抽出したゲノム DNA は NanoDrop を用いて濃度測定を行い、A₂₆₀/A₂₈₀ 比が、1.8-1.9 であることを確認した。

すべてのプライマーは Methprimer (<http://www.urogene.org/methprimer/index1.html>) または Methyl Primer Express Software v1.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA) を用いて設計し、Operon Biotechnology (Tokyo, Japan) 社のものを使用した。バイサルファイト処理は、EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, Orange, CA) を用いて行った。これを HotStar Taq Polymerase (Qiagen) を用いて増幅した。反応条件は、変性反応は 94°C 15 分間ののちに、94°C で 20 秒間、アニーリング反応 56°C で 30 秒間、伸長

反応は 72°C で 1 分間として 45 サイクル繰り返した。最終伸長反応は、72°C で 3 分間行った。PCR 産物は Shrimp Alkaline Phosphatase (Sequenom) 処理で脱リン酸化したのちに Masscleave kit (Sequenom) を用いて *in vitro* 転写反応により RNA を作成、さらに RNaseA 処理による切断を行った。メチル化された CpG 配列由来のシトシンはデオキシリボ核酸であるため切断されない、したがって CpG のメチル化の状態により断片に差が生じることから、この質量差を飛行時間型質量解析装置により定量解析した。RNase A による切断後のサンプルは、clean resin (Sequenom) を用いて脱塩したのち MassARRAY nanodispenser (Sumsung) で 384-pad SpectroCHIP (Sequenom) ヘスポットして Mass ARRAY Compact System (Sequenom, San Diego, CA) を用いて計測した。結果は、EpiTyper software v1.0 (Sequenom) によって、切断された PCR 断片を、CpG 配列を含む一つの集まり (CpG site) として解析した(9,25)。これまでに RORA 遺伝子には 4 種類の isoform が知られているが、このうち RORA1 と RORA4 は、広く多くの組織内に転写産物が同定されているが、RORA2 と RORA3 については精巢など限局した発現とされている(14-17)。そのため、本研究では RORA1 および RORA4 の 2 種類のアイソフォームにおけるプロモーター領域のメチル化の状態について検討を行った。PCR による増幅に用いた reverse primer は、*in vitro* transcription 反応のための T7 promoter 配列を含むタグを付加した (5'-cagtaatacgaactcactatagggagaaggct-3')。また、forward primer には融解温度(T_m)を調整する目的に 10 塩基 (5'-aggaagagag-3') のタグを付加した： Rora-1F: aggaagagagTTGTAGAAAAATTAAAGTTAGGGGG, Rora-1R: cagtaatacgaactcactatagggagaaggctCAAACAAAACACTATTCCAACACCAACA, T_m 56°C; Rora-4F: aggaagagagTGTTGGTGTGGAATAGTTTTGT and Rora-4R: cagtaatacgaactcactatagggagaaggctTTTTTTAATACCATAAAATTACTCTAA, T_m 56°C (Operon)。

バイサルファイトシーケンシングによる塩基配列は、バイサルファイト処理をしたゲノム DNA を BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit を用いて修飾したのち Applied

Biosystems 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems)により決定した。

3. 定量的 RT-PCR (reverse transcribed-polymerase chain reaction)

mRNA 発現は定量的 RT-PCR 法を用いて測定した。全 RNA を TRIzol Reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA)を用いて抽出したのち、RNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて精製した。RNA 濃度と品質は、RNA 6000 Nano Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)を用いて Agilent 2100 Bioanalyzer により解析した。各サンプルは NanoDrop を用いて濃度測定を行い、 A_{260}/A_{280} 比が、2.0 以上であることを確認した。一本鎖 cDNA は、PrimeScript RT reagent Kit (Takara Bio, Tokyo, Japan)を用いて全 RNA から逆転写により生成した。cDNA は SYBR Premix Ex Taq (Takara)を用いて標識したのち Thermal Cycler Dice Real-Time System (Takara Bio)により増幅して検出を行った。*RORA1* の検出に用いたプライマー配列およびアニーリング温度は以下を用いた： HA057856-F: 5'-CAGAGCTATTCCAGCACCAGCA-3' and HA057856-R: 5'-GGATTCCTGATGATTTGTCTCCAC-3' (Takara Bio), T_m 63°C。DNA 量の標準化のための内部コントロールとして用いた glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)のプライマー配列およびアニーリング温度は以下を用いた： GAPDH-F: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAA-3' and GAPDH-R: 5'-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3', 60°C。すべてのサンプルの計測値は 3 回行った平均を用いた。

4. 統計学的分析

Sequenom MassARRAY 法により得られた各症例の大腸癌および非癌部のメチル化割合の平均値の差、各病期におけるメチル化割合の平均値の差が統計的に有意かどうか t 検定を行い、 p 値 < 0.05 を統計的に有意差ありと判定した。

症例の年齢とメチル化割合との関連性、および mRNA 発現とメチル化割合との相関は Pearson の相関係数を算出し、 t 検定を行い、 p 値 < 0.05 を統計的に有意差ありと判定した。

大腸癌の病期 (I および II 期、または III および IV 期) と、大腸癌における RORA1 プロモーターの高メチル化(+)群 (メチル化割合 38%以上)、または高メチル化 (-) 群との連関性は、Pearson χ^2 検定を行い、 p 値 <0.05 を統計的に有意差ありと判定した。

【結果】

1. 大腸癌の RORA1 プロモーターはメチル化を受ける

大腸癌における RORA 遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無を検討する目的に、我々は 43 例の新鮮凍結された大腸癌切除標本の癌部、および同一患者の正常大腸粘膜（以下、非癌部と記す）、4 種類の大腸がん細胞株、1 種類の乳癌細胞株を用いて Sequenom MassARRAY 法による解析を行った。その結果、RORA1 プロモーター上の CpG アイランドは、切除標本から得られた非癌部と比較すると、癌部において高頻度にメチル化されていることが観察された。さらに、大腸癌細胞株においてもメチル化が観察された。（図 2）すべてのサンプルについて、癌部と非癌部における RORA1 および RORA4 のメチル化の状態をそれぞれ比較したところ、RORA1 プロモーターでは、癌部で高頻度にメチル化されているのに対して、RORA4 プロモーターのメチル化異常は明らかではなかった。（図 3 および図 4）

これらの結果より、RORA1 プロモーターのメチル化は、非癌部と比較して大腸癌に高頻度に起こるエピジェネティック変化である可能性が示唆されるため、RORA1 のメチル化および遺伝子発現についてさらなる解析を行った。

2. 大腸癌と非癌部との RORA1 プロモーターのメチル化割合の比較

大腸癌および非癌部の両方の検体を Sequenom MassARRAY 法で測定した結果から、RORA1 プロモーターのメチル化割合にもとづいて、高メチル化のしきい値を決定するため、非癌部におけるメチル化割合の平均値+2SD を算出した。その結果 38%であったことから、メチル化割合 38%以上を高メチル化(+)群、38%未満を高メチル化(-)群と定義した。（図 5）4 種類の大腸癌細胞株のうち 3 種類（Caco2, HT29, および HCT116）において、乳癌細胞株である MCF7 と比較すると顕著な RORA1 プロモーターのメチル化が検出された。さらに、各症例における癌部と非癌部とのメチル化割合の差が統計的に有意かどうか ($p < 0.05$)

にもとづいて、非癌部に有意に高い群（非癌部＞癌部）、有意差が認められない群（非癌部＝癌部）、または癌部に有意に高い群（非癌部＜癌部）の3群に分類し、それぞれの全体の症例数に占める割合を算出したところ、非癌部＞癌部は4.9%（2例）、非癌部＝癌部は51.2%（21例）、非癌部＜癌部は43.9%（18例）であった。（図6） また、非癌部と癌部とのメチル化割合の平均値の差が統計的に有意かどうかを確かめるために、有意水準5%で両側検定のt検定を行ったところ、 $t(83) = 4.138, p < 0.001$ であり、有意差が示された。これらの結果より、非癌部と比較して癌部においてメチル化割合が高いことが明らかとなった。（図7）

また、バイサルファイトシーケンシング法を用いてメチル化の有無を検出したところ、メチル化シトシンが確認された。（図8）症例11では、非癌部においてメチル化シトシンが観察されており、これはMassARRAY EpiTYPERにおいても約56%のメチル化割合を示しており、両者の異なるメチル化の検出法の結果には、矛盾はみられなかった。

加齢変化や炎症性変化による大腸粘膜のメチル化の増加はよく知られており（26, 27）、本研究に使用した検体に炎症性腸疾患の合併例は含まれていないが、加齢による本研究結果への影響が懸念された。そこで、非癌部、または大腸癌のRORA1プロモーターのメチル化割合、大腸癌/非癌部のメチル化割合の比、それぞれについて各症例の年齢との相関関係の有無を検討したところ、年齢と大腸癌におけるメチル化割合とが、有意に相関した（ $p = 0.033$ ）。年齢と非癌部におけるメチル化割合、または癌部と非癌部のメチル化割合の比（癌部/非癌部）とは相関しなかった。（図9）本研究に用いた症例において、大腸癌におけるRORA1プロモーターのメチル化が、加齢とともに増加する傾向を示したことは興味深い。しかしながら、年齢と非癌部のメチル化割合との相関は認めなかったことから、非癌部と比較して大腸癌においてRORA1プロモーターのメチル化が有意に多いという結果に、症例の年齢が与える影響は小さいと考えられた。

3. 大腸癌の一部ではRORA1の発現低下とメチル化とは逆相関する

RORA1プロモーターのメチル化が、RORA1 mRNAの発現に及ぼす影響を検討する目的

に、各種細胞株、および切除標本の癌部および非癌部より RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法を用いて RORA1 mRNA の発現レベルを解析したのち、メチル化割合との関連を検討した。その結果、RORA1 の発現は、MCF7 乳癌細胞株と比較すると、大腸癌細胞株(Caco2, colo205, HT29, HCT116)において低下していることが判明した。(図 1 0 A) さらに、colo205 細胞株においては MassARRAY EpiTYPER では高メチル化(+)群に含まれなかったにも関わらず、RORA1 mRNA の発現は低下していることが判明した。また、大腸癌症例の約 44%において癌部に有意にメチル化割合が高かったが、RORA1 mRNA の発現は、測定された概ね全ての症例において癌部で発現低下する傾向があった。(図 1 0 B) 次に、癌部と非癌部とのメチル化割合の有意差にもとづいて分類した、非癌部>癌部、非癌部=癌部、非癌部<癌部のそれぞれの群において、RORA1 プロモーターのメチル化割合の比と、RNA を抽出し得た各症例の RORA1 mRNA の発現量との相関関係の有無を検討した。その結果、非癌部と比較して癌部において有意にメチル化割合が高かった群(非癌部<癌部)において、RORA1 プロモーターのメチル化割合の比と癌部における RORA1 mRNA の発現、または癌部と非癌部の発現量の比(癌部/非癌部)のいずれも有意に逆相関した。(p= 0.044, p= 0.041、図 1 1) したがって、癌部で有意に高メチル化を示す症例においては、RORA1 の発現低下はメチル化に依存している可能性が示唆された。また、メチル化異常が検出されなかった RORA4 について発現を調べたところ、癌部に高発現の傾向がみられ、RORA1 と異なる発現制御を受けている可能性が示唆された。(図 1 2)

4. RORA1 プロモーターは進行度の低い大腸癌でメチル化が高い

RORA1プロモーターが癌部で有意にメチル化を受けている症例において、RORA1の発現低下はメチル化割合の増加に依存する可能性が示唆されたことから、これらの症例における大腸癌の進展が、RORA1プロモーターのメチル化に影響を受けるかどうかを調べる目的で、癌部でメチル化割合の差が優位であった群(非癌部<癌部)におけるRORA1のメチル化割合と病期との関連を検討した。その結果、癌部におけるメチル化割合が高いものは、病期Ⅲと比べて

病期Ⅱにおいて有意であることが判明した。(図13) さらに、大腸癌43症例をTNM分類に準じた病期診断により病期Ⅰおよび病期Ⅱ(19例)、病期Ⅲおよび病期Ⅳ(24例)の2群に分類し、RORA1プロモーターの高メチル化(+)群(メチル化割合38%以上)または高メチル化(-)群との関連性を検定したところ、有意であった($p=0.014$, 表1)。これらの結果から、RORA1プロモーターの高メチル化は、大腸癌の病期Ⅲおよび病期Ⅳと比べて、病期Ⅰおよび病期Ⅱに多いことが示された。これらの結果より、RORA1プロモーターのメチル化割合の高い大腸癌は、比較的に進行が低い段階のものが多いという可能性が示唆された。

【考察】

我々は、マウスモデルから得られた腫瘍特異的メチル化領域の中で、ヒトでも保存されている RORA 遺伝子プロモーターの CpG 領域のメチル化を MassARRAY EpiTYPER 解析を用いて定量した。これまでの報告によると、RORA は乳癌、前立腺癌において発現低下する癌抑制遺伝子として機能的役割をもつことが示唆されており(28, 29)、その遺伝子座は FRA15A と呼ばれる染色体 15q22.2 の脆弱部位の中央に位置する(30)。染色体の共通脆弱部位は、姉妹染色体を含むゲノムの相同組み換え領域、転座、欠失、染色体内の遺伝子増幅、腫瘍関連ウイルス遺伝子の挿入などが好発する高度な染色体不安定性を示す部位として知られている。それゆえ、いくつかの進行癌でしばしば発現低下がみられる RORA は、これらの染色体異常により機能喪失する癌抑制遺伝子のひとつであることが推察される。癌抑制遺伝子の不活化の機序として、ヘテロ接合性の消失 (LOH) に加えて残りの正常アレルの遺伝子プロモーターのメチル化、あるいは遺伝子変異というクヌドソンの two-hit モデルに基づいた機序が広く知られているが(31)、RORA1 の不活性化についての詳細は不明である。そのため、本研究において、大腸癌における RORA1 プロモーターのメチル化が、RORA 1 の発現低下と関連するかどうかを検討したところ、RORA1 プロモーターのメチル化が癌部で有意に高い大腸癌症例においては、メチル化割合と mRNA 発現は逆相関しており、一部の大腸癌では RORA1 の発現はメチル化によって制御されている可能性が示唆された。

本研究では、RORA1 の発現は、乳癌細胞株である MCF7 細胞と比較して、より大腸癌細胞株において低発現であったが、Zhu らは、MCF7 細胞株を含む乳癌細胞株においても RORA の発現低下をみとめることを報告しており、両者の結果には相違が見られた(30)。しかしながら、Zhu らは、RORA の発現の検出には、4 種類の isoform に共通する配列を増幅するようにプライマーを設計しており、一方では、我々は RORA1 および RORA4 のそれぞれに特異的なプライマーを用いて検出したことから、互いの研究グループの結果の相違は、異なる配列のプライマーを用いたことに起因している可能性が考えられた。また、Kottorou

らの 81 例の大腸癌症例、および 53 例の大腸正常粘膜サンプルを用いた解析によると、RORA mRNA は、大腸癌と大腸正常粘膜と比較すると、大腸癌において発現低下していることが報告されており、このことは本研究結果と矛盾しなかった(13)。 彼らは、mRNA の発現低下を引き起こす制御機構については言及していないため、本研究において RORA1 mRNA の発現低下に、遺伝子プロモーター領域のメチル化が関与する可能性を見出したことは新しい知見である。Kottorou らは、RORA 蛋白質の発現についても検討しており、同様に大腸癌において蛋白質の発現低下があることを示したばかりでなく、RORA 蛋白質の発現低下と大腸癌の無増悪生存期間の低下とが有意に相関することを報告している。興味深いことに、彼らの報告によると、大腸正常粘膜においては RORA mRNA の発現と蛋白質の発現とは相関するが、大腸癌においては相関を認めなかったとしている(13)。 大腸癌における mRNA の発現と蛋白質発現の解離には、蛋白質分解の亢進などの翻訳後修飾の関与が推察されるが、彼らは RORA 遺伝子の 4 つのアイソフォームに共通領域のプライマーを用いて、RORA1-4 のすべてのアイソフォームの mRNA を同時に検出、評価しており、また RORA 蛋白質を検出する抗 RORA 抗体もすべてのアイソフォームを検出する抗体を用いている。本研究において、RORA4 mRNA の発現は、癌部に高い傾向であったという結果を考慮すると、彼らの大腸癌における mRNA の発現と蛋白質発現とが解離している結果は、プライマーや抗体の影響も否定できないと思われる。

RORA1 と RORA4 は、いずれも単量体で RORA response element (RORE) と呼ばれる DNA 上のモチーフに結合して、転写活性を亢進する機能を持つ。したがって、両者は同じ下流遺伝子の転写に機能的役割を持つことが推察されるが、これまでに両者の蛋白質機能を比較し、その相違を明確に示した報告はみられない。RORA のアイソフォームは、N 末端側の (A/B domain) の構造の違いによって DNA への結合能が異なることが知られており (15, 16)、ルシフェラーゼレポーターアッセイの結果では、RORA1 は、RORA4 の数倍以上の転写活性化能を持つことが示されている(32)。しかしながら、両者の機能的役割がどのように分担されているのか詳細は不明である。マウスの肝細胞においては、RORA アイ

ソフォームの中で、RORA4のみが高い発現を示すことが報告されており、興味深いことに、ヒト肝芽腫由来の HepG2 細胞株においては、低酸素処理により RORA4 が特異的に発現誘導されることが報告されている。さらに、RORA4 のプロモーター領域に hypoxia-responsive element (HRE) のコンセンサス配列が存在しており、低酸素条件における RORA4 の発現誘導は hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) に依存することが分かっている(23)。 HIF-1 α は、急激な増殖・増大にともなって低酸状態に陥った腫瘍組織において活性化され、VEGF を含むさまざまな血管新生に関与する遺伝子群の転写を活性化する転写因子として知られているが、大腸癌においても、病期の進行とともに HIF-1 α が高発現することが報告されている(33)。 本研究において、RORA1 は大腸癌で発現低下したが、RORA4 の発現変化は、癌部において高い傾向がみられた。これらのことから、大腸癌において RORA1 の発現低下は、癌抑制遺伝子の機能の喪失を引き起こすと考えられているが、一方では RORA4 の発現は、RORA1 の発現低下により、相対的に発現が上昇、または低酸素状態の腫瘍において発現誘導を受けることで、RORA4 の機能が大腸癌では優位の状態であることが推察される。Tuong らは、マウスの脂肪組織では、RORA1 の発現と比較すると RORA4 が非常に有意な発現を示していたことから、RORA4 を脂肪特異的に発現誘導するトランスジェニックマウスモデルを作成し、このマウスでは、脂肪肝を含む著明な脂肪の蓄積と耐糖能の低下が認められたと報告している(34)。 興味深いことに、Xiao らは、大腸癌組織では、脂肪細胞の増加と増大があることから、大腸癌と脂肪細胞由来の増殖因子の異常の関連について報告し、これは RORA 遺伝子の発現低下による脂質代謝異常に起因する可能性について言及している(35)。 しかしながら、彼らは RORA4 特異的には発現を調べていないことから、Tuong のマウスモデルの結果を考え合わせると、RORA1 の発現低下だけでなく、RORA4 の脂質代謝における機能的役割もまた、大腸癌の進展に大きく関与している可能性が考えられた。

大腸癌の発生は、ジェネティックおよびエピジェネティックな多段階の変化の蓄積による正常大腸粘膜の悪性転化であると知られている(36)。 本研究の結果では、RORA1プロモーターの高メチル化は、大腸癌の病期I および病期II に有意に多く、病期の進行とともにメチル

化は低くなる可能性が考えられ、進行度の低い段階においてRORA1プロモーターのメチル化が高いことは、その発現とは相異なる臨床的意義を持つ可能性が示唆された。

これまでの大腸癌における遺伝子メチル化解析において、腫瘍特異的に遺伝子プロモーターのメチル化の蓄積を認める一群が報告されたことから、CpG island methylator phenotype (CIMP) の概念が広く知られているが、これは前癌病変である大腸锯齿状腺腫の段階から認められることがある。したがって、CIMPは発癌の初期の段階から関与することが示唆されるが、このことは、本研究の結果と関連しているのかもしれない(37, 38)。興味深いことに、最近のゲノム網羅的な一塩基多型連鎖アレイ解析を用いた研究が、染色体15q22のRORA遺伝子座位の近傍に新規の大腸癌感受性遺伝子座を同定した(39)。さらに、自閉症スペクトラム障害に関する以前の連鎖解析の報告によると、染色体15qはエピジェネティック変化のホットスポットもしくはこの疾患に寄与するゲノムインプリンティングの感受性部位とされている(40)。したがって、大腸癌におけるinsulin-like growth factor 2 (IGF2) のインプリンティングの消失で知られるように、染色体15qに位置するRORA遺伝子の発現レベルは、遺伝子プロモーターのメチル化に加えて、いくつかの調節機構による影響を受けている可能性が示唆される(41, 42)。その上、RORA蛋白質は、大腸癌においてしばしば高発現するメチル基転移酵素のひとつであるenhancer of zeste homolog 2 (EZH2) methyltransferase によって不安定化されることが最近の報告で明らかとなった(43-45)。これらのRORA遺伝子の発現制御に関わる複雑な調節機構と、本研究結果とを考え合わせると、大腸癌の病期I および病期IIの段階におけるRORA1の発現は、プロモーター領域のメチル化に依存して抑制されている可能性があるが、大腸癌の進行にともなって染色体15qに蓄積するジェネティックおよびエピジェネティックな異常により、RORA1の発現低下は、もはやメチル化に依存しない状態に変化することが推察された。つまり、大腸癌の病期III および病期IVにおけるRORA1の低発現は、もはやプロモーターのメチル化ではなく、ヒストン修飾などの発現制御機構に依存している可能性が推察される。(図14) このことから、ヒストンH3のLysine 9のアセチル化、およびLysine 4のメチル化、そしてRORAプロモーター領域のLysine 9のメチル化の状態を調べることで、大腸癌における

RORA1の負の発現調節機構が明らかにできるかもしれない。

進行大腸癌の術後化学療法などの治療選択の指標となるバイオマーカーの同定は、臨床において重要である。多岐にわたる大腸癌の発癌経路の中で、本研究において RORA1 プロモーターのメチル化は、病期 I および病期 II に多く、とくに、癌部で有意にメチル化割合が高かった群においては、病期 III と比べると病期 II において有意であった。これは逆に言うと、病期 II においてメチル化割合が低い症例は、進行度が高い大腸癌なのかもしれない。つまり、RORA1 プロモーターのメチル化の計測は、大腸癌の中でも、**high-risk stage II** 群と呼ばれる術後化学療法の相対的適応とすべき予後不良症例を予め抽出しうるバイオマーカーとしての臨床的意義があるかもしれない。RORA1 プロモーターの高メチル化が、大腸癌の予後予測因子となりうるかどうかを検証するためには、高メチル化の有無により分類された患者群における生存率の解析が、今後の課題と考えられた。

【まとめ】

我々は、大腸癌治療に応用できる新しいバイオマーカーを同定することを目的に、まず共同研究者らが同定したマウスモデルの腫瘍特異的メチル化領域に存在する遺伝子のうち、これまでにいくつかの癌種において発現低下することが知られている RAR-related orphan receptor α (RORA) 遺伝子に注目した。本研究において、大腸癌切除検体における RORA 遺伝子の 2 種類のアイソフォームのプロモーター領域についてメチル化の状態を解析した結果、RORA1 プロモーターは、非癌部と比べて大腸癌において有意にメチル化が高いばかりでなく、癌部のメチル化が有意に高いものでは、RORA1 プロモーターのメチル化は、mRNA の発現低下の制御機構のひとつと考えられた。さらに、大腸癌の進行度の低い段階において、メチル化が有意に高いことから、RORA1 プロモーターのメチル化の計測は、大腸癌の病期 II の中でも術後化学療法を必要とするハイリスク症例を検出するためのバイオマーカーとして、臨床的意義を持つかもしれない。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたりまして、懇切丁寧な研究指導を賜りました日本大学大学院総合科学研究科生命科学専攻 永瀬浩喜教授に深謝致します。

本研究に関して、ご指導、ご校閲を賜りました日本大学医学部外科学系消化器外科学分野 高山忠利教授、緑川泰助教に深謝致します。

また、本研究を行う際、多大なるご協力を頂いた日本大学医学部先端医学系癌遺伝学分野の研究室の皆様、ならびに外科学系消化器外科学分野の医局員の皆様に深謝致します。

表 1

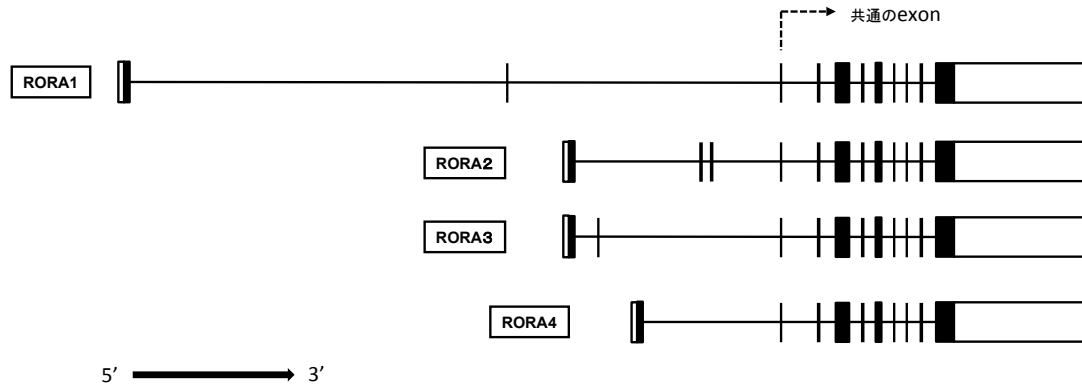
	RORA1 プロモーターのメチル化割合		p値*
	高メチル化(+)群	高メチル化(-)群	
病期 I・II (n= 19)	9	10	0.01445
病期 III・IV (n= 24)	7	17	

*Pearson χ^2 検定

RORA1 プロモーターのメチル化割合と大腸癌の病期との相関関係

【図表と図説】

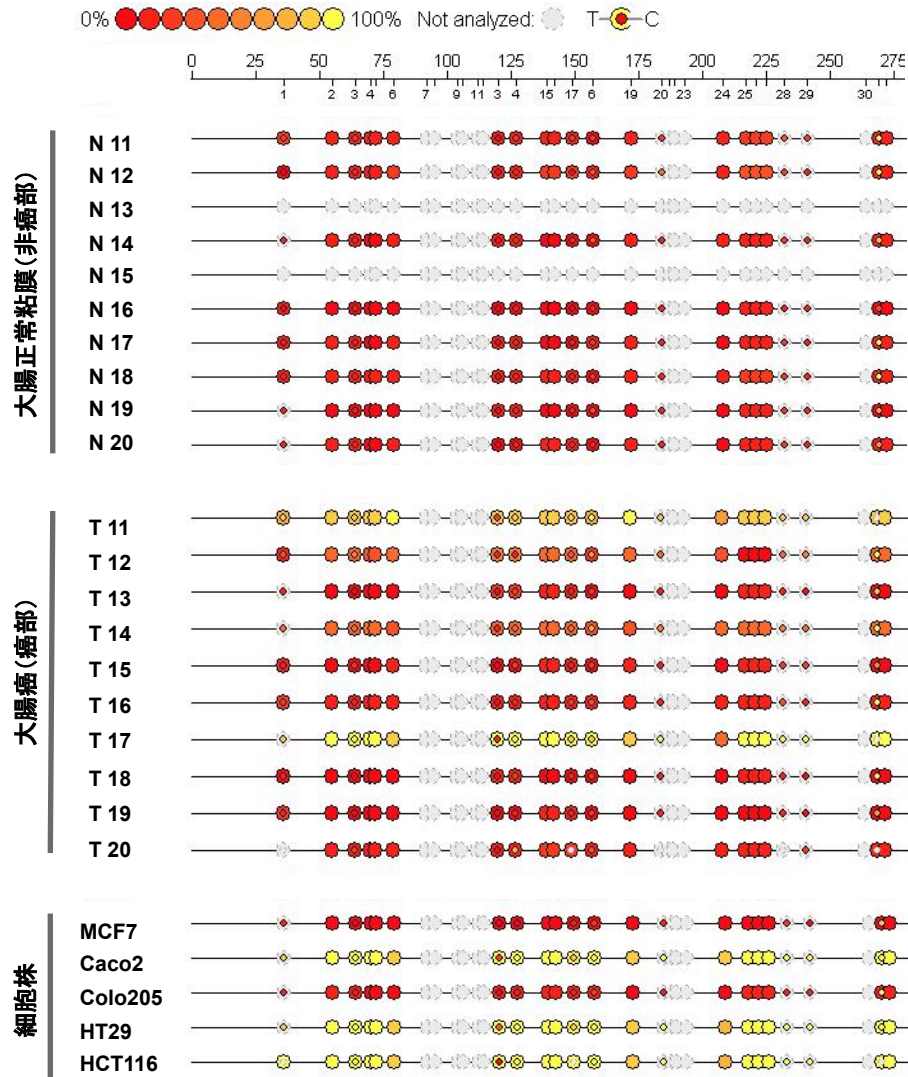
図 1



RORA 遺伝子の構造

RORA 遺伝子の4つのアイソフォーム(RORA1, RORA2, RORA3, RORA4)の exon と intron の構造を示す。3'末端側の9つの exon は、すべてのアイソフォームにおいて共通の配列である。黒塗りの部分は coding sequence を示す。

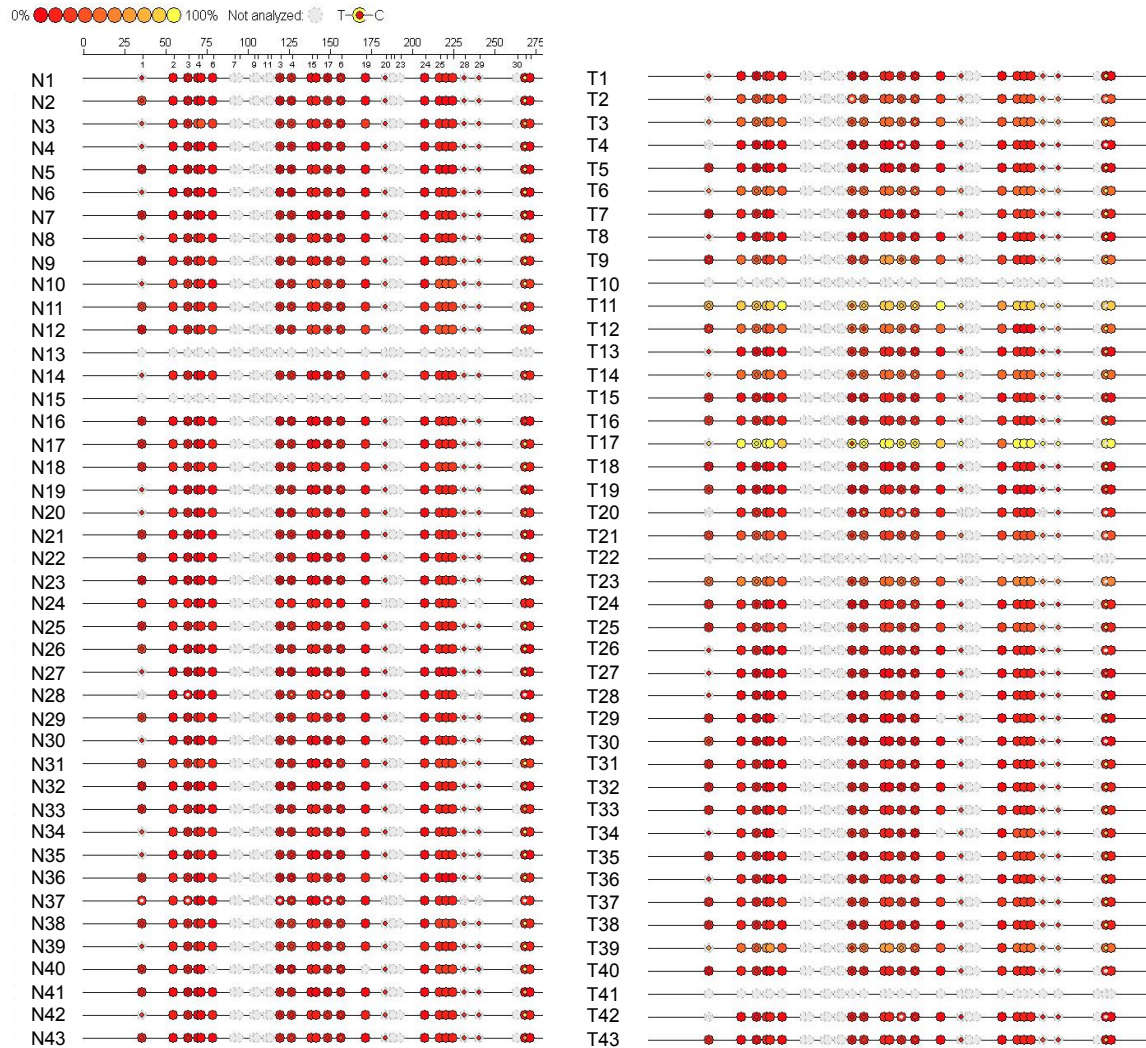
図 2



RORA 1 遺伝子プロモーター領域の DNA 高メチル化

Sequenom MassARRAY 解析の EpiTYPER program から得られた大腸癌切除検体、非癌部および各種の癌細胞株における RORA1 遺伝子プロモーター領域のメチル化の割合 (%) の結果をエピグラムで示す。それぞれの CpG アイランドを (○) で示し、そのメチル化の割合は 0% (赤色) ~100% (黄色) まで 10% ごとに色分けして示されている。メチル化および非メチル化断片のうち、質量分析装置で検出されなかったものは白色の○(Not analyzed)で示す。CpG アイランドの数、標的の塩基配列長、サンプル名の T は大腸癌の切除検体を示し、N は同一患者から得た正常な大腸粘膜検体を示す。

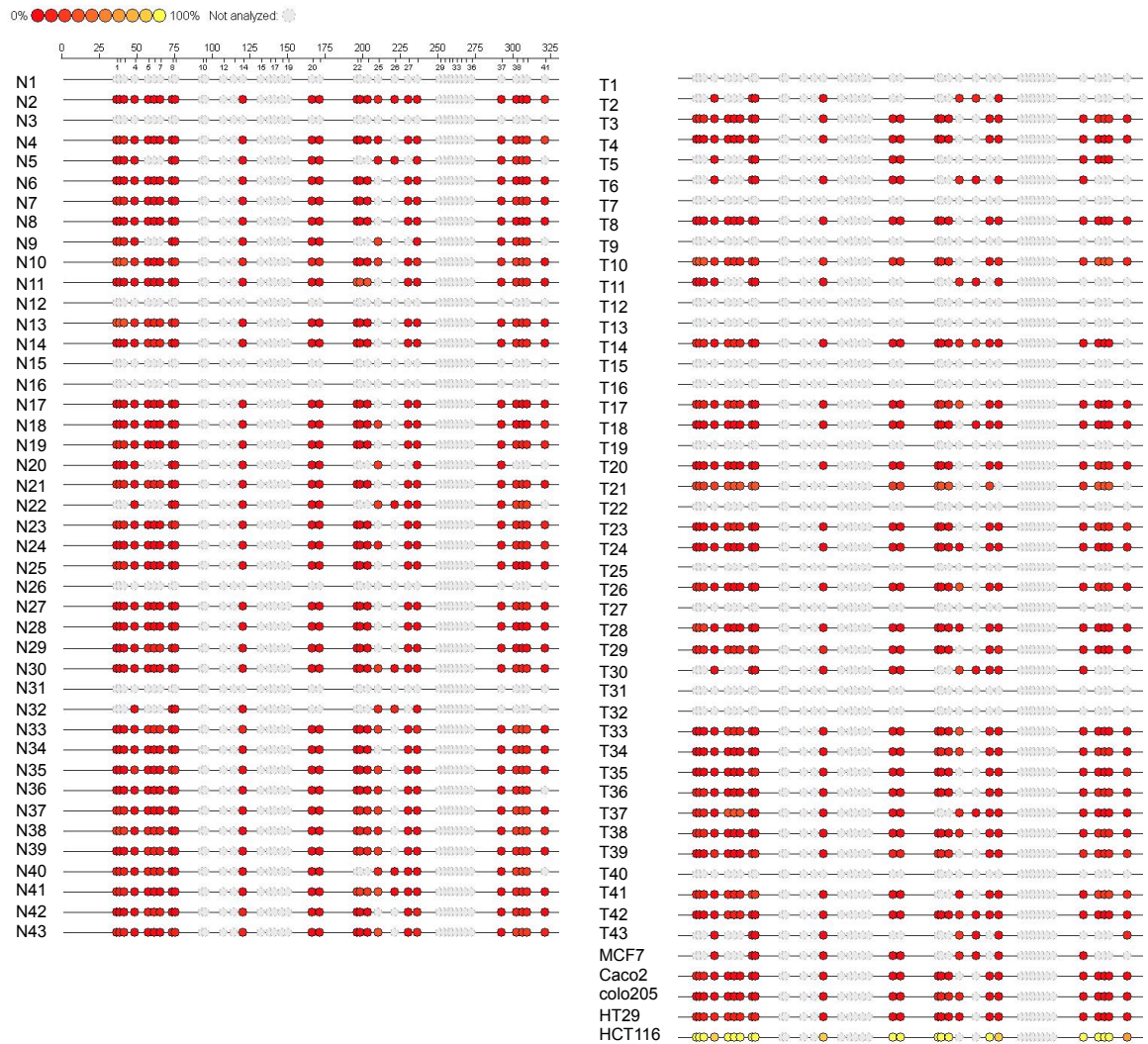
図 3



大腸癌と非癌部との RORA1 プロモーターのメチル化の比較

本研究でメチル化解析に使用したすべての大腸癌切除検体(CRC)の、非癌部および癌部における RORA1 遺伝子プロモーター領域のメチル化の割合 (%) の結果をエピグラムで示す。症例 11~20 は、図 2 に示した症例と重複している。

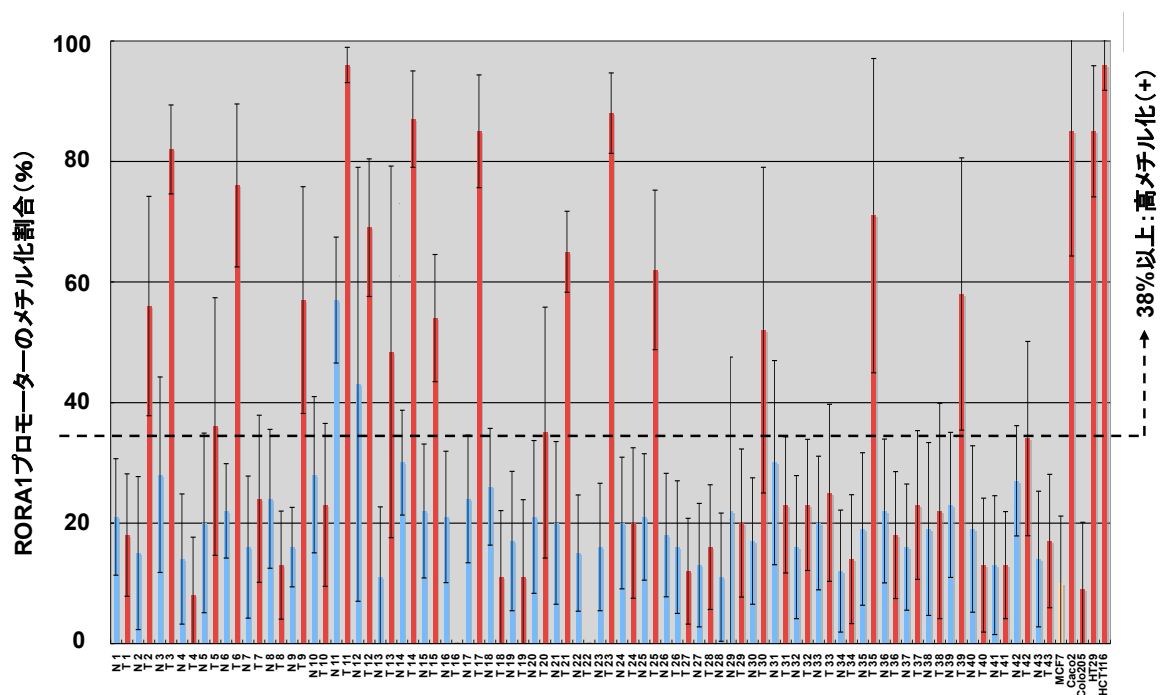
図 4



大腸癌と非癌部との RORA4 プロモーターのメチル化の比較

本研究でメチル化解析に使用したすべての大腸癌切除検体(CRC)の非癌部と癌部、および各種の癌細胞株における RORA4 遺伝子プロモーター領域のメチル化の割合 (%) の結果をエピグラムで示す。

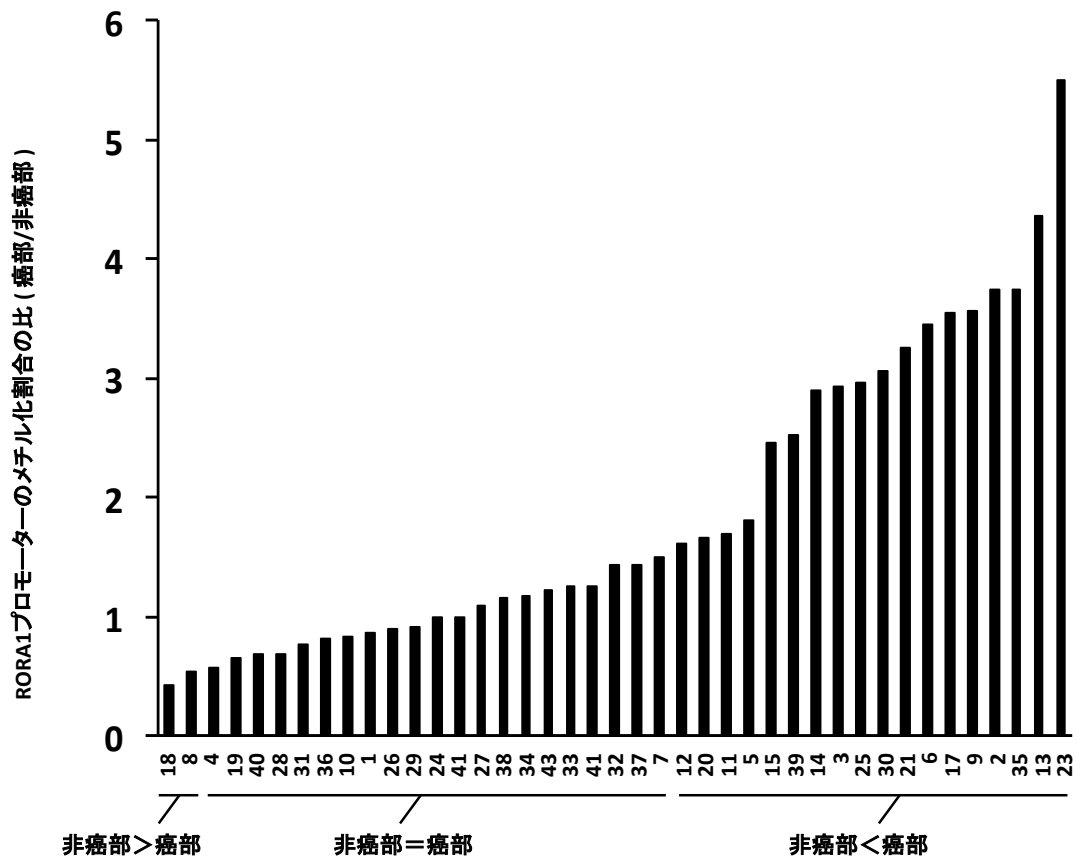
図 5



大腸癌における RORA1 プロモーターのメチル化割合

Y 軸の数値はバイサルファイト処理された CpG アイランドを含む全ての標的領域のメチル化割合の平均値を示す。エラーバーは平均値の標準偏差を示す。黒の点線は非癌部のメチル化割合の平均値+2SD(38%)を示し、38%以上を高メチル化(+)と定義した。

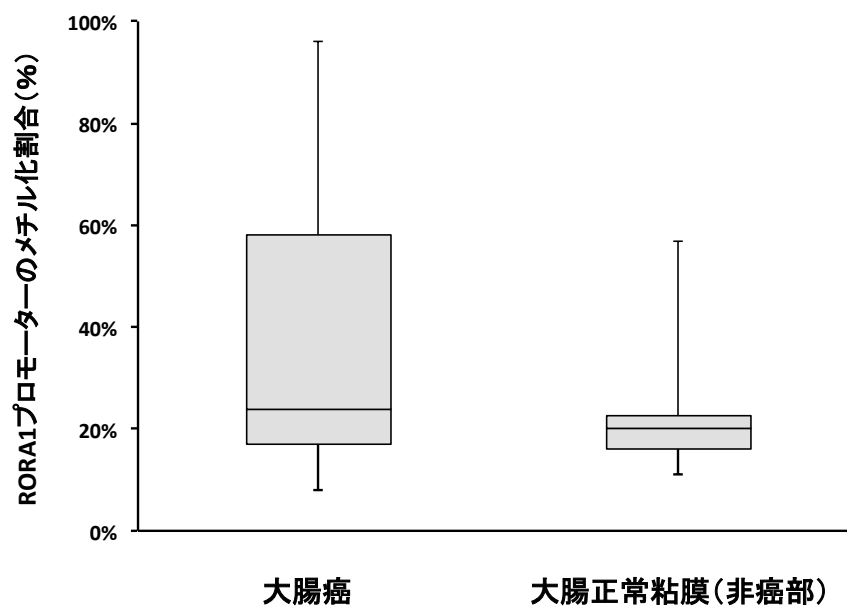
図 6



ROR1 プロモーターのメチル化割合の有意差による分類

各症例における、癌部と非癌部とのメチル化割合の差が統計的に有意かどうか ($p < 0.05$) に基づいて、非癌部に有意に高い群 (非癌部 > 癌部)、有意差が認められない群 (非癌部 = 癌部)、癌部に有意に高い群 (非癌部 < 癌部) の 3 群に分類し、それぞれの症例の癌部と非癌部とのメチル化割合の比 (癌部/非癌部) をグラフで示した。横軸は症例番号を示す。

図 7



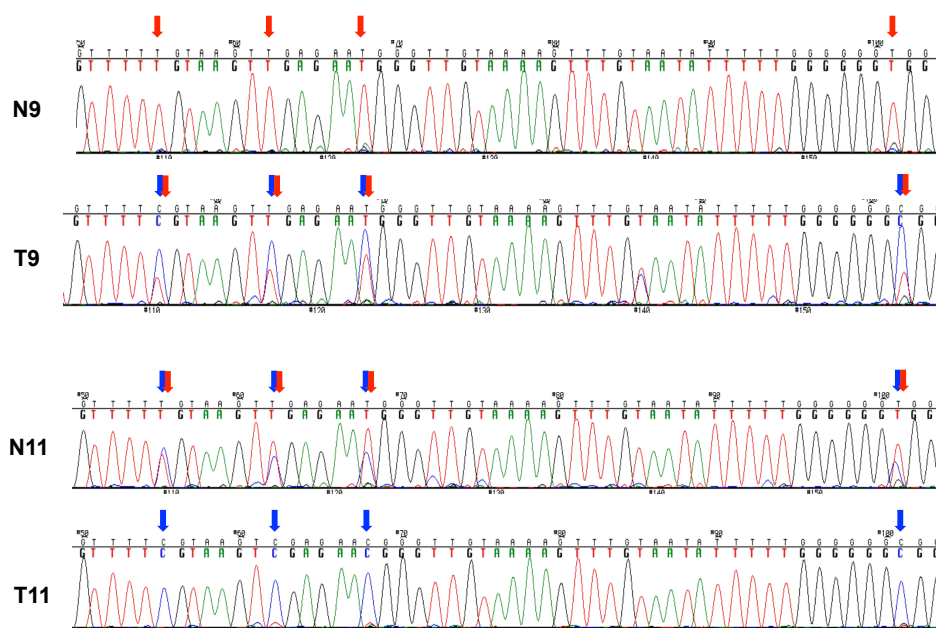
大腸癌と非癌部との RORA1 プロモーターのメチル化割合の比較

Sequenom MassARRAY 法で測定した大腸癌 43 症例における、非癌部と癌部とのメチル化割合の平

均値の差が統計的に有意かどうかを確かめるために、有意水準 5%で両側検定の t 検定を行ったとこ

ろ、 $t(83) = 4.138$, $p < 0.001$ と有意差をみとめた。

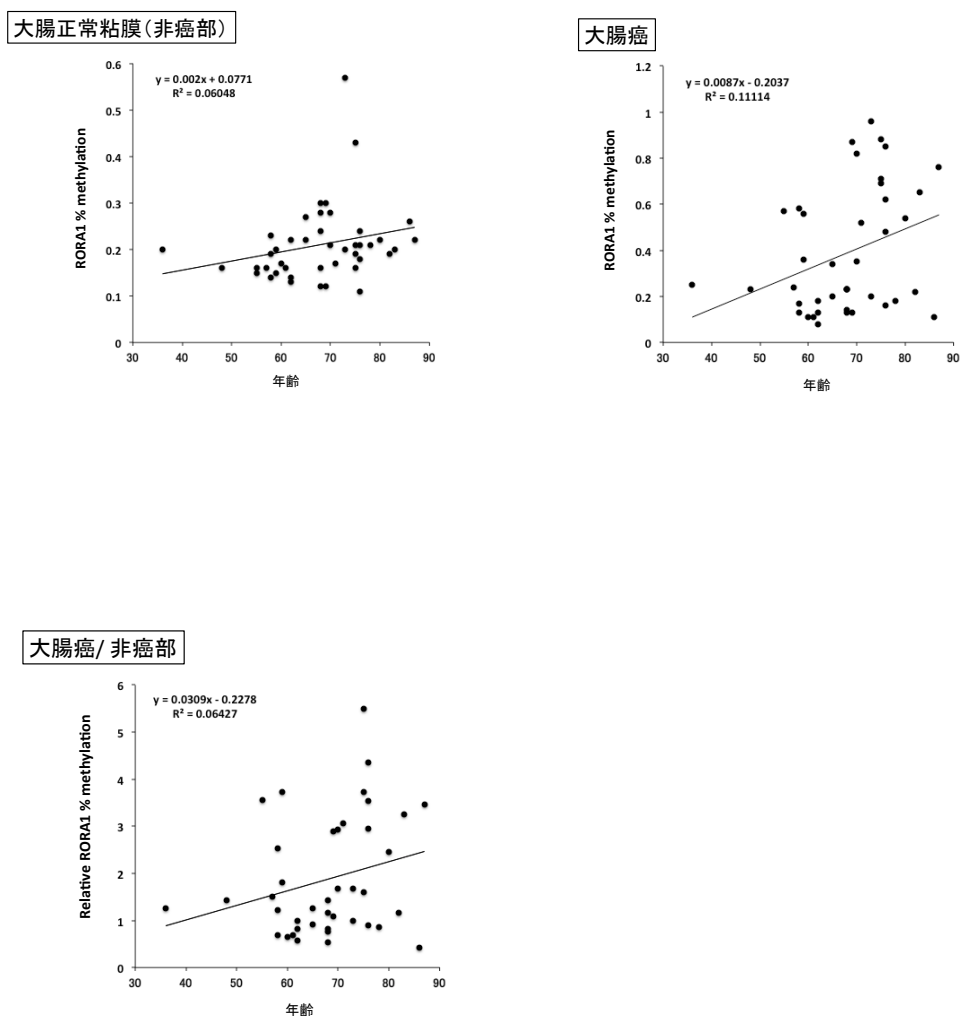
図 8



バイサルファイトシーケンスによる RORA1 プロモータのメチル化の検出

バイサルファイトシーケンシング法を用いたメチル化 CpG の検出を示す。青矢印はメチル化シトシン残基を示し、赤矢印はバイサルファイト処理によって非メチル化シトシン残基から転換したウラシル残基を示す。T は大腸癌の切除検体を示し、N は同一患者から得た正常大腸粘膜（非癌部）検体である。

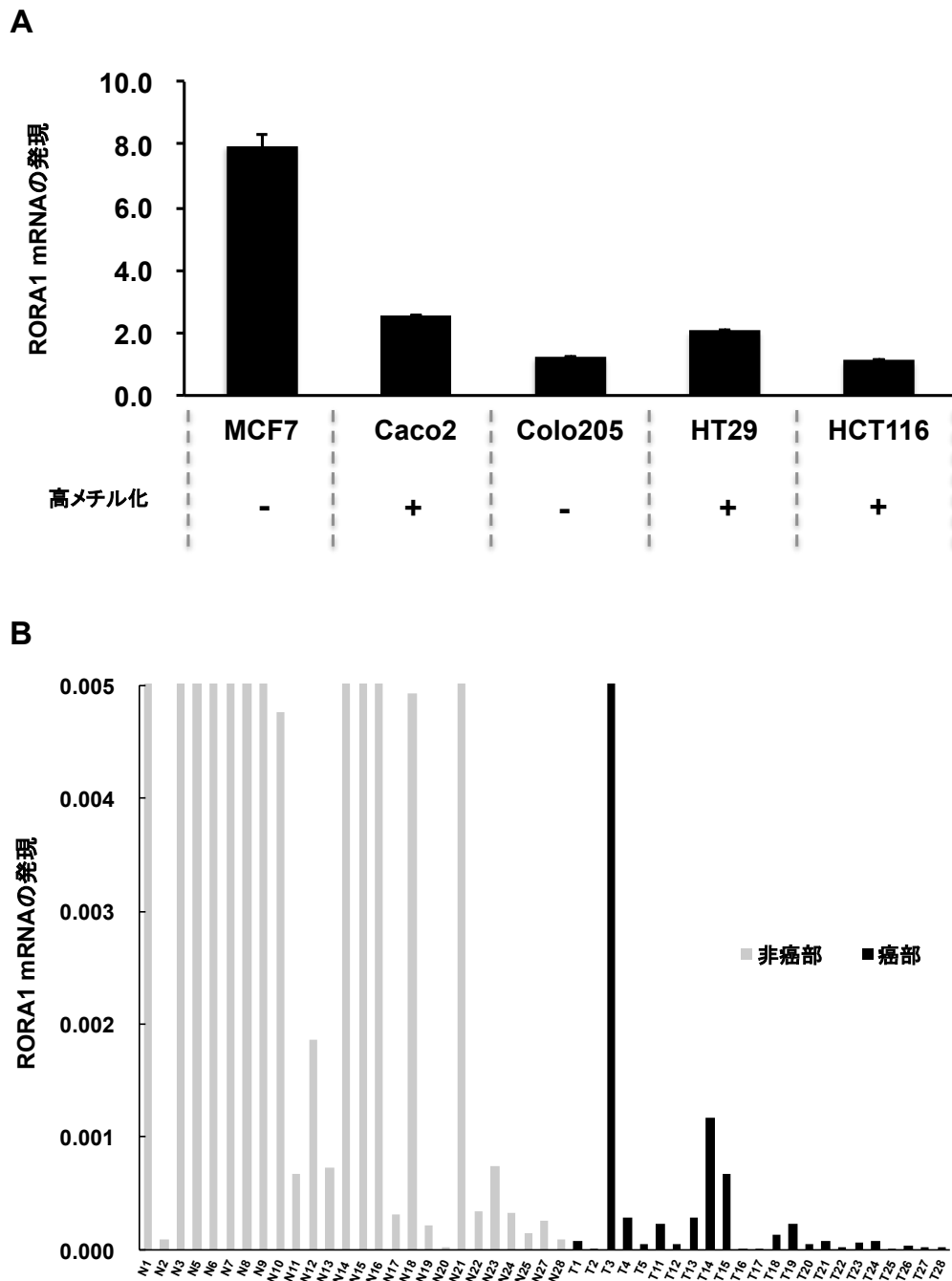
図 9



年齢と RORA1 プロモーターのメチル化割合の相関

左上図：大腸正常粘膜（非癌部）における、年齢と RORA1 遺伝子プロモーターのメチル化割合との相関関係 ($p = 0.112$)。右上図：大腸癌における、年齢と RORA1 遺伝子プロモーターのメチル化割合との相関関係 ($p = 0.033$)。左下図：年齢と大腸癌/非癌部のメチル化割合の比率との相関関係 ($p = 0.110$)。

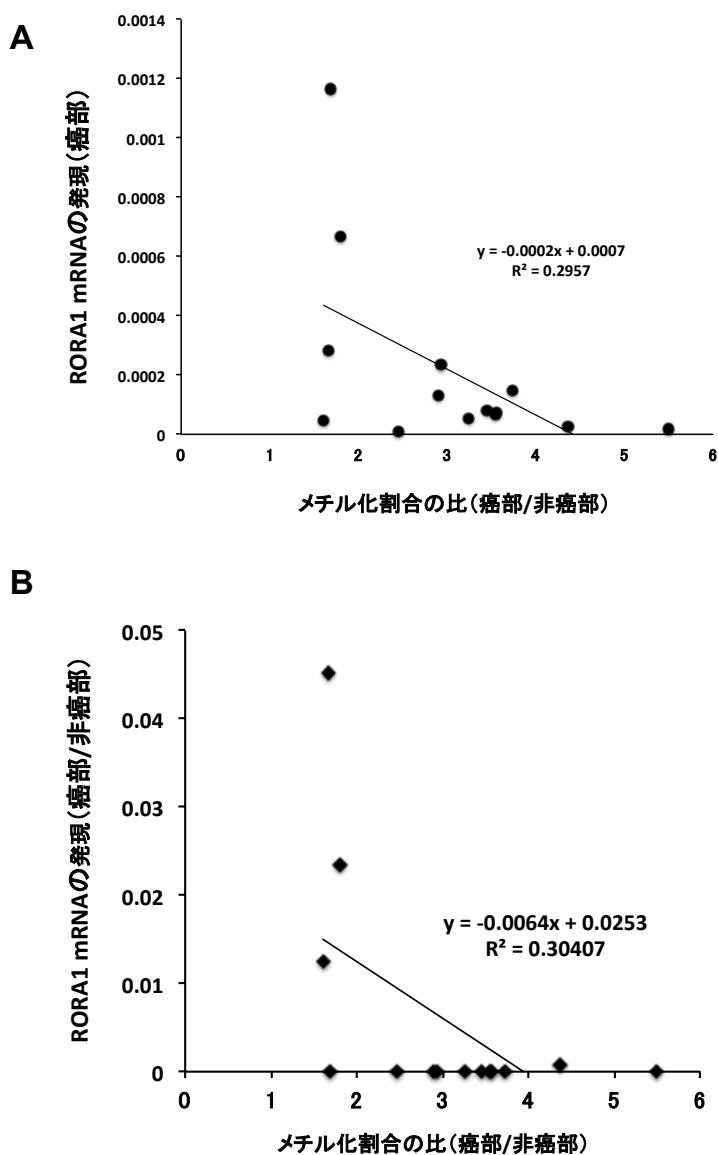
図 1 0



RORA1 mRNA の発現解析

RORA1 mRNA の発現を定量的 RT-PCR により解析した結果を示す。発現レベルは GAPDH を内部コントロールとして標準化した。(A) 各種癌細胞株における発現レベルは 3 回の実験の平均値を用い、エラーバーは標準偏差を示す。下段にメチル化割合の高メチル化(+)のしきい値にもとづいた分類を示す (B) 大腸癌切除検体における、癌部と非癌部の RORA1mRNA の発現を示す。

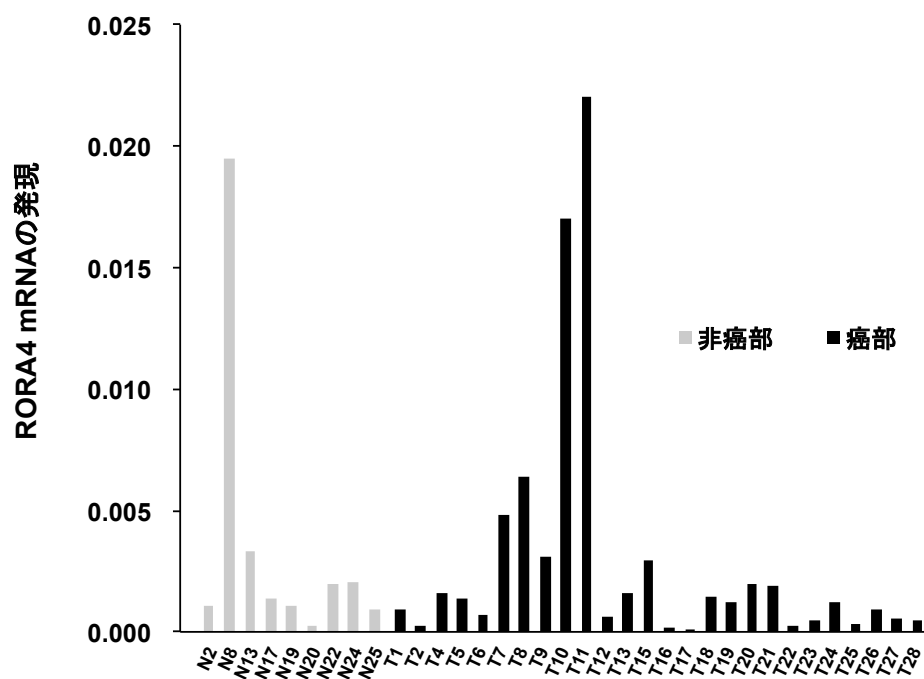
図 11



RORA1 mRNA の発現とメチル化割合との相関

非癌部と比べて癌部において有意にメチル化割合が高かった群（非癌部<癌部）の RNA を抽出し得た 14 症例において、RORA1 プロモーターのメチル化の割合の比（癌部/非癌部）と、癌部における RORA1 mRNA の発現（A）、または mRNA の発現量の比（癌部/非癌部）（B）のいずれも有意に逆相関した。（ $p= 0.044$, $p= 0.041$ ）

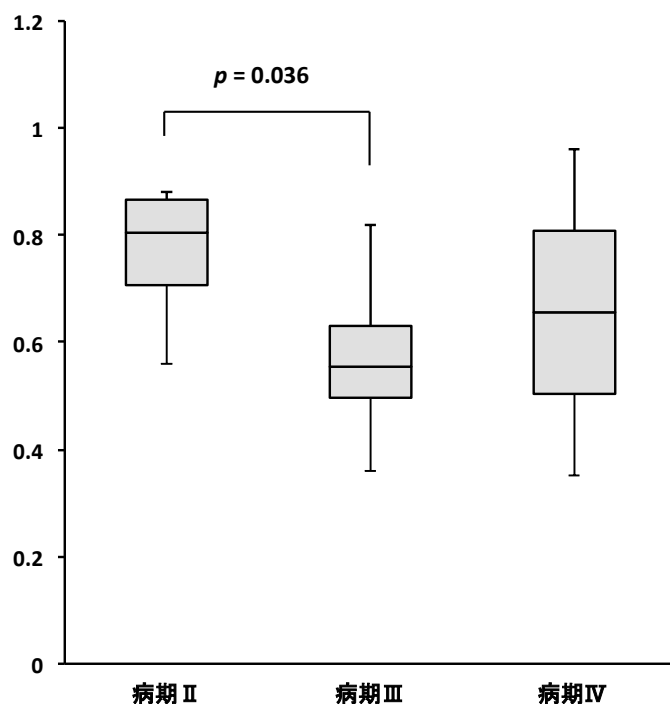
図 12



RORA4 mRNA の発現解析

大腸癌切除検体における、非癌部および癌部の RORA4 mRNA の発現を定量的 RT-PCR により解析した結果を示す。発現レベルは GAPDH を内部コントロールとして標準化した。

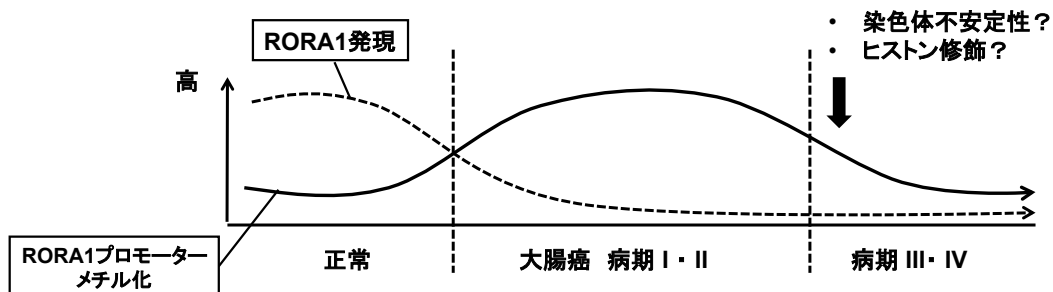
図 1 3



大腸癌の病期と癌部の RORA1 プロモーターのメチル化割合の関連

癌部と非癌部のメチル化割合に有意差のあった（非癌部<癌部）群 18 例について、各症例の病期 II、病期 III および病期 IV の癌部におけるメチル化割合を示す。各病期における癌部のメチル化割合の平均値の差が統計的に有意かどうかを確かめるために、有意水準 5%で両側検定の t 検定を行ったところ、病期 II と病期 III とでは、 $t(10)=2.42$, $p=0.036$ と有意差をみとめた。

図 1 4



正常～進行大腸癌における RORA1 プロモーターのメチル化と発現との関係

補足資料

症例番号	年齢	TMN病期	発現量(N)	発現量(T)	発現量(T/N)	メチル化割合(N)	メチル化割合(T)	メチル化割合(T/N)
1	78	IIIB	0.071558069	7.8448E-05	0.001096291	0.21	0.18	0.857142857
2	59	II A	9.86724E-05	1.0592E-05	0.10734893	0.15	0.56	3.733333333
3	70	IIIB	0.460726073	1.03009782	2.235814032	0.28	0.82	2.928571429
4	62	IIIB	NA	NA	NA	0.14	0.08	0.571428571
5	59	IIIB	0.008992099	5.1974E-05	0.005779935	0.2	0.36	1.8
6	87	II A	1.59335443	0.00011629	7.29844E-05	0.22	0.76	3.454545455
7	57	IIIB	0.043926884	0.00071484	0.016273491	0.16	0.24	1.5
8	68	IIIB	0.005701479	0.00026099	0.045776442	0.24	0.13	0.541666667
9	55	IIIC	0.226185534	0.00061358	0.002712728	0.16	0.57	3.5625
10	68	IIIA	0.004756711	0.00210474	0.442477886	0.28	0.23	0.821428571
11	73	IV	0.000677843	0.00023625	0.348527296	0.57	0.96	1.684210526
12	75	II A	0.001856774	4.5718E-05	0.024622093	0.43	0.69	1.604651163
13	76	IIIB	0.000724848	0.0002824	0.389604716	0.11	0.48	4.363636364
14	69	II A	0.817426382	0.00116502	0.001425224	0.3	0.87	2.9
15	80	IIIB	0.032609065	0.0006673	0.020463646	0.22	0.54	2.454545455
16	75	II A	NA	NA	NA	0.21	NA	NA
17	76	II A	0.000311225	1.0902E-05	0.035029194	0.24	0.85	3.541666667
18	86	II A	0.004931557	0.00013301	0.026970693	0.26	0.11	0.423076923
19	60	IIIB	0.000210203	0.0002338	1.112262764	0.17	0.11	0.647058824
20	70	IV	2.27702E-05	5.3141E-05	2.333785711	0.21	0.35	1.666666667
21	83	IIIB	0.145193421	7.8775E-05	0.00054255	0.2	0.65	3.25
22	55	IV	NA	NA	NA	0.15	NA	NA
23	75	II A	0.000735301	6.6622E-05	0.090604952	0.16	0.88	5.5
24	73	II A	0.000322353	7.6699E-05	0.237935173	0.2	0.2	1
25	76	II A	NA	NA	NA	0.21	0.62	2.952380952
26	76	II A	1.38106E-05	0.00015034	10.88602679	0.18	0.16	0.888888889
27	69	IV	0.000256893	2.442E-05	0.095057177	0.12	0.13	1.083333333
28	61	IV	9.59842E-05	1.8401E-05	0.191707775	0.16	0.11	0.6875
29	65	IIA	NA	NA	NA	0.22	0.2	0.909090909
30	71	IIA	NA	NA	NA	0.17	0.52	3.058823529
31	68	IV	NA	NA	NA	0.3	0.23	0.766666667
32	48	IIA	NA	NA	NA	0.16	0.23	1.4375
33	36	IIA	NA	NA	NA	0.2	0.25	1.25
34	68	IIIB	NA	NA	NA	0.12	0.14	1.166666667
35	75	IV	NA	NA	NA	0.19	0.71	3.736842105
36	62	IIIB	NA	NA	NA	0.22	0.18	0.818181818
37	68	IV	NA	NA	NA	0.16	0.23	1.4375
38	82	IIA	NA	NA	NA	0.19	0.22	1.157894737
39	58	I	NA	NA	NA	0.23	0.58	2.52173913
40	58	I	NA	NA	NA	0.19	0.13	0.684210526
41	62	IIIB	NA	NA	NA	0.13	0.13	1
41	65	IIA	NA	NA	NA	0.27	0.34	1.259259259
43	58	IV	NA	NA	NA	0.14	0.17	1.214285714

N: 大腸正常粘膜、 T: 大腸癌、 NA: 測定不能

【引用文献】

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-767.
3. Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, Jessup JM, Kolodner R. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997; 57:808-811.
4. Herman JG, Merlo A, Mao L, Lapidus RG, Issa JP, Davidson NE, Sidransky D, Baylin SB. Inactivation of the *CDKN2/p16/MTS1* gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995; 55:4525-4530.
5. Esteller M, Tortola S, Toyota M, Capella G, Peinado MA, Baylin SB, Herman JG. Hypermethylation-associated inactivation of p14(ARF) is independent of p16(INK4a) methylation and p53 mutational status. *Cancer Res.* 2000; 60:129-133.
6. Shen L, Kondo Y, Ronsner GL, Xiao L, Hernandez NS, Vilaythong J, Houlihan PS, Krouse RS, Prasad AR, Einspahr JG, Buckmeier J, Alberts DS, Hamilton SR, Issa JP. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1330-1338.
7. Moinova HR, Chen WD, Shen L, Smiraglia D, Olechnowicz J, Ravi L, Kasturi L, Myeroff L, Plass C, Parsons R, Minna J, Willson JK, Green SB, Issa JP, Markowitz SD. HLTF gene silencing in human colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:4562-4567.
8. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135:1079-1799.

9. Shinojima Y, Terui T, Hara H, Kimura M, Igarashi J, Wang X, Kawashima H, Kobayashi Y, Muroi S, Hayakawa S, Esumi M, Fujiwara K, Ghosh S, Yamamoto T, Held W, Nagase H. Identification and analysis of an early diagnostic marker for malignant melanoma: ZAR1 intra-genic differential methylation. *J Dermatol Sci.* 2010; 59:98-106.
10. Watanabe T, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Yoshino A, Katayama Y, Shinojima Y, Terui T, Nagase H. Aberrant hypermethylation of non-promoter zygote arrest 1 (ZAR1) in human brain tumors. *Neurol Med Chir.* 2010; 50:1062-1069.
11. Fujiwara K, Ghosh S, Liang P, Morien E, Soma M, Nagase H. Genome-wide screening of aberrant DNA methylation which associated with gene expression in mouse skin cancers. *Mol Carcinog.* 2015; 54:178-188.
12. Sugito K, Kawashima H, Uekusa S, Yoshizawa S, Hoshi R, Furuya T, Kaneda H, Hosoda T, Masuko T, Ohashi K, Ikeda T, Koshinaga T, Fujiwara K, Igarashi J, Ghosh S, Held WA, Nagase H. Identification of aberrant methylation regions in neuroblastoma by screening of tissue-specific differentially methylated regions. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60:383-389.
13. Kottorou AE, Antonacopoulou AG, Dimitrakopoulos FI, Tsamandas AC, Scopa CD, Petsas T, Kalofonos HP. Altered expression of NFY-C and RORA in colorectal adenocarcinomas. *Acta Histochem.* 2012; 114:553-561.
14. Becker-André M, André E, DeLamarter JF. Identification of nuclear receptor mRNAs by RT-PCR amplification of conserved zinc-finger motif sequences. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 194:1371-1379.
15. Carlberg C, Hooft van Huijsduijnen R, Staple JK, DeLa-marter JF and Becker-Andre M, RZR_s, a New Family of Retinoid Related Orphan Receptors That Function as both Monomers and Homodimers. 1993; *Mol. Endocrinol.* 8:757-770.
16. Giguere V, Tini M, Flock G, Ong E, Evans RM, Otulakowski G. Isoform-specific

- amino-terminal domains dictate DNA-binding properties of ROR alpha, a novel family of orphan hormone nuclear receptors. *Genes Dev.* 1994; 8:538-553.
17. Steinmayr M, André E, Conquet F, Rondi-Reig L, Delhay-Bouchaud N, Auclair N, Daniel H, Crépel F, Mariani J, Sotelo C, Becker-André M. staggerer phenotype in retinoid-related orphan receptor alpha-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:3960-3965.
 18. Kallen J, Schlaeppi JM, Bitsch F, Delhon I, Fournier B. Crystal structure of the human RORalpha Ligand binding domain in complex with cholesterol sulfate at 2.2 Å. *J Biol Chem.* 2004; 279:14033-14038.
 19. Wiesenberg I, Missbach M, Kahlen JP, Schrader M, Carlberg C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acids Res.* 1995; 23:327-333.
 20. Lee JM, Kim IS, Kim H, Lee JS, Kim K, Yim HY, Jeong J, Kim JH, Kim JY, Lee H, Seo SB, Kim H, Rosenfeld MG, Kim KI, Baek SH. RORalpha attenuates Wnt/beta-catenin signaling by PKCalpha-dependent phosphorylation in colon cancer. *Mol Cell.* 2010; 37:183-195.
 21. Kim H, Lee JM, Lee G, Bhin J, Oh SK, Kim K, Pyo KE, Lee JS, Yim HY, Kim KI, Hwang D, Chung J, Baek SH. DNA damage-induced RORalpha is crucial for p53 stabilization and increased apoptosis. *Mol Cell.* 2011; 44:797-810.
 22. Delerive P, Monté D, Dubois G, Trottein F, Fruchart-Najib J, Mariani J, Fruchart JC, Staels B. The orphan nuclear receptor ROR alpha is a negative regulator of the inflammatory response. *EMBO Rep.* 2001; 2:42-48.
 23. Chauvet C, Bois-Joyeux B, Danan JL. Retinoic acid receptor-related orphan receptor (ROR) alpha4 is the predominant isoform of the nuclear receptor RORalpha in the

- liver and is up-regulated by hypoxia in HepG2 human hepatoma cells. *Biochem J.* 2002; 364:449-456.
24. Chauvet C, Bois-Joyeux B, Berra E, Pouyssegur J, Danan JL. The gene encoding human retinoic acid-receptor-related orphan receptor alpha is a target for hypoxia-inducible factor 1. *Biochem J.* 2004; 384:79-85.
 25. Ehrlich M, Nelson MR, Stanssens P, Zabeau M, Liloglou T, Xinarianos G, Cantor CR, Field JK, van den Boom D. Quantitative high-throughput analysis of DNA methylation patterns by base-specific cleavage and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:15785-15790.
 26. Issa, J.P., Ottaviano, Y.L., Celano, P., Hamilton, S.R., Davidson, N.E., & Baylin, S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat. Genet.* 1994; 7:536-540.
 27. Issa, J.P., Ahuja, N., Toyota, M., Bronner, M.P., & Brentnall, T.A. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res.* 2001; 61:3573–3577.
 28. Xiong G, Wang C, Evers BM, Zhou BP, Xu R. RORalpha suppresses breast tumor invasion by inducing SEMA3F expression. *Cancer Res.* 2012; 72:1728-1739.
 29. Moretti RM, Marelli MM, Motta M, Polizzi D, Monestiroli S, Pratesi G, Limonta P, Activation of the orphan nuclear receptor RORalpha induces growth arrest in androgen-independent DU 145 prostate cancer cells. *Prostate* 2001; 46:327-335
 30. Zhu Y, McAvoy S, Kuhn R, Smith DI. RORA, a large common fragile site gene, is involved in cellular stress response. *Oncogene.* 2006; 25:2901-2908
 31. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971; 68:820-823
 32. Migita H, Satozawa N, Lin JH, Morser J, Kawai K. RORα1 and RORα4 suppress

- TNF- α -induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *FEBS Lett.* 2004; 557:269-274
33. Imamura T, Kikuchi H, Herraiz MT, Park DY, Mizukami Y, Mino-Kenduson M, Lynch MP, Rueda BR, Benita Y, Xavier RJ and Chung DC. HIF-1 α and HIF-2 α have divergent roles in colon cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 763–771
 34. Tuong ZK, Fitzsimmons R, Wang SCM, Oh TG, Lau P, Steyn F, Thomas G, Muscat GEO. Transgenic Adipose-specific Expression of the Nuclear Receptor ROR α Drives a Striking Shift in Fat Distribution and Impairs Glycemic Control. *EBioMedicine* 2016; 11:101-117
 35. Xiao L, Wang J, Li J, Chen X, Xu P, Sun S, He D, Cong Y and Zhai Y. ROR α inhibits adipocyte-conditioned medium-induced colorectal cancer cell proliferation and migration and chick embryo chorioallantoic membrane angiogenesis. *Am J Cell Physiol* 2015; 308:385-396
 36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319:525-523
 37. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96:8681-8686
 38. Worthley DL, Whitehall VL, Buttenshaw RL, Irahara N, Greco SA, Ramsnes I, Mallitt KA, Le Leu RK, Winter J, Hu Y, Ogino S, Young GP, Leggett BA. DNA methylation within the normal colorectal mucosa is associated with pathway-specific predisposition to cancer. *Oncogene*, 2010; 29:1653-1662
 39. Cicek MS, Cunningham JM, Fridley BL, *et al.* Colorectal cancer linkage on chromosomes 4q21, 8q13, 12q24, and 15q22. *PLoS One.* 2012; 7:e38175.
 40. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 2006; 15:R138-R150.

41. Baba Y, Nosho K, Shima K, Huttenhower C, Tanaka N, Hazra A, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Hypomethylation of the IGF2 DMR in colorectal tumors, detected by bisulfite pyrosequencing, is associated with poor prognosis. *Gastroenterology*. 2010; 139:1855-1864.
42. Cheng YW, Idrees K, Shattock R, Khan SA, Zeng Z, Brennan CW, Paty P, Barany F. Loss of imprinting and marked gene elevation are 2 forms of aberrant IGF2 expression in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2010; 127:568-577.
43. Lee JM, Lee JS, Kim H, *et al*. EZH2 generates a methyl degron that is recognized by the DCAF1/DDB1/CUL4 E3 ubiquitin ligase complex. *Mol Cell*. 2012; 48:572-586.
44. Mimori K, Ogawa K, Okamoto M, Sudo T, Inoue H, Mori M. Clinical significance of enhancer of zeste homolog 2 expression in colorectal cancer cases. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:376-380.
45. Wang CG, Ye YJ, Yuan J, Liu FF, Zhang H, Wang S. EZH2 and STAT6 expression profiles are correlated with colorectal cancer stage and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:2421-2427.

加納久雄研究業績

目 次

①原著論文	14 (共 14)
②症例報告	50 (共 50)
③総 説	2 (共 2)
④著 書	0
⑤そ の 他	0
⑥学 会 報 告	
特別講演	0
シンポジウム	0
パネルディスカッション	0
ワークショップ	2 (共 2)
一般演題	171 (共171)
⑦指導学位論文	0
⑧講演・放送	0

以 上

① 原著論文

1. 根津 健、柴田昌彦、加納久雄：胃癌・大腸癌患者における OK-432 刺激による末梢血単核球の IL-12 産生能の検討。Biotherapy 12 巻 5 号：741-743、1998
2. 柴田昌彦、根津 健、加納久雄：癌の進行に伴う細胞性免疫能の変動 特 に Th1/TH2 バランスと Th1 サイトカインの阻害因子について。Biotherapy 12 巻 5 号：715-717、1998
3. 加納久雄、柴田昌彦、根津 健：末梢血リンパ球と癌局所の Th1/Th2 バランスの比較。Biotherapy 12 巻 5 号：900-902、1998
4. 大井田尚継、三宅 洋、森 健一郎、根津 健、加納久雄、永田靖彦、三松謙司、矢島幸浩、藤崎 滋、秦 怜志、天野定雄、福澤正洋、菅 優：膵頭十二指腸切除後今永法再建における膵腸吻合不全の検討 膵管径及び残膵繊維性硬化の有無から。日大医学雑誌、58 巻 2 号、138-142、1999
5. 天野定雄、久保井洋一、柏尾光彦、青木信彦、齊藤良人、加納久雄、阿部 英雄、朴 英智、大井田尚継、三宅 洋、秦 怜志、中山壽之、福澤正洋、奥畑好孝、田中良明、杉谷雅彦、根本則道：乳癌の sentinel node surgery における放射能の影響について。日大医学雑誌、61 巻、2～3、74-77、2002
6. 三松謙司、大井田尚継、加納久雄、久保井洋一、金田英秀、川崎篤史、天野定雄：食道扁平上皮癌手術症例における高 Ca 血症と Alendronate (Onclast®) 予防投与の意義。日大医学雑誌、62 巻、12 号、639-643、2003
7. 三松謙司、天野定雄、大井田尚継、加納久雄、久保井洋一、金田英秀、川崎篤史、菅 優：胃切除後胸部食道癌における右結腸再建例の検討。日本外科系連合学会誌、29 巻、2 号、197-201、2004
8. 久保井洋一、大井田尚継、加納久雄、三松謙司、小倉道一、天野定雄：当院外科における乳癌治療成績統計。日大医学雑誌、65 巻、2 号、116-120、2006
9. 三松謙司、加納久雄、小倉道一、久保井洋一、大井田尚継：食道癌周術

期管理における好中球エラスターゼ阻害剤の有用性についての検討。臨床外科、61 巻、7 号、975-976、2006

10. 三松謙司、加納久雄、久保井洋一、小倉道一、大井田尚継：吻合部径からみた hemidouble stapling method(HDSM)による Billoth I 法再建法の有用性。手術、60 巻、8 号、1217-1223、2006
11. 小野大気、三松謙司、川崎篤史、加納久雄、久保井洋一、荒牧 修、大井田尚継：当院における経肛門的直腸異物症例の検討。日大医学雑誌、67 巻、4 号、226-229、2008
12. 三松謙司、大井田尚継、川崎篤史、加納久雄、藤江俊雄、斎野容子、辻 陽子、荒居典子、佐伯郁子、大野匡之：術式別にみた消化器癌患者に対する術前免疫増強栄養剤投与の有用性。静脈経腸栄養、25 巻、2 号、609-615、2010
13. 三松謙司、川崎篤史、木田和利、吹野信忠、加納久雄、大井田尚継：腹壁貫通固定法による腹腔鏡下腹壁ヘルニア修復術のピットフォール。手術、67 巻、9 号、1341-1346、2013
14. Hisao Kano, Tadatoshi Takayama, Yutaka Midorikawa, Hiroki Nagase: Promoter hypomethylation of RAR-related orphan receptor $\alpha 1$ is correlated with unfavorable clinicopathological features in patients with colorectal cancer. BioScience Trends. 2016; 10(3): 202-209

② 症例報告

1. 富田涼一、藤崎 滋、加納久雄、根津 健、福澤正洋：早期胃癌における創部吊り上げと Kent 式開創鉤を用いた小開腹による胃部分切除術。手術、53 巻、7 号、939-943、1999
2. 小村憲一、増田英樹、石井敬基、青木信彦、加納久雄、佐藤史井、小坂和子、軽部秀明、相崎一雄、青木 優、三宅良明、大塚仁樹、加納 誠、沢田滋正。日大医学雑誌、59 巻、3 号、129-133、2000
3. 小村憲一、増田英樹、石井敬基、小坂明子、青木信彦、佐藤史井、軽部秀明、加納久雄、

- 相崎一雄、青木 優：食物による腸閉塞にて発症したと考えられた傍十二指腸ヘルニアの1例。日大医学雑誌、59巻、5号、2000
4. 秦 怜志、天野定雄、桜井健一、藤井 宏、朴 英智、加納久雄、大井田尚継、三宅 洋、福澤正洋、杉谷雅彦：食道癌副腎転移の1切除例。日本消化器外科学会雑誌、33巻、6号、2000
 5. 佐藤史井、増田英樹、石井敬基、青木信彦、中山壽之、小坂和子、軽部秀明、加納久雄、相崎一雄、小村憲一、青木 優：胆石イレウスの1例。日大医学雑誌、59巻、4号、2000
 6. 上原秀一郎、西田 茂、安室省吾、加納久雄、柏尾光彦、福澤正洋、根本則道：悪性狭窄と鑑別が困難であった下行結腸潰瘍の1例。日本外科系連合学会誌、26巻、1号、2001
 7. 上原秀一郎、西田 茂、齋藤良人、加納久雄、柏尾光彦、安室省吾、福澤正洋：ポリペクトミー後4年2ヶ月目に局所再発・肺転移をきたした直腸sm癌の1例。日本消化器外科学会雑誌、34巻、11号、2001
 8. 大原守貴、秦 怜志、朴 英智、加納久雄、柴田昌彦、福澤正洋：食道癌術後頸部リンパ節転移再発に対する集学的治療の経験。日大医学雑誌、62巻、4号、226-228、2003
 9. 大原守貴、久保井洋一、柏尾光彦、神山英彦、小沼憲祥、松尾定憲、加納久雄、天野定雄、柴田昌彦、福澤正洋：TS-1/CDDP併用化学療法が著効した胃癌術後多発肝転移再発の1例。日大医学雑誌、62巻、5号、255-259、2003
 10. 加納久雄、三松謙司、金田英秀、久保井洋一、大井田尚継、天野定雄：術前に胃粘膜下腫瘍が疑われ術後に胃結核と診断された1例。日本消化器外科学会雑誌、37巻、10号、1622-1626、2004
 11. 加納久雄、大井田尚継、天野定雄、久保井洋一、三松謙司、金田英秀：肝・骨転移を伴う進行乳癌に対しbisphosphonateを併用し化学療法が著効し、原発巣を切除し得た1例。日大医学雑誌、63巻、4号、162-164、2004
 12. 加納久雄、久保井洋一、三松謙司、金田英秀、大井田尚継、天野定雄：著明な低蛋白血症呈した胃多発性過形成性ポリープの1例。日大医学雑誌、63巻、4号、151-154、2004

13. 三松謙司、大井田尚継、加納久雄、久保井洋一、金田英秀、天野定雄：縦隔鏡補助下食道拔去術を施行した低呼吸機能進行食道癌の1例。日本外科系連合学会誌、29巻、5号、867-871、2004
14. 久保井洋一、天野定雄、大井田尚継、森 健一郎、加納久雄、三松謙司、丹正勝久、林成之：心肺停止状態に陥った甲状腺クリーゼの一治験例。内分泌外科、21巻、2号、124-128、2004
15. 久保井洋一、大井田尚継、加納久雄、三松謙司、川崎篤史、金田英秀、天野定雄：広範囲な乳管内伸展を伴ったT1乳癌の1症例。日大医学雑誌、63巻、2~3、83-86、2004
16. 金田英秀、三松謙司、大井田尚継、加納久雄、久保井洋一、天野定雄：術前CTにて診断し得た超高齢者胆嚢捻転症の1手術例。日大医学雑誌、63巻、2~3、79-82、2004
17. 加納久雄、大井田尚継、三松謙司、久保井洋一、金田英秀、天野定雄：脾類皮嚢胞に対するhand assisted laparoscopic splenectomyを施行した1例。日本外科系連合学会誌、29巻、2号、282-286、2004
18. 三松謙司、大井田尚継、川崎篤史、久保井洋一、加納久雄、金田英秀、天野定雄：開腹脾臓摘出術の既往を有した肝細胞癌に対する腹腔鏡補助下肝切除術。日本外科系連合学会誌、29巻、4号、787-791、2004
19. 川崎篤史、三松謙司、大井田尚継、加納久雄、久保井洋一、天野定雄：非還納性鼠径ヘルニアに急性虫垂炎を併発した1例。日本外科系連合学会誌、29巻、6号、1011-1013、2004
20. 三松謙司、加納久雄、金田英秀、久保井洋一、桂 義久、大井田尚継：横行結腸浸潤を呈した、肝内胆管細胞癌の1例。日本消化器外科学会雑誌、38巻、8号、1330-1334、2005
21. 三松謙司、加納久雄、久保井洋一、加藤義一、大井田尚継：腸回転異常、十二指腸前門脈、多脾症を合併した胃癌の1例。手術、59巻、9号、1359-1362、2005
22. 小倉道一、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継、天野定雄：傍ストーマヘル

- ニア嵌頓により絞扼性イレウスを呈した1例。日本外科系連合会誌、31巻、1号、67-70、2006
23. 川崎篤史、三松謙司、大井田尚継、久保井洋一、加納久雄、天野定雄：鼠径部に発症したganglionの1例。日本外科系連合会誌、31巻、2号、249-252、2006
24. 樋口雄蔭、三松謙司、加納久雄、久保井洋一、小倉道一、大井田尚継：結腸右半切除術2年後に吻合部再発を来たした上行結腸癌の1例。日大医学雑誌、65巻、3号、2006
25. 廣澤拓也、三松謙司、川崎篤史、荒牧 修、久保井洋一、加納久雄、小倉道一、桂 義久、大井田尚継：胸壁から腹部への刺傷による腹腔内出血の開腹術中に発見された小腸異所性膵の1例。日大医学雑誌、65巻、5号、347-350、2006
26. 川崎篤史、三松謙司、大井田尚継、久保井洋一、加納久雄、天野定雄：自発性胆嚢皮膚瘻の1例。日本外科系連合会誌、31巻、4号、728-731、2006
27. 金田英秀、三松謙司、大井田尚継、加納久雄、久保井洋一、天野定雄：胆嚢消化管瘻が自然に閉鎖したと考えられた胆石イレウスの1例。日大医学雑誌、66巻、1号、119-123、2007
28. 三松謙司、加納久雄、小倉道一、久保井洋一、桂 義久、大井田尚継：胃多発性過形成性ポリープに発生した多発胃癌の1例。日本消化器外科学会雑誌。40巻、4号、288-392、2007
29. 三松謙司、川崎篤史、大井田尚継、荒牧 修、久保井洋一、加納久雄、小倉道一、天野定雄：術前S-1/CDDP併用により根治術を施行し得た高度リンパ節転移を伴ったAFP産生胃癌の1例。癌と化学療法、34巻、8号、1279-1282、2007
30. 富田 真、荒牧 修、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継、天野定雄：上腸間膜動脈狭窄により生じたと思われる胃十二指腸動脈瘤に対しコイル塞栓術を行った1例。日大医学雑誌、67巻、2号、133-136、2008
31. 吹野信忠、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、天野定雄：横行結腸間膜裂孔ヘルニアの1例。日大医学雑誌、67巻、3号、182-185、2008

32. 岡村祐己、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：虫垂憩室穿孔の1例。日大医学雑誌、67巻、4号、235-237、2008
33. 朝生 浩、三松謙司、川崎篤史、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：Peutz-Jeghers型ポリープによる成人腸重積症の1例。日大医学雑誌、67巻、4号、242-245、2008
34. 羽尾義輝、大井田尚継、加納久雄、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、天野定雄：巨大な腹部腫瘤を形成した限局性腹膜悪性中皮腫の1例。日大医学雑誌、68巻、1号、25-29、2009
35. 吹野信忠、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：虫垂子宮内膜症による虫垂重積症の1例。日本臨床外科学会雑誌、70巻、4号、1099-1103、2009
36. 小島 啓、三松謙司、川崎篤史、吹野信忠、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：高齢者胆嚢穿孔の1例。日大医学雑誌、68巻、2号、138-140、2009
37. 木田和利、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：乳癌小腸転移による穿孔性腹膜炎の1例。日大医学雑誌、68巻、3号、200-203、2009
38. 川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継、天野定雄：Uracil/Tegafur(UFT)+Folinate(UZEL)内服により発症した薬物性肝障害の1例。癌と化学療法、36巻、11号、1901-1903、2009
39. 長谷川太志、加納久雄、吹野信忠、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、大井田尚継：4年9ヶ月の経過観察後に手術を施行した横隔膜上食道憩室の1例。日大医学雑誌、68巻、6号、332-334、2009
40. 神田弘太郎、久保井洋一、吹野信忠、川崎篤史、三松謙司、加納久雄、大井田尚継：イレウスを呈した腸結核に1例。日大医学雑誌、68巻、6号、335-338、2009
41. 川崎篤史、三松謙司、大井田尚継、吹野信忠、久保井洋一、加納久雄、天野定雄：Multidetector-row CTが術前検査に有用であった大網裂孔ヘルニアの1例。日本外科学系連合学会誌、34巻、6号、1126-1130、2009
42. 川崎篤史、加納久雄、三松謙司、久保井洋一、吹野信忠、大井田尚継、天野定雄：受傷

- 直後に Letton-Wilson 手術を施行したⅢb型外傷性膵損傷の1例。日本外科系連合学会誌、35巻、2号、221-224、2010
43. 木田和利、三松謙司、吹野信忠、川崎篤史、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：慢性腎不全の血液透析患者に破称した非閉塞性腸間膜虚血症(NOMI)の1例。日本外科系連合学会誌、35巻、2号、229-233、2010
44. 三松謙司、大井田尚継、加納久雄、川崎篤史、吹野信忠、久保井洋一：広範囲胃切除 Billroth II 法再建後に発症した吻合部潰瘍穿孔の1例。手術、65巻、1号、111-114、2011
45. 松野高久、加納久雄、木田和利、吹野信忠、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、大井田尚継：2カ所の腸管脱出、嵌頓壊死を起こした巨大臍ヘルニアの1例。日大医学雑誌、70巻、4号、208-211、2011
46. 斎野容子、三松謙司、川崎篤史、木田和利、吹野信忠、加納久雄、佐伯郁子、和田裕子、荒居典子、大井田尚継：術後縫合不全・創部し開の創傷治癒遅延に対して CaHMB・L-アルギニン・L-グルタミン配合飲料（アバント）の経口投与が有効であった1例。静脈経腸栄養、27巻3号、945-949、2012
47. 永田善行、三松謙司、木田和利、吹野信忠、川崎篤史、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継：慢性腎不全患者に発生した Epstein-Barr virus (EBV) 関連胃癌の1例。日大医学雑誌、71巻、4号、278-281、2012
48. 矢作善之、加納久雄、三松謙司、久保井洋一、川崎篤史、吹野信忠、木田和利、大井田尚継：気腫性胆嚢炎を契機に見つかった肝細胞癌に対して胆嚢摘出術及び間接所を同に行った1例。日大医学雑誌、71巻、6号、451-454、2012
49. 堤 菜津子、宇野昭毅、大内琴世、増田あい、高安賢太郎、稲見真木子、小松まゆみ、藤川博敏、木田和利、吹野信忠、川崎篤史、三松謙司、久保井洋一、加納久雄、大井田尚継、桂 義久：胃横行結腸瘻を合併した胃癌の1例。Progress of Digestive Endoscopy、83巻、1号、100-101、2013

50. 加納久雄、中山壽之、吉田 直、檜垣時夫、高山忠利：局在診断および術式決定に3D-CTによる術前シミュレーションが有用であった肝S7深部肝細胞癌の1切除例。日大医学雑誌、74巻、4号、171-178、2015

③ 総説

1. 大井田尚継、三松謙司、加納久雄、川崎篤史、久保井洋一、吹野信忠、木田和利、天野定雄：膵胃吻合による膵頭十二指腸切除術におけるいらい排泄遅延と膵管開存性。日大医学雑誌、71巻、3号、176-183、2012
2. 三松謙司、大井田尚継、斎野容子、吹野信忠、木田和利、川崎篤史、加納久雄、久保井洋一、天野定雄：外科侵襲期の栄養管理に有用と考えられる免疫栄養の臨床効果。日大医学雑誌、72巻、4号、2013

④ 著書

なし

⑤ その他

なし

⑥ 学会報告

ワークショップ

1. 加納久雄、柴田昌彦、根津 健、永田靖彦、木村 知、坂本明子、桜井健一、竹川本夫、三宅 洋、富田涼一、天野定雄：サイトカイン療法の新しい展開 末梢血と癌局所におけるTh1/Th2バランスに基づいた免疫療法の考察。第36回日本癌治療学会総会、福岡、1998.10
2. 加納久雄、川崎篤史、吹野信忠、三松謙司、久保井洋一、木田和利、天野定雄、大井田尚継：イレウスに対する診断と外科治療 腸閉塞に対する外科治療のタイミング。第35回日本外科系連合学会学術大会、千葉、2010、6

一般演題

1. 加納久雄、榑原雅博、岡村治明：異所性乳癌の1例。761回外科集談会、

埼玉、1996. 6

2. 大井田 尚継, 三宅 洋, 天野 定雄, 藤崎 滋, 加納 久雄, 齋藤 良
人, 三松 謙司, 加藤 義一, 秦 伶志, 福澤 正洋: 胃癌転移性 Vp3 肝癌の手術。第 60
回日本臨床外科学会総会、広島 1998. 11
3. 柴田 昌彦, 永田 靖彦, 加納 久雄, 根津 健, 竹川 本夫, 木村 知, 坂本 明子,
堀井 有尚, 天野 定雄, 富田 涼一、福澤正洋: 高度進行癌に対する免疫療法 特に
免疫抑制機構を考慮した治療について。第 60 回日本臨床外科学会総会、広島 1998. 11
4. 加納 久雄, 柴田 昌彦, 永田 靖彦, 木村 知, 坂本 明子, 根津 健,
竹川 本夫, 天野 定雄, 福澤 正洋: 末梢血と癌局所における Th1/Th2 バランスの比較
検討。第 60 回日本臨床外科学会総会、広島 1998. 11
5. 永田 靖彦, 柴田 昌彦, 木村 知, 坂本 明子, 加納 久雄, 根津 健,
竹川 本夫, 福澤 正洋: 消化器癌患者における血清中 IL-1ra 濃度の検討。第 60 回日
本臨床外科学会総会、広島 1998. 11
6. 上原 秀一郎, 秦 伶志, 天野 定雄, 桜井 健一, 加納 久雄, 根津 健, 大井田 尚
継, 福澤 正洋: 根治性から見た進行胸部下部食道癌切除症例の検討。第 60 回日本
臨床外科学会総会、広島 1998. 11
7. 加納 久雄, 富田 涼一, 根津 健, 君塚 圭, 鈴木 昌義, 上原 秀一郎, 三宅 洋,
天野 定雄, 福澤 正洋: 早期胃癌に対する幽門輪温存胃切除 J 型空腸嚢間置術を行
った 1 例。第 53 回日本消化器外科学会総会、京都、1999、2
8. 柴田 昌彦, 加納 久雄, 根津 健, 竹川 本夫, 木村 知, 永田 靖彦, 坂本 明子,
桜井 健一, 天野 定雄, 福澤 正洋: 消化器癌患者の全身的, 癌局所における
interleukin-10(IL-10)産生動態の検討。第 57 回日本癌学会総会、1998. 9~10
9. 大井田 尚継, 三宅 洋, 天野 定雄, 秦 伶志, 根津 健, 森 健一郎, 加納 久雄,
福澤 正洋: 仮性膵嚢胞における外科治療。第 53 回日本消化器外科学会総会、京都、
1999、2

10. 藤崎 滋, 富田 涼一, 柴田 昌彦, 根津 健, 加納 久雄, 久保井 洋一, 君塚 圭, 安藤 清宏, 福澤 正洋: 潰瘍性大腸炎に対する術式の工夫 回腸囊作成の代用として ilealmyectomy を行った回腸肛門吻合術。第 53 回日本消化器外科学会総会、京都、1999、2
11. 君塚 圭, 富田 涼一, 根津 健, 加納 久雄, 久保井 洋一, 安藤 清宏, 福澤 正洋: 胃全摘術後の Roux-Y 脚吻合部に認められた後期出血の 1 例。第 34 回日本腹部救急医学会総会、神奈川、1999.3
12. 加納 久雄, 秦 怜志, 天野 定雄, 桜井 健一, 萩原 紀嗣, 矢島 幸弘, 杉谷 雅彦, 根本 則道, 福澤 正洋: 食道平滑筋肉腫の 1 切除例、第 53 回日本消化器外科学会総会、京都、1999、2
13. 秦 怜志, 天野 定雄, 柴田 昌彦, 安東 克征, 加納 久雄, 桜井 健一, 藤井 宏, 阿蘇 大輔, 君塚 圭, 根本 則道、福澤正洋: 再発治療後 5 年及び 2 年生存が得られている食道癌症例。第 53 回日本消化器外科学会総会、京都、1999、2
14. 大井田 尚継, 森 健一郎, 根津 健, 加納 久雄, 秦 怜志, 三宅 洋, 天野 定雄, 仁木 基裕, 福澤 正洋: 進行胃癌における Laparoscopic Staging の手技的問題点。第 24 回日本外科系連合学会学術集会、兵庫、1999.6
15. 富田 涼一, 藤崎 滋, 根津 健, 野中 倫明, 丹正 勝久, 加納 久雄, 君塚 圭, 朴 英智, 福澤 正洋: 胃中・下部早期癌における迷走神経・幽門輪温存幽門側胃切除後 J 型空腸囊間置術について。第 54 回日本消化器外科学会総会、名古屋、1999、7
16. 富田 涼一, 藤崎 滋, 根津 健, 青木 信彦, 野中 倫明, 加納 久雄, 君塚 圭, 朴 英智, 柴田 昌彦, 丹正 勝久、福澤正洋: 胃中・下部早期癌における機能温存手術 迷走神経・幽門輪温存幽門側胃切除後 J 型空腸囊間置術式。第 37 回日本癌治療学会総会、岐阜、1999.10
17. 柴田 昌彦, 朴 英智, 加納 久雄, 大原 守貴, 根津 健, 竹川 本夫, 福澤 正洋: 宿主免疫能と栄養状態を考慮した根治手術不能癌に対する免疫治療の考察。第 37 回日

本癌治療学会総会、岐阜、1999.10

18. 根津 健, 柴田 昌彦, 安藤 清宏, 君塚 圭, 久保井 洋一, 加納 久雄, 福澤 正洋: 術前及び術後化学療法(CDDP+ETP)が有効であった直腸小細胞癌の1切除例。第37回日本癌治療学会総会、岐阜、1999.10
19. 藤井 宏, 秦 怜志, 天野 定雄, 桜井 健一, 朴 英智, 永田 靖彦, 加納 久雄, 森 健一郎, 大井田 尚継, 三宅 洋、福澤正洋: 食道癌切除後副腎転移を切除し1年無再発生存中の1例。第37回日本癌治療学会総会、岐阜、1999.10
20. 柴田 昌彦, 根津 健, 加納 久雄, 永田 靖彦, 木村 知, 竹川 本夫, 福澤 正洋: 胃、大腸癌患者におけるIL-12の産生能と反応性の検討。第55回日本消化器外科学会総会、宮崎、2000.7
21. 根津 健, 柴田 昌彦, 加納 久雄, 竹川 本夫, 福澤 正洋: 胃癌・大腸癌におけるOK-432刺激によるIL-12産生能とTh1/Th2バランスの検討。第55回日本消化器外科学会総会、宮崎、2000.7
22. 柴田 昌彦, 永田 靖彦, 木村 知, 加納 久雄, 根津 健, 大原 守貴, 竹川 本夫, 藤崎 滋, 安東 克征, 富田 涼一、福澤正洋: Tumor Dormancyからみた高度進行大腸癌患者にたいするCDDP+UFT+PSK療法の効果について。第55回日本消化器外科学会総会、宮崎、2000.7
23. 加納 久雄, 西田 茂, 柏尾 光彦, 上原 秀一郎, 安室 省吾, 根本 則道: 当院における大腸sm癌について。第55回日本消化器外科学会総会、宮崎、2000.7
24. 柴田 昌彦, 竹川 本夫, 加納 久雄, 根津 健, 大原 守貴, 福澤 正洋: 癌悪液質に関わるCARS類似状態とその治療について。第59回日本癌学会学術総会、横浜、2000.9-10
25. 柴田 昌彦, 加納 久雄, 根津 健, 大原 守貴, 斉藤 良人, 藤崎 滋, 三宅 洋, 富田 涼一, 天野 定雄, 福澤 正洋: IL-12の産生, 反応動態とTh1/Th2バランスに基づいた局所免疫療法の有効性。第38回日本癌治療学会総会、仙台、2000.10

26. 上原 秀一郎, 西田 茂, 安室 省吾, 加納 久雄, 柏尾 光彦, 根本 則道: ポリペクトミー4年2ヵ月後に再発・多発性肺転移をきたした直腸 sm 癌の1例。第62回日本臨床外科学会総会、名古屋、2000.11
27. 柴田 昌彦, 阿部 英雄, 加納 久雄, 根津 健, 大原 守貴, 斉藤 良人, 竹川 本夫, 藤崎 滋, 福澤 正洋: 末期癌患者の栄養と免疫動態からみた治療法の検討。第56回日本消化器外科学会総会、秋田、2001.7
28. 加納 久雄, 西田 茂, 柏尾 光彦, 小林 元, 安室 省吾: 当院における大腸 mp 癌の臨床病理学的検討。第56回日本消化器外科学会総会、秋田、2001.7
29. 柴田 昌彦, 阿部 英雄, 根津 健, 加納 久雄, 大原 守貴, 斉藤 良人, 竹川 本夫, 富田 涼一, 福澤 正洋: 癌患者の栄養障害と免疫抑制に関わる CARS と Protease Inhibitor の効果について。第63回日本臨床外科学会総会、横浜、2001.11
30. 藤崎 滋, 斉藤 良人, 朴 英智, 大原 守貴, 根津 健, 加納 久雄, 柴田 昌彦, 天野 定雄, 福澤 正洋, 富田 涼一: 腹腔鏡手術後における肺塞栓症の予防と治療。第63回日本臨床外科学会総会、横浜、2001.11
31. 柏尾 光彦, 西田 茂, 安室 省吾, 加納 久雄, 小林 元: 虫垂 goblet cell carcinoid の1例。第63回日本臨床外科学会総会、横浜、2001.11
32. 柴田 昌彦, 阿部 英雄, 加納 久雄, 根津 健, 大原 守貴, 竹川 本夫, 藤崎 滋, 安東 克征, 富田 涼一, 福澤 正洋: Tumor Dormancy Therapy をめぐって 宿主の免疫能と栄養からみた高度進行癌に対する CDDP+UFT+PSK 療法の長期生存効果と Protease Inhibitor の効果について。第39回日本癌治療学会総会、広島、2001.11
33. 阿部 英雄, 柴田 昌彦, 加納 久雄, 根津 健, 竹川 本夫, 福澤 正洋: 癌患者における IL-12 反応性 Th2response の検討。第39回日本癌治療学会総会、広島、2001.11
34. 齋藤 良人, 天野 定雄, 阿部 英雄, 久保井 洋一, 朴 英智, 加納 久雄, 大原 守貴, 根津 健, 森 健一郎, 青木 信彦, 福澤正洋: 再発乳癌に対する Taxanes の使用経験。第39回日本癌治療学会総会、広島、2001.11

35. 阿部 英雄, 柴田 昌彦, 加納 久雄, 根津 健, 竹川 本夫, 福澤 正洋: 癌患者における IL-12 反応性 Th2response の検討。第 102 回日本外科学会学術集会、京都、2002、4
36. 柴田 昌彦, 根津 健, 鈴木 昌義, 阿部 英雄, 加納 久雄, 竹川 本夫, 福澤 正洋: 胃・大腸癌患者の IL-12, IL-10, interferon(IFN)- γ の産生と栄養状態の関連。第 57 回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7
37. 大原 守貴, 秦 怜志, 朴 英智, 森 健一郎, 斉藤 良人, 根津 健, 加納 久雄, 柴田 昌彦, 天野 定雄, 福澤 正洋: 食道癌頸部リンパ節再発に対する手術を中心とした集学的治療の経験。第 57 回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7
38. 富田 涼一, 藤崎 滋, 加納 久雄, 根津 健, 柴田 昌彦, 福澤 正洋: 早期胃癌における迷走神経・幽門輪温存 J 型空腸嚢間置幽門側胃切除術の手技と病態。第 57 回日本消化器外科学会総会、京都、2002. 7
39. 柴田 昌彦, 阿部 英雄, 朴 英智, 加納 久雄, 大原 守貴, 竹川 本夫, 斉藤 良人, 安東 克征, 富田 涼一, 福澤 正洋: 癌化学療法 これからのあり方 大腸 PSK の in vivo, in vitro の効果と進行再発大腸癌に対する併用免疫化学療法の意義。第 64 回日本臨床外科学会総会、東京、2002. 11
40. 富田 涼一, 藤崎 滋, 竹川 本夫, 朴 英智, 加納 久雄, 根津 健, 柴田 昌彦, 丹正 勝久, 福澤 正洋: 幽門輪温存の有無からみた幽門側胃切除術の病態生理学的検討。第 40 回日本癌治療学会学術集会、東京、2002. 10
41. 柴田 昌彦, 阿部 英雄, 加納 久雄, 大原 守貴, 斉藤 良人, 竹川 本夫, 富田 涼一, 福澤 正洋: 高度進行癌患者の免疫療法に必要な免疫抑制の軽減について。第 40 回日本癌治療学会学術集会、東京、2002. 10
42. 富田 涼一, 藤崎 滋, 朴 英智, 加納 久雄, 柴田 昌彦, 丹正 勝久, 福澤 正洋: 早期胃癌の標準的及び研究的治療における自己裁量。第 28 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2003. 6

43. 富田 涼一, 藤崎 滋, 朴 英智, 加納 久雄, 柴田 昌彦, 竹川 本夫, 丹正 勝久, 福澤 正洋: 迷走神経・幽門輪温存幽門側胃切除兼J型空腸嚢間置術式の病態生理学的検討。第28回日本外科系連合学会学術集会、東京、2003.6
44. 富田 涼一, 藤崎 滋, 加納 久雄, 朴 英智, 柴田 昌彦, 丹正 勝久, 福澤 正洋: 胃癌術後消化管機能温存を考慮した再建法 早期胃癌に対する迷走神経・幽門輪温存J型空腸嚢間置幽門側胃切除術の手技と術後生理機能。第58回日本消化器外科学会総会、東京、2003、7
45. 阿部 英雄, 柴田 昌彦, 鈴木 昌義, 天野 定雄, 藤崎 滋, 大原 守貴, 齋藤 義人, 加納 久雄, 朴 英智, 福澤 正洋: 教室における術前放射線療法を施行した直腸癌症例の検討。第58回日本消化器外科学会総会、東京、2003、7
46. 木村 知, 大原 守貴, 加納 久雄, 萩原 紀嗣, 越永 従道, 柴田 昌彦, 福澤 正洋: 急性虫垂炎手術の検討 当科における鏡視下手術の位置づけ。第58回日本消化器外科学会総会、東京、2003、7
47. 加納 久雄, 根津 健, 木村 知, 大原 守貴, 斉藤 良人, 朴 英智, 阿部 英雄, 天野 定雄, 柴田 昌彦, 福澤 正洋: 切除不能進行胃癌に対してS-1投与にて長期生存が得られた症例の検討。第58回日本消化器外科学会総会、東京、2003、7
48. 富田 涼一, 藤崎 滋, 加納 久雄, 朴 英智, 柴田 昌彦, 丹正 勝久, 福澤 正洋: 迷走神経・幽門輪温存 J 型空腸嚢間置幽門側胃切除術後の病態生理からみた治療成績の評価。第103回日本外科学会学術集会、札幌市、2003.6
49. 柏尾 光彦, 天野 定雄, 青木 信彦, 斉藤 良人, 久保井 洋一, 加納 久雄, 阿部 英雄, 朴 英智, 櫻井 健一, 木村 知, 松尾 定憲, 福澤 正洋: RI 法, 色素法及び併用法による乳癌センチネルリンパ節生検の成績。第65回日本臨床外科学会総会、福岡市、2003.11
50. 櫻井 健一, 榎本 克久, 矢嶋 幸浩, 加納 久雄, 天野 定雄, 柴田 昌彦, 福澤 正洋: 大腿ヘルニアの臨床的検討。第65回日本臨床外科学会総会、福岡市、2003.11

51. 櫻井 健一, 加納 久雄, 柏尾 光彦, 松尾 定憲, 小沼 憲祥, 榎本 克久, 大原 守貴, 天野 定雄, 福澤 正洋:小児甲状腺癌術後 20 年目にリンパ節再発を認めた一例。第 65 回日本臨床外科学会総会、福岡市、2003. 11
52. 松尾 定憲, 阿部 英雄, 鈴木 昌義, 柏尾 光彦, 櫻井 健一, 木村 知, 加納 久雄, 大原 守貴, 天野 定雄, 柴田 昌彦, 福澤 正洋:過食による急性胃拡張で緊急開腹術となった神経性食思不振症の一例。第 65 回日本臨床外科学会総会、福岡市、2003. 11
53. 富田 涼一, 加納 久雄, 朴 英智, 藤崎 滋, 柴田 昌彦, 丹正 勝久, 竹川 本夫:幽門側胃切除術での迷走神経・幽門輪温存の有無からみた病態生理と QOL の関連。第 41 回日本癌治療学会学術集会、札幌市、2002. 10
54. 柴田 昌彦, 鈴木 昌義, 阿部 英雄, 加納 久雄, 大原 守貴, 斉藤 良人, 竹川 本夫, 富田 涼一:進行再発大腸癌に対する免疫化学療法の免疫能, 栄養, 生存期間からみた意義。第 41 回日本癌治療学会学術集会、札幌市、2002. 10
55. 櫻井 健一, 三宅 洋, 加納 久雄, 天野 定雄, 柴田 昌彦, 福澤 正洋:孤立性の肝膿瘍を併発した上結腸癌の一例。第 58 回日本大腸肛門病学会。名古屋、2003. 11
56. 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 金田 英秀, 天野 定雄:上腸間膜動静脈塞栓症に対する治療。第 40 回日本腹部救急医学会総会。東京、2004、3
57. 金田 英秀, 三松 謙司, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄:胆嚢軸捻転症の 1 手術例。第 40 回日本腹部救急医学会総会。東京、2004、3
58. 櫻井 健一、加納 久雄, 斉藤 良人, 榎本 克久, 柏尾 光彦, 木村 知, 大原 守貴, 天野 定雄, 柴田 昌彦:副甲状腺腫を併発した胃 GIST の 1 例。第 29 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2004. 7
59. 櫻井 健一, 柏尾 光彦, 加納 久雄, 榎本 克久, 斉藤 良人, 木村 知, 大原 守貴, 天野 定雄, 柴田 昌彦:術式決定に難渋した食道静脈瘤合併早期胃癌の 1 例。第 29 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2004. 7

60. 加納 久雄, 大井田 尚継, 三松 謙司, 久保井 洋一, 金田 英秀: 胆嚢摘出後の補中益気湯の効果について。第 55 回日本東洋医学会総会、横浜市、2004. 6
61. 柏尾 光彦, 天野 定雄, 青木 信彦, 斉藤 良人, 久保井 洋一, 櫻井 健一, 大原 守貴, 加納 久雄, 阿部 英雄: センチネルリンパ節生検における色素法か併用法(色素法と RI 法)かの選択 BMI による検出率の検討。第 12 回日本乳癌学会総会、北九州市、2004. 6
62. 加納 久雄, 大井田 尚継, 三松 謙司, 久保井 洋一, 金田 英秀, 天野 定雄: S 状結腸軸捻転症の 4 例。第 59 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2004. 7
63. 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄, 久保井 洋一, 金田 英秀, 川崎 篤史, 天野 定雄: 臍頭十二指腸切除術における胃内容うっ滞の軽減を意図した再建術(Cattel 再建法の工夫)。第 59 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2004. 7
64. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 金田 英秀, 天野 定雄: 自発性胆嚢皮膚瘻の 1 例。第 59 回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2004. 7
65. 久保井 洋一, 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 加藤 義一, 天野 定雄: 頸部・鎖骨上リンパ節再発・下顎骨転移に対し Biweekly Docetaxel と高用量 Toremifene の併用療法が奏効した再発乳癌の 1 例。第 66 回日本臨床外科学会総会。盛岡市、2004. 11
66. 羽賀 直樹, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 三松 謙司, 加藤 義一, 桂 義久: 比較的稀な胸腺関連疾患を合併した胸腺腫の 2 手術例。第 30 回日本外科系連合学会学術総会、東京、2005. 6
67. 羽賀 直樹, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 三松 謙司, 加藤 義一, 桂 義久: 腹膜播種から小腸狭窄を来たしたびまん性胸膜中皮腫の 1 例。第 30 回日本外科系連合学会学術総会、東京、2005. 6
68. 三松 謙司, 加納 久雄, 久保井 洋一, 加藤 義一, 大井田 尚継: 右胃大網動脈をグラフトに使用した CABG 後に発生した横隔膜ヘルニアの 1 例。第 30 回日本外科系連

- 合学会学術総会、東京、2005.6
69. 加納 久雄, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 三松 謙司, 高山 忠利: 悪性との鑑別が困難であった巨大胆嚢腺腫の一例。第30回日本外科系連合学会学術総会、東京、2005.6
 70. 久保井 洋一, 三松 謙司, 加納 久雄, 加藤 義一, 大井田 尚継, 天野 定雄: Biweekly Docetaxel と高用量Toremifene の併用療法が有効であった進行乳癌の2例。第30回日本外科系連合学会学術総会、東京、2005.6
 71. 加納 久雄, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 三松 謙司, 加藤 義一, 中山 壽之, 高山 忠利: 大腸癌腹膜播種手術症例の検討。第60回日本消化器外科学会総会、東京、2005.7
 72. 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 加藤 義一, 久保井 洋一: 吻合部径からみた Hemidouble stapling method による幽門側胃切除 Billroth I 法再建術。第60回日本消化器外科学会総会、東京、2005.7
 73. 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一: 部分的曠置的胃空腸吻合術と TS-1 が有効であった幽門狭窄を伴った切除不能胃癌の3例。第43回日本癌治療学会学術総会、名古屋、2005.10
 74. 加納 久雄, 大井田 尚継, 三松 謙司, 久保井 洋一, 小倉 道一, 高山 忠利: 当院における残胃の癌の検討。第61回日本消化器外科学会総会、横浜市、2006.7
 75. 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 小倉 道一: 切除不能臍頭部癌に対する two-loop bypass 術 腸切離を行わない胃空腸・胆管空腸吻合術。第61回日本消化器外科学会総会、横浜市、2006.7
 76. 松尾 定憲, 安室 省吾, 西田 茂, 栗藤 克己, 加納 久雄, 柏尾 光彦, 天野 定雄, 根岸 七雄: Docetaxel+5'-DFUR が著効した乳癌術後癌性腹膜炎の一例。第13回日本乳癌学会学術総会、倉敷市、2005.6
 77. 久保井 洋一, 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 加藤 義一, 桜井 健一, 天野 定雄: Biweekly Docetaxel と高用量 Toremifene の術前併用療法が有効であった局所進行乳癌の1例。第13回日本乳癌学会学術総会、倉敷市、2005.6

78. 加藤 義一, 久保井 洋一, 大井田 尚繼, 加納 久雄, 三松 謙司, 天野 定雄 : 同時性両側乳癌の治療経験。第 13 回日本乳癌学会学術総会、倉敷市、2005. 6
79. 久保井 洋一, 大井田 尚繼, 三松 謙司, 加納 久雄, 小倉 道一, 天野 定雄 : Biweekly Docetaxel と高用量 Toremifene の併用療法が有効であった再発・進行乳癌 3 例の検討。第 14 回日本乳癌学会学術総会、金沢市、2006. 7
80. 小倉 道一, 久保井 洋一, 三松 謙司, 加納 久雄, 大井田 尚繼, 天野 定雄 : 当院における同時性両側乳癌の経験。第 14 回日本乳癌学会学術総会、金沢市、2006. 7
81. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚繼, 久保井 洋一, 荒牧 修, 加納 久雄, 天野 定雄 : Bard Ventralex Hernia Patch を用いた成人臍ヘルニア修復術。第 62 回日本消化器外科学会総会、東京、2007. 7
82. 三松 謙司, 大井田 尚繼, 荒牧 修, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 天野 定雄 : 胃切除術の既往を有する症例に対する臍頭十二指腸切除術における再建法。第 62 回日本消化器外科学会総会、東京、2007. 7
83. 富田 涼一, 藤崎 滋, 青木 信彦, 加納 久雄 : 幽門輪温存幽門側胃切除兼有茎 J 型空腸囊間置術後の消化管機能改善薬について。第 45 回日本癌治療学会学術集会、京都、2007. 10
84. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚繼, 久保井 洋一, 荒牧 修, 加納 久雄, 天野 定雄 : 直腸癌の術後補助化学療法中に腸管囊腫様気腫症を発症した 1 例。第 45 回日本癌治療学会学術集会、京都、2007. 10
85. 川崎 篤史, 大井田 尚繼, 三松 謙司, 荒牧 修, 久保井 洋一, 加納 久雄, 天野 定雄 : 臍頭十二指腸切除術、臍胃吻合における胃内容停滞を回避する効果的な再建術。第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2007. 11
86. 久保井 洋一, 大井田 尚繼, 荒牧 修, 三松 謙司, 川崎 篤史, 加納 久雄, 小倉 道一, 天野 定雄 : 術前化学療法が有効であった進行乳癌の 3 例。第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2007. 11

87. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 加納 久雄, 天野 定雄: 胃結腸瘻を形成した胃癌の1例。第33回日本外科系連合学会学術集会、東京、2008.6
88. 加納 久雄, 高山 忠利, 永瀬 浩喜: 大腸癌のDNAメチル化解析: 第108回日本外科学会学術集会、長崎市、2008.5
89. 大井田 尚継, 三松 謙司, 川崎 篤史, 加納 久雄, 久保井 洋一, 荒牧 修, 天野 定雄: 膈胃吻合+亜全胃温存膈頭十二指腸切除術における垂直型再建(胃内容停滞防止を意図して)。第63回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008.7
90. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 加納 久雄, 天野 定雄: 十二指腸瘻痕狭窄に対する手術の留意点と対処法。第63回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008.7
91. 荒牧 修, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 三松 謙司, 川崎 篤史, 加納 久雄, 高山 忠利: 完全自然壊死をきたした肝細胞癌の一例。第63回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008.7
92. 三松 謙司, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 加納 久雄, 久保井 洋一, 天野 定雄: TS-1/CDDP療法後に根治切除したNo.16リンパ節転移陽性胃癌3例の検討。第63回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008.7
93. 加納 久雄, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 大井田 尚継, 高山 忠利: Pseudo Meigs' 症候群の症状を呈した急性腹症の2例。第63回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008.7
94. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 加納 久雄, 小倉 道一, 天野 定雄: 傍ストーマヘルニア嵌頓により絞扼性イレウスを呈した2例。第63回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2008.10
95. 久保井 洋一, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 三松 謙司, 加納 久雄, 天野 定雄: 良悪性の鑑別が困難であった乳癌4症例の検討。第16回日本乳癌学会総会、大阪市、2008.9

96. 川崎 篤史, 久保井 洋一, 三松 謙司, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄: 乳頭部腺腫の 1 症例。第 16 回日本乳癌学会総会、大阪市、2008. 9
97. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 久保井 洋一, 加納 久雄, 荒牧 修, 天野 定雄: mFOLFOX6 療法により CR を得た下行結腸癌多発肝転移の 1 例。第 46 回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2008. 10~11
98. 五十嵐 潤, 篠島 由一, 川島 弘之, 加納 久雄, 永瀬 浩喜: マウス皮膚がんモデルにおけるゲノムワイドの DNA メチル化スクリーニング (Global methylation screening identifies novel genes that are aberrantly methylated in chemical-induced mouse skin tumors)。第 67 回日本癌学会総会、名古屋、2008、10
99. 三松 謙司, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 加納 久雄, 久保井 洋一, 天野 定雄: ハイリスク進行胸部下部食道癌に対する縦隔鏡下食道切除術の 2 例。第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008、10
100. 加納 久雄, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 大井田 尚継, 高山 忠利, 天野 定雄: 進行胃癌に対する laparoscopic staging。第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008、10
101. 川崎 篤史, 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄, 久保井 洋一, 荒牧 修, 天野 定雄: 線毛性前腸性肝嚢胞に対する腹腔鏡下肝部分切除術の一例。第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008、10
102. 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 荒牧 修, 天野 定雄: 仮性嚢胞に対する posterior approach による腹腔鏡下嚢胞胃吻合術。第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008、10
103. 荒牧 修, 大井田 尚継, 三松 謙司, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄: 切除不能嚢胞に対する腹腔鏡補助下部分的曠置的胃空腸吻合術。第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008、10

104. 三松 謙司、大井田 尚繼、川崎 篤史、加納 久雄、齋野 容子、辻 陽子、佐伯 郁子、荒居 典子、中込 京子、大野 匡之、藤江 俊雄、松岡 俊一：胸部食道癌手術における術前免疫増強栄養剤投与の有用性。第 24 回日本静脈経腸栄養学会総会、鹿児島、2009. 1
105. 三松 謙司、大井田 尚繼、川崎 篤史、加納 久雄、松岡 俊一、藤江 俊雄、佐伯 郁子、齋野 容子、辻 陽子、荒居 典子、大野 匡之、中込 京子：術式からみた消化器癌患者に対する術前免疫増強栄養剤投与の意義。第 24 回日本静脈経腸栄養学会総会、鹿児島、2009. 1
106. 吹野 信忠、川崎 篤史、三松 謙司、久保井 洋一、加納 久雄、大井田 尚繼、天野 定雄：鼠径ヘルニア嵌頓に偶然発見されたメッケル憩室の 1 例。第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪、2009. 7
107. 三松 謙司、大井田 尚繼、加納 久雄、川崎 篤史、吹野 信忠、久保井 洋一、天野 定雄：悪性幽門狭窄に対する腹腔鏡下部分的曠置的胃空腸吻合術の有用性。第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪、2009. 7
108. 大井田 尚繼、三松 謙司、加納 久雄、川崎 篤史、久保井 洋一、吹野 信忠、天野 定雄：膵体・尾部切除術における膵液瘻防止を意図した経十二指腸性膵液ドレナージ。第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪、2009. 7
109. 富田 涼一、藤崎 滋、櫻井 健一、加納 久雄、青木 信彦：高齢者胃癌切除例における低分化腺癌の臨床病理学的検討。第 81 回日本胃癌学会学術集会、東京、2009. 3
110. 三松 謙司、大井田 尚繼、加納 久雄、川崎 篤史、吹野 信忠、天野 定雄：オーバークューブとフレキシブルスコープを用いた縦隔鏡下食道切除術。第 63 回日本食道学会学術集会、横浜、2009. 6
111. 加納 久雄、川崎 篤史、三松 謙司、久保井 洋一、天野 定雄、大井田 尚繼：4 年 9 ヶ月の経過観察後に手術を施行した横隔膜上食道憩室の 1 例。第 63 回日本食道学会学術集会、横浜、2009. 6

112. 久保井 洋一, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 三松 謙司, 加納 久雄, 天野 定雄: 消化管穿孔をきたした乳房扁平上皮癌小腸転移の 1 例。第 17 回日本乳癌学会学術集会、東京、2009. 7
113. 川崎 篤史, 加納 久雄: ユーエフティ内服により発症した薬物性肝障害の 1 例。第 64 回日本大腸肛門病学会総会、福岡、2009. 11
114. 三松 謙司, 大井田 尚継, 吹野 信忠, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 天野 定雄: 多発肝細胞癌に対する Radio-frequency ablation を併用した肝切除術の有用性。第 47 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009. 10
115. 吹野 信忠, 三松 謙司, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄: 右開胸開腹により切除した食道浸潤胃上部小細胞癌の 1 例。第 47 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009. 10
116. 三松 謙司, 大井田 尚継, 吹野 信忠, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 天野 定雄: 進行胃癌に対する TS-1/CDDP 併用療法中に発生したフェニトイン中毒の 1 例。第 47 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009. 10
117. 三松 謙司, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継: 当院の NST 活動の現状と問題点。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2009. 11
118. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 天野 定雄: 術前診断に腹部 CT 検査が有用であった大網裂孔ヘルニアの 1 例。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2009. 11
119. 久保井 洋一, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 三松 謙司, 加納 久雄, 吹野 信忠, 天野 定雄: 良悪性の鑑別が困難であった乳腺乳頭状病変 4 例の検討。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2009. 11
120. 加納 久雄, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 三松 謙司, 天野 定雄, 大井田 尚継: 絞扼性イレウスに対するイレウス管の有効性。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2009. 11

121. 大井田 尚継, 加納 久雄, 三松 謙司, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 天野 定雄: 肝円索を用いた肝外側区域切除術後の胃内容停滞の予防。第 21 回日本肝胆膵外科学会学術集会、名古屋、2009.6
122. 加納 久雄, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 高山 忠利: 膵内膿瘍形成にて発症した IPMN の一例。第 21 回日本肝胆膵外科学会学術集会、名古屋、2009.6
123. 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 天野 定雄: 膵胃吻合部保護を目的とした大網被覆の功罪。第 21 回日本肝胆膵外科学会学術集会、名古屋、2009.6
124. 久保井 洋一, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 三松 謙司, 加納 久雄, 桂 義久, 天野 定雄: 乳腺間質肉腫の 1 例。第 18 回日本乳癌学会学術集会、札幌市、2010.6
125. 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 木田 和利, 天野 定雄: 膵頭十二指腸切除術の教育をめぐって 合併症対策に見る膵頭十二指腸切除術の再建法の選択と術後 follow-up。第 35 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2010.6
126. 久保井 洋一, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 三松 謙司, 加納 久雄, 吹野 信忠, 木田 和利, 天野 定雄: 良悪性の鑑別が困難であった DCIS 3 例の検討。第 35 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2010.6
127. 川崎 篤史, 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 天野 定雄: Multidetector-row CT が術前診断に有用であった大網裂孔ヘルニアの 1 例。第 35 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2010.6
128. 三松 謙司, 大井田 尚継, 加納 久雄, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 天野 定雄: 当院における腹腔鏡補助下肝切除術 4 例の検討。第 35 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2010.6

129. 加納 久雄, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 三松 謙司, 久保井 洋一, 高山 忠利, 大井田 尚継 : 膵頭十二指腸切除、胃膵吻合再建後に膵管の開存性が失われ、開腹下のステント挿入術にて症状の改善が得られた膵臓癌の 1 例。第 22 回日本肝胆膵外科学会学術集会、仙台市、2010. 5
130. 大井田 尚継、三松 謙司, 加納 久雄, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 天野 定雄 : 膵胃吻合における delayed gastric emptying と pancreatic duct patency の検討 Soft pancreas 症例について。第 22 回日本肝胆膵外科学会学術集会、仙台市、2010. 5
131. 吹野 信忠, 三松 謙司, 加納 久雄, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 大井田 尚継, 天野 定雄 : 総胆管結石砕石時におけるバスケット嵌頓の 1 例。第 22 回日本肝胆膵外科学会学術集会、仙台市、2010. 5
132. 川崎 篤史, 三松 謙司, 加納 久雄, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 木田 和利, 大井田 尚継, 天野 定雄 : Bevacizumab+Capecitabine 療法によって PR が継続している直腸癌多発肝転移の 1 例。第 48 回日本癌治療学会学術総会、京都、2010、10
133. 木田 和利, 吹野 信忠, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継 : 原因不明の血小板減少患者に発症した急性虫垂炎の 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010. 11
134. 吹野 信忠, 荒牧 修, 木田 和利, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄 : 回腸脂肪腫が起因となった成人腸重積症の 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010. 11
135. 吹野 信忠, 川崎 篤史, 木田 和利, 三松 謙司, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄 : 片葉型腸間膜欠損による横行結腸間膜裂孔ヘルニアの 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010. 11
136. 木田 和利, 三松 謙司, 吹野 信忠, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継 : Polycystic disease に発症した胃癌の 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、

横浜市、2010.11

137. 木田 和利, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 三松 謙司, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継: S 状結腸癌を先進部とした成人発症の腸重積症の 2 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010.11
138. 吹野 信忠, 三松 謙司, 木田 和利, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄: 十二指腸水平脚に発生した異所性膵癌の 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010.11
139. 吹野 信忠, 木田 和利, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄: 広範囲小腸切除、結腸右半切除を施行し救命できた非閉塞性腸間膜虚血症の 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010.11
140. 吹野 信忠, 三松 謙司, 木田 和利, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄: 食道ステントが自然排出された 1 例。第 72 回日本臨床外科学会総会、横浜市、2010.11
141. 三松 謙司大井田 尚継, 加納 久雄, 川崎 篤史, 木田 和利, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 天野 定雄: Stage IV 胃癌に対する外科治療症例における化学療法の有用性。2011、紙上開催
142. 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 荒牧 修, 天野 定雄: 膵頭部に病変の主座の無い、膵管径の小さい慢性膵炎に対する Duval 変法 (Modified Duval Procedure for Small-Duct Chronic Pancreatitis without Head Dominance)。第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011.7
143. 加納 久雄, 川崎 篤史, 三松 謙司, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 木田 和利, 高山 忠利, 大井田 尚継: 胆管分流手術後に膵石形成にて急性膵炎を発症した高齢者の 1 手術例。第 66 回日本消化器外科学会総会、名古屋、2011.7
144. 三松 謙司, 加納 久雄, 吹野 信忠, 大井田 尚継: 肝円索と大網を使用した膵頭十二指腸切除後の膵液瘻予防。第 23 回日本胆肝膵外科学会学術集会、東京、2011、6

145. 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄, 吹野 信忠: 膵液による辺縁性潰瘍の予防 (Prevention of marginal ulcers by pancreatic juice)。第 23 回日本肝胆膵外科学会学術集会、東京、2011、6
146. 吹野 信忠, 大井田 尚継, 三松 謙司, 加納 久雄: 胆嚢摘出後の総胆管拡張の比較 (開腹手術と腹腔鏡下手術の比較・検討)。第 23 回日本肝胆膵外科学会学術集会、東京、2011、6
147. 加納 久雄, 吹野 信忠, 三松 謙司, 大井田 尚継, 高山 忠利: 膵頭十二指腸切除後の早期に脂肪肝を認めた 3 例。第 23 回日本肝胆膵外科学会学術集会、東京、2011、6
148. 川崎 篤史, 加納 久雄: 当院における大腸癌穿孔症例に対する術後化学療法の見直し。第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2011. 11
149. 三松 謙司, 川崎 篤史, 木田 和利, 吹野 信忠, 加納 久雄, 久保井 洋一, 天野 定雄, 大井田 尚継: 経口摂取不能幽門狭窄胃癌に対する胃空腸吻合術後の化学療法の意義。第 49 回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011. 10
150. 川崎 篤史, 三松 謙司, 木田 和利, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継: XELOX+bevacizumab 療法における oxaliplatin の stop and go 投与法の検討。第 49 回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011. 10
151. 吹野 信忠, 大井田 尚継, 三松 謙司, 木田 和利, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄: 門脈腫瘍塞栓を伴った転移性肝腫瘍および直腸癌に対し一期的手術を施行した 1 例。第 49 回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011. 10
152. 木田 和利, 三松 謙司, 吹野 信忠, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継, 天野 定雄: 総胆管原発の神経鞘腫の 1 例。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2011. 10
153. 久保井 洋一、大井田 尚継, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 木田 和利, 三松 謙司, 加納 久雄, 天野 定雄: 発見後 2 年 6 ヶ月の経過観察を経て切除し得た副乳癌小脳転移の

- 1 例。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2011.10
154. 吹野 信忠, 大井田 尚継, 加納 久雄, 三松 謙司, 木田 和利, 川崎 篤史, 久保井 洋一 : 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生肝細胞癌の 1 症例 (A Case of Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)-Producing Hepatocellular Carcinoma)。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2011.10
155. 川崎 篤史, 三松 謙司, 木田 和利, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継 : 当院で経験した大腸癌緊急手術症例の検討。第 73 回日本臨床外科学会総会、東京、2011.10
156. 吹野 信忠, 大井田 尚継, 加納 久雄, 三松 謙司 : 膈胃吻合における吻合部潰瘍の検討。第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会、大阪、2012.5
157. 加納 久雄, 吹野 信忠, 三松 謙司, 大井田 尚継 : 治療に難渋した胆石症に対する腹腔鏡下胆嚢摘出後、胆汁瘻の 1 例。第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会、大阪、2012.5
158. 川崎 篤史, 加納 久雄, 木田 和利, 吹野 信忠, 三松 謙司, 久保井 洋一, 大井田 尚継, 天野 定雄 : 受傷直後に Letton-Wilson 手術を施行した IIIb 型外傷性膵損傷の 1 例。第 37 回日本外科系連合学会学術集会、福岡、2012.6
159. 吹野 信忠, 三松 謙司, 木田 和利, 川崎 篤史, 久保井 洋一, 加納 久雄, 大井田 尚継 : 慢性腎不全患者に発生した Gastric carcinoma with lymphoid stroma (GCLS) の 1 例。第 37 回日本外科系連合学会学術集会、福岡、2012.6
160. 加納 久雄, 川崎 篤史, 木田 和利, 三松 謙司, 久保井 洋一, 吹野 信忠, 大井田 尚継 : 術後に Clostridium difficile 関連腸炎による中毒性巨大結腸症を来した慢性便秘の 1 例。第 37 回日本外科系連合学会学術集会、福岡、2012.6
161. 久保井 洋一, 大井田 尚継, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 木田 和利, 三松 謙司, 加納 久雄, 天野 定雄 : アナストロゾールが有効であった副乳癌小脳転移の 1 例。第 20 回日本乳癌学会学術集会、熊本、2012.6

162. 川崎 篤史, 加納 久雄 : 当院におけるハルトマン手術後の人工肛門閉鎖術の検討。
第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会、福岡、2012. 11
163. 三松 謙司, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 木田 和利, 久保井 洋一, 加納 久雄, 山崎 幸子, 桐ヶ谷 政美, 大井田 尚継 : 癌終末期患者の悪性消化管閉塞に対する減圧目的の PEG/PTEG の有用性。第 50 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2012. 10
164. 川崎 篤史, 三松 謙司, 木田 和利, 吹野 信忠, 久保井 洋一, 加納 久雄, 山崎 幸子, 大井田 尚継 : 癌終末期悪性消化管閉塞に対するオクトレオチドの有用性 CT による有用性の評価。第 50 回日本癌治療学会学術集会、横浜、2012. 10
165. 三松 謙司, 川崎 篤史, 木田 和利, 吹野 信忠, 加納 久雄, 天野 定男, 大井田 尚継 : 腹壁貫通固定法による腹腔鏡下腹壁ヘルニア修復術の経験。第 25 回日本内視鏡外科学会総会、横浜、2012. 12
166. 木田 和利, 三松 謙司, 川崎 篤史, 吹野 信忠, 加納 久雄, 天野 定雄, 大井田 尚継 : 単孔式腹腔鏡下腹壁癒痕ヘルニア修復術の 1 例。第 25 回日本内視鏡外科学会総会、横浜、2012. 12
167. 加納久雄、川崎篤史、吹野信忠、木田和利、久保井洋一、三松謙司、大井田尚継 : 当院における 80 歳以上の超高齢者大腸癌手術症例の検討。第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、2013. 7
168. 松野順敬、渡邊 愛、中島洋介、加納久雄、山崎慎太郎、東風 貢、高山忠利 : 腹痛で発見された臍腸管遺残の 1 例 第 77 回日本臨床外科医学会総会、2015.11 福岡
169. 渡邊 愛、日野浦 礼、松野順敬、中島洋介、田部井英憲、加納久雄、東風 貢、藤井雅志、高山忠利 : 残胃 Stromal Polypoid Hypertrophic Gastritis の一切除例 第 77 回日本臨床外科医学会総会、2015.11 福岡
170. 加納 久雄, 東風 貢, 渡邊 愛, 松野 順敬, 中島 洋介, 田部井 英憲, 高山 忠利 : Hartmann 手術後、24 年後に発生した残存直腸癌の 1 例

第 77 回日本臨床外科医学会総会、2015.11 福岡

171. Hisao Kano, Megumu Watanabe, Yoritaka Matsuno, Takaharu Kawai, Mitsugu Kochi:

A case of intramural hematoma of esophagus associated with Mallory-Weiss tear caused by practice of the tag of war. 15th World Congress of the International Society for Diseases of esophagus (ISDE). September 19-21, 2016 Singapore