

## 臨床腫瘍学部門

### Department of Surgical Oncology

当部門では、悪性腫瘍を研究対象として、腫瘍外科的立場から、主としてその治療の面に関する基礎的研究を行い、その臨床応用にむけての努力をかさねてきた。最近では、さらに遺伝子診断・遺伝子治療へむけての取り組みを進めている。

なお、人事面での移動は次の通りである。

1993年3月、渡辺大介は医院をつぐため退局した。また、田代光太郎は当科での臨床修練を終え、福岡大学第2科へ帰学した。4月、渋谷健二が体質代謝内科より助手として入局した。また、脇山智美が福岡大学第2外科より、園田耕三が九州大学第2外科より臨床研修のため入局した。6月、熊埜御堂彰子は臨床修練を終え、気候内科へ帰局した。10月、李 健が中国より国費留学生とし来日し、研究を開始した。11月、麻生 幸は山香町立病院より助教授として帰任し、代わって足立昌士が山香町立病院に赴任した。

#### A. 適正な癌免疫化学療法の開発

##### a. 癌化学療法剤による免疫能の増強とその機序の解析（有永信哉，井上 裕，足立昌士，秋吉 毅）

私共は、各種癌化学療法剤について、その免疫修飾作用に着目し、条件によってはある種の薬剤が免疫能を増強する作用のあることを認めてきた。そこで、癌患者においてそのような現象が起こりうるかという点について、特に末梢血単核球のキラー活性の増強という面から検索をすすめ、消化器癌に対して有効性が認められているマイトマイシンC (MMC)，アドリアマイシン (AM)，シスプラチン (DDP) などの薬剤にもこのような作用のあることをみいだした。その機序については、リンパ球サブセットあるいはサイトカイン産生に及ぼす影響という点から検討し、知見をえている。最近、特に、DDPについてLAK産生能の増強作用のあることをみだし、単球によるサイトカイン産生の増強が、その機序に関係している可能性を明らかにした。

##### b. 癌化学療法剤による免疫能増強作用を応用した免疫化学併用療法

(Anti cancer drug-induced chemoimmunotherapy [ADIC])、特に臓器剤 ADIC の試み（有永信哉，足立昌士，井上 裕，上尾裕昭，秋吉 毅）

癌化学療法剤の免疫能増強作用に着目し、その腫瘍に対して有効と認められている薬剤を治療量投与した場合において、各種BRMによって誘導される免疫能を増強する作用が認められるならば、そのような条件下で両者を併用することにより相乗的な効果を期待しうるものと考

えられる。そこで、このような概念にもとづいた療法を ADIC と名付けた。現在まで、ADIC1 より ADIC5 まで、このような概念にもとづいた療法を考案し、各種癌患者に対して実際に施行してきたが、各々について有効な成績をえてきている。

近年、MMC、AM、DDP を癌患者に投与した際、末梢血単核球の LAK 産生能が増強されることをみいだした。そこで、前記の薬剤投与後、このような LAK 産生能が増強される時期に IL2 を投与する ADIC を開発し、各種癌患者に対して試みてきた。その結果、MMC・IL2 療法では胃癌に有効率が高く、DDP・IL2 療法を食道癌に施行したところ、著効例を得た。また、肝癌に対して AM・IL2 を肝動脈内に注入する療法を行い、有効例をえている。このように、各臓器の癌の特性に対応した ADIC を行い、その有効性についての検討をすすめている。

#### c. MMC・IL2 併用療法 (ADIC4) における作用機構の解析 (有永信哉, 井上 裕, 足立昌士, 上尾裕昭, 秋吉 毅)

ADIC4 における作用機構を解析するために、本療法を施行した患者について、抗腫瘍効果と末梢血レベルで測定した各種パラメーターの変動との関係を検討してみた。その結果、PR 以上の有効例で、好酸球数および単球の TNF- $\alpha$  産生能が有意に増強されるのが認められた。

次に、本療法で有効例が多く認められた胃癌について、術前に本療法を施行し、切除した癌組織を免疫組織化学的に検索して、対照群と比較することによりその影響を検討した。その結果、MMC と IL2 を併用した本療法群において、MMC 単独群、IL2 単独群および無処置対照群に比し、1) 腫瘍浸潤リンパ球の浸潤高度例の増加。2) 浸潤リンパ球の phenotype が CD4 優位となる。3) 浸潤細胞の ICAM1 の増加。4) 腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の発現の増加。などが認められた。リンパ球の高度浸潤と腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の高度発現は、いずれも、IL2 療法の有効例に認められる所見であり、本療法においてこのような所見が認められたことは、本療法における IL2 投与の意義、さらに有効性を示すものと考えられた。

#### d. 癌免疫化学療法剤による腫瘍側因子の修飾 (井上 裕, 有永信哉, 足立昌士, 上尾裕昭, 秋吉 毅)

胃癌に対する MMC の術前投与により、無処置対照群に比して、腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の発現が増強する傾向が認められた。そこで、その機序を解析するために、胃癌培養細胞株を用いて、MMC の *in vitro* での直接的な影響を検討してみた。その結果、KATO III において、MMC 処置により HLA-DR 抗原発現の明かな増強が認められ、その直接作用の可能性が示唆された。

なお、各種癌免疫化学療法剤による腫瘍側の種々の因子、すなわち HLA 抗原、接着分子あるいは腫瘍拒絶抗原などの発現の修飾について、検討をすすめている。

**e. 腫瘍局所環境に及ぼす影響の解析にもとづいた有効な免疫化学併用療法の開発  
(井上 裕, 有永信哉, 足立昌士, 上尾裕昭, 秋吉 毅)**

ADIC4において、腫瘍局所環境に及ぼす各種薬剤の影響を免疫組織化学的に検討した結果、種々の薬剤の全身投与により、1) 腫瘍内のリンパ球浸潤を増強させることができる。2) その浸潤細胞の種類, phenotype, 接着分子の分布を変化させることができる。3) 腫瘍細胞の膜抗原の発現を増強することができるなどの可能性が明らかとなった。

以上の点から、各種の癌化学療法剤やBRMを全身投与した場合、腫瘍局所環境、特に浸潤細胞や腫瘍細胞にどのような影響を及ぼすかを、免疫組織化学および分子生物学的に解析することにより、より有効な免疫化学併用療法を開発する手掛かりがえられるものと考えられる。

現在、胃癌患者について、術前療法として各種癌化学療法剤やBRMを投与し、その解析をすすめている。

**B. 癌免疫療法に関する基礎的検討**

**a. 各種リンパ球のLAK細胞機能 (狩峰信也, 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 秋吉 毅)**

胃癌患者より、末梢血、脾臓、所属リンパ節、腫瘍組織よりリンパ球を分離、採取し、IL2を加えて培養することによって誘導されるLAK細胞のキラー活性を検討し、各々の特異性を調べ、各部位のリンパ球の腫瘍に対する防御における役割、さらに、養子免疫療法の素材としての意義を検討してきた。最近、各リンパ球より誘導したLAK細胞について、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ などのサイトカイン産生を測定し、さらに標的細胞との接触による産生増強について検討をすすめ、それらリンパ球のLAK細胞機能についての検索を行っている。また、標的細胞として自家腫瘍組織細胞を用いた場合にもその産生は著明に増強されるが、自家正常組織細胞ではその増強は軽度であった。現在、その点について解析をすすめている。

**b. サイトカイン mRNA 発現の定量的解析 (足立昌士, 井上 裕, 中島秀彰, 本田雅之, 有永信哉, 上尾裕昭, 秋吉 毅)**

各種BRMによって誘導されるサイトカインについて、mRNAレベルでの発現を解析することは、それらBRMの作用機序を検討する上で重要な点と考えられる。そこで、それらサイトカイン mRNA の発現を定量的に測定しうる方法について検討をすすめてきた。方法としては、生体材料より mRNA のみを抽出し、内部コントロールの設定と<sup>32</sup>Pでエンドラベリングしたプライマーを用いたRT-PCRを行うことにより、mRNA発現を定量しようとするものである。

TNF- $\alpha$ 、IL1 $\alpha$ 、IL1 $\beta$ について、末梢血単核球における mRNA 発現を検索したが、この方法による定量的測定の可能性が示された。現在、LAK細胞における前記のサイトカイン mRNA 発現を、in vitro、in viroで定量的に測定し、その発現の意義についての解析を行っている。

さらに、各種免疫賦活剤についても同様の検索を試みている。

## C. 癌化学療法に関する研究

### a. 癌化学療法剤に対する感受性試験（安部良二，上尾裕昭，秋吉 毅）

clonogenic assay と MTT assay と組み合わせた agarose MTT assay を開発し、その有用性について検討を加えてきた。その結果、本法により比較的腫瘍選択性がえられ、簡便で短時間に判定でき、約80%の例に判定可能であることが明らかとなった。現在、多剤耐性遺伝子産物である P-glycoprotein に対するモノクローナル抗体を用いて、消化器癌を免疫組織化学的に検索し、感受性との関係を検討している。その結果、抗 P-gp 抗体高度染色例では、AM, Vincristin に対して低感受性であるとの結果をえている。

### b. 5-FU 系薬剤に関する研究

臨床例の腫瘍から採取した癌細胞の種々の5-FU系薬剤（5-FU, HCFU, 5'-DFUR）に対する感受性を MTT assay を用いて測定して癌治療に臨床応用するとともに、以下の検討を行っている。

#### i) 大腸癌の HCFU に対する感受性と臨床効果との対比（安部良二，秋吉 毅）

a. 臨床腫瘍から採取した大腸癌細胞に対し、5-FU や5'-DFUR は time dependent な殺細胞効果を示すのに対し、HCFU は短期間で dose dependent な作用を示すことが判り、各々の作用機序の差異についての検討を行っている。

b. 多施設による研究班を編成して、個々の臨床例の大腸癌細胞の HCFU に対する感受性と手術後に HCFU を投与した際の臨床効果（予後）との対比を行っている。

#### ii) 癌組織の PyNPase 活性と5'-DFUR 感受性との対比（上尾裕昭，本田雅之，秋吉 毅）

5'-DFUR (5'-Deoxy-5-fluorouridine) は PyNPase (Pyrimidine nucleoside phosphorylase) により5-FU に変換され抗腫瘍作用を発揮すると考えられている。そこで、実際にヒト大腸癌組織における PyNPase 活性と5'-DFUR に対する感受性を対比したところ、両者の間には相関関係が認められ、PyNPase 活性の測定は5'-DFUR の適応を決める上で有用と考えられた。

## D. 腫瘍組織における各種遺伝子の解析

### a. 消化器癌における MAGE-1（腫瘍拒絶抗原）遺伝子の発現（井上 裕，李 健，本田雅之，上尾裕昭，秋吉 毅）

MAGE-1は腫瘍拒絶抗原をコードする遺伝子として、メラノーマにおいてみいだされ報告された。MAGE-1mRNA の発現は、メラノーマ以外の腫瘍でも認められているが、消化器癌における報告は少ない。そこで、まず胃癌における発現を2種類の RT-PCR 法を用いて検索した。その結果、胃癌株化細胞で56%、胃癌組織で44%の発現を認めたが、胃正常組織での発現と認

められなかった。さらに、MAGE-2、MAGE-3の発現について検索するとともに、その発現の意義について検討をすすめている。

**b. 胃癌における microsatellite instability の解析 (中島秀彰, 井上 裕, 上尾裕昭, 秋吉 毅)**

大腸癌において反復配列遺伝子の異常, すなわち, microsatellite instability が報告されたが, 癌遺伝子や癌抑制遺伝子とは異なった癌の発生や進展への関与や, 予後との関係などの点で注目されている。そこで, 胃癌症例について検索を行ったところ, microsatellite instability の認められる症例が存在することを見出した。現在, 臨床病理学的所見, 予後との関係について検索をすすめている。

**c. 消化器癌における c-myc mRNA 発現の定量的解析 (渋谷健二, 井上 裕, 上尾裕昭, 秋吉 毅)**

c-myc 遺伝子の mRNA レベルでの発現を定量的に解析する試みを行っている。すなわち, RT-PCR 法により抽出した癌組織, 正常組織, actin のバンドを image analyzer で定量的に測定し, 正常組織との比較において評価する方法を行い, 胃癌においてその意義を検討した。さらに, 合成した cRNA を内部コントロールに用いる定量的評価法の開発を試みている。

**E. 癌に対する遺伝子治療の基礎的研究**

遺伝子制御に基づいた癌治療法の開発と臨床応用を目指して, 以下の基礎的検討を行っている。

**a. 癌遺伝子 (c-myc, K-ras) に対するアンチセンス分子を用いた癌細胞の増殖抑制 (上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 中島秀彰, 秋吉 毅)**

癌遺伝子 c-myc の発現を選択的に抑制することを期待したアンチセンス分子 (AS/c-myc) を合成し, ヒト培養癌細胞の増殖に及ぼす影響を検討した。その結果, AS/c-myc は速やかに細胞内に取り込まれて c-myc 蛋白の合成を抑制するとともに, 細胞増殖を濃度依存的に抑制することが示された。また, ヒト乳癌細胞に対するエストロゲンの増殖促進効果は AS/c-myc により阻害されることが示され, 乳癌のエストロゲン感受性における c-myc の役割について検討を進めている。また, さらに AS/c-myc の in vivo での抗腫瘍効果についても検索を試みている。

**b. Interleukin 2 (IL-2) 遺伝子のヒト癌細胞への導入 (井上 裕, 李 健, 渋谷健二, 上尾裕昭, 秋吉 毅)**

ヒト胃癌細胞に発現ベクタープラスミドに組み替えた IL-2 遺伝子を導入し, IL-2 蛋白の発現

を検討したが、蛋白産生は長期間持続しなかった。そこで新たにレトロウイルスベクターへの組換えを行い、恒常的にIL-2を産生する subclone (transfectant) を樹立し、その characterization を行うとともに、ヌードマウスや SCID マウスに移植した際の腫瘍増殖能と局所免疫反応について解析を行っている。

#### c. 接着分子 B-7関連遺伝子のヒト細胞への導入 (井上 裕, 李 健, 秋吉 毅)

免疫系で相互認識の初期の段階で重要とされる接着分子 B-7関連遺伝子を、PCR を用いてベクターに組み込み、更にレトロウイルスベクターへ組換えた。恒常的に B-7関連接着分子を産生する subclone (transfectant) を樹立し、その characterization を行うとともに、ヌードマウスや SCID マウスに移植した際の腫瘍増殖能と局所免疫反応について解析を行っている。

### F. 手術侵襲時の生体防御反応の解析 (上尾裕昭, 本田雅之, 井上 裕, 有永信哉, 秋吉 毅)

手術侵襲時には炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, TNF) の産生が増強して一連の生体反応のメディエーターとして働いているが、その誘導メカニズムについては未だ不明な点が多く、われわれは次の点について解析している。

#### a. 創傷部皮膚におけるサイトカイン産生

手術前後の切開創の皮膚を採取して器官培養手技や免疫染色を用いて皮膚におけるサイトカイン産生をみたところ、手術後には皮膚における IL-6, IL-8の産生が増強していることが示され、このことが術中、術後のサイトカインネットワークの変動の trigger として作用していると考えられた。

#### b. 末梢血単核球のサイトカイン遺伝子の発現

手術侵襲時には IL-1, TNF などの産生が増加すると考えられるが、これらサイトカインの血中半減期は短いため、その動態を解析することは困難な場合が多い。そこで、手術侵襲時の末梢血単核球のサイトカイン遺伝子の発現の程度を定量的に測定することにより侵襲反応のメカニズムを解析するとともに、過剰なサイトカイン産生を予防する modulator についての検討も行っている。

### G. ヒト食道癌におけるサイトカイン産生の解析 (上尾裕昭, 本田雅之, 井上 裕, 秋吉 毅)

食道癌組織における T, B リンパ球の浸潤を免疫組織化学的に検討したところ、腫瘍内には T リンパ球の浸潤が主体であったのに対し、癌巣直下の粘膜下層には著明な B リンパ球の集簇が認められた。そこで、食道癌細胞が B リンパ球の誘導因子である IL-6を産生している可能性

を、食道癌臨床例および培養ヒト食道癌株細胞で検討したところ、いずれにおいても IL-6 産生を認めるとともに、培養細胞の IL-6 産生と IL-6 mRNA の発現はリンパ球やマクロファージが分泌する TNF  $\alpha$  の添加により増強されることが示され、この実験系を用いてヒト癌細胞と浸潤リンパ球との相互関係の検討を進めている。

## 原著論文

1. Ueo, H., Akiyoshi, T., Arinaga, S., Abe, R. and Takeuchi, H. 1993.  
A reliable operative procedure for preparing a sufficiently nourished gastric tube for esophageal reconstruction.  
Am. J. Surg. 165, 273-276
2. Ueo, H., Matsuoka, H., Honda, M., Inoue, H., Takaki, R. and Akiyoshi, T. 1993.  
Chemopreventive effects of tamoxifen in ethyl methanesulphonate-induced rat mammary carcinogenesis.  
Cancer Letters 71, 19-24
3. Arinaga, S., Karimine, N., Adachi, M., Inoue, H., Nanbara, S., Asoh, T., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1993.  
Cytotoxic cell function and phenotypic analysis of peripheral blood mononuclear cells in cancer patients treated with low-dose interleukin 2 and mitomycin C.  
Cancer Immunol. Immunother. 37, 220-226.
4. Ueo, H., Inoue H., Honda M., Uchida I., Nishimura, M., Arinaga, S., Nakashima, H. and Akiyoshi T.  
The production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients.  
Surg. Gynecol, Obstet. (in press)
5. Ueo, H., Honda, M., Adachi M., Nakashima, H., Arinaga, S. and Akiyoshi, T.  
Minimal increase in the serum IL-6 levels during laparoscopic cholecystectomy.  
Am J. Surg. (in press)
6. Ueo, H., Takeuchi, H., Arinaga, S., Abe, R., Koronaga, D., Furuta, T., Tsuji, H. and Akiyoshi, T.  
The feasibility of epidural anesthesia without endotracheal intubation for abdominal surgery in patients over 80 years of age.  
Int. Surg. (in press)
7. Arinaga, S., Karimine, N., Takamuku, K., Nanbara, S., Inoue, H., Abe, R., Watanabe, D., Asoh, T., Ueo, H. and Akiyoshi, T.  
Laboratory correlates of chemoimmunotherapy with low-dose recombinant interleukin

- 2 and mitomycin C in patients with advanced carcinoma.  
Cancer Invest. (in press)
8. Arinaga,S., Adachi,M., Karimine,N., Inoue,H., Asoh,T., Ueo,H. and Akiyoshi,T.  
Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients.  
Int. J. Immunopharmacol. (in press)
  9. Abe R., Ueo.H. and Akiyoshi T.  
Evaluation of MTT assay in agarose for chemosensitivity testing of human cancers :  
Comparison with MTT assay.  
Oncology (in press)
  10. Karimine,N., Nanbara,S., Arinaga,S., Asoh,T., Ueo,H. and Akiyoshi,T.  
Lymphokine-activated killer cell activity of peripheral blood, spleen, regional lymph node and tumor infiltrating lymphocytes in gastric cancer patients.  
J. Surg. Oncol. (in press)
  11. Karimine,N., Arinaga,S., Inoue,H., Nanbara,S., Ueo,H. and Akiyoshi,T.  
Lymphokine-activated killer cell function of peripheral blood mononuclear cells, spleen cells and regional lymph node cells in gastric cancer patients.  
Clin. Exp. Immunol. (in press)
  12. Honda,M., Ueo,H., Inoue,H., Nanbara,S., Arinaga,S., Asoh,T. and Akiyoshi,T.  
Neuroleptic malignant syndrome occurring after an emergency operation for traumatic duodenal perforation.  
Surgery Today (in press)
  13. Shibuta,K., Abe,M. and Suzuki,T.  
A novel detection method for the K-variant of butyrylcholinesterase based on PCR-Primer Introduced Restriction Analysis (PCR-PIRA).  
J. Med. Genet. (in press)
  14. 有永信哉, 南原 繁, 井上 裕, 安部良二, 渡辺大介, 足立昌士, 上尾裕昭, 秋吉 毅.  
1993.  
MMC・LAK療法の試み.  
Oncologia, 237-341.
  15. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 本田雅之, 中島秀彰, 秋吉 毅. 1993.  
末梢血単球の TNFmRNA の定量的測定と臨床応用.  
日本外科学会雑誌, 94, 1124.
  16. 熊埜御堂彰子, 安部良二, 田代光太郎, 上尾裕昭, 秋吉 毅, 内田一郎. 1993.



- エタノール局注止血後に大量の動脈性出血を来した十二指腸平滑筋腫の1例。  
日本臨床外科学会雑誌, 54, 2846-2849.
17. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 本田雅之, 中島秀彰, 牧野圭祐, 秋吉 毅. 1994.  
C-mycに対するアンチセンス分子によるヒト乳癌細胞のエストロゲン感受性の抑制.  
日本外科学会雑誌 (in press)
18. 上尾裕昭, 井上 裕, 足立昌士, 本田雅之, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 秋吉 毅,  
松岡秀夫.  
ヒト食道癌細胞のIL-6産生とTNF  $\alpha$  による増強作用.  
Biotherapy (in press)
19. 有永信哉, 足立昌士, 狩峰信也, 井上 裕, 上尾裕昭, 秋吉 毅.  
MMC・OK432併用療法が著効を奏した肝移転に伴う進行胃癌の1例.  
Oncologia (in press)
20. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 秋吉 毅.  
LAK細胞におけるTNF mRNA発現の定量的解析と抗腫瘍活性との関連.  
Biotherapy (in press)

## 学会発表

1. 上尾裕昭, 田代光太郎, 井上 裕, 中島秀彰, 秋吉 毅, 和田哲也, 延永 正, 吉河康二.  
(1993. 1/30)  
乳房形成用シリコンにより誘発されたヒト・アジュバント病の1例.  
第1回九州乳癌研究会, 福岡.
2. 上尾裕昭. (1993. 2/5)  
手術侵襲反応からみた腹腔鏡下手術の有用性.  
第4回大分県消化器内視鏡実技ワークショップ, 大分.
3. 有永信哉, 井上 裕, 足立昌士, 中島秀彰, 田代光太郎, 坂田 敬, 熊埜御堂彰子, 渡辺  
大介, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 2/13)  
癌化学療法剤による免疫修飾作用を応用した免疫化学療法(MMC・OK432療法) : 胃癌に  
対する術後補助療法としての有用性について.  
大分がん化学療法研究会, 大分.
4. 本田雅之, 上尾裕昭, 井上 裕, 有永信哉, 渡辺大介, 足立昌士, 中島秀彰, 秋吉 毅.  
(1993, 2/26)  
外傷性十二指腸穿孔に対する緊急手術後に発症した悪性症候群の1例.  
第8回大分県集中治療懇話会, 大分.
5. 坂田 敬, 有永信哉, 渡辺大介, 足立昌士, 井上 裕, 本田雅之, 田代光太郎, 熊埜御堂

- 彰子, 上尾裕昭, 秋吉 毅, 石川 晃. (1993, 2/17)  
シスプラチン・IL2併用療法により腫瘍消失が得られた進行食道癌の1例.  
別府市医師会学術講演会, 別府.
6. 中島秀彰, 上尾裕昭, 熊埜御堂彰子, 有永信哉, 渡辺大介, 足立昌士, 井上 裕, 本田雅之, 田代光太郎, 坂田 敬, 秋吉 毅, 吉河康二. (1993, 3/6)  
Glycogen-rich clear cell carcinoma の1例.  
第8回大分乳癌のつどい, 大分.
7. 中島秀彰, 上尾裕昭, 有永信哉, 渡辺大介, 足立昌士, 井上 裕, 本田雅之, 田代光太郎, 坂田 敬, 熊埜御堂彰子, 秋吉 毅, 大塚 誠, 吉河康二. (1993, 3/13)  
壁外性発育により巨大腫瘍を形成した AFP 産生胃癌の1例.  
第129回大分県外科医会, 大分.
8. 安部良二, 有永信哉, 井上 裕, 渡辺大介, 足立昌士, 本田雅之, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 4/21)  
Agarose-MTT assay を用いた制癌剤感受性試験の有用性について.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
9. 井上 裕, 本田雅之, 有永信哉, 足立昌士, 渡辺大介, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 4/21)  
h-IL2遺伝子導入胃癌株細胞の作製.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
10. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 秋吉 毅. (1993, 4/21)  
IL-2による末梢血単核球のサイトカイン mRNA 発現の定量的解析とその臨床応用.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
11. 有永信哉, 井上 裕, 渡辺大介, 足立昌士, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 4/21)  
癌化学療法剤の免疫修飾作用を応用した MMC・IL2併用療法: その評価と展望.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
12. 狩峰信也, 有永信哉, 井上 裕, 足立昌士, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 4/21)  
胃癌患者の各種リンパ球の LAK 細胞機能の検討—末梢血, 脾, リンパ節リンパ球の比較.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
13. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 本田雅之, 足立昌士, 有永信哉, 牧野圭祐, 秋吉 毅. (1993, 4/21)  
癌遺伝子 c-myc の発現を抑制するアンチセンス分子を用いた癌遺伝子治療の開発.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
14. 本田雅之, 上尾裕昭, 井上 裕, 足立昌士, 有永信哉, 渡辺大介, 秋吉 毅, 松岡秀夫.

- (1993, 4/21)  
ヒト食道癌の IL-6 産生と TNF  $\alpha$  による促進作用.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
15. 内田一郎, 上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 足立昌士, 有永信哉, 渡辺大介, 秋吉 毅.  
(1993, 4/21)  
創傷部皮膚における炎症性サイトカイン産生とその調節機構の解析.  
第93回日本外科学会総会, 仙台.
16. 中島秀彰, 上尾裕昭, 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 坂田 敬, 秋吉 毅, 大塚 誠,  
吉河康二. (1993, 5/7)  
胃壁外発育により巨大腫瘍を形成した AFP 産生胃癌の 1 例.  
第30回九州外科学会, 長崎.
17. 上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 足立昌士, 有永信哉, 中島秀彰, 坂田 敬, 秋吉 毅.  
(1993, 5/7)  
手術創皮膚における炎症性サイトカイン産生.  
第30回九州外科学会, 長崎.
18. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 本田雅之, 有永信哉, 中島秀彰, 牧野圭祐, 秋吉 毅.  
(1993, 5/15)  
C-myc に対するアンチセンス分子によるヒト乳癌細胞のエストロゲン感受性の抑制.  
第 2 回日本癌病態治療研究会, 千葉.
19. 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 本田雅之, 坂田 敬, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 5/  
15)  
シスプラチン・IL2併用療法により腫瘍の完全消失が認められた進行食道癌の 1 例.  
第 2 回日本癌病態治療研究会, 千葉.
20. 上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 足立昌士, 有永信哉, 中島秀彰, 渡辺大介. (1993, 5/  
20)  
ヒト食道癌細胞の IL-6 産生と TNF  $\alpha$  による促進作用.  
第14回癌免疫外科研究会, 京都.
21. 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 中島秀彰, 本田雅之, 坂田 敬, 上尾裕昭, 秋吉 毅.  
(1993, 5/20)  
胃癌患者の末梢血, 脾, リンパ節リンパ球の LAK 細胞機能の検討.  
第14回癌免疫外科研究会, 京都.
22. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 本田雅之, 秋吉 毅. (1993, 5/  
20)  
LAK 細胞における TNF mRNA 発現の定量的解析と抗腫瘍活性との関連.

- 第14回癌免疫外科研究会, 京都.
23. 井上 裕, 足立昌士, 有永信哉, 本田雅之, 中島秀彰, 渡辺大介, 上尾裕昭, 秋吉 毅.  
(1993, 5/20)  
癌免疫化学療法 (MMC・IL2療法) における接着分子 (ICAM) 発現に関する免疫組織化学的検討.  
第14回癌免疫外科研究会, 京都.
24. 上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 有永信哉, 足立昌士, 渋田健二, 坂田 敬, 秋吉 毅.  
(1993, 6/19)  
乳癌に対するアンチセンス療法の基礎的検討.  
第130回大分県外科医会, 大分.
25. 中島秀彰. (1993, 6/25)  
2次元電気泳動 Southern blot 法を用いた高頻度反復配列遺伝子 LINE-1の解析.  
第1回生医研集談会, 別府.
26. S.Arinaga, H.Inoue. M.Adachi, H.Ueo, T.Akiyoshi. (1993. 6/30)  
Enhancement of the Generation of Lymphokine-Activated Killer Activity and Cytokine Production after Lentinan Administration in Patients with Gastric Carcinoma.  
18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm.
27. 上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 足立昌士, 有永信哉, 中島秀彰, 渋田健二, 秋吉 毅.  
(1993, 7/3)  
ヒト食道癌細胞による IL-6, IL-8産生.  
第3回大分サイトカイン研究会, 大分.
28. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 本田雅之, 中島秀彰, 渋田健二, 秋吉 毅.  
(1993, 7/3)  
末梢血単核球の TNFmRNA 発現の定量的解析とその臨床応用.  
第3回大分サイトカイン研究会, 大分.
29. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 本田雅之, 有永信哉, 足立昌士, 中島秀彰, 牧野圭祐, 秋吉 毅. (1993, 7/22)  
癌遺伝子 c-myc に対するアンチセンス分子を用いたヒト食道癌細胞の増殖抑制.  
第42回日本消化器外科学会総会, 大阪.
30. 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 中島秀彰, 渡辺大介, 田代光太郎, 坂田 敬, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 7/22)  
消化器癌に対する IL2 based immunotherapy におけるサイトカイン産生の解析.  
第42回日本消化器外科学会総会, 大阪.

31. 本田雅之, 上尾裕昭, 井上 裕, 足立昌士, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 秋吉 毅.  
(1993, 8/5)  
ヒト食道癌細胞の IL-6産生と TNF  $\alpha$  による増強.  
第52回九州癌学会, 福岡.
32. 井上 裕, 有永信哉, 足立昌士, 中島秀彰, 本田雅之, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 8/5)  
胃癌細胞における HLA-DR 抗原発現とその増強.  
第52回九州癌学会, 福岡.
33. 上尾裕昭, 井上 裕, 本田雅之, 有永信哉, 足立昌士, 中島秀彰, 渋谷健二, 秋吉 毅.  
(1993, 8/5)  
c-myc に対するアンチセンス分子によるヒト乳癌細胞の増殖抑制.  
第52回九州癌学会, 福岡.
34. 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 上尾裕昭, 秋吉 毅.  
(1993, 8/5)  
食道癌に対する CDDP・IL2併用療法の試み.  
第52回九州癌学会, 福岡.
35. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 秋吉 毅.  
(1993, 9/18)  
癌免疫化学療法(ADIC)における TNF・mRNA の定量的解析.  
第131回大分県外科医会, 別府.
36. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 宮本新吾, 本田雅之, 有永信哉, 中島秀彰, 牧野圭祐,  
秋吉 毅. (1993, 10/6)  
c-myc に対するアンチセンス分子によるヒト乳癌細胞のエストロゲン感受性の抑制.  
第52回日本癌学会総会, 仙台.
37. 本田雅之, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 足立昌士, 中島秀彰, 秋吉 毅. (1993, 10/  
6)  
胃癌パラフィン包埋標本を用いた PCR 法の工夫と材料の選択-P53遺伝子の増幅について  
の検討.  
第52回日本癌学会総会, 仙台.
38. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 本田雅之, 秋吉 毅. (1993, 10/  
6)  
LAK 細胞における TNF mRNA 発現の定量的解析.  
第52回日本癌学会総会, 仙台.
39. 井上 裕, 有永信哉, 足立昌士, 本田雅之, 中島秀彰, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1993, 10/  
6)

- IL2併用療法による腫瘍細胞の HLA-DR 抗原発現の増強。  
第52回日本癌学会総会，仙台。
40. 有永信哉，井上 裕，足立昌士，中島秀彰，本田雅之，上尾裕昭，秋吉 毅。(1993, 10/6)  
シスプラチンによる LAK 産生能の増強。  
第52回日本癌学会総会，仙台。
41. 上尾裕昭，井上 裕，本田雅之，有永信哉，足立昌士，中島秀彰，渋谷健二，秋吉 毅，宮本新吾，村上 章，牧野圭祐。(1993, 10/27)  
癌遺伝子 c-myc に対するアンチセンス分子を用いたヒト癌細胞の増殖抑制-癌に対するアンチセンス療法の基礎的検討。  
第31回日本癌治療学会総会，大阪。
42. 本田雅之，上尾裕昭，井上 裕，有永信哉，足立昌士，中島秀彰，渋谷健二，秋吉 毅，野田尚一，池田正仁，三輪昌敬，森 一成。(1993, 10/27)  
ヒト大腸癌組織の PyNPase 活性と初代培養細胞の 5'-DFUR 感受性との対比。  
第31回日本癌治療学会総会，大阪。
43. 有永信哉，井上 裕，足立昌士，中島秀彰，渋谷健二，本田雅之，上尾裕昭，秋吉 毅。(1993, 10/27)  
CDDP の LAK 産生能増強作用を応用した免疫化学療法。  
第31回日本癌治療学会総会，大阪。
44. 井上 裕，足立昌士，有永信哉，中島秀彰，本田雅之，渋谷健二，上尾裕昭，秋吉 毅。(1993, 10/27)  
胃癌に対する MMC-IL2療法：I-CAM 抗原発現の増強について。  
第31回日本癌治療学会総会，大阪。
45. 足立昌士，井上 裕，上尾裕昭，有永信哉，本田雅之，中島秀彰，渋谷健二，秋吉 毅。(1993, 10/27)  
IL-2による末梢血単核球の TNFmRNA 発現増強の定量的解析。  
第31回日本癌治療学会総会，大阪。
46. Inoue,H., Honda,M., Adachi,M., Nakashima,H., Shibuta.K., Arinaga,S., Ueo,H., Akiyoshi,T., (1993, 11/10)  
MAGE-1 mRNA expression in Gastric Carcinoma.  
Molecular Approaches to Cancer Immunotherapy, Asheville.
47. 上尾裕昭，有永信哉，坂田 敬，井上 裕，中島秀彰，渋谷健二，本田雅之，脇山智美，園田耕三，秋吉 毅。(1993, 11/16)  
長期の IVH と腹腔鏡下手術により救命し得た膠原病患者の小腸出血例。

第12回大分高カロリー療法懇話会，大分。

48. Ueo H., Murakami, A., Inoue H., Nakashima H., Shibuta K., Honda M., Makino K., Akiyoshi T. (1993, 11/17)

Growth inhibition by antisense c-myc oligonucleotide in human breast cancer cells.

Second International Conference on Gene Therapy of Cancer, San Diego.

49. 有永信哉，上尾裕昭，坂田 敬，足立昌士，井上 裕，中島秀彰，渋谷健二，秋吉 毅，橋本 通，延永 正，谷口省吾。(1993, 11/20)

腹腔鏡を利用した回腸切除術。

一回腸広範囲出血巣を有した膠原病患者の1例－

第3回大分内視鏡下外科手術研究会，大分。

50. 橋本 通，延永 正，立川啓二，坂田 敬，有永信哉，上尾裕昭，秋吉 毅 大塚 誠，吉河康二。(1993, 11/21)

アミロイドーシスによる小腸出血，麻痺性イレウスならびに膵炎症状を呈した若年性関節リウマチの1例。

第224回日本内科学会九州地方会，福岡。

51. 井上 裕，足立昌士，有永信哉，本田雅之，中島秀彰，渋谷健二，上尾裕昭，秋吉 毅。(1993, 12/3)

MMC-IL2療法における接着因子 (ICAM-1) 発現に関する免疫組織学的検討。

第6回JBRM学会学術集合総会，福岡。

52. 井上 裕，本田雅之，足立昌士，中島秀彰，渋谷健二，上尾裕昭，麻生 幸，秋吉 毅。(1993, 12/11)

胃癌における腫瘍拒絶抗原遺伝子(MAGE-1)の発現とその意義。

第132回大分県外科医会，大分。