

個体発生・形態形成システムの制御に基づく 難治癌予防・治療法の確立

中村 雅史、久保 真、中島 洋、野村 政壽*、
黒木 祥司**、田中 雅夫**、片野 光男

九州大学腫瘍制御学、*同病態制御内科、**同臨床・腫瘍外科

1. はじめに

発癌と組織修復・再生過程の類似性が、癌治療および再生医療の副作用という面からも注目をあつめてきつつある。ところで、組織修復・再生過程では、発生に関わる多くの情報伝達系が再活性化される。L. Walpert は、このような発生に関わる情報伝達系の内、3次元軸のもととなる位置情報をもたらす分泌系情報系の存在を予言し、その分泌物質をモルフォゲンと呼んだ¹⁾。以前より我々は、現在明らかにされているモルフォゲン3種 (Hh, Wnt, BMP) の内2種にあたる Wnt、および BMP とスーパーファミリーを形成する TGF- β , Activin による、形態形成・発癌・癌の進展に関する役割を明らかにしてきた。今回、第3のモルフォゲン Hedgehog (Hh) が乳癌で果たす働きを明らかにし、治療標的としての可能性を探索した。

以前より、Hh シグナルは発生学の分野で胎生期の形態形成に必須の分泌型シグナルであることが明らかにされていた。リガンドである Hh 蛋白は、膜蛋白 Patched1 (Ptch1) に結合することで Ptch1 が示すシグナルに対する抑制効果を阻害し、結果的に膜蛋白 Smoothed (Smo) が活性化される。活性型 Smo は転写因子 Gli3 の核内移行を促し転写因子 Gli1 が発現する。Gli1 は下流の標的遺伝子を転写することで、Hh シグナルの様々な機能があらわされる¹⁻³⁾。このように、Gli1 は Hh シグナルの最終転写因子であるとともに標的遺伝子でもあり、シグナル活性化のよい指標であ

る^{4,5)}。

近年、Hh シグナルの恒常的な活性化と発癌の関連性が指摘されてきている^{6,7)}。Hh シグナルの構成因子である Ptch1 や Smo の変異に伴う活性化は、脳、皮膚および筋肉由来の腫瘍の一部に認められる^{8,9)}。ところで、最近 Hh リガンドである Sonic Hedgehog (Shh) の過剰発現に依存するシグナルの恒常的な活性化が小細胞肺癌、および食道、胃、膵といった消化器癌で報告された。このように Hh シグナルは多部位の癌で活性化しているため、癌のよい治療標的として想定できる。現時点では、ユリ科植物の根より精製されたアルカロイドであるシクロパミンが Smo の阻害剤として知られており^{10,11)}、上記腫瘍由来の細胞株の増殖抑制作用が証明されている^{12,13)}。

Hh シグナルは、乳腺の発達にも重要であることが報告されてきた^{14,15)}。Ptch1 や Gli2 を欠失したマウスでは乳管の形態形成に障害が発生し、ヒト乳管の過形成に似た乳管異形成等が認められるようになる¹⁶⁾。また、少数の乳癌細胞株でこれらの遺伝子異常が発見されている¹⁷⁾。以上のように、Hh シグナルは乳腺における発癌過程に何らかの関係を持つと思われるが、その詳細は明らかになっていなかった。今回我々は、九州大学第一外科における乳癌切除標本を用いて、Hh シグナルが大部分の乳癌組織で恒常的に活性化されていることを証明した。また、Hh シグナルの活性化が乳癌細胞の増殖に必要であり、シクロパミンにより細胞増殖が抑制されることを証明し、Hh シグ

ナルが乳癌の有効な治療標的である可能性を示した。この報告は *Cancer Res.* 64 (17): 6071-4, 2004 より改編したものである。

2. 材料と方法

臨床検体

2002年から2003年に、九州大学病院 臨床・腫瘍外科にて原発性乳癌の切除術を受けた患者52名を対象とした。全症例が術前に説明を受け同意した上で、本研究に登録された。手術摘出標本は10%ホルマリンで固定、パラフィン包埋された後、組織病理学的に解析され、TNM分類に従い分類された。組織病理学的解析により、標本47例のうち46例が浸潤性乳管癌、5例が非浸潤性乳管癌、1例が浸潤性小葉癌であった。

免疫組織染色

抗体検出法は以前報告されている方法に沿って行われた¹⁸⁾。ここでは、以下の改変プロトコルに従った。内因性ペルオキシダーゼ活性は、3% H₂O₂-メタノールを用い室温で30分間処理し不活性化した。抗原賦活化は0.01 mol/L クエン酸ナトリウム溶液 (pH6.0) を用いて5分間煮沸し行った。1次抗体はすべて4度で一昼夜反応させた。1次抗体は以下のものが使用された。Sonic hedgehog (Shh) (N-19, sc-1194)、Ptch1 (H-267, sc-9016)、Gli1 (N-16, sc-6153) (すべて250倍希釈にて使用。Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)。2次抗体 (Shh, Gli1 に対しては抗ヤギ IgG ポリクローナル抗体。Ptch1 に対しては抗ウサギ IgG ポリクローナル抗体。ニチレイ、東京) は室温で1時間反応させた。目的蛋白の存在はDABを用いて茶褐色に発色させることで同定した。また、核を同定するためにヘマトキシリンにて軽く染色した。それぞれの切片において、癌細胞および周囲の正常乳腺上皮細胞を各々100個観察した。これらの細胞のうち、50%以上が染色されている場合を陽性と判定した。また、Gli1により核が染色された癌細胞の全癌細胞に対する割合

を Gli1 の核染色率として表した。

細胞株の免疫染色

4種類のヒト乳癌細胞株 (BT-474, SK-BR-3, MDA-MB231, MCF-7) とヒト大腸癌細胞株 (DLD-1) は、10%ウシ胎児血清 (FBS; Sigma Chemical, St. Louis, MO) を含む RPMI を培養液とし、培養フラスコ内で単層培養した。これらの細胞を、8穴の培養スライド (BIOCOAT[®], Becton Dickinson, San Jose, CA) を用いて $2-4 \times 10^5$ 個/穴の細胞密度で37度4時間培養した。その後、スライドをドライアで乾燥し、100%メタノールで-30度5分間処理し、以降は免疫組織染色に準じた。

ウェスタンブロッティング法

ウェスタンブロッティング法は、以前報告されている方法に沿って行われた¹⁹⁾。培養細胞を62.5 mmol/L Tris-HCl (pH 6.8)、100 mmol/L DTT、2% SDS、10%グリセロールからなる buffer にて処理し、蛋白成分をニトロセルロース膜に移した。移した蛋白は抗 Gli1 抗体 (N-16, sc-6153)、ついでホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ標識抗ヤギ抗体 (KPL, Gaithersburg, MD) と反応させ、Molecular Imager FX (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) を用いて確認した。

増殖活性測定法

シクロパミンとトマチジンは、それぞれトロント・リサーチ・ケミカル社 (North York, ON, Canada) とシグマ・ケミカル社より購入した。これらの試薬は、100%メタノールに溶解させ濃度を調整した。細胞増殖活性に対するシクロパミンの影響を調べるために、ヒト乳癌細胞はシクロパミンを含む培養液で4日間培養した。対照として、トマチジンおよびメタノールを用いた。細胞増殖活性は MTT を用いて測定した。

統計解析

統計学的解析はすべて SAS 統計ソフトを用い

て行った。

3. 結果

(1) 乳癌組織における Hh シグナルの恒常的な活性化

手術摘出乳癌のパラフィン包埋組織切片を用いて、Hh シグナルの構成因子である Shh、Ptch1 および Gli1 の免疫染色を行った。全52症例のうち47例が浸潤癌、5例が非浸潤癌であった。これら52例の切除標本には、いずれも癌組織の周辺部に隣接して正常乳腺上皮の一部が認められた。52症例の癌組織のうち、Shh は52例、Ptch1 は50例、Gli1 は52例に強発現を認めた (図1、下段)。これに対し、周囲の正常乳腺上皮ではこれらの蛋白発現は認められなかった (図1、上段)。Ptch1 と Gli1 は Hh シグナルの構成因子であるとともに標的遺伝子でもあるため、両者が多くの乳癌組織内で強発現しているという結果は、乳癌で Hh シグナルが一般的に活性化していることを示している。

Gli1 は転写因子としてのみ働き Gli2, 3 のよう

な repressor 機能を持たない⁴⁾。また、マウスでは Gli1 を表皮に過剰発現させると基底細胞癌を誘導しうることが報告されている²²⁾。以上のことより、Gli1 の核染色率は Hh シグナルの直接的な指標になると考察し、全癌細胞に対する Gli1 の核染色を示す癌細胞の割合 (Gli1 の核染色率%) を更に調べた。Gli1 の核染色を示す腫瘍細胞は52症例のすべての標本中で認められたが、周辺の正常乳腺組織には染色される乳管上皮は存在しなかった (図1)。Gli1 の核染色率の分布は2-95%、平均は40.87%であった。次に、Gli1 核染色率と病理組織学的所見との関係を検討した。Gli1 の核染色率は、Estrogen receptor の発現との間に正の相関を認めた。これは、乳癌のホルモン依存性発育に Hh シグナルが関与しているという以前なされた報告と一致する結果である²³⁾。また、組織型別では浸潤型に有為に高いことが明らかになった。

(2) Hh シグナル抑制による乳癌細胞増殖阻害

4種のヒト乳癌細胞株 (BT-474, SK-BR-3, MDA-MB231, MCF-7) を用いて、Hh シグナルの制御

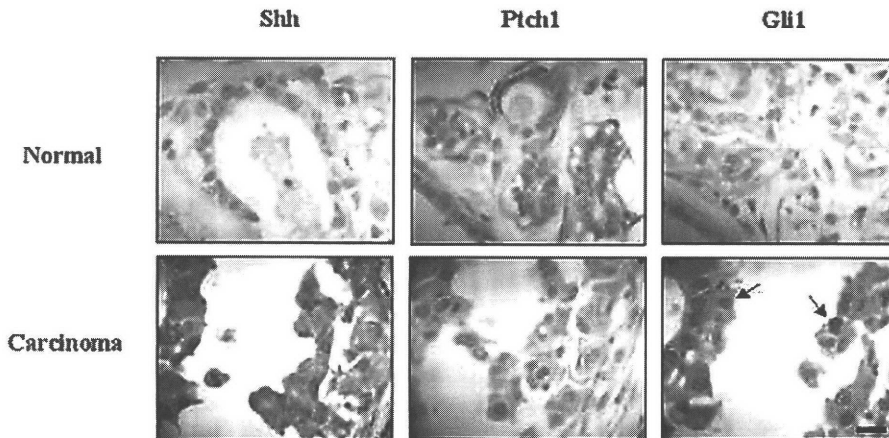


図1 ヒト乳癌組織における Hh シグナルの活性化

52症例のヒト乳癌組織標本は、Shh、Ptch1、Gli1それぞれの蛋白に対する抗体を用いて免疫組織染色された (茶褐色)。核染色にはヘマトキシリンを用いた (紫色)。乳癌組織では、Shh、Ptch1、Gli1いずれも強発現している (下段) のに対し、周囲の正常乳腺組織での発現は認められなかった (上段)。さらに、癌細胞では強い核染色を示した (矢印)。図は代表例である (倍率400倍)。Bar は10 μ m を示す。

Cancer Res. 64 (17): 6071-4, 2004より改編

による乳癌の増殖抑制効果を検討した。4種のヒト乳癌細胞株すべてにおいて、免疫染色上 Shh、Ptch1、Gli1の発現増強を認めた。また、Hh シグナルが活性化していない大腸癌細胞株 DLD-1では²¹⁾ いずれも陰性であった(図2)。Hh シグナル活性化の指標となる Gli1の核染色像は、MDA-MB231を除く他の3種の乳癌細胞株で強く認められた。また、MDA-MB231の Gli1核染色性は弱い、negative control となる DLD-1との比較では明らかに染色されており、Hh シグナルの活性化が存在することが示唆された。

これらの乳癌細胞株を Hh シグナルの阻害剤であるシクロパミンとともに培養すると、MCF-7を

除く乳癌細胞株で有意な細胞増殖の抑制が見られた(図3A)。シクロパミンとは明らかに異なり、非活性化型のシクロパミンアナログであるトマチジンでは、癌細胞の増殖抑制は認められなかった。シクロパミン存在下では BT-474および SK-BR-3の Gli1の細胞質発現と核染色性は減少しており、シクロパミンは、増殖阻害を示した癌細胞株の Hh シグナルを不活性化していたことを確認できた(図3B)。シクロパミンによる Hh シグナルの不活性化は、ウェスタンブロッティング法により再確認された(図3C)。

このように、BT-474および SK-BR-3ではシクロパミンにより核内の Gli1蛋白量が減弱し増殖抑制

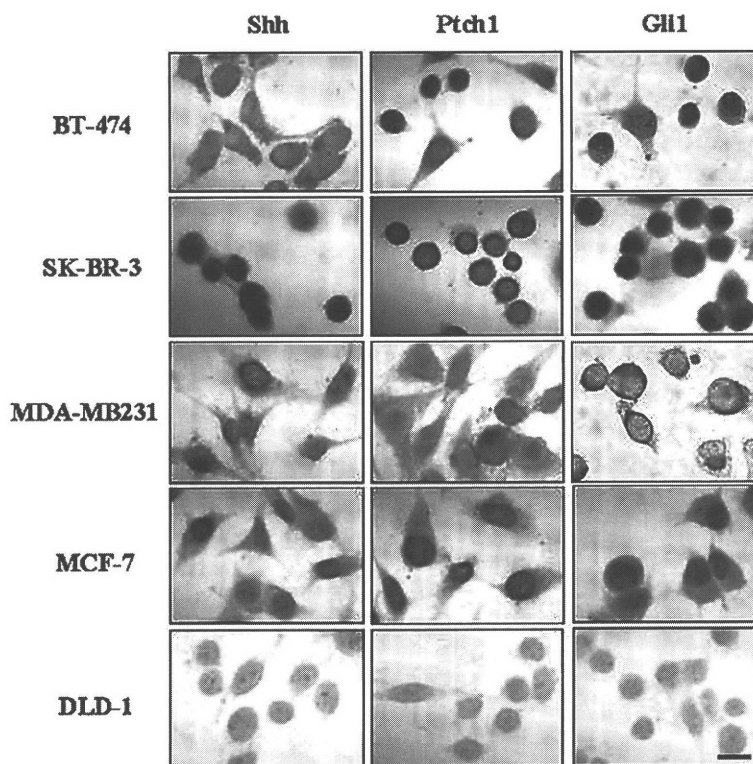


図2 ヒト乳癌細胞株における Hh シグナルの活性化
ヒト乳癌細胞株 BT-474、SK-BR-3、MDA-MB231、MCF-7とヒト大腸癌細胞株 DLD-1を、Shh、Ptch1、Gli1それぞれの蛋白に対する抗体を用いて免疫組織染色した(茶褐色)。核染色にはヘマトキシリンを用いた(紫色)。乳癌細胞株では、Shh、Ptch1、Gli1いずれも強発現しているのに対し、DLD-1での発現は認められなかった(倍率400倍)。Bar は10 μ mを示す。
Cancer Res. 64 (17): 6071-4, 2004より改編

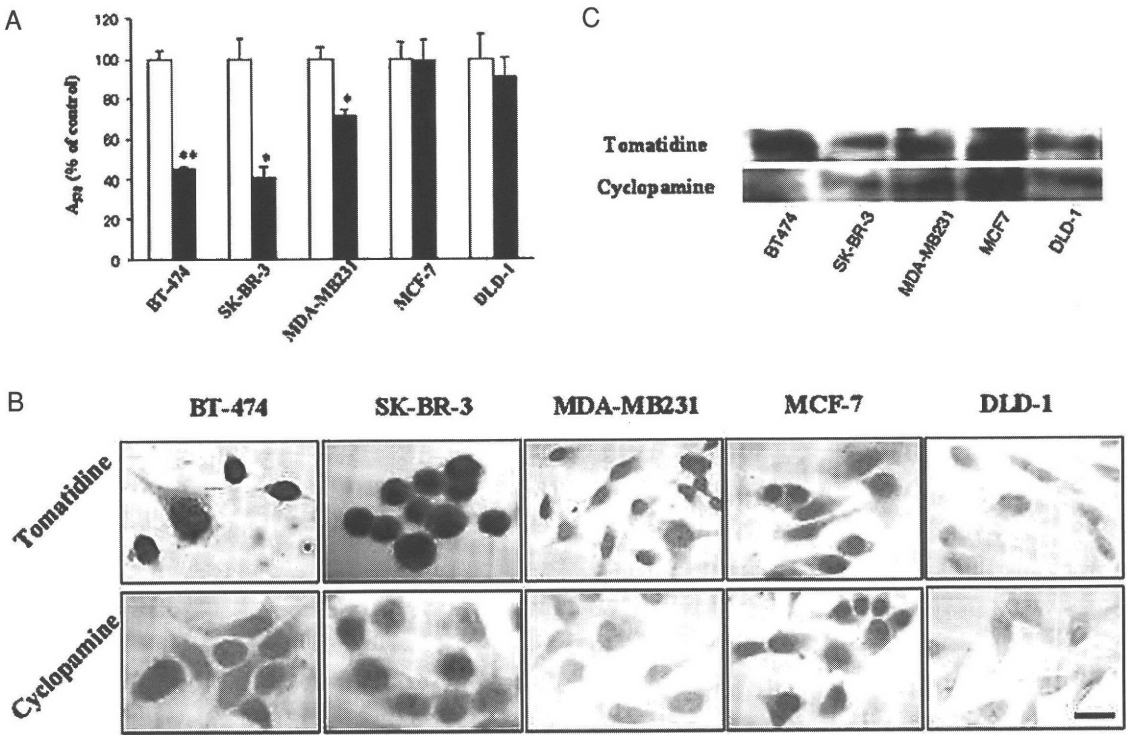


図3 A: シクロパミンによる乳癌細胞の増殖抑制
BT-474、SK-BR-3、MDA-MB231、MCF-7、DLD-1の各細胞株を10 μ mol/Lのトマチジンあるいは10 μ mol/Lのシクロパミンとともに37度で4日間培養した。細胞の増殖活性は、MTT法を用いて570nmにおける吸光度を測定し(A_{570nm}, triplicate)、メタノール単独のコントロール培養液を用いた場合の細胞増殖活性を100とした割合 \pm 標準偏差(%)で表した。同様の実験を3回繰り返す、代表データを示す。
*はP<0.01、**はP<0.001を示す。
B: シクロパミンはBT-474とSK-BR-3のGli1の発現を抑制する(免疫染色)
BT-474、SK-BR-3、MDA-MB231、MCF-7とDLD-1は、10 μ mol/Lのトマチジンあるいは10 μ mol/Lのシクロパミンとともに37度で24時間培養した。その後、細胞は抗Gli1抗体を用いて免疫染色(B)とウェスタンブロットティング(C)を行った。核染色にはヘマトキシリンを用いた(紫色)。BT-474とSK-BR-3はトマチジン処理(B, 上段)に比べ、シクロパミン処理(B, 下段)でGli1の発現が抑制された。MCF-7とDLD-1では、シクロパミン処理の有無による差は認められなかった(倍率400倍)。Barは10 μ mを示す。
C: シクロパミンはBT-474とSK-BR-3のGli1の発現を抑制する(ウェスタンブロットティング)
ウェスタンブロットティングでも免疫染色とほぼ同様の結果であった。
Cancer Res. 64 (17): 6071-4, 2004より改編

が認められることが明らかになった。ところで、同濃度(10 μ M)のシクロパミンは、染色上Gli1が過剰発現し核内染色性も高いMCF-7に対しては、Gli1シグナルの減弱や増殖抑制を引き起こさなかった。しかしながら、20-100 μ Mの範囲でシクロパミンは濃度依存性にMCF-7の増殖と核染色を抑制しており(data not shown)、MCF-7にお

いてもHhシグナルが細胞増殖に寄与していることが示唆された。以上の結果は、Hhシグナルが乳癌治療の標的となる可能性を示した。

4. 考察

Hhシグナルは様々な癌種で活性化していることが報告されているが^{6,7)}、ヒト癌組織標本を用

いて Hh シグナルの活性化を示した報告はほとんどない。我々の知る限りでは、比較的多くの組織標本で Hh シグナルの恒常的な活性化が報告されているのは、膵癌¹³⁾と胃癌²¹⁾においてのみである。

我々は、手術摘出乳癌組織52例を用いて、乳癌において Hh シグナルが恒常的に活性化していることをはじめて明らかにした。また、Hh シグナルが乳癌の新しい治療標的のひとつの候補である可能性も示した (図3)。

乳癌組織内では標的遺伝子である *Ptch1* と *Gli1* が2例を除きともに高発現しており、これらの結果は乳癌における Hh シグナルの活性化を示唆している。ところで、*Ptch1* を発現していなかった2例の組織型はいずれも浸潤癌であり、*Shh* 染色強度は *Ptch1* の高発現を認めた他の50例にくらべ弱いものであるが、このような違いは *Gli1* 発現では明らかではなかった (data not shown)。

Ptch1 遺伝子と *Gli1* 遺伝子は Hh シグナルの標的遺伝子であるが、*Shh* 遺伝子は標的遺伝子ではない¹⁻⁴⁾。*Ptch1* 遺伝子の変異はヒト乳癌で報告されており、これら *Ptch1* を発現していなかった2例は *Ptch1* 遺伝子に変異があり、この研究で使用されている抗体が変異 *Ptch1* 蛋白を認識できなかった可能性がある。この場合、高濃度の Hh リガンド (*Shh*) がシグナルの活性化に必要でなく、弱い *Shh* の染色性も説明できる。いずれの場合でも、最終転写因子として Hh シグナル活性化の指標となる *Gli1* の発現が全乳癌症例に認められることより^{1, 4, 5)}、乳癌における恒常的な Hh シグナルの活性化は一般的な現象であると考えられる。

癌細胞における Hh シグナル活性化には主にふたつの機序が提案されている。ひとつは Hh リガンド依存性機序であり、*Shh* のような Hh リガンドが *Ptch1* に結合することで *Ptch1* の機能を抑制して *Smo* を活性化し、その結果 Hh シグナルが活性化されるという機序である。もうひとつは Hh リガンド非依存性機序であり、リガンド以下

の因子をコードする遺伝子の変異に由来しており、上述のように *Ptch1* 遺伝子や *Smo* 遺伝子の変異がこのタイプの Hh シグナル活性化機序として存在することが報告されている。シクロパミンは *Smo* との直接的な関与を通じて Hh シグナルを阻害するので^{11, 12)}、リガンド依存性および非依存性の Hh シグナル活性化を阻害できると考えられている。本研究でも、シクロパミンは Hh シグナルが活性化している乳癌細胞株の増殖を容量および時間依存性に抑制したが (data not shown)、MCF-7に関しては、染色上 Hh シグナルが活性化しているにも関わらず他の乳癌細胞よりもシクロパミンに耐性であった。その理由として、ABC トランスポーター等の多剤耐性遺伝子産物の影響も想定されるが、最近、*Shh* に対するモノクローナル抗体が MCF-7 の増殖を抑制できなかったことが報告されており²⁴⁾、*Shh* の下流に存在する因子の変異が存在する可能性も考えられる。

結論として、Hh シグナルは多くの乳癌で恒常的に活性化しており、乳癌における強力な治療的となりうると考えられる。今後は、様々なレベルでの Hh シグナルの制御法を開発し、また、Hh シグナル抑制が標的臓器以外に与える影響を検証していく必要があると思われる²⁵⁾。

謝辞

野見山 香、寅田 信博、真鍋 深雪 各氏に多大な協力を提供していただいたことを深く感謝する。

参考文献

- 1) Ingham, P. W., and McMahon, A. P. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.*, 15: 3059-3087, 2001.
- 2) Kalderon, D. Similarities between the Hedgehog and Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol.*, 12: 523-531, 2002.
- 3) Ruel, L., Rodriguez, R., Gallet, A., Lavenant-Staccini, L., and Théron, P. P. Stability and association of Smoothed, Costal2 and Fused

- with *Cubitus interruptus* are regulated by Hedgehog. *Nat. Cell Biol.*, 5: 907-913, 2003.
- 4) Sasaki, H., Nishizaki, Y., Hui, C., Nakafuku, M., and Kondoh, H. Genetic analysis of zebrafish *gli1* and *gli2* reveals divergent requirements for gli genes in vertebrate development. *Development*, 130: 1549-1564, 1999.
 - 5) Dunaeva, M., Michelson, P., Kogerman, P., and Toftgard, R. Characterization of the physical interaction of Gli proteins with SUFU proteins. *J. Biol. Chem.*, 278: 5116-5122, 2003.
 - 6) Magliano, M. P. and Hebrok, M. Hedgehog signaling in cancer formation and maintenance. *Nat. Rev. cancer*, 3: 903-911, 2003.
 - 7) Scott, M. P. Cancer: a twist in a hedgehog's tale. *Nature*, 425: 780-782, 2003.
 - 8) Johnson, R. L., Rothman, A. L., Xie, J., Goodrich, L. V., Bare, J. W., Bonifas, J. M., Quinn, A. G., Myers, R. M., Cox, R. D., Epstein, E. H., Jr., and Scott, M. P. Human homolog of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*, 272: 1668-1671, 1996.
 - 9) Cowan, R., Hoban, P., Kelsey, A., Birch, J. M., Gattamaneni, R., and Evans, D. G. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour-suppressor gene in medulloblastoma. *Br. J. Cancer*, 76: 141-145, 1997.
 - 10) Taipale, J., Chen, J. K., Cooper, M. K., Wang, B., Mann, R. K., Milenkovic, L., Scott, M. P., and Beachy, P. A. Effects of oncogenic mutations in *Smoothed* and *Patched* can be reversed by cyclopamine. *Nature*, 406: 1005-1009, 2000.
 - 11) Incardona, J. P., Gaffield, W., Kapur, R. P., and Roelink, H. The teratogenic Veratrum alkaloid cyclopamine inhibits sonic hedgehog signal transduction. *Development*, 125: 3553-3562, 1998.
 - 12) Berman, D. M., Karhadkar, S. S., Hallahan, A. R., Pritchard, J. I., Eberhart, C. G., Watkins, D. N., and Beachy, P. A. Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade. *Science*, 297: 1559-1561, 2000.
 - 13) Thayer, S. P., Di Magliano, M. P., Heiser, P. W., Nielsen, C. M., Roberts, D. J., Lauwers, G. Y., Qi, Y. P., Gysin, S., Fernandez-Del Castillo, C., Yajnik, V., Antoniu, B., McMahon, M., Warshaw, A. L., and Hebrok, M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature*, 425: 851-856, 2003.
 - 14) Lewis, M. T., Ross, S., Strickland, P. A., Sugnet, C. W., Jimenez, E., Hui, C., and Daniel, C. W. The *Gli2* transcription factor is required for normal mouse mammary gland development. *Dev. Biol.*, 238: 133-144, 2001.
 - 15) Lewis, M. T., Ross, S., Strickland, P. A., Sugnet, C. W., Jimenez, E., Scott, M. P., and Daniel, C. W. Defects in mouse mammary gland development caused by conditional haploinsufficiency of *Patched-1*. *Development*, 126: 5181-5193, 1999.
 - 16) Lewis, M. T. Hedgehog signaling in mouse mammary gland development and neoplasia. *J. Ma. Gland Biol. Neoplasia*, 6: 53-66, 2001.
 - 17) Xie, J., Johnson, R. L., Zhang, X., Bare, J. W., Waldman, F. M., Cogen, P. H., Menon, A. G., Warren, R. S., Chen, L. C., Scott, M. P., and Epstein, E. H., Jr. Mutations of the *PATCHED* gene in several types of sporadic extracutaneous tumors. *Cancer Res.*, 57: 2369-2372, 1997.
 - 18) Roberts, D. J., Smith, D. M., Goff, D., and Tabin, C. Epithelial-mesenchymal signaling during the regionalization of the chick gut. *Development*, 125: 2791-2801, 1998.
 - 19) Nakahara, C., Morisaki, T., Nakamura, K., Yamanaka, N., Baba, E., Wada, M., Matsunaga, H., Noshiro, H., Tanaka, M., and Katano, M. Cyclosporin-A enhances docetaxel-induced apoptosis through inhibition of NF- κ B activation in human gastric carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.*, 9: 5409-5416, 2003.
 - 20) Vistica, D. T., Skehan, P., Scudiero, D., Monks, A., Pittman, A., and Boyd, M. R. Tetrazolium-based assays for cellular viability: a critical examination of selected parameters affecting formazan production. *Cancer Res.*, 51: 2515-2520, 1991.
 - 21) Berman, D. M., Karhadkar, S. S., Maitra, A., Montes, de Oca, R., Gerstenblith, M. R., Briggs, K., Parker, A. R., Shimada, Y., Eshleman, J. R., Watkins, D. N., and Beachy, P. A. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature*, 425: 846-851, 2003.
 - 22) Nilsson, M., Unden, A. B., Krause, D., Malmqwist, U., Raza, K., Zaphiropoulos, P. G., and Toftgard, R. Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing *GLI-1*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 3438-3443, 2000.
 - 23) Chang-Claude, J., Dunning, A., Schnitzbauer, U., Galmbacher, P., Tee, L., Wjst, M., Chalmers, J., Zemzoum, I., Harbeck, N., Pharoah, P. D., and Hahn, H. The *patched* polymorphism Pro1315Leu (C3944T) may modulate the association between

use of oral contraceptives and breast cancer risk. Int. J. Cancer, 103: 779-783, 2003.

- 24) Watkins, D. N., Berman, D. M., Burkholder, S. G., Wang, B., Beachy, P. A., and Baylin, S. B. Hedgehog signaling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. Nature, 422: 313-317, 2003.

422: 313-317, 2003.

- 25) Kubo, M., Nakamura, M., Tasaki, A., Yamanaka, N., Nakashima, H., Nomura, M., Kuroki, S., and Katano M. Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer. Cancer Res., 64: 6071-4, 2004.

患者さんにやさしい 大腸内視鏡検査前処置

大腸検査・腹部外科手術前処置用下剤
クエン酸マグネシウム製剤 (薬価基準収載)

マグコロル[®]
(液剤)



【250mL】

マグコロル[®]P
【在宅パウチ】



【在宅パウチ 100g包装】

HORII PHARM.IND.,LTD.

Glico 低残渣・低脂肪大腸検査食

エニマグリン (3食タイプ)

エニマグリンPO (3食タイプ)

エニマグリンCS (2食タイプ)



胃・腸の診断を通じて奉仕する

堀井薬品工業株式会社
本社 大阪市中央区内淡路町1丁目2番6号

TEL 06-6942-3481 (代)
(資料請求先: 学術情報部)

★禁忌、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の詳細につきましては、製品添付文書をご参照下さい。