

## 細胞学部門

### Department of Experimental Cell Research

当部門の研究目的は癌の治療である。臨床に応用可能な基礎データを提供すべく、動物実験を中心とした癌化学療法実験を軸として研究を進めてきた。一方、癌選択的攻撃のための特異的マーカーを同定すべく、癌の悪性形質、特に転移、に対して分子生物学的アプローチを化学療法と平行し、かつ相補的に行っている。

人事面では、助手青木健が、1989年12月31日退職し協同医学研究所へ転職した。歯学部大学院生であり本部門に出向した中松耕治が仕事を終了させて歯学部へ戻った。助手宮本新吾が生医研生殖生理学部門から本部門に出向し1989年4月1日より研究に参画した。

#### A. 癌化学療法

大量の抗癌剤 cis-diamminedichloroplatinum II (DDP) を癌局所に投与し、そこから漏出する余分な DDP を全身投与した中和剤 sodium thiosulfate (STS) で不活化させる 2 経路化学療法 (two-route chemotherapy, TRC) は、我々が報告してきた動物実験のみならず、臨床の間からもその有効性が報告されている。近年、TRC の治療効果を更に高めるために昇圧剤 angiotensin II (AT-II) の特性を利用した昇圧 2 経路化学療法を考案した。即ち、DDP と AT-II を同時に投与することにより、(i) 正常組織細動脈血管は AT-II 反応性に収縮が生じ血流が低下する一方、腫瘍血管は反応せず相対的に腫瘍血流が増加するため、選択的に制癌剤の腫瘍組織への到達量が高まる。(ii) AT-II 投与時の腎血流量減少により腎への DDP 流入が一過性に抑えられる結果、中和剤 STS の投与をより遅くしても DDP の主たる副作用である腎毒性の防止が可能となり、活性型 DDP をより長時間癌局所に作用させることが可能となった。この昇圧 2 経路化学療法を以下の動物実験腫瘍に試み、従来の TRC を上まわる治療効果を認めた。又、STS と AT-II を DDP 全身投与療法に組み合わせること、及び大動脈血流一時遮断法を TRC に併用することによっても良好な治療効果を得た。これらの治療モデルを基本としたプロトコルで、現在癌性腹膜炎を中心に昇圧 2 経路化学療法臨床応用が始められている。

#### A. a. ラット癌性腹膜炎の治療実験

(小林裕明、蓮田慶太郎、青木健、谷口俊一郎、馬場恒男)

従来の TRC を癌性腹膜炎に施行すると、DDP を大量に腹腔内投与できるため、高い抗腫瘍効果が得られる一方、毒性防止の目的で DDP と同時に全身投与した中和剤 STS が急速に癌局所にも流入してしまい、DDP の抗腫瘍効果を一部中和してしまうのも事実である。そこで上述の AT-II がもつ腎血流量減少作用により STS を DDP に対し遅らせて投与し、治療効果を高

めることが出来ないか検討した。

即ち、腹腔内に担癌させたラットにA T - IIを持続静注した上でD D Pを腹腔内投与し、昇圧状態を10分間維持した後、A T - II投与を中止し、S T Sを全身投与した。この昇圧T R C群は、S T Sを同時投与する従来のT R C群、D D P昇圧療法群、D D P単独投与群などに比し、最良の延命効果を示した上、腎毒性はS T Sの後投与にもかかわらず低く抑えられていた。A T - II昇圧時、ラットの腎組織中のD D P濃度は非昇圧時に比し有意に低く、D D Pの腎への移行が抑制されており、10分後のS T S投与でも腎毒性の防止が可能であることが分かった。一方、癌局所においてはS T Sの早期流入が無いため、高濃度の活性型D D Pが癌細胞に長く作用し、より高い抗腫瘍効果が得られたと考えられる。

#### A. b. ラット肝腫瘍の治療実験

(蓮田慶太郎、小林裕明、青木健、谷口俊一郎、馬場恒男)

肝右葉に担癌したラットに対し、D D P 12mg/kg + A T - IIを肝動脈より5分間動注し、動注終了直後よりS T Sを5分間静注した。この昇圧T R C群とD D P 3mg/kg単独動注群、D D P 3mg/kg + A T - II動注群、及びD D P 12mg/kg動注 + S T S同時静注群を治療後の腫瘍径の変化で比較検討したところ、昇圧T R C群は最も優れた抗腫瘍効果を示したにもかかわらず腎毒性は低く保たれていた。又、D D PをA T - IIと共に、或は単独で肝動脈より5分間注入した場合、A T - II併用群は非併用群に比べ腫瘍内の白金量は約1.5倍に増加し腎の白金量は逆に2/3に減少していた。

#### A. c. A T - IIとS T Sを併用したD D P全身投与療法におけるラット皮下腫瘍の治療

(小林裕明、蓮田慶太郎、青木健、谷口俊一郎、馬場恒男)

D D Pの全身投与療法において毒性軽減の目的でS T Sを併用する場合、D D PとS T Sは共に経静脈投与することになるが、腎毒性を十分に回避するためには両者の同時投与が望ましい。しかしこの場合、S T Sが早期から癌部に流入しD D Pの抗腫瘍効果をも一部減弱させてしまうという問題点があった。そこで、A T - IIを併用し改良を試みた。皮下に担癌させたラットにD D P 20mg/kgとA T - IIの混合液を5分間で静注投与後、引き続いてS T Sを5分間静注した。治療後4日目のB U N及び血清クレアチニン値は正常域で、腎毒性は認められないにもかかわらず皮下腫瘍に対し良好な抗腫瘍効果を示した。A T - IIを併用しない場合、S T S後投与群では著明な腎毒性及び毒性死が認められ、D D PとS T Sの同時投与群では抗腫瘍効果の有意な減弱が生じた。A T - II昇圧下にD D Pを投与した群はD D P単独投与群に比し腎組織中白金濃度が有意に低いのにに対し、腫瘍内白金濃度はむしろ高値を示した。

#### **A. d. 大動脈血流一時遮断法を併用した2経路化学療法によるラット転移性肝腫瘍の治療**

(蓮田慶太郎、小林裕明、青木健、谷口俊一郎、馬場恒男)

転移性肝腫瘍の血流支配は、一般に肝動脈優位であるが特に微小な腫瘍結節においては動脈と門脈の両方から血流を受けており、DDPを肝動注しSTSを同時に静注投与する従来のTRCを行った場合、門脈より流入するSTSの為、DDPの抗腫瘍効果が幾分減弱してしまう。しかし、これを避けるためSTSを後投与すると、DDPによる腎毒性が顕著となってしまった。この点を克服する為5分間のDDP肝動注の間、腹部大動脈を横隔膜直下でクランプしDDPの腎への流入を妨げ、動注終了時よりSTSを5分間で静注した。クランプはSTSを半量注入した時点で解除した。この治療法により腎毒性は完全に回避できたうえ、腫瘍結節数及び生存日数において従来のTRCを大きく上回る制癌効果が得られた。この理由として、(i)DDP肝動注時の大動脈血流遮断により、DDPの腎への流入量が96%減少し、腎毒性を生じる事なくSTSを後投与することができた；(ii)大動脈血流遮断により腹腔動脈、上腸間膜動脈等の血流も減少し、門脈血流の減少が生じるため、門脈血流による肝からのDDPのwashoutが防がれ、肝組織内DDP濃度が約3倍高くなっていたこと、等が考えられる。

#### **B. 癌の悪性形質、特に転移能に関与する蛋白及び遺伝子の検索・同定**

癌の治療を困難にしている一つの要因として、癌の転移がある。転移という現象がなければ、原発巣の物理的除去によって大半の癌は克服出来るであろう。そこで、癌の悪性たる所以及びその攻撃の為の特異性を転移に求め、その形質を担う分子の検索・同定を行っている。

#### **B. a. 形質転換細胞へのfos癌遺伝子導入による転移能増強 (谷口俊一郎、貞野宏之、宮本新吾、井上光世、小林裕明、馬場恒男)**

src癌遺伝子によって形質転換した3Y1細胞にv-fos癌遺伝子を導入すると、同系ラット内で肺への実験的及び自然転移能が増強することを観察し、また、種々の転移関連の細胞生物学的形質を調べた結果、浸潤能増強が原因の一つであることを明らかにした。類似の現象は最近米国NIHのYuspa等によって観察されている。浸潤能増強は細胞の基底膜成分等への接着性やLiotta等によって主張されているIV型コラゲナーゼの活性増強では説明できず、運動能の増強が一つの要因として対応していることが分かった。運動能変化に直接的又は間接的に関連すると思われるアクチン関連蛋白質を調べると、100K蛋白質及び低分子型トロポミオシンの発現増強、膜裏打ち蛋白質であるフォドリンの発現低下が観察された。他の浸潤能に関連する因子としてリソゾーム蛋白質分解酵素の代表であるカテプシンについて解析するとプロカテプシンB、D、Hの発現がやや増強する傾向にあった。しかし最も大きな変化を示したものはプロカテプシンLであり、その発現及び分泌がv-fos導入では顕著に増強していた(表1)。プロカテプシンLの発現は、TPAや増殖因子で誘導されることが分かっており、これはfos癌遺伝子産物が発現制御

に關与していることを強く示唆するものである。更に、未知転移関連遺伝子を検索する目的で fos 導入細胞の cDNA library を作製し、対照細胞間で differential hybridization を行った。その結果、fos 導入によって発現が増強するものとして未知のクローンを含みリソゾーム膜蛋白質、

表1 SR-3Y1-2へのv-fos導入による形質変化

軟寒天培地でのコロニー形成能	やや低下
筋肉内での増殖	変化なし
通常培地での増殖	〃
肺抽出物添加培地での増殖	〃
肺への滞留	〃
NK細胞への感受性	やや増強（攻撃されやすい）
マトリゲル透過能（浸潤能）	増強
腫瘍組織被膜形成	低下
IVコラゲナーゼ活性	変化なし
プロカテプシンL発現及び分泌	増強
マトリゲルへの接着性	変化なし
（ラミニンへの接着性	〃
IVコラーゲンへの接着性）	〃
運動性	増強
膜骨格蛋白 フォドリン	減少
100K蛋白	増強
低分子型トロポミオシン	増強

elongation factor 1 $\alpha$ 等に対応するcDNAクローンが得られた。今後これら遺伝子の転移形質への関わりを検討する計画である。一方、3Y1にrasを導入し形質転換した細胞を受容細胞としてv-fosを導入してみたところ、同系ラット内で、肺への実験的転移能がやはりfosの発現に依存して増強した。この場合、獲得された形質を調べてみると、増殖能、肺への定着能、浸潤能では、転移能増強を説明できず、NK細胞への感受性低下が転移能と正に相関した。尚、Weizman InstituteのEisenbach等がfos発現と転移が逆相関するという結果をLewis肺癌細胞由来のクローンにおいて示していたので、我々もLewis肺癌細胞をサブクローン化し、転移能の異なるクローン間で遺伝子発現を比較した。しかし、fos発現と転移能との逆相関は観察されなかった。一方、マウスB16黒色腫の低転移株（F1）と高転移株（F10やBL6）間でfosの発現を比較

し、高転移株において発現が強い傾向にあることを観察した。

fos 蛋白が、A P - 1 ファミリーとの相互作用によって、他の遺伝子の制御を行っているらしいという最近の知見からして、fos 発現による生物学的影響の細胞間での相違は A P - 1 様蛋白の発現状態の差異に対応すると考えられる。今後は、転移関連形質の細胞生物学的解析の結果を参考にしつつ、v-fos が制御している遺伝子を直接的に同定していく計画である。

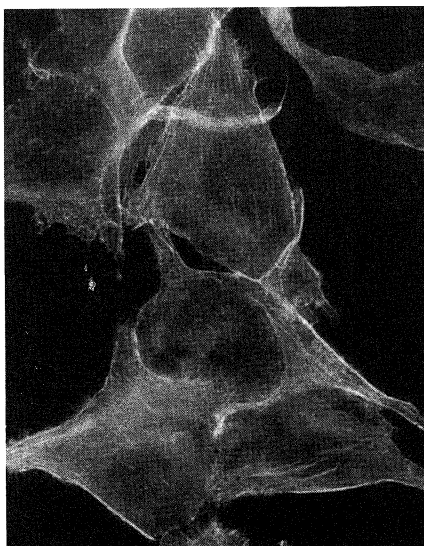
## B. b. マウス B16 黒色腫の転移能と逆相関して発現する新種アクチンの研究

(貞野宏之、谷口俊一郎、馬場恒男)

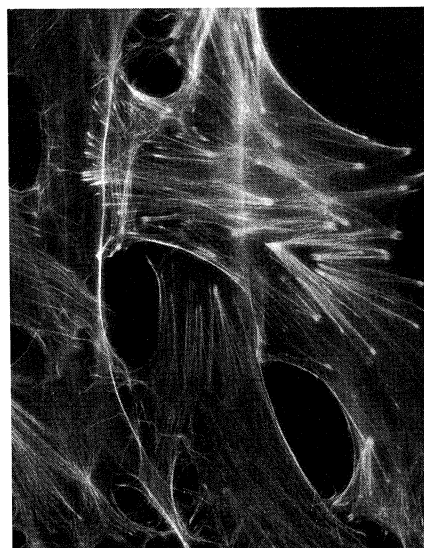
マウス B16 黒色腫において、転移性の異なる細胞株が分離されており、我々は転移に関わる遺伝子を同定する目的で、高転移性株 (F10) と低転移性株 (F1) の発現蛋白質を比較し新種の細胞骨格蛋白質アクチン ( $\beta m$ ; 以前は  $A^X$  と称した) を発見した。 $\beta m$  の発現は転移能、in vitro の浸潤能、アクチンストレスファイバー構築の低下と逆相関することも示した。又、 $\beta m$  の cDNA クローニングによって  $\beta m$  は、従来知られているマウス  $\beta$  アクチンに極めて似ているが、28 番目のアミノ酸が Arg ( $\beta$ ) から Leu ( $\beta m$ ) に変化していることが分かった。この  $\beta m$  cDNA を適当なプロモーターに連結して  $\beta m$  を発現していない高転移性の F10 に導入した。その結果、 $\beta m$  の強制的発現によって、細胞骨格構築が回復し (図 1)、浸潤能及び肺転移能の低下が観察され、 $\beta m$  が転移抑制的に働くことが示唆された。

### Increase in stressfiber by transfer of $\beta m$ cDNA

Recipient F10



Transfectant

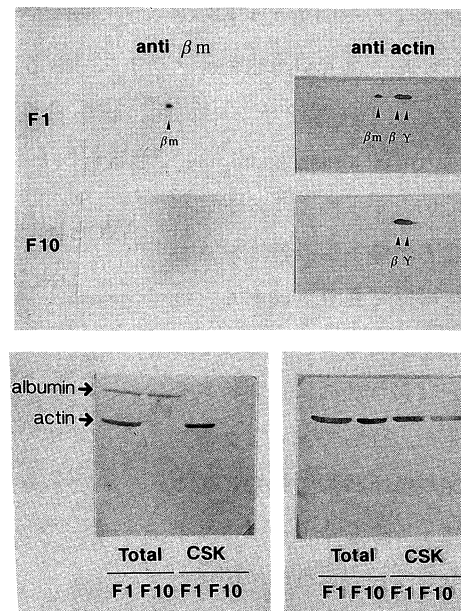


その後、 $\beta$  m の発現と他の細胞骨格蛋白質の関連性を検討したところ、 $\beta$  m を強制的に発現させた F10 において、ピンキュリンの発現が増強し、低分子型トロポミオシンの発現が減弱していた。また、ピンキュリンは、F1 に多く、F10 では僅かに検出される事がウェスタンブロット法、及び細胞の間接免疫蛍光染色で分かった。一方、低分子型トロポミオシンは、DNA プローブ (千葉がんセンター、崎山博士より供与) を用いたノーザンブロットによって、F10 が F1 より 2 倍程多いことが分かった。ピンキュリンは、細胞膜の裏打ちに局在してストレスファイバーの膜との結合に働くと考えられ、低分子型トロポミオシンは、ストレスファイバーを不安定化する働きを持つと考えられており、これらの発現制御機構と  $\beta$  m 発現変化との関連性、及び、 $\beta$  m との生化学的相互作用を検討して、細胞の悪性化における意義をさらに調べていく予定である。

一方、 $\beta$  m の生化学機能を解析する目的で、 $\beta$  m に特異的な抗体を作製した。 $\beta$  m と  $\beta$  の異なるアミノ酸を含む約 20 個のペプチドを合成し、これをウシ血清アルブミンに結合してウサギに免疫したところ、ウェスタンブロット法で  $\beta$  m のみに反応する抗体が得られた (図 2)。従って、先に cDNA より決定したアミノ酸配列を有するアクチン蛋白質 ( $\beta$  m) が、確かに F1 に存在することが最終的に証明された。この抗体を用いて、F1 細胞を間接免疫抗体法で染色したところ、核の周辺から伸展した胞体の返縁に伸びるストレスファイバー状の構造と、それと交差するように細胞膜の裏打ちと考えられる部分に網目状の細い繊維が染色された。これは F10 細胞では観察されず、F1 細胞で、 $\beta$  m がストレスファイバーを形成している事が分かった。また、 $\beta$  m 抗体を用いて、他の細胞における  $\beta$  m の存在を調べたところ、Lewis 肺癌細胞、Sarcoma-180、ラット 3 Y 1 細胞に検出された。今後は  $\beta$  m の生化学的機能を調べ、ストレスファイバー構築促進における役割を解明したい。

これまで、少なくとも 6 種のアクチン分子種が、動物細胞に存在することが明らかになっていた。その内  $\beta$  アクチン型の遺伝子は、偽遺伝子も含めて複数の遺伝子が存在することが報告されている。我々の発見した  $\beta$  m アクチンは、他の動物細胞にも検出されたので、この  $\beta$  アクチン遺伝子ファミリーの一員と考えられる。 $\beta$  m は、 $\beta$  アクチンと異なる発現をしており、細胞の悪性度との関連において、発現制御機構を解析する重要性があると考えられる。

### Specific antibody to $\beta$ m actin



## B. c. ヒト良性色素組織における血管平滑筋型 $\alpha$ -アクチンの発現と悪性化に伴うその減少

(谷口俊一郎、井上光世、貞野宏之、馬場恒男)

当研究室では、ヒト色素組織の手術標本において発現アクチンの検索を行い、色素性母斑や青色母斑などの良性色素細胞性病変部の組織中においては $\beta$ -、 $\gamma$ -アクチン以外に第3のアクチンが検出され、ヒト悪性黒色腫組織ではこれが検出されないことを報告してきた。本年度はこの第3のアクチンの同定を試み、血管平滑筋型 $\alpha$ -アクチンであることが示された。悪性黒色腫追加症例8例について血管平滑筋型 $\alpha$ -アクチン特異抗体を用いたWestern blotを行うと、検出感度の上昇により8例中4例で $\alpha$ -アクチンが検出されたが、良性組織での検出量と比較するとかなり減少していた。特異抗体を入手できるようになったので、検出法の簡略化や定量性の向上によって悪性黒色腫の生化学的診断法の確立を試みたい。又、発現細胞の同定や $\alpha$ -アクチンの発現抑制メカニズムなどが当面の検討課題である。

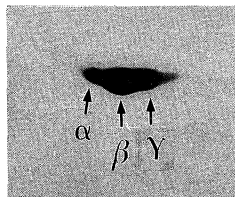
## B. d. ラット培養3Y1細胞における平滑筋型 $\alpha$ -アクチンの発現とその形質転換にともなう発現変化

(井上光世、谷口俊一郎、貞野宏之、馬場恒男)

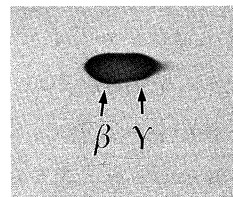
前述のヒト組織やマウス黒色腫細胞における発現アクチンの変化と類似した現象であるが、培養ラット3Y1細胞でも $\beta$ -、 $\gamma$ -アクチン以外に $\alpha$ -様アクチンが発現しており、v-src、SV-40、v-H-ras、adenovirus 12型等で形質転換をおこした細胞株ではこの $\alpha$ -様アクチンが減少または消失していることが分かった(図3)。この $\alpha$ -様アクチンは、Northern blotとWestern blot解析から、血管平滑筋型 $\alpha$ -アクチンであることが同定された。更に蛍光抗体法でこの $\alpha$ -アクチンが $\beta$ -、 $\gamma$ -アクチンと同様、細胞骨格を構成していることが分かった。一方、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidineで形質転換をおこした細胞株(NG)では、逆に $\alpha$ -アクチンが増加していたが、同系ラットに移植すると腫瘍形成速度がさわめて緩徐であり、ほとんど転移を形成しない、どちらかといえば良性腫瘍に近い特徴を示した。従って、 $\alpha$ -アクチンの発現低下は形質転換に必ず付随して生じるものと言うよりむしろ癌の悪性度に関連があるのではないかと考えられた。

現在は $\alpha$ -アクチンのcDNA

### Western blot analysis on actin isoforms extracted from cultured cells



a. 3Y1



b. transformed cell line by adenovirus 12

を他の形質転換細胞株に導入して悪性形質の抑制効果があるかどうか、及び $\alpha$ アクチン発現変化の機序について検討中である。

## 〔A〕 癌化学療法

### 原著論文

1. Kobayashi, H., K. Hasuda, K. Aoki, T. Kuroiwa, S. Taniguchi and T. Baba : 1989. "Two-route Chemotherapy" Using cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Its Antidote, Sodium Thiosulfate, Combined with Angiotensin II, is Effective against Peritoneally Disseminated Cancer in Rats. *Cancer Chemother. & Pharmacol.*, 24 : 141-147.
2. Hasuda, K., H. Kobayashi, T. Kuroiwa, K. Aoki, S. Taniguchi and T. Baba : 1989. Efficacy of Two-route Chemotherapy Using Intraperitoneal Neocarzinostatin and Its Antidote, Intravenous Tiopronin, for Peritoneally Disseminated Tumors in Mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, 80 : 283-289.
3. Hasuda, K., H. Kobayashi, K. Aoki, S. Taniguchi and T. Baba : 1989. Efficacy of Two-route Chemotherapy Using cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Its Antidote, Sodium Thiosulfate, in Combination with Angiotensin II, for Rat Liver Tumor. *Int. J. Cancer*, 44(2) : 373-377.
4. Abe, R., T. Akiyoshi and T. Baba : 1990. Inactivation of cis-Diamminedichloroplatinum (II) in Blood by Sodium Thiosulfate. *Oncology*, 47 : 65-69.
5. Abe, R., T. Akiyoshi and T. Baba : 1989. Two-Route Chemotherapy Using Cisplatin and Its Neutralizing Agent, Sodium Thiosulfate, for Intraperitoneal Cancer. *Oncology*, (in press).
6. Kobayashi, H., K. Hasuda, K. Aoki, S. Taniguchi and T. Baba : 1990. Systemic Chemotherapy in Tumor-Bearing Rats Using High-Dose cis-DDP (II) with Low Nephrotoxicity in Combination with Angiotensin II and Sodium Thiosulfate. *Int. J. Cancer*, (in press).
7. Hasuda, K., H. Kobayashi, K. Aoki, S. Taniguchi and T. Baba : 1990. Increased Therapeutic Effect on Metastatic Liver Tumors in Rats of Two-route Chemotherapy Using cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Its Antidote, Sodium Thiosulfate with Temporary Clamping of the Abdominal Aorta. *Cancer Chemother. & Pharmacol.*, (in press).

### 総 説

1. 小林裕明、馬場恒男：1989. 中和剤を用いた抗癌剤の大量投与療法—抗癌剤シスプラチンと中和剤チオ硫酸ナトリウムを用いた2経路化学療法—。外科治療、60(3)：327-334。
2. 蓮田慶太郎、馬場恒男：1989. 癌化学療法の進歩。消化器外科、12(1)：13-18。



## 学会発表

1. 小林裕明、馬場恒男：1989。Angiotensin II (Cisplatin-Sodium Thiosulfate の組合せ) によるラット癌性腹膜炎の治療。  
第41回日本産科婦人科学会雑誌41：S-19。4月、岡山。
2. 蓮田慶太郎、小林裕明、青木健、谷口俊一郎、馬場恒男：1989。  
大動脈血流一時遮断を併用したDDP肝動注+STS全身後投与によるラット転移性肝腫瘍の治療。第48回日本癌学会総会記事404頁。9月、名古屋。
3. 小林裕明、蓮田慶太郎、馬場恒男：1989。  
Angiotensin II (AT-II) を併用した昇圧2経路化学療法  
—cisplatin (DDP) と sodium thiosulfate (STS) の組合せ—によるラット子宮癌の動注療法。  
第27回日本癌治療学会誌24(9)：2059頁。10月、名古屋。
4. 小林裕明、蓮田慶太郎、青木健、谷口俊一郎、馬場恒男：1989。  
Angiotensin II (AT-II) 併用により Sodium Thiosulfate (STS) の後投与を可能とした  
Cisplatin (DDP) 全身投与療法によるラット皮下腫瘍の治療。  
第48回日本癌学会総会記事354頁。9月、名古屋。

## 〔B〕 癌の悪性度（転移等）に関連する遺伝子

### 原著論文

1. Taniguchi, S., H. Sadano, T. Kakunaga and T. Baba : 1989. Altered Expression of a Third Actin Accompanying Malignant Progression in Mouse B16 Melanoma Cells. *Jpn. J. Cancer Res.* 80(1) : 31-40.
2. Hori, Y., J. Nakayama, M. Okamoto, S. Nagae, S. Taniguchi, O. Takayama and K. Oohara : 1989. Giant Congenital Nevus and Malignant Melanoma. *J. Inv. Dermatol.* 92(5) : 310S-314S.
3. Taniguchi, S., M. Inoue, J. Nakayama, H. Sadano, Y. Hori and T. Baba : 1989. Differential Expression of Smooth Muscle  $\alpha$ -like Actin between Benign and Malignant Human Pigment Tissues. *Cancer Letters.* 47 : 29-36.
4. Nakamatsu, K., S. Taniguchi, G. Kimura and T. Baba : 1989. Enhancement of Colony Forming Ability in the Lung by Transfer of the v-fos Oncogene into a ras-Transformed Rat 3Y1 Cell Line. *FEBS LETTERS*, 257(2) : 422-426.
5. Taniguchi, S., M. Tatsuka, K. Nakamatsu, M. Inoue, H. Sadano, H. Okazaki, Y. Iwamoto and T. Baba : 1989. High Invasiveness Associated with Augmentation of Motility in a fos-Transferred Highly Metastatic Rat 3Y1 Cell Line. *Cancer Res.*, 49(23) : 6738-6744.

6. Sasase, A., U. Mishima, M. Ichihashi and S. Taniguchi : 1990.  
Biochemical Analysis of Metastasis-Related A<sup>X</sup> Actin in B16 Mouse Melanoma Cells after Chemical Reversional Modulation and of Tumor Progression-Related A<sup>'</sup> Actin in the Ontogeny of Human Malignant Melanoma. *Pigment Cell Research*, (in press).
7. Okamoto, M., J. Nakayama, S. Taniguchi, M. Nishimura and Y. Hori : 1990.  
Vascularity in Neurofibromas Demonstrated by Immunostaining of  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin. *Proceedings of International Symposium on Neurocutaneous Syndrome.*, (in press).
8. Taniguchi, S., Y. Nishimura, T. Takahashi, T. Baba and K. Kato : 1990.  
Augmented Excretion of Procathepsin L of a fos-Transferred Highly Metastatic Rat Cell Line. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, (in press).

## 総 説

1. 谷口俊一郎：1989。転移関連遺伝子。臨床科学。25(2)：214-220。
2. 谷口俊一郎：1989。癌細胞の転移形質と関連遺伝子。  
実験医学。7(5)：558-563。
3. 谷口俊一郎：1989。癌転移と Oncogene. *Oncology & Chemotherapy*, 5(3)：230-240。
4. 谷口俊一郎：1989。癌転移と関連癌遺伝子。  
癌と化学療法。16(10)：3332-3340。
5. 谷口俊一郎：1990。Oncogene の最近の動向。  
Annual Review 呼吸器：223-232。

## 学会発表

1. Taniguchi, S., and H. Sadano : 1989. A New Type of Actin as an Anti-Metastasizing Gene Present in Mouse B16 Melanoma Cells. *The Society for Investigative Dermatology, J. Inv. Dermatol.*, 92(3) : 529.  
April, Washington, D. C. USA.
2. Urabe, A., S. Nagae, S. Yasumoto, J. Nakayama, S. Taniguchi, and Y. Hori : 1989. Metastatic Ability and Expression of fos Oncogene in Malignant Melanoma. *ibid* : 536. April, Washington, D. C. USA.
3. Taniguchi, S., H. Sadano, K. Nakamatsu, M. Tatsuka, T. Kanemasa, K. Owada and T. Baba. 1989. Actin and fos Genes in Relation to Cancer Metastasis. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 30 : p788. May. Honolulu Hawaii.
4. 谷口俊一郎：1989。癌細胞とアクチン遺伝子。  
第3回細胞生物学シンポジウム、細胞骨格要旨集：7頁。5月、東京。

5. Taniguchi, S : 1989. A New Type of Actin Present in B16 Melanoma Cells Related to the Metastasizing Potential. Taniguchi Symposium on Developmental Biology 1. September, Kyoto, Japan.
6. Okamoto-Inoue, M., J. Nakayama, M. Nishimura, S. Taniguchi, and Y. Hori : 1989. Monotonous Increase of Tumor Vessels in Neurofibromas Demonstrated by Staining of Pericytes with Smooth Muscle  $\alpha$ -Actin. International Symposium on Neurocutaneous Syndrome. p28. October, Tokyo, Japan.
7. 貞野宏之、谷口俊一郎、馬場恒男：1989。高転移性細胞（B16-F10）への新種アクチン（A<sup>X</sup>）遺伝子導入による転移能低下。  
第48回日本癌学会総会記事26頁。9月、名古屋。
8. 井上光世、谷口俊一郎、貞野宏之、木村元喜、馬場恒男：1989。  
ラット培養3Y1細胞とその悪性形質転換における $\alpha$ アクチンの分布。  
第48回日本癌学会総会記事201頁。9月、名古屋。
9. 谷口俊一郎、井上光世、中山樹一郎、堀嘉昭、貞野宏之、馬場恒男：1989。  
ヒト色素組織の悪性化に伴う平滑筋型 $\alpha$ -actinの発現低下。  
第48回日本癌学会総会記事327頁。9月、名古屋。
10. 貞野宏之、谷口俊一郎、岡崎博、馬場恒男：1989。  
マウスB16メラノーマに発現する新種アクチン（ $\beta$ m）蛋白質の生化学的解析。  
第42回日本細胞生物学会記事、99頁。9月、京都。
11. 谷口俊一郎、貞野宏之、宮本新吾、馬場恒男：1989。  
ラット形質転換3Y1細胞へのv-fos導入による転移能増強とその機構解析。  
第42回日本細胞生物学会記事、224頁。9月、京都。
12. 谷口俊一郎：1990。癌転移関連遺伝子としてのアクチン及びfos癌遺伝子。  
第9回抗研シンポジウム。2月、仙台。
13. Taniguchi, S., H. Sadano, M. Tatsuka, K. Owada and T. Baba : 1990.  
Fos and Actin Genes in Relation to Cancer Metastasis.  
U. S. -Japan Seminar on "Molecular Mechanisms of Initiation, Tumor Promotion and Progression". March, Osaka, Japan.
14. Taniguchi, S., H. Sadano and T. Baba : 1990. Fos Oncogene Transfer to a Transformed Rat Cell Line Enhances Metastatic Potential Associated with Augmentation of Invasiveness.  
March, Osaka, Japan.  
日米癌シンポジウム“乳癌の性状と遺伝子：臨床との相関”

## 著 書

1. 谷口俊一郎：1990。I 黒色腫における発癌研究の動向  
(3)転移機序とその制御。皮膚科 MOOK, 印刷中。

## その 他

1. 堀嘉昭、井上光世、中山樹一郎、谷口俊一郎：1989。神経線維腫及びその培養系における  $\alpha$  -アクチン発現細胞について。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班。p58-61。