

肝癌の診断及び治療に関する総合的研究

1. 目的

肝癌は近年急速に増加し、21世紀にはわが国の癌疾患の第一位を占めることが予想されている。従って肝癌発生の予知法の確立は肝癌予防及び早期治療法に寄与し、国民保健上緊急かつ重要な課題である。

肝細胞癌（以下肝癌）の約90%は肝硬変を母地とする。したがって肝硬変から肝癌への危険性の予知は、肝癌の予防並びに早期治療に結びつく。本研究の目的は、基礎と臨床の総合的観点から、肝硬変より肝癌への危険性予知法の確立とその予防ないしは早期治療の開発にある。

2. 組織

申請者

岡部和彦 聖マリアンナ医科大学

共同研究者

奥平雅彦 北里大学医学部

遠藤康夫 東京大学医学部

打越敏之 聖マリアンナ医科大学

3. 計画及び材料と方法

1) 肝細胞癌の組織学的分化度判定の検討

a) 肝細胞癌およびその境界病変の画像解析

肝細胞癌106例を含む肝疾患200例について画像解析装置を用いて、核と細胞形質の面積、その大小不同性、細胞密度、肝細胞索の厚さ、核の形状係数について計測、また核の形のバラツキの程度を変異係数として数値化し、その意義を検討した。

b) 蛍光顕微鏡による肝細胞癌の核DNAの定量的検討

肝細胞癌の悪性度判定の客観的指標を得るために、肝癌の外科的切除例25症例、126部位を顕微測光により核DNA量を測定した。

2) 肝硬変における α -フェトプロテインの糖鎖構造の癌性変化の解析－肝癌発生の危険度の予測－

抗体親和転写を用いたレクチン電気泳動法により血清AFPのレクチンとの結合性を分析した。レクチンはタチナタマメ・レクチン(Con A)、レンズマメ・レクチン(LCA)、インゲンマメ・レクチン(PHA-E4)を使用した。血清AFP上昇を示す肝硬変患者で経過中に肝癌の発生を認めた35例と肝癌の発生をみなかった9例の血清を用いてAFPのレクチン結合性分析を行ない、肝硬変から肝癌発生への予知を検討した。

3) 新しい腫瘍マーカーの検索と実用的価値の検討

i) コラーゲン代謝関連物質の腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を検討するため、肝硬

変、肝癌患者の血中プロリル・ヒドロキシラゼ (PH)、Ⅲ型プロコラーゲン・ペプチド (P-Ⅲ-P)、Ⅳ型コラーゲン (Ⅳ-C)、コラーゲナーゼ・インヒビター (TIMP) を測定。同時に組織化学的検討を加えた。

- ii) 肝癌の新しいマーカーとして開発された血中異常プロトロンビン (PIVKA-II) の実用的価値を検討。
- iii) マンガン型スーパーオキシドデスムターゼ (Mn-SOD) を ELISA 法により肝癌を含む各種肝疾患の血清で測定し検討した。
- iv) 肝癌の血漿中の中性および酸性糖脂質抗体を島津二波長フライングスポットスキャナーを用いて肝癌における特徴的变化を検討した。

4) 発癌制御に関する実験的研究

- i) ラット肝発癌過程における oval cell、enzyme altered foci、hyperplastic nodule および癌との関係を明らかにするために AFP、 γ -GTP、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ胎盤型 GST-P 抗体を用いて免疫組織化学的検討を行なった。
- ii) 3' MeDAB ラット肝発癌モデルに UFT を投与した場合の発癌抑制効果を二次元的解析装置を用い、免疫組織化学的に検討した。
- iii) 3' MeDAB 投与濃度とラット肝発癌との関係を検討した。
- iv) ジエチルニトロサミン (DEN) ラット肝発癌過程における AFP、 γ -GTP および GST-P の免疫組織化学的検討。
- v) 外科的に切除された肝細胞癌を用い、Mn-SOD の局在についてモノクローナル抗体による免疫組織化学的検討を行なった。

5) 肝癌の分化誘導と癌遺伝子の発現

- i) ヒト肝細胞癌由来の PLC/PRF/5 細胞を発癌プロモーターとして知られるテロオシジンとともに培養し、細胞形態の変化ならびに c-fos、c-myc 等の癌遺伝子や癌抑制遺伝子 p53、増殖関連遺伝子 p120 やサイトケラチン遺伝子などの発現に対する影響を RT-PCR 法を用いて調べた。
- ii) HBV トランスジェニックマウスを作成し、肝癌発生のメカニズムを検討した。

6) 肝癌の進展過程における細胞外マトリックス分解系とその周辺の検討

- i) 肝硬変、肝癌患者の血漿中の組織プラスミノゲン・アクチベーター (t-PA) とそのインヒビターである PAI-1 を測定し、細胞外マトリックスに影響を及ぼすと思われる線溶動態の特徴を検討した。
- ii) ジエチルニトロサミン (DEN) によるラット肝癌に細胞外マトリックスを分解する金属プロテアーゼの活性化に関わると思われる t-PA と、金属プロテアーゼのインヒビターである TIMP を投与して、肝癌の発育進展に及ぼす影響について検討した。

7) 肝硬変、肝癌における肝脈管構造改変の検討

ヒト肝硬変 38 例 (うち 18 例に肝癌合併) とラット肝硬変モデルを用い肝リンパ管と血管構造を脈管注入法により検討した。

4. 成果

1) 肝細胞癌の組織学的分化度判定の検討

a) 肝細胞癌の分化度の指標として画像解析上、肝細胞索の肥厚、核／細胞形質 (N/C) 比の増大、細胞密度の増加などのほか核の形の歪みをあらわす形状係数を求めることが有用であると結論した。

尚肝癌壊死組織の組織学的判定に AgNORs 染色が有用であることも分かった。

b) 核 DNA 量を示す核 DNA ヒストグラムからエドモンドソン (Ed)-II 型の tetraploid pattern (Tp) が同じ Ed-II 型の aneuploid pattern (Ap) と Ed-III 型の Ap との間に位置づけられ、Ed-II 型 : Dp → Ap → Tp → Ed-III 型 : Ap の関係があると思われた。

2) 肝硬変における α -フェトプロテインの糖鎖構造の癌性変化の解析

LCA では非結合の L1、結合型の L2、L3 の 3 型に分けられ、肝硬変では L1 が主体であるが、肝癌では L3 の出現、増加がみられた。PHA-E4 は LCA と同様に肝癌では結合性分画の P4 の出現がみられた。Con A では肝硬変と肝癌との鑑別は不可能であった。肝癌が画像診断により確認される以前にすでに LCA 結合性分画、PHA-E4 結合性分画の出現増加のみられる例が多く観察された。L3 20%以上、P4 10%以上を肝癌パターンとして扱うと、P4 の出現について L3 の出現する例と P4 だけ出現した例は肝癌発生例の 35 例中 20 例で、P4 あるいは L3 の認められなかった 13 例のうち 9 例は肝癌の発生がみられなかった。P4 あるいは L3、とくに P4 分画を有する AFP の肝硬変は肝癌発生に関し高度の危険群であると結論した。

3) 新しい腫瘍マーカーの検索と実用的価値の検討

i) 肝癌患者では PH、P-III-P、IV-C、TIMP がいずれも高濃度に検出され、コラーゲンの合成、分解系のどちらも著しい亢進状態にあると推測された。コラーゲン合成系の亢進は PH の局在より腫瘍周辺部にみられた。コラーゲン代謝関連物質の中でも TIMP の血中濃度の上昇は著しく、想定されているコラーゲン分解系亢進に対応した上昇と考えられ、腫瘍進行度のマーカーとして有用と考えられた。血清を用いた TIMP の測定値は血漿 TIMP 値よりも高値となり、その差は血小板数とよく相関することが明かとなった。血小板由来の TIMP による干渉を避けるため、また肝疾患では血小板数が病態により変化することより、血漿を用いた TIMP 測定が望ましいと結論した。

ii) PIVKA-II は肝癌患者血清の 53.8% の頻度で検出された。Stage I の早期肝癌での検出には限界はあるものの、Stage II 以上の症例の 65% に陽性となり、AFP と較べて false positive が少なく診断特異性が高い。AFP 低値例においても検出される例が多く、両者の組合せにより肝癌の診断能が確実に向上することがわかった。また肝硬変の経時的測定により、AFP の変動に先立ち PIVKA-II が漸増し肝癌の合併が診断された例もあり臨床的有用性を認めた。

iii) Mn-SOD は卵巣癌、肝癌で上昇がみられたが、肝癌診断上の臨床的意義については現在も検討中である。

iv) 肝癌患者の血漿中抗糖脂質抗体 (IgM) は抗 Forsman 抗体の低下と抗 GM2 抗体の増加を

特徴とする成績が得られており、腫瘍マーカーとしての臨床的意義については現在も検討中である。

4) 発癌制御に関する実験的研究

i) 免疫組織化学的検討より、肝発癌過程には stem cell → oval cell → small hepatocyte → hyperplastic nodule → cancer の系と、stem cell → (hyperplastic nodule を経ない) cancer の系があることが想定された。

ii) 3' MeDAB と UFT を同時投与することにより発癌抑制効果が得られた。UFT は発癌過程の initiation、promotion のいずれにも作用し、oval cell、hyperplastic nodule の出現時期を遅らせ、癌の発生も著明に抑制した。さらに血清 AFP 値の一次反応の遅延をみることで、発癌期に至っても全例 AFP は産生せず、35 週まで生存することが確認された。

発癌抑制と UFT の投与量、投与時期ならびに開始時期との関連をみると、GST-P 陽性巣および癌部の面積は各々異なり、抑制効果は initiation 期に投与した方が promotion 期に投与した場合よりも強いことが分かった。

iii) 0.06% 3' MeDAB 群は 25 週で全例が腫瘍死し、その病理組織像はほとんどが混合型肝癌であった。一方低濃度の 0.03% 群では 68 週の観察で多くが分化型索状肝癌で、ヒト高分化型肝癌に近似していることが分かった。

iv) DEN 投与 10-12 週で面積を増した過形成性結節の一部に異型性の強い細胞群が認められ、ヒト高分化型肝細胞癌の形態に類似した肝癌と考えられた。

v) Mn-SOD の染色性についてみると、肝癌胞巣内では大多数が陽性以上を示し、分化度に分けて検討すると分化度が高いほどその染色性が増す傾向が認められた。さらに癌周囲に島状に残存する小型再生肝細胞や炎症反応の強い間質に囲まれた肝細胞も強陽性を示す成績が得られた。

5) 肝癌の分化誘導と癌遺伝子の発現

i) テレオシジンは PLC/PRF/5 肝癌細胞に分化を誘導し増殖抑制と形態変化を来すことから肝癌細胞の分化誘導機序を解析する上で有用と思われた。一過性の c-fos や p53 遺伝子の活性化や c-myc mRNA の低下を伴っていたことから、これらの遺伝子の変化がテレオシジンによる PLC/PRF/5 肝癌細胞の分化誘導になんらかの役割を果たしているものと思われた。この分化誘導は C-キナーゼとは別の経路を介して発現される可能性が考えられた。

ii) トランス活性化遺伝子である HBV-X 遺伝子を導入してトランスジェニックマウスを作成した。12 ヶ月齢以降、肝に多発性に腫瘍の発生を認め、同部に高レベルの X 遺伝子の発現を認めた。21 ヶ月後には 2 系統のトランスジェニックマウスはそれぞれ 41 匹中 31 匹 (75.0%)、29 匹中 24 匹 (82.8%) と高率に腫瘍の発生をみた。

6) 肝癌の進展過程における細胞外マトリックス分解系とその周辺の検討

i) t-PA は肝硬変から肝癌へと病態の進展にともなって一層上昇するが、PAI-1 の上昇は肝硬変、肝癌ともほぼ同程度であった。さらに t-PA と PAI-1 の同時測定による t-PA/PAI-1 比の検討から、その上昇は肝硬変では非代償性の症例に、肝癌では門脈侵襲のあ

る症例にみられ、これら症例では t-PA 優位の線溶亢進状態にあるものと思われた。

また PAI-1 はヒト肝癌由来細胞からサイトカインの刺激により分泌されることも明らかにした。

- ii) ラット肝癌において t-PA の投与は肝癌の発育・進展に促進的に働き、金属プロテアーゼのインヒビターである TIMP は抑制的に働く成績が得られた。

7) 肝硬変、肝癌における肝脈管構造改変の検討

肝癌組織にはリンパ管が存在しないこと、肝癌はほぼ純動脈性に栄養されていること、偽小葉をとりまく肝動脈枝の血流は偽小葉内の類洞にはほとんど流入しないことなどを明らかにした。

5. 考察

1) 肝細胞癌の組織学的分化度判定の検討

a) 細胞異型と、構造異型の目立たない高分化型肝細胞癌の判定は従来個々の研究者の主観に基づいてなされてきた。癌細胞の分化度の客観的指標を得るために画像解析的手法により組織学的所見の数値化を行なって検討した成果である。

b) 核 DNA の定量により中分化型肝細胞癌から低分化型肝細胞癌への移行の流れが具体的にとらえられた。

これらの成果などを根拠として、肝細胞癌の組織学的悪性度分類について提案した。この提案は目下改訂作業が行なわれている「原発性肝癌取扱い規約」に配慮される予定である。

2) 肝硬変における α -フェトプロテインの糖鎖構造の癌性変化の解析

肝硬変の際の AFP は LCA、PHA-E4 非結合性分画が主であるが、肝癌になるとそれぞれの結合性分画の増加がみられるようになる。このような AFP の糖鎖構造の変化をひきおこすのは、既に小さな肝癌が生じているためなのか、あるいは前癌的な状態で既に糖転移酵素などの変化（癌性変化）がおこっているためなのかは明らかでないが、癌化とそれに伴う AFP 発現の機構を考える上で興味あることと思われる。

3) 新しい腫瘍マーカーの検索と実用的価値の検討

i) コラーゲン分解系は癌の発育、進展に重要な役割を演じることが知られている。コラーゲナーゼインヒビターである TIMP の増加、コラーゲン合成系の指標である PH の増加などは担癌肝の癌進展に対する防御的反応の結果と考えられた。これらの測定は肝癌の早期診断に用いるには限界があるが、腫瘍進行度のマーカーとして有用と思われた。

ii) PIVKA-II は肝癌において陽性率はさほど高くはないが、肝癌に特異性が高いこと、AFP 低値で検出される例があることなどが確認され、現在臨床的に実用化の段階に至っている。

4) 発癌制御に関する実験的研究

i) 初期の oval cell と hyperplastic nodule の関係についてはほぼ明らかにし得たと考

える。初期の enzyme altered foci がグリソン鞘周囲から生じた細胞に由来するか否か、後期の enzyme altered foci もしくは hyperplastic nodule が oval cell より移行した肝細胞からも由来するか否か、今後明らかにされるべき問題である。

- ii) UFT の効果に関する実験的研究は主に移植癌を用いて行なったものが多く、発癌過程の観点より検討した研究は少ない。UFT は発癌過程の initiation を強く抑制する作用をもつが、promotion の抑制作用に関してはあってもきわめて弱く、UFT 投与は発癌剤投与の初期に行なう方がより効果的であることが分かった。
- iii) 0.03% の 3' MeDAB はラットにヒト高分化型肝癌類似病変を発生せしめる実験モデルと考えられた。
- iv) DEN による発癌実験は、現在ヒトの肝細胞癌の発生で議論されている腺腫様過形成から高分化肝細胞癌への連続的移行を検討する上で適切な実験モデルと考えられた。
- v) Mn-SOD の染色性に関する検討は誌上発表に向けて現在まとめの段階にある。

5) 肝癌の分化誘導と癌遺伝子の発現

- i) 肝癌細胞の分化誘導の機序に関する基礎的研究は、ヒトの肝癌の予防と治療を考えるうえで有用な知見をもたらすものと期待される。細胞増殖関連 p120 遺伝子の発現が抑制されなかったことは、テレオジシンによる増殖抑制と形態変化の後も肝癌細胞がまだ G0 期に入っていない可能性を示唆している。肝癌細胞を G0 期に誘導する方法の開発も肝癌の治療を考える上で重要な課題である。
- ii) HBV 慢性感染と肝細胞癌発生との間に強い関連性のあることは以前より指摘されているが、その発癌のメカニズムについては未だに明らかでない。HBV の X 遺伝子は生体内において癌遺伝子類似の遺伝子として働き、肝細胞の壊死を伴わずに、肝癌を誘発することがトランスジェニックマウスの系で示された。HBV 自身が直接に肝発癌に関与していることが初めて示されたと考えられる。

6) 肝癌の進展過程における細胞外マトリックス分解系とその周辺の検討

癌の転移・浸潤に細胞外マトリックスを分解する金属プロテアーゼが関与し、そのプロテアーゼの活性化には生体内では線溶因子であるプラスミンが重要な役割をはたす可能性が示唆されている。t-PA、PAI-1 の測定より肝癌の進展に線溶系の関与が強く示唆された。肝硬変、肝癌における t-PA の増加は、ラット肝発癌過程における t-PA の付加により増強されることから線溶系→金属プロテアーゼの活性化を介して肝癌の発育・進展に関与している可能性が示唆され、金属プロテアーゼ活性の制御が肝癌発育の阻止に重要と思われた。

7) 肝硬変、肝癌における肝脈管構造改変の検討

肝リンパ流路に関する研究はきわめて少なく、肝硬変、肝癌におけるリンパ管構築の変貌状態の解明を試みた。肝癌ではリンパ行性転移が著しく少く、肝癌の腫瘤内部にリンパ管が存在しないこと、被膜内リンパ管は著しく減少していること、併存する肝硬変ではリンパの強い肝内うっ滞があることなどの成績はその証左と思われる。

6. 発表

【誌上発表】

昭和 63 年

10. 日本消化器病学会誌 85 巻、10 号、2232-2238 頁、1988 年
鈴木通博、岡部和彦、他：肝癌および各種消化器癌における血清ならびに組織
Prolyl hydroxylase (PH)

平成 1 年

12. 聖マリアンナ医大誌 17 巻、5 号、627-643 頁、1989 年
須永達哉：3' MeDAB による肝発癌過程における前癌病変の免疫組織化学的検討
12. Angiology 40 巻、12 号、1072-1078 頁、1989 年
奥平雅彦、他：Arterial infusion of combination therapy using dibutyryl
adenosine 3' 5'-monophosphate and Mitomycin C for hepatocellular carcinoma
occluding main portal vein

平成 2 年

1. 5 雑誌「腹部画像診断」10 巻、1 号、7-14 頁、1990 年
奥平雅彦、他：肝癌類似病変の病理学的側面
6. 聖マリアンナ医大誌 18 巻、3 号、290-297 頁、1990 年
鈴木通博、岡部和彦、他：肝細胞癌治療法の選択基準設定の試みと治療成績
6. 25 日本肝臓学会誌「肝臓」31 巻、6 号、625-635 頁、1990 年
奥平雅彦、他：肝細胞癌およびその類似病変の画像解析による細胞ならびに組織
計測的研究
7. 17 日本微小循環学会誌「Microcirculation Annual 1990」115-118 頁
奥平雅彦、他：Liver regeneration after partial hepatectomy in macro nodular
liver cirrhosis in the rats
奥平雅彦、他：Salutary effect of estradiol benzoate on liver regeneratio after
partial hepatectomy in normal rats
8. 日本肝臓学会誌「肝臓」31 巻、8 号、983 頁、1990 年
塚本愛弓、遠藤康夫、他：ヒト肝細胞の上皮間葉変換に伴うチュブリンの再配列
9. 聖マリアンナ医大誌 18 巻、3 号、267-273 頁、1990 年
相田芳夫、打越敏之、他：2-acetylaminofluorene 誘発ラット肝癌の発癌過程に
おける AFP、 γ -GTP および GST-P の免疫組織化学的検討
10. 聖マリアンナ医大誌 18 巻、5 号、784-795 頁、1991 年
吉野 浄：肝疾患における血漿組織金属プロテイナーゼ・インヒビター
11. Carcinogenesis 11 巻、145-150 頁、1990 年
Sakamoto S, Uchikoshi T, 他：Thymidine kinase and α -fetoprotein as
biochemical markers of hepatocarcinogenesis induced by
3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene treatment in rats
11. 日本肝臓学会誌「肝臓」31 巻、11 号、1274-1281 頁、1990 年
本橋郁子、奥平雅彦、他：肝細胞癌及びその類似病変の画像解析による細胞計測
的研究—とくに核、細胞形質の pleomorphism について—

12. 聖マリアンナ医大誌 18 巻、6 号、1018-1021 頁、1990 年
相田芳夫、打越敏之、遠藤康夫、他：3'-MeDAB によるラット肝発癌過程における 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) と Uracil との配合剤 (UFT) の発癌抑制効果-GST-P 特異抗体による免疫組織化学的検討-
- 平成 3 年
3. 生物物理化学 35 巻、3 号、205-208 頁、1991 年
遠藤康夫、他：AFP のレクチン結合性分析による肝癌高危険度群の解析
3. 日本肝臓学会誌「肝臓」32 巻、3 号、316 頁、1991 年
塚本愛弓、遠藤康夫、他：テレオシジンによるヒト肝癌細胞サイトケラチンの重合促進
4. 日本肝臓学会誌「肝臓」32 巻、4 号、439 頁、1991 年
木田芳樹、奥平雅彦、他：肝細胞癌壊死組織の組織学的判定における AgNORs 染色の有用性についての検討
5. 27 奥平雅彦、水本龍二、谷川久一編集による「取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 肝臓」文光堂より発刊
6. 肝胆膵 22 巻、3 号、465-470 頁、1991 年
奥平雅彦、他：肝細胞癌の組織学的異型度分類の提案
7. 日本肝臓学会誌「肝臓」32 巻、7 号、708-716 頁、1991 年
三枝 信、奥平雅彦、他：実験的肝硬変における肝内微小血管の変化-とくに、偽小葉結節の形成・増大過程における肝動脈の意義についての検討-
9. 日本肝臓学会誌「肝臓」32 巻、9 号、826-836 頁、1991 年
三枝 信、奥平雅彦：ヒト肝硬変の偽小葉結節を取り巻く微細血管構築に関する研究-とくに偽小葉結節内外の肝動脈枝の変貌とその意義について-
9. Hepatology (投稿中)
Motohashi I, Okudaira M, et al: Histopathological and micromorphometric analysis of hepatocellular carcinomas (HCCs) and HCC-like lesions with special attention to differences between well differentiated HCCs and hepatocellular adenomas
11. Anticancer Research 11 巻、561-566 頁、1991 年
Sakamoto S, Uchikoshi T and Endo Y et al: Inhibition by 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil in combination with Uracil of Hepatocarcinogenesis induced by 3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene in Rats
12. 癌と化学療法 18 巻、12 号、2597-2602、1991 年
相田芳夫、打越敏之、遠藤康夫、他：3'-MeDAB および phenobarbital 投与によるラット肝発癌に及ぼす UFT の発癌抑制効果-initiation と promotion に与える影響-

【学会発表】

平成 1 年

3. 29 第 75 回日本消化器病学会総会
岡部和彦、他：肝疾患における t-PA の臨床的意義
3. 30 第 78 回日本病理学会総会
奥平雅彦、他：ラット肝臓の 2/3 切除後の肝再生の経時的変化、とくに血管構築的研究
奥平雅彦、他：肝内胆管腺腫の病理組織学的研究
打越敏之、他：大酒家肝硬変における病理組織学的研究
5. 31 第 25 回日本肝癌研究会
奥平雅彦、他：Edmondson II 型肝細胞癌の分化度の再検討
奥平雅彦、他：肝細胞癌の画像解析による細胞計測的研究、特に外科的切除例と剖検例における差の検討
打越敏之、他：大酒家肝硬変における肝細胞癌合併例の病理学的検討
6. 1 第 25 回肝臓学会総会
奥平雅彦、他：肝細胞癌および類似病変の画像解析的計測的研究
奥平雅彦、他：肝硬変の治療による形態的变化—可逆的過程が認められた 6 例の検討
岡部和彦、他：肝硬変における血漿ならびに肝糖脂質についての実験的臨床的研究
打越敏之、他：ラット 3' MeDAB 発癌における UFT の効果についての免疫組織化学的検討—特に AFP、GST-P、 γ -GTP の変化について
7. 第 10 回日本炎症学会
加藤行雄、岡部和彦、他：肝硬変、肝癌における組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の上昇機序について
10. 6 第 31 回日本消化器病学会大会
鈴木通博、岡部和彦、他：肝細胞癌におけるコラーゲン代謝
10. 21 第 24 回日本肝臓学会東部会
奥平雅彦、他：Edmondson II 型肝細胞癌の分化度の再検討
奥平雅彦、他：結節型肝細胞癌における肝内リンパ管構築改変像の検討
奥平雅彦、他：肝細胞癌およびその類似病変の画像解析による組織計測的研究(2)
10. 23 第 48 回日本癌学会
鈴木通博、岡部和彦、他：肝細胞癌におけるコラーゲン代謝
坂本 忍、遠藤康夫、他：3' MeDAB 誘発ラット肝癌における DNA 合成系酵素活性及び AFP 値
須永達哉、打越敏之、他：ラット肝癌発生におよぼす UFT の発癌抑制効果についての免疫組織学的検討
遠藤康夫、他：肝硬変・肝癌患者における AFP の質的分析による肝癌の早期診断
12. 2 第 12 回日本止血・血栓学会
加藤行雄、岡部和彦、他：肝硬変・肝癌における組織プラスミノゲンアクチベーター

ターとインヒビター

平成 2 年

1. 15 第 24 回日本成人病学会総会
加藤行雄、岡部和彦、他：肝硬変・肝癌における組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）とそのインヒビターの臨床的有用性
吉村秀宏、打越敏之、他：大酒家肝硬変における肝細胞癌合併例の病理学的検討
1. 16 第 1 回地中海地域腫瘍マーカー研究会
遠藤康夫、他：Tumor marker in Hepatocellular carcinoma
3. 29 第 79 回日本病理学会総会
奥平雅彦、他：肝細胞癌の核異型度からみた分化度判定に関する検討
4. 5 第 87 回日本内科学会講演会
岡部和彦、他：肝細胞癌におけるコラーゲン代謝
6. 13 第 26 回日本肝癌研究会
河野真弓、岡部和彦、他：肝細胞癌治療の現況とその評価
6. 14 第 26 回日本肝臓学会総会
鈴木 博、岡部和彦、他：肝疾患の血中 TIMP 測定における抗凝固剤の影響
加藤行雄、岡部和彦、他：肝硬変・肝癌における組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の上昇機序
吉川雄二、遠藤康夫、他：肝細胞由来プラスミノゲン活性化酵素阻害因子（PAI-1）のサイトカインによる分泌促進
小池和彦、遠藤康夫、他：B 型肝炎ウイルス X 遺伝子トランスジェニックマウスの作成
7. 2 第 10 回腫瘍マーカー研究会
山本知子、遠藤康夫、他：レクチン親和電気泳動法を用いた AFP の分別測定
7. 3 第 49 回日本癌学会総会
鈴木 博、岡部和彦、他：ラット実験肝癌に対する組織プラスミノゲンアクチベーター投与の影響
須永達哉、打越敏之、他：ラット肝発癌過程におよぼす UFT の効果についての免疫組織化学的検討
小池和彦、遠藤康夫、他：トランスジェニックマウスを用いた B 型肝炎ウイルス X 遺伝子の発現
関谷千尋、遠藤康夫、他：モノクローン抗体を用いた ELISA による肝疾患患者血清中 Mn-SOD の測定
遠藤康夫、他：肝硬変患者における AFP のインゲンマメ・レクチン（PHA-E4）結合性分析による肝細胞癌発生の予知
8. 16 第 15 回国際癌学会
遠藤康夫、他：Inhibition of chemically-induced hepatocarcinogenesis in rat by preventive administration of anticancer drug, UFT
8. 30 第 9 回世界消化器病学会
奥平雅彦、他：A histopathological study of hepatocellular carcinoma

- especially on its characteristic architecture of reticulin fibers
奥平雅彦、他：A microspectrophotometric study on hepatocellular carcinoma by means of fluorescent microscopy
9. 3 International Association for the Study of Liver, 1990
岡部和彦、他：Plasma Tissue Plasminogen Activator in Cases of Hepatic Cirrhosis
10. 25 第 32 回日本消化器病学会大会
吉野 浄、岡部和彦、他：肝疾患の血中コラゲナーゼ・インヒビター (TIMP) 測定における抗凝固剤の影響 (第 2 報)
相田芳夫、打越敏之、他：ラット肝アゾ色素発癌過程における各種腫瘍マーカーの免疫組織化学的検討
11. 17 第 25 回日本肝臓学会東部会
河野真弓、岡部和彦、他：PIVKA-II の肝細胞癌における診断特異性と慢性肝疾患における経時的測定の意義
本橋郁子、奥平雅彦、他：早期肝細胞癌の病理組織学的ならびに画像解析的検討 (シンポジウム)
- 平成 3 年
2. 20 第 88 回日本内科学会講演会
加藤行雄、岡部和彦、他：肝癌に及ぼす t-PA の影響
4. 3 第 80 回日本病理学会総会
奥平雅彦、他：肝細胞癌の格子線維構築の特性について
奥平雅彦、他：肝細胞癌の分化度についての蛍光顕微鏡的検討
奥平雅彦、他：肝細胞癌の分化度判定に関する一考察
奥平雅彦、他：転移性肝癌の MRI 像の病理組織学的検討
5. 30 第 27 回日本肝癌研究会
河野真弓、岡部和彦、他：HCV 抗体陽性肝硬変と肝癌合併について
5. 31 第 27 回日本肝臓学会総会
加藤行雄、岡部和彦、他：肝硬変、肝癌における t-PA、PAI-1 同時測定の臨床的意義
加藤行雄、岡部和彦、他：慢性肝疾患における TAT 及び PIC 同時測定の臨床的意義
相田芳夫、打越敏之、遠藤康夫、他：3' MeDAB、phenobarbital のラット肝発癌過程における UFT の発癌抑制効果ー二次元的解析装置による GST-P 特異抗体の免疫組織学的検討
9. 12 第 50 回日本癌学会総会
鈴木 博、岡部和彦、他：実験肝癌の進展過程における金属プロテアーゼ・インヒビター (TIMP) の役割
相田芳夫、打越敏之、遠藤康夫、他：3' MeDAB、phenobarbital によるラット肝発癌におよぼす UFT の発癌抑制効果
10. 14 第 19 回国際癌胎児蛋白学会

遠藤康夫、他: Prediction of tumor development in patients with liver cirrhosis by lectin-binding analysis of serum AFP

10. 16 第 29 回日本癌治療学会総会
相田芳夫、打越敏之、遠藤康夫、他: 3'-MeDAB ラット肝発癌過程に UFT、FT-207 および uracil が及ぼす効果についての組織学的検討
10. 第 33 回日本消化器病学会大会
相田芳夫、打越敏之、他: 3'-MeDAB ラット肝発癌における血清 AFP 値の変動および免疫組織化学的染色態度についての検討—3'-MeDAB 投与濃度の相異による影響—
11. 8 第 26 回日本肝臓学会西部会
太田 肇、遠藤康夫、他: α -fetoprotein (AFP) およびそのレクチン親和性分析による早期肝細胞癌の診断能

平成 4 年

4. 第 78 回日本消化器病学会総会 (発表予定)
真坂 彰、打越敏之、他: DEN ラット肝発癌過程における免疫組織化学的態及び血清 AFP 値の変動についての検討
5. 第 81 回日本病理学会総会 (発表予定)
真坂 彰、打越敏之、他: DEN ラット肝発癌過程における AFP、 γ -GTP および GST-P の免疫組織学的検討