

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、主としてその治療の面に関する基礎的研究を行い、その臨床応用に向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。

人事異動については、1995年3月、有永信哉講師が高田中央病院に副院長として転出した。又、本田雅之が大分県立病院外科へ出張し、坂田敬は3年間の臨床修練を終え、九州大学第2外科へ帰学した。1995年4月、原口 勝が国立大分病院外科医長より講師として、着任、藤江達郎が医員として、白石 猛が大学院生として九州大学第2外科より入局し、1995年5月には長嶋秀樹が九州大学第2外科より研修医として入局した。1995年7月、井上 裕が米国ジェファーソン癌研究所に留学した。1995年9月、楠本宏記が米国セントジュー小児病院での留学を終え、助手として着任した。なお、1995年11月呉啓貴が高田中央病院へ出張した。

A. 癌免疫療法に関する基礎的研究

a. 各種腫瘍組織における腫瘍拒絶抗原遺伝子の発現とその修飾（井上 裕，李 健，楊 羿，藤江達郎，馬場欽也，森 正樹，秋吉 毅）

近年、細胞障害性T細胞（CTL）に認識される腫瘍抗原、すなわち腫瘍拒絶抗原が遺伝子レベルで同定されてきている。これらは全てメラノーマで見出されたものであるが、ある種の抗原はメラノーマ以外の腫瘍での発現が報告されている。そこで、私共は消化器癌、特に胃癌、食道癌、大腸癌におけるこれらの mRNA レベルでの発現を RT-PCR 法により検討した。その結果、MAGE-1および MAGE-3では、胃癌で約40%、食道癌で約60%、大腸癌では約20%に発現を認め、BAGE、GAGE についての検討では、胃癌で各々23%、16%に発現を認め、メラノーマを含む各種の悪性腫瘍に比しても、かなり高い発現率であった。このような結果は、これら消化器癌において、このような腫瘍拒絶抗原による癌特異的免疫療法の可能性をしめしているものと考えられた。

このような腫瘍拒絶抗原の薬剤による発現の修飾が検討されている。脱メチル化剤、5-aza-2'-deoxycytidine (DAC) によるメラノーマ株化細胞における MAGE-1の発現誘導が報告されているが、各種消化器癌培養細胞について発現誘導を検討したが、MAGE-3、BAGE、GAGE においても、その発現の誘導が認められた。

b. 腫瘍拒絶抗原に対する特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の誘導 (藤江達郎, 馬場欽也, 井上 裕, 李 健, 森 正樹, 秋吉 毅)

各種腫瘍拒絶抗原について, 各々の抗原ペプチドが同定されてきているが, 腫瘍拒絶抗原を発現した自己腫瘍細胞あるいは抗原ペプチドを用いて, 特異的 CTL の誘導を試みている. MAGE-3 について, HLA-A2 の胃癌患者でその腫瘍が MAGE-3 を発現している患者より, 胃癌培養株化細胞を樹立した. この株化細胞を用いて自己末梢血単核球 (PBMC) との混合培養 (MLTC) を行い, CTL の誘導を試みた. その結果, MAGE-3 特異的 CTL の誘導を認めた. また, HLA-A2 の癌患者の PBMC, 脾細胞, 腫瘍浸潤リンパ球について, MAGE-3・A2 ペプチドを用いて特異的 CTL の誘導の試みを検討中である. 現在, このような結果を基礎として, 腫瘍拒絶抗原を用いた癌特異的免疫療法の可能性について検討をすすめている.

c. モノクローナル抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) に関する基礎的検討 (馬場欽也, 高椋 清, 李 健, 秋吉 毅)

私共は腫瘍関連抗原に対するモノクローナル抗体, 特に 17-1A について, その ADCC についての検索を行ってきた. 近年, 大腸癌患者の術後に 17-1A を補助療法として投与することにより, 良好な成績が得られたことが報告された. そこで, この ADCC についてアポトーシスの関与に関する検討を試みた. ヒト単球をエフェクターとし, ヒト大腸癌株化細胞をターゲットとして, 17-1A を用いて ADCC を検索したが, この際 DNA fragmentation assay および TUNEL assay でアポトーシスが関与していることが明らかとなった. さらにその機序の解析を試みたが, この際のアポトーシスに, TNF- α が関与している可能性が認められた.

d. サイトカイン mRNA 発現の定量的解析 (足立昌士, 井上 裕, 森 正樹, 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 レベルでの発現を定量的に測定するために, 内部コントロールの設定と³²P でエンドラベリングしたプライマーを用いた RT-PCR を行う方法の有用性を検討してきた. この方法を用いて, 末梢血単核球を IL2 で培養した際の TNF- α , IL1- α , IL1- β mRNA の発現の定量的解析を試みたが, 各々のサイトカインについて特徴的なパターンが認められた. 更に, IL2 を投与した患者におけるこれら発現の解析をも試みている.

e. 接着分子 CD80 および CD86 発現に関する基礎的検討 (李 健, 楊 羿, 井上 裕, 秋吉 毅)

CD80 および CD86 の発現は腫瘍細胞では認められないと考えられている. 私共は, 基礎的検討として, 各種消化器癌培養株化細胞について, その発現を検討したところ, かなり高率に軽度から中等度の発現を蛋白レベルで認め, また RT-PCR によりほとんどの株化細胞で mRNA

の発現を認めた。更に、蛋白レベルでの発現のサイトカインによる修飾を検討したところ、IFN- γ による増強が認められ、その増強は IL10 により抑制されることを見出した。現在、ヒト腫瘍組織における発現を含めて、その意義について検討中である。

B. 癌の免疫化学療法に関する基礎的研究

a. 適正な免疫化学療法の開発（有永信哉，井上 裕，秋吉 毅）

私共は、各種の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、癌患者の末梢血単核球のキラー活性のレベルでもこのような現象が認められることを明らかにした。そこで、その機序を解析するとともに、この現象を応用した免疫化学療法の開発を試みた。すなわち、その腫瘍に有効と考えられる薬剤を、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が期待できるものと考えられる。そこで、このような概念に基づいた療法を Anticancer drug-induced chemoimmunotherapy (ADIC) と名付け、現在まで各種の試みを行ってきた。

b. 各種 ADIC とその作用機構の解析（有永信哉，井上 裕，馬場欽也，秋吉 毅）

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。

MMC・IL2療法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- α 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の増強。4) 腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の発現の増強。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。

C. 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

(渋田健二, 森 正樹, 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移入 (井上 裕, 李 健, 渋田健二, 森 正樹, 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 遺伝子を移入し、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移入 (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) の樹立を試みている。

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 microsatellite instability の解析 (中島秀彰, 三森功士, 白石 猛, 森 正樹, 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 (MSI) が報告されたが、これは癌の発生や進展に関して、癌遺伝子や癌抑制遺伝子とは異なる寄与をしている可能性が考えられている。そこで、食道癌や胃癌症例について検索を行ったところ、MSI の認められる症例が少なからず存在することを見出した。特に胃癌症例では多発癌において明らかに MSI の頻度が高く、MSI の検索は多発癌や重複癌症例の検索に必要であることを明らか

にした。現在は TGF β の type II receptor などの target gene との関連もあわせて検索中である。

b. 消化器癌における c-myc および関連遺伝子発現の定量的解析（渋谷健二，三森功士，井上 裕，森 正樹，秋吉 毅）

c-myc 遺伝子をはじめとするいくつかの関連遺伝子について 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。術前の biopsy 検査により採取した標本を用い、これより RNA を抽出して RT-PCR を行い、定量化を試みている。これにより術前に molecular level で癌の悪性を判定できるようになると考え、現在進行中である。

c. 消化器癌における proteinase 発現と癌の浸潤能（三森功士，森 正樹，井上 裕，白石 猛，馬場欽也，原口 勝，秋吉 毅）

われわれは、cDNA subtraction 法により、癌組織で特異的に発現している遺伝子として matrix metalloproteinase (MMP) の一種である MMP-7 を同定した。更にその発現は浸潤・転移能に影響を及ぼすことを株化細胞、臨床材料を用いて明らかにした。現在は癌と間質細胞との相互作用の面から proteinase 活性化の機序を明らかにすべく研究を行っているところである。

E. 癌の遺伝子診断法の確立

癌の診断においては、従来よりの病理学的検査が主体を成す事は言うまでもないが、これに加えて遺伝子レベルでの診断が重要となってきた。われわれは、県内の主要病院（特に大分県立病院）との連携により、以下の各項目につき遺伝子診断をスタートさせている。

a. 微小リンパ節転移の検出（森 正樹，三森功士，白石 猛，楠本宏記，原口 勝，秋吉 毅）

消化器癌や乳癌では術後病理学的診断でリンパ節に転移を認めないのに、経過観察中にリンパ節やその他の部位に転移・再発をきたす例のあることはよく知られている。そこで、外科的に郭清したリンパ節を 2 分割し、一方は病理診断に、他方は遺伝子診断に用いることで微小リンパ節転移の発見を早期に確実にを行う方法を始めた。具体的には、CEA と MAGE 遺伝子を用い RT-PCR 法により行っている。現在までに RT-PCR による検出率は優れていること、 $10^4 \sim 10^5$ の正常細胞中 $10^0 \sim 10^1$ の癌細胞があれば検出できることを明らかにした。

b. 血中の微量癌細胞の検出（森 正樹，三森功士，白石 猛，楠本宏記，原口 勝，秋吉 毅）

リンパ節と同様に末梢血2mlより RT-PCR 法を用いた解析を行っている．本法では 10^6 の正常細胞中に1個の癌細胞があれば検出可能である．外科手術操作による血中の癌細胞の術中血中散布の可能性についても本法を用いて研究を行っている．

c. 腹膜播種の早期診断（原口 勝，三森功士，森 正樹，秋吉 毅）

開腹症例において，腹膜直後および閉腹前に腹腔内を洗浄し，回収，これより DNA を抽出して癌細胞の有無を検索する．MAGEを用いて検索を始めている．

d. 膵癌の診断（三森功士，森 正樹，楠本宏記，原口 勝，秋吉 毅）

ERCPにより膵液を採取し，K-ras の mutation をみることにより癌の診断を行っている．

e. 癌の悪性度診断（三森功士，森 正樹，白石 猛，馬場欽也，楠本宏記，原口 勝，秋吉 毅）

p53, ras は，routine に検索している．また，食道癌や乳癌における17pの欠失を検索し，癌の悪性度判定に用いている．

F. 転移関連遺伝子のクローニング（森 正樹，白石 猛，三森功士，楠本宏記，原口 勝，秋吉 毅）

2つの組織，あるいは細胞間における遺伝子発現の差異を調べる方法として，cDNA subtraction 法や differential display 法がある．われわれは，食道癌と非癌食道粘膜より抽出した mRNA を用いて differential display 法を用いた解析を行っている．現在までのところ，正常組織に強く発現している未知の遺伝子をクローニングし，機能解析をすすめている．

G. ヒト乳癌の非侵襲的診断法の開発と臨床応用（上尾裕昭，南原 繁，森 正樹，三森功士，秋吉 毅：大分県立病院との共同研究）

ヒト乳癌の診断は，理学的所見，マンモグラフィー，エコーや細胞診で行われている．われわれはできる限り侵襲の少ない，普遍的な方法として，特殊なパッチを作製し，これを用いて診断する方法を開発した．具体的には，パッチを両乳頭に貼り，これに CEA 染色を施行することにより高い精度での診断が可能になりつつある．現在までの正診度は90%であるが，本法でチェックできなかった10%の症例は，腫瘍径が大きく他の検査で容易に検出できる例であった．一方，正診例の中には non-palpable tumor や乳房温存療法後の follow-up 症例がみられたことより，本法の有用性が示唆された．

H. 手術侵襲時の生体防御反応の解析 (谷口省吾, 森 正樹, 本田雅之, 井上 裕, 有永信哉, 秋吉 毅)

手術侵襲時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.

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 についての検討を行っている.

業 績 目 録

原著論文

1. Ueo,H., Inoue,H., Abe,R., Arinaga,S., Nakashima,H., Shibuta,K., Yoshikawa,Y., Akiyoshi,T. 1995.
Surgical treatments for esophageal cancer concomitant with gastric adenoma with severe atypia.
Eur. J. Surg. Oncol. 21 : 573-575.
2. Mori,M., Mimori,K., Inoue,H., Barnard,G.F., Tsuji,K., Nanbara,S., Ueo,H., Akiyoshi,T. 1995.
Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction.
Cancer Res. 55 : 3417-3420.
3. Mori,M., Barnard G.F., Mimori,K., Ueo,H., Akiyoshi,T., Sugimachi,K., 1995.
Overexpression of matrix metalloproteinase 7 mRNA in human colon carcinomas.
Cancer 75 : 1515-1519.
4. Mori,M., Adachi,Y., Kamakura,T., Ikeda,Y., Maehara,Y., Sugimachi,K., 1995.
Neural invasion in gastric carcinoma.
J. Clin. Pathol. 48 : 137-142.
5. Mori,M., Sakaguchi,H., Akazawa,K., Tsuneyoshi,M., Sueishi,K., Sugimachi,K., 1995.
Correlation between metastatic site, histologic type and serum tumor markers of gastric carcinoma.
Human Pathol 26 : 504-508.
6. Mori,M., Mimori,K., Kamakura,T., Adachi,Y., Ikeda,Y., Sugimachi,K., 1995.

- Chromogranin positive cells in colorectal carcinoma and transitional mucosa.
J. Clin. Pathol. 48 : 754-758.
- 7 . Arinaga,S., Karimine,N., Nanbara,S., Nakashima,H., Ueo,H., Akiyoshi,T., 1995.
Lymphokine-activated killer cell function of lymphocytes from regional lymph nodes
in patients with gastric carcinoma.
J. Surg. Oncol. 58 : 44-49.
- 8 . Inoue,H., Li,J., Honda,M., Nakashima,H., Shibuta,K., Arinaga,S., Ueo,H., Mori,M.,
Akiyoshi,T., 1995.
MAGE-1 mRNA expression in gastric carcinoma.
Int. J. Cancer 64 : 76-77.
- 9 . Inoue,H., Mori,M., Li,J., Honda,M., Nakashima,H., Mimori,K., Mafune,K., Tanaka,Y.,
Akiyoshi,T., 1995.
Human esophageal carcinomas frequently express the tumor rejection antigens of
MAGE genes.
Int. J. Cancer 63 : 523-526.
10. Inoue,H., Mori,M., Honda,M., Li,J., Nakashima,H., Shibuta,K., Mimori,K., Arinaga,S.,
Ueo,H., Akiyoshi,T., 1995.
Expression of tumor rejection antigen "MAGE" gene in human gastric carcinoma.
Gastroenterol. 109 : 1522-1525.
11. Inoue,H., Arinaga,S., Adachi,M., Asoh,T., Ueo,H., Akiyoshi,T. 1995.
Immunohistochemical features of HLA-DR antigen expression and lymphoid infiltrates
in gastric carcinoma following low-dose interleukin 2 and mitomycin C.
J. Immunother, 17 : 255-262.
12. Nakashima,H., Inoue,H., Honda,M., Shibuta,K., Arinaga,S., Mori,M., Ueo,H., Era,S.,
Akiyoshi,T. 1995.
The heterogeneity of microsatellite instability in multiple gastric cancers.
Am. J. Gastroenterol. 90 : 653-656.
13. Nakashima,H., Inoue,H., Mori,M., Ueo,H., Ikeda,M., Akiyoshi,T. 1995.
Microsatellite instability in Japanese gastric cancer.
Cancer 75 : 1503-1507.
14. Nakashima,H., LeBlond,G.F., Yi,M., Antonarakis, S.E., Ts'o POP. 1995.
An application of the two-demensional electrophoresis southern transfer method.
Anal. Biochem. 227 : 319-327.
15. Nakashima,H., Honda,M., Inoue,H., Shibuta,K., Arinaga,S., Era,S., Ueo,H., Mori,M.,

- Akiyoshi,T., 1995.
 Microsatellite instability in multiple gastric cancers.
 Int. J. Cancer 64 : 239-242.
16. Nakashima,H., Mori,M., Mimori,K., Inoue,H., Shibuta,K., Baba,K., Mafune,K., Akiyoshi,T. 1995.
 Microsatellite instability in Japanese esophageal carcinoma.
 Int. J. Cancer 64 : 286-289.
17. Nakashima,H., Ueo,H., Takeuchi,H., Arinaga,S., Shibuta,K., Tsuji,H., Furuta,T., Akiyoshi,T., 1995.
 Pancreaticoduodenectomy under epidural anesthesia without endotracheal intubation for the elderly.
 Int. Surg. 80 : 125-127.
18. Nakashima,H., Ueo,H., Yoshikawa,Y., Yamasaki,K., Akiyoshi,T. 1995.
 Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast : A case report and review of the literature.
 Breast Dis. 8 : 375-379.
19. Mimori,K., Mori,M., Tanaka,S., Akiyoshi,T., Sugimachi,T., 1995.
 Overexpression of elongation factor 1 gamma in gastric carcinoma.
 Cancer 75 : 1446-1449.
20. Mimori,K., Mori,M., Kuwano,H., Sugimachi,K., 1995.
 Hyperthermo-chemo-radiotherapy is effective for small cell carcinoma of the esophagus.
 J. Surg. Oncol. 59 : 63-66.
21. Mimori,K., Mori,M., Ueo,H., Mafune,K., Akiyoshi,T., Sugimachi,K. 1995.
 Elongation factor 1 gamma mRNA expression in oesophageal carcinoma.
 Gut 38 : 66-70.
22. Li,J., Mori,M., Yang,Y., Inoue,H., Mimori,K., Shibuta,K., Nakashima,H., 1995.
 Mafune,K., Shimoda, Barnard, G.E., Sugimachi,K., Akiyoshi,T.
 Multiple tumor suppressor 1 gene and esophageal carcinoma.
 Int. J. Oncol. 7 : 257-260.
23. Mori M, Inoue H, Mimori K, Shibuta K, Baba K, Nakashima H, Haraguchi M, Tsuji K, Ueo H, Barnard GF, Akiyoshi T.
 Expression of MAGE genes in human colorectal carcinoma.
 Ann. Surg. (in press).
24. Mori,M., Honda,M., Shibuta,K., Baba,K., Nakashima,H., Haraguchi,M., Koba,F.,

- Ueo, H., Sugimachi, K., Akiyoshi, T.
Expression of Ornithine decarboxylase mRNA in gastric cancer.
Cancer. (in press).
25. Nakashima H, Sakada T, Otsuka M, Yoshikawa Y, Ueo H, Mori M, Akiyoshi T.
A case of α fetoprotein producing gastric cancer showing an exogastric growth pattern.
J. Clin. Gastroenterol. (in press).
26. Mimori, K., Mori, M., Baba, H., Maehara, Y., Sugimachi K.
Complete response of transverse colon carcinoma to the new chemotherapy agent, S1 :
report of a case
Surgery Today. (in press).
27. Honda, M., Mori, M., Ueo, H., Sugimachi, K., Akiyoshi, T.
Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma.
Gut. (in press).
28. Li, J., Yang, Y., Fujie, T., Baba, K., Ueo, H., Mori, M., Akiyoshi, T.
The expression of BAGE, GAGE, and MAGE genes in human gastric carcinoma.
Clin. Cancer Res. (in press).

学会発表

1. 三森功士, 南原 繁, 安部良二, 渋谷健二, 馬場欽也, 中島秀彰, 井上 裕, 森 正樹,
上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅, 有永信哉 (1995. 2. 23).
胃癌および大腸癌におけるピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ (PyNPase) mRNA の
発現について
第45回日本消化器外科学会総会, 横浜.
2. 井上 裕, 本田雅之, 李 健, 三森功士, 渋谷健二, 中島秀彰, 有永信哉, 森 正樹,
秋吉 毅 (1995. 2. 23).
消化器癌における MAGE 遺伝子発現の意義と治療応用への可能性.
第45回日本消化器外科学会総会, 横浜.
3. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 三森功士, 渋谷健二, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅
(1995. 2. 24).
同時性多発胃癌における microsatellite instability の検討.
第45回日本消化器外科学会総会, 横浜.
4. 森 正樹, 有永信哉, 三森功士, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 馬場欽也, 坂田 敬,
本田雅之, 阿部 亨, 呉 啓貴, 秋吉 毅, 南原 繁, 上尾裕昭 (1995. 2. 25).
乳癌の早期無侵襲診断方法の開発.

- 平成7年別府市医師会会員による学術講演会，別府。
5. 原口 勝，竹内裕昭，松本敏文，森井雄治，江口 哲，勝田 猛，古田斗志也 (1995. 3. 4). 胃癌再発後の生存期間に影響する諸因子の解析。
第137回大分県外科医会，別府。
 6. Inoue H, Mori M, Mimori K, Ueo H, Akiyoshi T. (1995. 3. 23).
Pypimidine nuncleoside phosphorylase activities in colon and stomach cancers.
Annual Meeting of Society of Surgical Oncology, Boston.
 7. Mori M, Barnard GF, Mimori K, Sugimachi K, Akiyoshi T. (1995. 3. 23).
The significance of matrix metalloproteinase Pump-7 (MMP-7) expression in human gastic carcinoma.
Annual Meeting of Society of Surgical Oncology, Boston.
 8. 森 正樹，井上 裕，三森功士，本田雅之，渋谷健二，中島秀彰，有永信哉，真船健一，白坂千秋，上尾裕昭，秋吉 毅 (1995. 4. 10).
シンポジウム：癌の微少リンパ節転移検出のための遺伝子診断法の確立－悪性度の正確な評価を目指して。
第95回日本外科学会総会，名古屋。
 9. 中島秀彰，井上 裕，渋谷健二，本田雅之，三森功士，有永信哉，安部良二，南原 繁，森 正樹，秋吉 毅 (1995. 4. 10).
胃癌における genetic instability：多発例と単発例の検討。
第95回日本外科学会総会，名古屋。
 10. 渋谷健二，本田雅之，三森功士，井上 裕，有永信哉，木場文男，上尾裕昭，森 正樹，秋吉 毅 (1995. 4. 12).
胃癌における c-myc mRNA と prothymosin- α mRNA 発現量の解析。
第95回日本外科学会総会，名古屋。
 11. 三森功士，李 健，渋谷健二，中島秀彰，井上 裕，森 正樹，嶋田 裕，西平哲郎，秋吉 毅 (1995. 4. 12).
食道癌株化細胞における腫瘍抑制遺伝子 (MTS1) の homozygous deletion の検索。
第95回日本外科学会総会，名古屋。
 12. 本田雅之，森 正樹，三森功士，坂田 敬，渋谷健二，中島秀彰，井上 裕，有永信哉，渡辺英宣，上尾裕昭，秋吉 毅 (1995. 4. 12).
matrix metalloproteinase 7 (MMP7) の発現とその意義。
第95回日本外科学会総会，名古屋。
 13. 井上 裕，李 健，本田雅之，中島秀彰，有永信哉，森 正樹，狩峰信也，上尾裕昭，秋吉 毅 (1995. 4. 12).

胃癌における MAGE 遺伝子発現と脱メチル化剤によるその誘導.

第95回日本外科学会総会, 名古屋.

14. 呉 啓貴, 中島秀彰, 渋谷健二, 阿部 亨, 井上 裕, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 4. 12).

ヒトにおけるリボソーム蛋白遺伝子 YL41 相同体の単離とその転移能に及ぼす影響について.

第95回日本外科学会総会, 名古屋.

15. 足立昌士, 井上 裕, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 4. 12).

サイトカイン mRNA 発現からみた IL-2 療法の基礎的検討.

第95回日本外科学会総会, 名古屋.

16. 渋谷健二, 馬場欽也, 中島秀彰, 井上 裕, 有永信哉, 南原 繁, 上尾裕昭, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 5. 19).

胃癌における c-myc mRNA と prothymosin- α mRNA 発現量の解析.

第32回九州外科学会, 福岡.

17. 馬場欽也, 高椋 清, 有永信哉, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 三森功士, 呉 啓貴, 坂田 敬, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 5. 24).

ヒト大腸癌細胞の ADMC におけるアポトーシスの関与.

第16回癌免疫外科研究会, 富山.

18. 井上 裕, 本田雅之, 三森功士, 馬場欽也, 渋谷健二, 中島秀彰, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 5. 24).

腫瘍拒絶抗原遺伝子 MAGE の消化器癌における発現の意義.

第16回癌免疫外科研究会, 富山.

19. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 三森功士, 渋谷健二, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 6. 3).

膠原病患者における腹部手術のリスクファクターの検討.

第138回大分県外科医会, 大分.

20. 渋谷健二, 森 正樹, 原口 勝, 井上 裕, 中島秀彰, 馬場欽也, 阿部 亨, 呉 啓貴, 三森功士, 秋吉 毅 (1995. 6. 9).

癌患者における UFT 投与前後のサイトカイン mRNA の動向について.

大分 UFT 研究会, 大分.

21. 井上 裕 (1995. 6. 10).

消化器癌における腫瘍拒絶抗原 (MAGE-1) 遺伝子の発現とその臨床的意義の検討.

第3回 DMB 研究会, 福岡.

22. 森 正樹, 井上 裕, 三森功士, 馬場欽也, 渋谷健二, 中島秀彰, 有永信哉, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1995. 6. 15).
食道癌における insulin like growth factor 2 (IGF2) の発現と loss of imprinting の関与.
第49回食道疾患研究会, 大津.
23. 馬場欽也, 高椋 清, 有永信哉, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 7. 5).
ヒト大腸癌細胞の ADMC におけるアポトーシスの関与.
九州癌学会, 佐賀.
24. 森 正樹, 井上 裕, 三森功士, 馬場欽也, 渋谷健二, 中島秀彰, 有永信哉, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1995. 7. 20).
消化器癌における転移関連遺伝子の解析.
第46回日本消化器外科学会総会, 福井.
25. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 馬場欽也, 渋谷健二, 有永信哉, 上尾裕昭, 南原 繁, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 7. 21).
ワークショップ5: 多発胃癌における genetic instability の意義.
第46回日本消化器外科学会総会, 福井.
26. 馬場欽也, 中嶋秀樹, 呉 啓貴, 阿部 亨, 藤江達郎, 白石 猛, 三森功士, 渋谷健二, 中島秀彰, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 9. 2).
上部消化管出血を伴う胃十二指腸動脈瘤破裂の1例.
第139回大分県外科医会, 大分.
27. 森 正樹, 井上 裕, 三森功士, 白石 猛, 藤江達郎, 馬場欽也, 渋谷健二, 中島秀彰, 原口 勝, 秋吉 毅, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵 (1995. 9. 8).
シンポジウム: 食道癌における insulin like growth factor 2 (IGF2) の発現と loss of imprinting の関与.
第7回消化器癌発生研究会, 大分.
28. 三森功士, 森 正樹, 本田雅之, 渋谷健二, 馬場欽也, 中島秀彰, 井上 裕, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1995. 9. 8).
Alpha-1-antitrypsin は食道癌の進展に関与するか.
第7回消化器癌発生研究会, 大分.
29. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 三森功士, 馬場欽也, 渋谷健二, 有永信哉, 南原 繁, 上尾裕昭, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 9. 8).
癌組織における genetic instability 検索の意義: 多発胃癌症例での解析.
第7回日本消化器癌発生研究会, 大分.
30. 渋谷健二, 本田雅之, 三森功士, 井上 裕, 中島秀彰, 馬場欽也, 有永信哉, 木場文男,

上尾裕昭, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 9. 8).

胃癌における c-myc mRNA と prothymosin- α mRNA 発現量の解析.

第7回日本消化器癌発生研究会, 大分.

31. 森 正樹, 三森功士, 中島秀彰, 渋谷健二, 井上 裕, 原口 勝, 秋吉 毅 (1995. 9. 20).

学術シンポジウム: 大腸癌の biological behavior に関与する遺伝子の検索.

第33回日本癌治療学会総会, 札幌.

32. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 渋谷健二, 三森功士, 有永信哉, 上尾裕昭, 真船健一, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 9. 21).

消化器癌における genetic instability の意義.

第33回日本癌治療学会総会, 札幌.

33. 秋吉 毅 (1995. 10. 2).

バイオテクノロジーセミナー: 腫瘍拒絶抗原と CTL.

第54回日本癌学会総会, 京都.

34. 馬場欽也, 高椋 清, 有永信哉, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 10. 3).

ヒト大腸癌細胞の ADMC における アポトーシスの関与についての検討.

第54回日本癌学会総会, 京都.

35. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 渋谷健二, 馬場欽也, 三森功士, 原口 勝, 上尾裕昭, 真船健一, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 10. 3).

消化器癌における genetic instability の臨床的意義.

第54回日本癌学会総会, 京都.

36. 森 正樹 (1995. 6).

癌の診断と治療のためのやさしい分子生物学.

日本医師会生涯教育講座 I, 大分.

37. Ueo H, Mori M, Nanbara S, Mimori K, Adachi Y, Shimozono Y. (1995. 10. 23).

Nipple seal test of the breast: A new diagnostic method for the detection of breast carcinoma.

Annual Congress of American College of Surgeons, New Orleans.

38. Shibuta K, Mori M, Ueo H, Arinaga S, Akiyoshi T. (1995. 10. 23).

Usefulness of a rucksack-type equipment of intravenous hyperalimentation.

Annual Congress of American College of Surgeons, New Orleans.

39. Mori M, Shibuta K, Ohno S, Mimori K, Akiyoshi T, Sugimachi K. (1995. 10. 27).

Preoperative hyperthermo-chemo-radiotherapy for patients with rectal carcinoma.

Annual Congress of American College of Surgeons, New Orleans.

40. Nakashima H, Inoue H, Shibuta K, Mimori K, Baba K, Haraguchi M, Mori M, Akiyoshi T. (1995. 11. 7).
The significance of microsatellite instability in multiple gastric cancers in Japanese.
AACR special conference, Baltimore.
41. 森 正樹 (1995. 11. 9).
胃 (2) コメンテーター.
第37回日本消化器病学会, 広島.
42. 馬場欽也, 高椋 清, 李 健, 藤江達郎, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1995. 11. 30).
ワークショップ: 抗体依存性細胞障害活性におけるアポトーシスの関与: IFN γ による増強.
第54回 JBRM 学会学術集会総会, 岐阜.
43. 森 正樹, 三森功士, 馬場秀夫, 前原喜彦, 杉町圭蔵 (1995. 12. 8).
化学療法にて癌細胞の完全消失を認めた横行結腸癌の1例.
第8回九州 UFT 研究会, 福岡.
44. 中島秀彰, Leblond GF, Ts'o, POP (1995. 12. 9).
Klenow 断片をアガロース・ゲル内 DNA の³²P による末端標識法.
第18回日本分子生物学会, 名古屋.
45. 渋谷健二, 三森功士, 馬場欽也, 中島秀彰, 楠本宏記, 原口 勝, 森 正樹, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1995. 12. 16).
L-myc 遺伝子多型からみた消化器癌疾患感受性の検討.
第140回大分県外科医会, 大分.