

細胞学部門

Department of Experimental Cell Research

生医研発足以来4年間、細胞学部門では従来よりの継続研究である癌選択的化学療法の研究を主軸とし、癌細胞の表現形質としての細胞膜関連の細胞骨格、分化の研究を横軸として歩んできた。これに一部、環境発癌因子のスクリーニングにも関連してきた。現時点に於いて、それぞれ将来の発展に連なるべき重大かつ興味深い分野として多くの根拠を提示しているものと自負している。

谷口俊一郎が、米国 NIH へ留学（昭和57年3月29日～昭和59年5月31日）、昭和59年6月1日付で助手に復職した。

永松朋子が、谷口俊一郎の留学中、助手として就任した。

鷺山和幸が、大学院を卒業し（昭和58年3月）、引き続き米国 UCLA 医科大学に留学した。

魚住二郎が、大学院を卒業し（昭和59年3月）引き続き米国 NIH へ留学した。

岩本幸英が、大学院を卒業し（昭和60年3月）米国 NIH へ留学した。

A. 癌化学療法（馬場恒男，青木健，黒岩俊郎，谷口俊一郎，永松朋子）

A. a. 2経路化学療法

癌化学療法による癌克服を困難にしているものは、従来の制癌剤の癌選択性が不完全故に生じる副作用である。理想的に癌選択性を有する制癌剤がない現状において、我々は制癌剤の副作用を最大限に抑え、しかも制癌剤の抗腫瘍効果は低下させない2経路化学療法を考案し、開発するに至った。制癌剤とそれに対する中和剤を組み合わせ、それぞれを異なる経路から注入する方法は、癌局所化学療法として動物実験のみならず、臨床的にも優れた治療効果をもたらすことが分った。^{19-25,38)}

当初、制癌剤として nitrogen mustard N-oxide 及びそれに対する解毒剤として、L-cysteine を用い、ラットの肝転移癌を治療対象とした。肝腫瘍の場合、その血管構築に特色があり、一般に約80%が肝動脈によって栄養されていることが分っている。この事実を基礎に、我々は制癌剤を肝動脈から、それに対する解毒剤を全身的に尾静脈より注入した。このことによって癌局所に大量の制癌剤を到達させる一方、癌組織から漏出した制癌剤は別経路より投与された解毒剤によって不活化され、従来の種々の投与方法に比べ治療効果を増強させることができた¹⁹⁾。

次に、最近開発され、優れた制癌性を示す cis-Diamminedichloroplatinum (II) (DDP) を2経路化学療法における制癌剤として用いるべく、それに対する解毒剤をバクテリア及びネズミを用いてスクリーニングした¹⁹⁾。その結果、sodium thiosulfate (STS) が極めて安全に、しかも効率よく DDP による副作用を防ぐことが分り、DDP 及び STS の組み合わせによる2経路化学

療法を肝転移癌^{3,6,7,26)}をはじめ、癌性腹膜炎^{2,11,34)}膀胱癌^{1,4,5,27,31)}、肺転移癌^{10,35)}等に適用した。いずれの系においても、従来の制癌剤投与法に比べ、抗腫瘍効果の増強及びDDPによる腎毒性等の副作用の軽減を得ることが出来た。

一方、生物活性を持つプラチナ化合物の生体内動態を調べる為の微生物学的検索法を開発し、それによって動物体内DDPのSTSによる不活化が証明され、更にそれぞれの薬剤のより効果的投与タイミング等を知る為の薬理学的検討が可能になった。^{8,9,14,17,33,36)}

現在は癌の薬剤感受性における多様性及び不均一性に対応する為、他の制癌剤についても、それぞれに対する解毒剤をスクリーニングし、2経路化学療法への応用を試みている^{12,15,32,37)}。その一例として、制癌剤ネオカルチノスタチンとその中和剤チオプロニンの組み合わせが効果的であることが分っている¹²⁾。

A. b. DDPとSTSを用いた2経路化学療法の昇圧剤 (Angiotensin II) 併用による改良

DDPを癌局所に投与し、全身的にSTSを投与する方法により、従来の投与法に比べ治療効果の増強を得たことは既述の通りであるが、この場合、DDPの副作用を防ぐ為には、STSをDDPと同時に投与する必要があった。それ故に癌組織に多量のDDPが到達する一方、低濃度ながらSTSが癌局所にはほぼ同時に流入し、高濃度DDPのみによる癌局所攻撃が時間的に充分ではなかった。一方、昇圧剤であるAngiotensin II併用によって、制癌剤の癌組織到達性増強が東北大グループによって明らかにされ、我々は、2経路化学療法における制癌剤の癌局所到達性を更に増強せしめる為、この方法を取り入れた。その結果、予期せぬ都合の良い事実が一つ判明した。DDPの主な副作用である腎障害がangiotensin II併用によって大幅に軽減したのである³⁹⁾。これはangiotensin IIが一時的に腎の正常血管を収縮させるために、生物学的活性を持った多量のDDPの流入が妨げられた為と考えられる。更に、この事実はDDPとSTSを用いる2経路化学療法において、STSの後投与によってもDDPの副作用防止が可能であることを示唆しており、事実、その通りであった³⁹⁾。現在、このSTS後投与による2経路化学療法を種々の器官における腫瘍治療に応用中で、優れた治療効果を得つつある。

A. c. 強心剤併用による昇圧癌化学療法の改良

化学療法の目的は、局所療法のみではなく、全身に散在した腫瘍の選択的攻撃であり、この場合薬剤は全身投与されねばならない。我々は癌細胞レベルの生物学的特異性（高解糖能等）を利用した化学療法を試みる一方、全身的に投与された制癌剤の癌組織到達性を増強せしめる工夫を行っている。

既述したangiotensin IIを併用する東北大グループの昇圧癌化学療法は、従来の全身化学療法に比べ、確かにすぐれた効果をもたらすことが認められているが、患者の延命率からみると依然その治療効果は不十分である。我々は、DDPを用いた昇圧化学療法において薬剤の腫瘍組織内到達性を更に増強するために、心臓のポンプ作用強化を意図し、この目的で強心剤を併用

した。小豆大以上に成長したマウス乳癌の背部皮下腫瘍を治療対象とし、1回の全身静注投与による治療を試みた結果、単なる昇圧療法に比べ、昇圧療法に強心剤 trans- π -oxocamphor や aminophylline などを用いた群の治療効果は、圧倒的に増強した¹⁸⁾。現在、強心剤併用による治療効果増強の作用機序の検討及び、より効果的投与法の工夫をする一方、肺転移癌等への応用を試みている。

A. d. 癌の高解糖能及び酸性条件下で活性化する制癌剤を利用した化学療法

癌の生物学的特徴である旺盛な解糖作用により、癌組織は正常組織に比べ pH が低い状態にある。我々は、ラット肝動脈内にブドウ糖を投与することにより肝癌組織と肝正常組織の間の乳酸量の差を増幅させ得ることを見出した。このことは、酸性条件下で作用が増強する抗癌剤があれば、解糖作用の盛んな腫瘍細胞を選択的に攻撃し得る筈である。抗癌剤ネオカルチノスタチン (NCS) の抗腫瘍効果の酸性条件下における作用増強について検討してみると、in vitro の HeLa 細胞の殺細胞効果は pH の低下に伴ない増強され、pH7.4において90%の腫瘍細胞を殺すのに必要なNCSの濃度はpH6.0に比べ約10倍であった。次にin vivoの系でラットの右足筋内に同系膀胱癌細胞を移植し、4日及び9日後に0.005M乳酸及び pH7.4のPBSをそれぞれ溶媒とし、NCS700u/kgを右大腿動脈より動注した。治療後14～17日目に腫瘍重量を比較した結果、酸性条件下の前者において強い抗腫瘍効果が見られた¹⁶⁾。

B. 癌の悪性度（転移等）と細胞骨格及び癌細胞の分化

B. a. 癌の悪性度と細胞骨格（谷口俊一郎，川野豊一，馬場恒男）

細胞骨格の異常は癌細胞の重要な表現形質の一つであり、この変化が癌細胞の悪性度と緊密に係わっている可能性が従来からよく指摘されてきたが、癌細胞について細胞骨格の変化を分子レベルで詳細に追究した研究は少ない。

B. a. 1. ヒトの培養線維芽細胞を発癌剤 4-ニトロキノリン、N-オキシドで癌化させ、得られた細胞の1つに細胞骨格マイクロフィラメントの主成分である β -アクチンの遺伝子に点突然変異があることを見出し、この変異 β -アクチン分子の重合能低下を証明した^{43)45)–49)}。この変異した細胞に紫外線照射して悪性度が増した細胞を選択したところ、 β -アクチン遺伝子内に更に点突然変異を付加したものが得られた⁴³⁾。

B. a. 2. 悪性度の指標として転移能に着目し、これと細胞骨格の変化との相関をマウスメラノーマ細胞 B16-F10, B L 6（高転移性）及び B16-F₁（低転移性）を用いて解析した。培養した細胞の細胞骨格蛋白を O'Farrell の二次元電気泳動で調べたところ、低転移性の B16-F₁ では細胞骨格蛋白の α , β -アクチンの他に、これらと等しい分子量を示し等電点がやや酸性側 (pI 5.2) にある蛋白 A* が発現していることを見出した。高転移性の B16-F₁₀ と B L 6 においては A* が欠如していた。この A* 発現は可溶性蛋白分画においても同様に認められた。他の独立に分離された高転移性及び低転移性細胞にも全く同じ傾向が観察された。アクチン抗体による

酵素抗体染色, ペプチド分析, mRNA の転写活性の同定等から A^x は新しいタイプのアクチンであることを明確にした^{42,50)}。

B. b. 癌細胞の分化 (川野豊一, 谷口俊一郎, 石沢実)

マウスの赤芽性白血病細胞株であるフレンド細胞を用いて赤血球への分化誘導の機序を研究した。フレンド細胞の分化誘導に伴って合成されるヘモグロビン量を, 細胞を破碎することなく細胞の状態 で簡便に測定出来る Opal Glass 法を開発し, この測定法を用いてポリ ADP-リボース合成の阻害剤である Picolinamide と m-Aminobenxamide の分化誘導能を見出した。また, 発癌プロモーターと思われる胆汁酸が誘導阻害を示すことをみた⁴¹⁾。TPA タイプでないいくつかの既知プロモーターについて誘導阻止作用を検討したが有効なものは見出せなかった。TPA による誘導阻害を解除し得る薬剤をプロテアーゼ阻害剤, ポリアミン等に求め検索したが著効を示すものはなかった⁴⁴⁾。

Proto-oncogene である c-fos と c-myc は, 分化誘導開始初期に鋭敏な一過性増減を示すことがフレンド白血病細胞及びその他の分化誘導系で明らかにされ, 分化への重要な関与が遺伝子レベルで示唆されている。我々もこの点に着目し, フレンド細胞におけるこれら遺伝子の動態を多種の分化誘導剤について比較検討し, どの薬剤も同じ動態を示すことを観察した⁵¹⁾。

C. 環境中の変異原性因子の検索 (石沢実)

環境中の発癌物質の Rapid Prescreening にはサルモネラ菌の突然変異を指標とする Ames 法が現在よく用いられているが, この系で False negative に検定される発癌物質がある。この点を克服する目的から大腸菌を用いるテスト菌系 (E. coli WP2/pKM101 及び WP2 uvrA/pKM101) を開発し, これまでその特性について検討してきた。特に, この系を用いるとニトロソアミン, アゾ色素, ヒドラジン系発癌物質の変異原性の検出が可能である⁵⁶⁾。開発した菌株は多くの国内試験機関, 大学に分与され使用されている。この菌系を使用して, ヒドラジンの新しい活性酸化中間体の生成とその変異原性をラット肝ミクロソーム存在下で証明した^{53,61,62)}。

環境中の発癌物質のヒトへの暴露に関する情報は, 直接ヒトの尿中変異原を調べることによって得られるので, この検出系を用いてヒト集団における有害な環境要因の検出とその除去或いは防御を意図した研究を行った。某精錬工場従業員を対象とした尿中変異原性テストを行い, タール・ピッチ取り扱い現場作業員が事務員より 1.8-2.5 倍高い変異原性を示す結果を得て職業的暴露の指標として尿変異原性テストが有効であることを示唆した⁵⁷⁾。この研究は Yamasaki らの尿濃縮法に準拠して行われたが定量性に若干問題があったので, 喫煙者の尿を用いて詳細な検討を行い XAD-2 樹脂による尿濃縮にはメチレンクロリドを溶出溶媒とすることが定量的検出に極めて有効であることを明らかにした⁵⁸⁾。この方法を用いて青年男子(九大医学部学生168名)の尿中変異原のレベルを調べたところ, 喫煙者は非喫煙者に比べ有意に高い値を示し, 尿中変異原性は採尿当日の喫煙本数と密接に相関することが示された^{52,54)}。この検索

において、非喫煙者にも高い尿中変異原性を示す被験者が散見され食餌因子の関与が考えられた。そこで、焼魚又は野菜を副食とする尿中変異原の経時的変動を4名の非喫煙者について7日間追跡した。野菜摂取では全く尿中変異原の出現を見ないが、焼魚については摂取後12～14時間、その直線的増加が認められ、以後は徐々に減少し24時間で完全な排泄をみた⁵⁵⁾。野菜と焼魚を併食しても焼魚による変異原増加は全く抑制されなかった。

現在、喫煙による尿中変異原出現を抑制する因子について若干の予備的実験を行っている。喫煙者にビタミンCを投与するとその投与量によって尿中変異原の減少、増加の両効果が認められた⁵⁹⁾。また、喫煙者の早朝一番尿中には変異原抑制物質が存在することを示唆する知見を得ている⁶⁰⁾。

(この研究は、九大薬学部薬剤学教室、医学部衛生学教室との協同研究である)。

D. その他

D. a. 実験的発癌に対する経口的 Krestin (PS-K)の抑制性有無について(青木健, 馬場恒男)

経口的PS-Kはジメチルベンツアントラセンによるラット乳腺腫瘍の発生を抑制するという報告がある。我々はメチルコラントレン(MC)皮下肉腫発生とC₃Hマウス自然発生乳癌に対し経口PS-Kの効果を試みたが、腫瘍発生の抑制的効果は認められなかった。しかし、摂取栄養の関係を考えて、非栄養的物質であるアルギン酸ナトリウム、メチルセルロースを経口的に投与し、MCによる皮下肉腫発生に及ぼす影響を長期にわたり検討した。その結果、アルギン酸ナトリウムにおいて、抑制的傾向を認めたが、有意ではなかった⁶⁴⁾。

D. b. 尿路上皮剝奪による膀胱内腫瘍移植法(鷺山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男)

膀胱腫瘍の局所切除後に、高率に膀胱内に再発が見られるのはよく知られている。この再発の機転として、膀胱腫瘍の多中心性の発生とともに、手術時の腫瘍細胞の播種、着床が考えられている。この着床説を支持するいくつかの実験報告があるが、膀胱上皮欠損の程度が着床にどのような影響を与えるかについて、我々は、硝酸銀水溶液により、あらかじめ種々の程度に上皮欠損を惹起したマウス膀胱内へ、腫瘍細胞を注入移植することにより、上皮欠損の程度と腫瘍の着床、増殖との間に相関関係があることを見出した。これに続く膀胱内腫瘍移植法は着床による再発防止のための膀胱内注入化学療法の実験モデルとして応用可能であると思われる⁶³⁾。

参考文献

〔A〕癌化学療法

原著論文

1. 鷺山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男 : 1982.
cis-Diamminedichloroplatinum(II)とその拮抗剤 Sodium thiosulfate の組み合わせを用いた 2 経路注入法によるラット膀胱腫瘍の化学療法, 日泌誌, 73 : 287~293.
2. Taniguchi, S. and T. Baba : 1982.
"Two Route Chemotherapy" Using cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Its Antidote, Sodium Thiosulfate, for Peritoneally Disseminated Cancer in Rats. Gann 73 : 475-479.
3. Uozumi, J., K. Sagiya, S. Taniguchi, Y. Iwamoto, K. Aoki, and T. Baba : 1982.
"Two Route Infusion Chemotherapy" Using cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Its Antidote, Sodium Thiosulfate, for Metastatic Liver Tumors in Rats. Jpn. J. Surgery 12 : 456-462.
4. Sagiya, K., J. Uozumi, K. Aoki and T. Baba : 1983.
Efficacy of "Two-Route Chemotherapy" Using Intra-arterial Cisplatin and iv Sodium Thiosulfate, Its Antidote, in Rat Bladder Tumor. Cancer Treat. Rep. 67 : 567-572.
5. 鷺山和幸 1983.
Cis-diamminedichloroplatinum (II), 局所支配動脈内投与とその拮抗剤 Sodium Thiosulfate の静脈内投与の組み合わせによるラット膀胱腫瘍の 2 経路化学療法. 福岡医誌, 74 : 101-110.
6. 木場文男, 辻 秀男, 安部良二, 麻生 幸, 宮崎総一郎, 白坂千秋, 竹内義彦, 有永信哉, 和田哲哉, 内田一郎, 秋吉 毅, 馬場恒男, 1983.
肝癌(原発性及び転移性)に対する 2 経路注入方式動注化学療法の試み。癌と化学療法, 10 : 1684-1690.
7. Uozumi, J., K. Sagiya, K. Aoki, Y. Iwamoto, and T. Baba : 1983.
Effectiveness of "Two-Route Chemotherapy" Using Cisplatin and Its Antidote, Sodium Thiosulfate, on Lifespan of Rats Bearing Metastatic Liver Tumors. Cancer Treat. Rep., 67 : 1067-1074.
8. 魚住二郎, 馬場恒男 : 1984.
Cis-Diamminedichloroplatinum (II)と Sodium Thiosulfate を用いた「2 経路化学療法」に於ける細胞内 Pt 濃度及び組織内高分子物質と結合した Pt 量の測定。西日本泌尿器科誌, 46 : 27-31.
9. Uozumi, J., M. Ishizawa, Y. Iwamoto and T. Baba : 1984.
Sodium thiosulfate Inhibits cis-Diamminedichloroplatinum(II) Activity. Cancer Chemother. Pharmacol. 13 : 82-85.
10. Iwamoto, Y., K. Aoki, T. Kawano and T. Baba : 1984.
Upper Hemibody Infusion of cis-Diamminedichloroplatinum(II) Followed by Systemic Antidote, Sodium Thiosulfate, for Lung Metastasis in Rats. Clin. Exptl. Metastasis 2 : 261-270.

11. Iwamoto, Y., T. Kawano, J. Uozumi, K. Aoki and T. Baba : 1984.
 "Two-Route Chemotherapy" Using High-dose Ip Cisplatin and iv Sodium Thiosulfate, Its Antidote, for Peritoneally Disseminated Cancer in Mice. *Cancer Treat. Rep.*, 68 : 1367-1373.
12. 伊藤 彬, 小出芳夫, 羽田いそ子, 鳥山和壮, 大内 勝, 松本朋徳, 馬場恒男 : 1984.
 制癌剤 Neocarzinostatin に対する拮抗剤の探索 (第 1 報) In vitro 及び in vivo において Neocarzinostatin の毒性を軽減させる薬物の検討. *Jpn. J. Antibiotics* 38 : 137-144.
13. Iwamoto, Y. : 1985.
 "Two-route Chemotherapy" Using High-dose Intraarterial cis-Diamminedichloroplatinum (II) and Systemic Sodium Thiosulfate, Its Antidote, for Rat Limb Tumor. *日本整形外科誌*, 59 : 865-871.
14. Iwamoto, Y., T. Kawano, M. Ishizawa, K. Aoki, T. Kuroiwa and T. Baba : 1985.
 Inactivation of cis-diamminedichloroplatinum (II) in Blood and Protection of its Toxicity by Sodium Thiosulfate. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 15 : 228-232.
15. Nagamatsu, T., M. Ishizawa, S. Taniguchi, Y. Iwamoto, T. Kawano and T. Baba : 1985.
 Protection by Glucose and Derivatives against Lethal Toxicity of Mitomycin C in Bacteria. *Jpn. J. Antibiotics* 38 : 1761-1768.
16. Kuroiwa, T., S. Taniguchi, K. Aoki and T. Baba : 1986.
 Potentiation of cytotoxicity of Neocarzinostatin under Acidic Conditions in vitro and in vivo. *Cancer Treat. Rep.* (submitted).
17. Kawano, T., Iwamoto, Y., M. Ishizawa, S. Taniguchi, T. Kuroiwa, K. Aoki and T. Baba : 1986.
 Determination of Biologically Active Platinum Concentration by Microbiological Assay after Administration of Cis-diamminedichloroplatinum (II). *Eur. J. Cancer and Clinical Oncology* (submitted).
18. Baba, T., K. Aoki, T. Kuroiwa and S. Taniguchi : 1986.
 Some Cardiotonics Enhance Effectiveness of Angiotensin II-Induced Hypertension Cancer Chemotherapy in Mice. *Jpn. J. Cancer Res (Gann)* 77 : 432-435.

〈綜 説〉

19. 馬場恒男, 石沢 実, 1982.
 制がん剤と拮抗剤の組み合わせ (2 チャンネル注入がん化学療法の紹介), *ファルマシア*, 18 : 204-207.
20. 馬場恒男, 1983.
 癌選択的薬物療法の開発をめざして. *オンコロジー*, 4 : 122-139.
21. 馬場恒男, 1983.
 癌の薬物療法への新しいアプローチ, *福岡医誌*, 74 : 111-112.

22. 馬場恒男, 1983.
2 チャンネル注入化学療法, 抗癌剤の副作用を緩和, クリニックマガジン, 3 : 38.
23. 岩本幸英, 馬場恒男, 1985.
癌化学療法の展望, 医学のあゆみ, 132 : 757-762.
24. 岩本幸英, 馬場恒男, 1985.
拮抗中和剤利用に焦点を合わせた化学療法, 癌と化学療法, 12 : 766-772.
25. 黒岩俊郎, 馬場恒男, 1985.
2 経路注入化学療法, 臨床と研究, 62 : 3082-3088.

〈学会発表〉

26. 魚住二郎, 青木 健, 鷺山和幸, 岩本幸英, 馬場恒男, 1982.
2 経路注入法による癌化学療法 第5報 : cis-Diamminedichloroplatinum (II) (DDP) と Sodium thiosulfate 併用による肝転移癌治療。第41回日本癌学会総会記事, 255頁。
27. 鷺山和幸, 魚住二郎, 青木 健, 馬場恒男, 1982.
2 経路注入法 (薬剤-拮抗剤) による癌化学療法 第6報 : cis-Diamminedichloroplatinum (II) (DDP) Sodium thiosulfate (STS) 併用による膀胱腫瘍の治療。第41回日本癌学会総会記事, 236頁。
28. 岩本幸英, 青木 健, 鷺山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男, 1982.
ラット肝動脈内ブドウ糖投与と肝動脈結紮による肝転移癌組織融解の解析。第41回日本癌学会総会記事, 256頁。
29. 青木 健, 馬場恒男, 1983.
2 経路化学療法に於ける効果増強の工夫 : I , 試験色素の腫瘍局所到達性に及ぼす各種増強因子の検討。第42回日本癌学会総会記事, 262頁。
30. 魚住二郎, 青木 健, 鷺山和幸, 岩本幸英, 馬場恒男, 1983.
2 経路注入法による癌化学療法, 第7報 : cis-Diamminedichloroplatinum (II) (DDP) と Sod. thiosulfate (STS) 併用による肝転移癌治療。第42回日本癌学会総会記事, 246頁。
31. 鷺山和幸, 魚住二郎, 青木 健, 岩本幸英, 川野豊一, 馬場恒男, 1983.
2 経路注入法 (薬剤-拮抗剤) による癌化学療法, 第8報 : cis-DDP (II) Sod. thiosulfate (STS) 併用によるラット膀胱腫瘍治療と延命率。第42回日本癌学会総会記事, 251頁。
32. 石沢 実, 谷口俊一郎, 永松朋子, 川野豊一, 馬場恒男, 1983.
抗癌剤マイトマイシンCの細胞毒性を不活化する物質のスクリーニング。第42回日本癌学会総会記事, 263頁。
33. 川野豊一, 岩本幸英, 永松朋子, 石沢 実, 馬場恒男, 1983.
cis-Diamminedichloroplatinum (II) Bioassay について。第42回日本癌学会総会記事, 250頁。
34. 岩本幸英, 川野豊一, 魚住二郎, 青木 健, 馬場恒男, 1983.
2 経路注入法 (薬剤-拮抗剤) による癌化学療法, 第9報 : cis-DDP (II) Sod. thiosulfate (STS) 併用によるマウス癌性腹膜炎の治療。第42回日本癌学会総会記事, 250頁。
35. 薬剤と拮抗剤の組み合わせによる癌化学療法, 第10報 : cis-DDP (II) Sod. thiosulfate (STS) 併

用によるラット肺転移癌の治療。第43回日本癌学会総会記事, 296頁。

36. 川野豊一, 岩本幸英, 石沢 実, 馬場恒男, 1984.
Bioassay による cis-Diamminedichloroplatinum (II) の血中濃度測定について。第43回日本癌学会総会記事, 263頁。
37. 松本朋徳, 伊藤 彬, 小出芳夫, 鳥山和壮, 馬場恒男, 1984.
制癌剤ネオ・カルチノスタチン (NCS) に対する拮抗剤の探索。第43回日本癌学会総会記事, 292頁。
38. 岩本幸英, 馬場恒男, 1985.
拮抗中和剤利用に焦点を合わせた化学療法。第43回日本癌学会シンポジウム, 27頁。
39. 青木 健, 黒岩俊郎, 馬場恒男, 1985.
cis-DDP (制癌剤) -Sod. thiosulfate (STS 中和剤) 組み合わせを応用した Angiotensin (AT-II) 昇圧化学療法の実験的研究。第44回日本癌学会総会記事, 264頁。
40. 黒岩俊郎, 谷口俊一郎, 青木 健, 馬場恒男, 1985.
ネオカルチノスタチン (NCS) の抗腫瘍効果の酸性条件下における作用増強。第44回日本癌学会総会記事, 319頁。

B. 癌の悪性度 (転移等) と細胞骨格及び癌細胞の分化

〈原著論文〉

41. Morioka, K., K. Tanaka, M. Ishizawa and T. Ono : 1982.
Novel Inducers and Inhibitors of Differentiation of Friend Erythroleukemia Cells : Applications of an Opal Glass Transmission Method to Study Erythroid Differentiation. Develop., Growth and Differ., 24 : 507-512.
42. Taniguchi, S., T. Kawano, T. Kakunaga, and T. Baba : 1986.
Differences in Expression of a Variant Actin between Low- and High-Metastatic B16 Melanoma. J. Biol. Chem. 261 : 6100-6106.
43. Taniguchi, S., J. Sagara, and T. Kakunaga : 1986.
Deficient Incorporation of Point Mutated β -actin Expressed in a Transformed Human Fibroblast Cell Line, into Actin Filaments. J. Biol. Chem. (submitted).

〈綜 説〉

44. 小野哲生, 石沢 実, 田中貴代子, 森岡清和 : 1982.
プロモーターによる細胞増殖と分化の修飾 : 発癌プロモーターによる Friend 白血病細胞分化誘導の修飾. 37 : 1698-1701.
45. Kakunaga, T., J. Leavitt, T. Hirakawa and S. Taniguchi : 1984.
A point Mutation and Other Changes in Cytoplasmic Actins Associated with the Expression of Transformed Phenotypes. Cancer Cells (Cold Spring Harbor Lab. N. Y.) 1 : 67-74.
46. 谷口俊一郎, 角永武夫 : 1986.

癌細胞の細胞内骨格, 日本臨床 2 : 67-73.

〈学会発表〉

47. Taniguchi, S., T. Kakunaga, S. Brenner and E. D. Korn : 1983.
Mutant β -actin Expressed in a Transformed Human Fibroblast Cell Line is Deficient in Integration into Actin Filament in Vitro. J. Cell Biol. 97 : 278 a.
48. 谷口俊一郎, 角永武夫 : 1984.
人培養癌化細胞株中に発現される点突然変異 β アクチンの重合能低下。第43回日本癌学会総会記事, 235頁。
49. Taniguchi, S. and T. Kakunaga, T : 1984.
Mutant β -actin Expressed in a Transformed Human Fibroblast Cell Line is Deficient in Incorporation into Actin Filament in Vitro. Cancer Res. (Proceedings)25 : 24.
50. 谷口俊一郎, 川野豊一, 角永武夫, 馬場恒男 : 1985.
高転移性及び低転移性B16黒色腫間におけるアクチン様蛋白質発現の相違。第44回日本癌学会総会記事, 460頁。
51. 川野豊一, 谷口俊一郎, 石沢 実, 馬場恒男 : 1985.
Friend 白血病細胞の分化と c-fos, c-myc 遺伝子の発現。第44回日本癌学会総会記事, 438頁。

C. 環境中の変異原性因子の検索

〈原著論文〉

52. 河野博己, 稲益建夫, 石沢 実, 北森成治, 石西 伸 : 1985.
青年男子における喫煙者と非喫煙者の尿の変異原性。産業医学, 27 : 166-167.
53. Noda, A., M. Ishizawa, K. Ohno, T. Sendo and H. Noda : 1986.
Relationship between Oxidative Metabolites of Hydrazine and Hydrazine-induced Mutagenicity. Toxicol. Letters (31 : 131-137).
54. H. Kawano, T. Inamasu, M. Ishizawa, S. Kitamori, N. Ishinishi and J. Kumazawa : 1986.
Mutagenicity of Urine from Young Male Smokers and Nonsmokers. Int. Arch. Occup. Environ. Health (in press).
55. Ohyama, S., T. Inamasu, M. Ishizawa, N. Ishinishi and K. Matsuura : 1986.
Mutagenicity of Human Urine Following the Consumption of Fried Salted Salmon. Food Chemical Toxicol. (in Press).

〈学会発表〉

56. 西村哲治, 後藤純雄, 石沢 実, 松下秀鶴 : 1982.
変異原性試験株の簡易保存法の検討。日本環境変異原学会, 第11回大会 (講演集 41頁)。
57. 稲益建夫, 久永 明, 石西 伸, 石沢 実 : 1982.
某精錬工場における従業員の尿の突然変異原性テスト。日本産業衛生学会・九州地方会 (産業医学, 24 : 520-521)。

58. 河野博己, 稲益建夫, 石沢 実, 石西 伸: 1984.

Ames 系サルモネラ菌を用いた尿の突然変異原性テスト法に関する検討。日本産業衛生学会・九州地方会 (産業医学 26: 450-451)。

59. 河野博己, 熊沢浄一, 稲益建夫, 石西 伸, 石沢 実, 北森成治: 1984.

尿の変異原性に及ぼす喫煙とビタミンCの影響, 日本泌尿器科学会, 西日本総会 (第36回)。

60. 河野博己, 熊沢浄一, 稲益建夫, 石西 伸, 石沢 実: 1985.

尿の変異原活性に対する尿中の抑制物質について。第73回日本泌尿器科学会総会。

61. 野田敦子, 千堂年明, 大野浩司, 三坂亜矢子, 金沢洋子, 磯部隆一, 後藤 茂, 石沢 実, 野田浩司, 平田雅春: 1985.

イソニアジド肝障害起因物質ヒドラジンの毒性発現機構, 第17回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム講演集: P 131-134.

62. 野田敦子, 大野浩司, 千堂年明, 金沢洋子, 丁野素子, 石沢 実, 野田浩司, 平田雅春: 1985.

イソジニアド代謝物ヒドラジン(2)——新しい代謝中間体の構造——昭和60年度日本薬学会大会。

D. その他

〈原著論文〉

63. 鷺山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男: 1983.

尿路上皮剥奪による膀胱内腫瘍移植法, 西日本泌尿器科誌, 45: 309-312。

〈学会発表〉

64. 青木 健, 魚住二郎, 馬場恒男: 1982.

実験的発癌に対する経口的 Krestin (PS-K)の抑制的効果の有無について: 第3報, メチルコラントレン (MC) 皮下肉腫発生に対するアルギン酸ナトリウム, メチルセルロース及び PS-K の効果の比較。第41回日本癌学会総会記事, 85頁。