

生殖生理内分泌学部門

Department of reproductive Physiology and Endocrinology

当部門は、ヒトリプロダクションの分子機構及びその異常に基づく疾患の病態の解明、遺伝子診断さらには遺伝子治療の開発を目的としている。このため以下のプロジェクトに関し教室一丸となって研究に邁進している。平成10年3月31日現在、教授、和氣徳夫、講師、加藤秀則、助手、加藤聖子、西田純一のスタッフのほかに、八谷俊朗、上岡陽亮、栗秋ユミ子の各医員、松田貴雄（日本学術振興会 特別研究員）、周勇（留学生・特別研究員）で教室を構成している。

人事異動

平成10年1月に有馬隆博助手が英国へ留学した（ケンブリッジ大学）。現在休職中である。

A. 染色体工学と LOH 解析によるヒト1番染色体上の子宮内膜癌細胞老化誘導遺伝子座領域の同定（加藤秀則、周 勇、松田貴雄、和氣徳夫）

【目的】

ヒト1番染色体には子宮内膜癌細胞を老化に基づく細胞死に導く遺伝子が存在する。1番染色体に様々な欠失を染色体工学により導入し、微小核融合法に基づく単一染色体移入を用い、遺伝子座の同定を試みた。さらに子宮内膜癌組織を用いた LOH 解析により同領域を同定し、この抑制遺伝子を単離する。

【方法】

- 1Pのみをもつ A9#13, 1q21-31まで欠損した A9D1Q を HHUA 細胞に導入した。X線照射によりヒト1番染色体を様々な断片化した。有用な染色体断片（STF クローン）を HHUA 細胞に導入し細胞老化の誘導及び増殖の変化を調べた。
- 上述の手法で狭少化された領域内に存在する STS マーカーを用い、子宮内膜癌組織における LOH 解析を行った。
- b. で同定された領域を含む YAC クローン（748H11）を HHUA に導入し、細胞死誘導活性を検討した。

【成績】

- 各微小核融合30クローンを選択し、単一染色体移入に基づく増殖変化を調べた。完全長1番染色体の導入では24クローンに、A9#13では0、A9D1Qでは24クローンに老化による細胞死が観察された。これより、子宮内膜癌抑制遺伝子は1q31より遠位に存在すると考えられた。

- b. 本領域に様々な欠失をもつ5種類のSTFクローンを用い、HHUA細胞へ単一移入した。D1S510-D1S1609を保有するクローンに細胞死の誘導(13/15クローン)が観察された。
- c. D1S510-D1S1609の領域内のLOHを63例の体癌について1 Mb毎に検討した。その結果、67%の症例でLOHが示唆され共通欠失領域はD1S459-225であった。
- e. この領域を含むYACクローンの導入は、HHUAに細胞死を招来した。

【結論】

ヒト1番染色体には子宮内膜癌細胞を死に導く遺伝子が存在し、その遺伝子座は1番染色体長腕D1S459から225に位置する領域に存在する。この領域(約1 Mb)内のBACクローンコンテイング等より、新規抑制遺伝子の単離が可能であると考えられた。

B. DCC遺伝子再発現による子宮内膜癌細胞株(HHUA)の造腫瘍性の抑制と正常内膜におけるDCCの機能(加藤秀則, 和氣徳夫)

【目的】

子宮内膜癌では高率にDCC遺伝子発現が消失している。このためにDCC発現の欠損している子宮内膜癌細胞でDCCを再発現し、表現形質の変化を解析し正常内膜での発現を検討した。

【方法】

- a. DCC発現ベクター(DCC-CMV-S)をDCCの発現が欠損している内膜癌細胞株Ishikawa・HHUAに導入し、G418にてコロニーの選択を行った。
- b. RT-PCRまたはウエスタンブロットにてDCCの再発現が確認された3クローンを選びin vitro及びヌードマウスでの細胞増殖特性をコントロール及び親株と比較した。
- c. DCC細胞内、外のドメインを認識する3種の抗体を使って正常内膜蛋白の免疫組織染色及びウエスタンブロットを行った。

【結果】

HHUAでは

- a. DCC導入クローンではコントロールと比較し飽和密度は57.0~64.7%に低下したものの、細胞増殖速度と軟寒天培地でのコロニー形成能は変わらなかった。親株及びコントロールがそれぞれ100%, 89.0%のマウスに腫瘍を形成したのに対し、3クローンはそれぞれ50.0%, 16.7%, 0%の造腫瘍性を示した。また腫瘍を形成したクローンは、コントロールに比較し腫瘍増殖速度が低下していた。
- b. DCC導入クローンの移植後形成された腫瘍でDCCの発現を検討したところ、すべての腫瘍で発現が消失していた。またIshikawaでは、ウエスタンブロットで正常子宮内膜と同程度の発現が検出される3クローンが得られ、これらのDCC導入Ishikawa細胞はアポトーシスを起こしていることが判明した。
- c. 正常子宮内膜のウエスタンブロットでは、予想されるサイズに発現がみられ、また免疫組

組織染色では、腺上皮細胞に発現が観察された。

【結論】

以上のことより DCC の発現は子宮内膜の細胞増殖を制御していること及び DCC の発現の消失が造腫瘍能の獲得に第一義的な意味を持つと推測された。DCC の発現の検討を増殖期、分泌期の正常内膜に対して、免疫染色を用いて行ったところ内膜上皮細胞に広く発現が見られ正常子宮内膜の増殖調節に DCC が関与していることが示唆された。

C. Ras を介する腫瘍能に対するエストロゲンレセプターの関与（加藤聖子，加藤圭次（国立別府病院），上岡陽亮，栗秋ユミ子，八谷俊朗，西田純一，和氣徳夫）

【目的】

Ras を介する腫瘍能にエストロゲンレセプター（ER）の発現量が及ぼす影響を解析した。

【方法】

- a. 野性型 Ki-R a s 蛋白， [¹²⁵I] Ki-Ras 蛋白およびエストロゲンレセプター（ER），プロゲステロンレセプター（PR）を単独，または共に発現している NIH3T3細胞株を樹立し（それぞれ Kwt, K12V, ER, KwtER および K12VPR 細胞とする。） ER, PR の発現の変化をノザンブロット，ウエスタンブロットで解析した。
- b. プロモーター領域に estrogen responsible element（ERE）配列をもつ CAT ベクターを作成し，上記細胞株に形質導入し，CAT 活性を調べた。
- c. ER の 5'末端 21mer のオリゴヌクレオチド（AS）とそれと同数の AGTC を含むオリゴヌクレオチド（NS）を作製した。
- d. AS, NS を培養液に添加し ER 蛋白の発現をウエスタンブロットで解析した。
- e. K12V 細胞の非添加，AS, NS 添加群の細胞増殖，軟寒天培地上のコロニー形成能を比較した。

【成績】

- a. K12V 細胞では mock 細胞及び Kwt 細胞に比べ，ER の発現の増加がみられ，E2依存性に CAT 活性の上昇がみられた。
- b. KwtER 細胞は K12V 細胞と同様の形態変化を示し，コロニー形成能も上昇していた。
- c. K12VPR 細胞は K12V 細胞に比べ形態は扁平化しコロニー形成は抑制され，CAT 活性も低下していた。
- d. ER の AS の添加により K12V 細胞の ER の発現は抑制され，非添加群，NS 添加群に比べ細胞増殖能，コロニー形成能ともに抑制された。

【結論】

- a. 変異型 Ras 蛋白を発現している NIH3T3細胞では ER の発現の増加と機能の亢進がみられ，両者を抑制すると腫瘍能が抑制された。

b. Ras を介する腫瘍能に ER が関与することが示唆された。

D. ヒト胎盤形成及び癌化とゲノムインプリンティング (有馬隆博, 松田貴雄, 和氣徳夫)

胎盤の発生, 分化及び癌化に關与するインプリント遺伝子の系統的検索

癌化に關与する突然変異が父親由来のゲノムに著しく偏って起こることは以前より知られ, インプリンティングと発癌との關与が注目されている. 胞状奇胎は大部分 1 精子受精雄核発生により生ずる. このため父親由来ゲノムの選択的継承を遺伝的特徴とする. この特徴はゲノムインプリンティング (遺伝的刷り込み) による癌抑制遺伝子の不活化という機構を想定すれば, 胞状奇胎の高率な悪性化傾向の原因になると考えられる. そこで由来特異的に DNA メチル化を変化する遺伝子群を胞状奇胎及び正常絨毛組織 DNA を用いて同定した. また, 現在のところヒトでインプリントの証明がなされた遺伝子は 6 種類で, マウスの実験により, 約 1 % の遺伝子 (100 個) がインプリントを受けるとされている. インプリント遺伝子の単離には RLGS 法を用いスクリーニングし, 全ゲノム上の遺伝子を一挙にスクリーニングした. 3 種類の制限酵素を用い, 約 6000 個のスポットを解析し, 約 300 個のクローンを単離した. サザン法にて約 20 個のクローンを選別し全て塩基配列を決定した. データベースにより, インプリントが証明されている遺伝子は 3 つ, インプリントが証明されていない既知の遺伝子は 2 つ, 未知の遺伝子は 6 種同定された. また, 父親インプリントを示すものは 6 種で, 母親インプリントを示すものは 2 種類であった. 現在, これらの遺伝子について BAL ライブラリー及び cDNA のライブラリーを用い, 転写単位の同定とインプリントの確認の検討を進めている. (理化学研究所 ゲノム化学との共同研究)

E. HPV16 型 E7 による SM α アクチンの発現制御 (西田純一, 栗秋ユミ子, 上岡陽亮, 加藤聖子, 和氣徳夫)

【目的】

HPV16 型 E7 は, SM α アクチンの発現を抑制する. この SM α アクチンの発現抑制には転写因子である MyoD 及び AP-1 (c-fos, c-jun) が関与する可能性がある. 本研究では, E7 による SM α アクチン発現抑制の分子機構を解明することを目的とした.

【方法】

Rat1A 細胞 (ラット線維芽細胞) へ HPV16 由来野生型及び変異型 E7 遺伝子を導入した. 変異型 E7 遺伝子は Rb 蛋白との結合能を有しない [24Gly] E7, c-jun 蛋白との結合能を有しない [91Gly] E7 を用いた. E7 発現細胞における SM α アクチン, c-jun, c-fos, MyoD の発現をウエスタンブロット法にて観察した.

【成績】

野生型 E7, [24Gly] E7 発現細胞では, SM α アクチン発現の低下が同程度に観察された.

[91Gly] E7発現細胞では、SM α アクチンの発現変化は観察されなかった。いずれの遺伝子発現細胞においても c-fos, c-jun, MyoD 発現の変化は観察されなかった。

【結論】

- a. Rb-MyoD 結合蛋白は SM α アクチン転写を亢進する。E7は Rb との結合を MyoD と競合するため SM α アクチン転写を抑制すると考えられた。しかし [24Gly] E7で野生型と同様の発現抑制が観察されたため、これ以外の機構により SM α アクチン転写が抑制されることが判明した。
- b. [91Gly] E7は SM α アクチン発現抑制を示さなかった。このため E7による SM α アクチンの発現調節には AP-1が関与している。
- c. c-fos, c-jun, MyoD の発現レベルに変化はなかったため、E7を介する AP-1の質的变化が SM α アクチン発現の抑制に関与していると推測された。

F. サイクリンGによる G2/M 期の制御（西田純一，栗秋ユミ子，上岡陽亮，加藤聖子，和氣徳夫）

【目的】

細胞周期の調節は各々の周期に特異的なサイクリンによって行われている。その中でサイクリン G は p53により転写が活性化される。しかしその機能は不明である。本研究ではサイクリン G による細胞周期調節能を解析した。

【方法】

- a. ラット胎芽線維芽細胞 (REF), Rat1a 細胞を用いた。
- b. 0.02-0.2 μ M ドキソルビシン (DOX), 5 mM 酪酸ナトリウム (NaB) 処理後、細胞周期の変化、p53, サイクリン G, p21の発現を解析した。
- c. サイクリン G に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (AS) を添加し細胞周期調節に与える影響を観察した。

【成績】

- a. DOX, NaB により p53蛋白及び p21mRNA の増大が観察された。
- b. DOX 処理により各細胞はサイクリン G 発現量を増大し、それに伴う G2/M 期集積を濃度依存性に示した。
- c. NaBはサイクリン G 発現量を増大しなかった。細胞は G1期に集積し、S 期及び G2/M 期細胞は相対的に減少した。
- d. 0.02 μ M DOX 処理に伴う細胞の G2/M 期集積は AS 投与によりコントロールレベルにまで抑制された。0.1 μ M DOX 処理により G2/M 期集積と sub G1期細胞の出現が観察され、共に AS により抑制された。

【結論】

- a. サイクリン G 発現の誘導に伴い、細胞は G2/M 期に集積する。この機能は AS により特異的に抑制されたため、サイクリン G は G2/M 期移行を調節していることが示唆された。
- b. AS により 0.1 μ M DOX 処理に伴う細胞の G2/M 期集積及び subG1 期細胞の出現が回避されたことから、サイクリン G 或いは G2 期停止が DOX によるアポトーシスの誘導に関与していることが示唆された。

G. 絨毛癌に関与するヒト 7 番染色体の共通ホモ欠失領域における地図作製と候補絨毛癌抑制遺伝子の単離（松田貴雄，加藤秀則，安藤文隆，周 勇，単 丹，有馬隆博，和氣徳夫）

【目的】

- a. 絨毛癌においてヒト 7 番染色体上の共通欠失領域を同定する。
- b. 共通欠失領域に存在することが推定される絨毛癌抑制遺伝子を単離するためにコンティグマップの作製を行う。

【方法】

- a. 7 番染色体上に位置する様々な STS マーカーを用いて、絨毛癌細胞株及び摘出組織における詳細な欠失地図を作製した。
- b. 同定された共通欠失領域中に存在する STS マーカーを用いて、YAC ライブラリー、BAC ライブラリーのスクリーニングを行った。
- c. ヒト胎盤及び単離された YAC クローンからコスミドライブラリーを作製し、コロニーハイブリダイゼーションを行った。

【成績】

- a. 絨毛癌細胞株、摘出絨毛癌組織において 7 番染色体長腕セントロメア近傍の D7S520, D7S502, D7S482, D7S663 領域に高頻度な両側アレルの欠失を認めた。
- b. このうち D7S520 領域を含む、YAC 2 クローン、BAC 7 クローンを得た。
- c. コスミドライブラリーより得られたクローンでコロニーハイブリダイゼーションを行った結果、D7S520 領域周辺のコンティグを作製することができた。

【結論】

- a. ヒト 7 番染色体短腕セントロメア近傍に絨毛癌における共通ホモ欠失領域が存在し、D7S520 付近の約 2Mb の欠失と推定された。
- b. 本領域に絨毛癌抑制遺伝子群の存在が示唆されることから候補絨毛癌抑制遺伝子単離に必要なコンティグを作製した。

H. ER シグナル伝導系の乳癌発生への関与（八谷俊朗，加藤聖子，上岡陽亮，栗秋ユミ子，西田純一，和氣徳夫）

【目的】

多くのヒト悪性腫瘍で ras 点突然変異がみられるが，乳癌では 5 % と低い．そこで ras シグナル伝達系の上流あるいは下流で機能する遺伝子群の変化が乳癌の発症機構に関与している可能性がある．又最近 ras 下流のマッピングキナーゼ（MAPK）がエストロゲンレセプター（ER）をリン酸化し活性化する可能性も指摘されている．今回 ras の下流で働く各種遺伝子がエストロゲン刺激でどのように発現変化するかを検討した．

【方法】

- ヒト乳腺細胞株 HBL100 に ERcDNA を含む発現ベクターをリポフェクション法を用いて導入し，G418 により安定株を作製した．
- 再構成細胞株にエストラジオール（E2）を投与し，細胞増殖能の変化を解析した．
- 再構成細胞株の E2 刺激による反応性を c-myc, c-fos, c-jun の蛋白及び mRNA を経時的に測定し検討した．

【結果】

- ERcDNA を形質導入した HBL100 細胞は E2 刺激により細胞増殖能の促進が見られ，7 日目の細胞数でコントロールに比べ 1.4 倍と増加した．
- ERcDNA を形質導入した細胞を E2 で刺激すると c-myc, c-fos, c-jun の発現が誘導された．mRNA の発現はそれぞれ最大 4.2 倍（15 分），1.7 倍（15 分），2.7 倍（60 分）に増大し，蛋白の発現は，それぞれ最大 5.5 倍（15 分），1.5 倍（15 分），1.6 倍（60 分）に増加した．

【結論】

- ER を介するシグナルは乳腺細胞の増殖能の亢進を導いた．
- ER を介するシグナルは c-myc, c-fos, c-jun の発現誘導を介して細胞増殖に関与することが示唆された．

I. 卵巣癌細胞における HGF のシグナル伝達経路の検討（上岡陽亮，加藤聖子，八谷俊朗，栗秋ユミ子，西田純一，和氣徳夫）

【目的】

HGF は細胞の増殖性ばかりでなく運動性にも関与する．卵巣癌は腹腔内への播種性転移を特徴とする．近年卵巣癌において HGF 受容体遺伝子である c-Met 過剰発現が報告されている．そこで卵巣癌細胞株を対象として HGF 刺激による細胞運動能・浸潤能への影響，及びシグナル伝達経路について検討した．

【方法】

- HGF 受容体蛋白発現をウエスタンブロット法で解析した．

- b. 各細胞株培養液上清中の HGF 濃度を ELISA 法により測定した.
- c. Boyden chamber を用いて HGF 刺激による細胞運動能・浸潤能への影響を検討した.
- d. 4 株で HGF 受容体蛋白のリン酸化と MAPK の活性化を検討した. 5) ras dominant negative (ras DN) を発現するアデノウィルスに感染させ, HGF 刺激による MAPK 活性および細胞運動能・浸潤能への影を検討した.

【成績】

- a. 卵巣癌細胞株 8 株中 6 株で HGF-R の過剰発現を認めた.
- b. 卵巣癌細胞株には有意な HGF の産生は認めなかった.
- c. HGF 刺激により 8 株中 6 株で細胞の運動能の促進を認めた.
- d. HGF 刺激により全株で HGF-R のリン酸化, MAPK の活性化, 細胞浸潤能の亢進を認めた.
- e. rasDN の発現により MAPK の活性化は抑制され, 細胞運動能は部分的に, 浸潤能は強く抑制された.

【結論】

- a. HGFR→ras→MAPK のシグナル伝達経路は卵巣癌細胞の運動能・浸潤能に関与する.
- b. HGF に対する運動能と浸潤能の反応性の相違からそれぞれ異なるシグナル伝達経路の存在することが示唆された.

J. Ras ドミナントネガティブ発現アデノウィルスによる子宮内膜癌細胞の増殖抑制効果 (栗秋ユミ子, 加藤聖子, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫)

【目的】

子宮内膜癌の発癌機構に ras 遺伝子及び Ras 蛋白を介する経路の関与が示唆されている. 我々は, Ras を標的とした治療法を開発するためにまず Ras 機能を抑制することによる子宮内膜癌細胞の増殖能への影響を検討した.

【方法】

- a. H-Ras 機能を不活化する変異 (ras DN) を用いた. 同遺伝子を発現するアデノウィルスを野生型 Ras 及び変異型 K-Ras を発現している子宮内膜癌細胞株に感染させ, 細胞増殖能を検討した.
- b. rasDN を発現するアデノウィルスを子宮内膜癌細胞株に感染させ 48 時間後, 10% 胎仔血清で刺激し, Ras 蛋白下流で情報伝達に関与する MAPK 活性の変化をウエスタンブロット法で解析した.

【成績】

- a. 子宮内膜癌細胞株 4 株全てにおいて rasDN 発現により細胞増殖能は抑制された.
- b. 4 株全てにおいて rasDN の発現により MAPK は抑制された. 10% fetal calf serum 刺激による MAPK 活性化も抑制された.

【結論】

- a. 子宮内膜癌細胞における増殖能の獲得には Ras を介し MAPK を経て核内へと伝えられる細胞内情報伝達系の経路の関与が示唆された。
- b. rasDN を発現するアデノウイルス感染は、野生型及び変異型 K-Ras を発現している子宮内膜癌細胞の増殖能を共に抑制し、将来の遺伝子治療への応用が考えられた。

K. 子宮体癌における DPC4遺伝子の変異（周勇，加藤秀則，松田貴雄，和氣徳夫）

【目的】

子宮体癌では18番染色体長腕21領域（18q21）のヘテロ接合性の消失（LOH）が高頻度に観察される。18q21には癌抑制遺伝子 DCC と DPC4 とが存在する。DCC は多くの体癌で発現が低下ないし消失している。今回我々は子宮体癌発生過程での DPC4 遺伝子変異の関与について検討を行った。

【方法】

- a. 子宮体癌63例について、18q21内の DPC4 の上流と下流に存在する 2 つの STS マーカー（D18S46, D18S535）を用いて LOH の検索を行った。
- b. 2 つのマーカーの何れかに LOH が観察された症例について、ゲノム DNA を用いた SSCP を行い、各エクソン内の変異をスクリーニングした。
- c. RNA の抽出が可能であった 6 例について、RT-PCR を行い発現の変化を検討した。
- d. DPC4 をプローブとしてサザンブロッティングを行い、欠失・組み換えなどの検討を行った。
- e. DPC プロモーター領域の変異について、発現消失例の解析を行った。

【成績】

- a. D18S46 領域での LOH は 32 例の分析可能例のうち 8 例（21.4%）、D18S535 領域での LOH は 43 例中 11 例（23.9%）に観察された。
- b. LOH 症例のゲノム SSCP 解析ではバンドシフトは見られなかった。
- c. RT-PCR では 6 例のうち 4 例で発現の消失が、1 例で異常スプライスが見られた。
- d. 同 6 症例のサザンブロッティングでは組み換え、欠失などの異常は見られなかった。
- e. 発現の消失していた 4 例の、DPC4 プロモーター領域（-230nt まで）をシークエンスしたところ、2 例で体細胞変異が見つかった。
- f. この 2 例のプロモーターを CAT ベクターに挿入し、CAT アッセイを行ったところ正常に比してそれぞれ 7.3% と 3.6% の活性しか有しなかった。

【結論】

- a. 有意に高い LOH の出現より、18q21 には子宮内膜癌化に関与する抑制遺伝子が存在することが示唆された。

- b. DPC4のプロモーター変異による発現消失や異常スプライスの出現から、DPC4の不活化が子宮内膜癌化へ関与している可能性が示唆された。

原著論文

1. Arima, T., Matsuda, T, Takagi, N. and Wake, N. 1997.
Association of IGF2 and H19 imprinting with choriocarcinoma development.
Cancer Genet Cytogenet. 93, 39-47.
2. Kanuma, T., Nishida, J., Gima, T. J. C., Barrett. and Wake, N. 1997.
Alterations of the p16^{INK4A} gene in human ovarian cancers.
Molecular Carcinogenesis. 18, 134-141.
3. Kato, K., Kato, K. and Wake, N. 1997.
Analysis of danazol action: Endometriosis today.
Parthenon Publishing. 381-385.
4. Aoyama, H., Kato, H. and Dixon, D. 1997.
Specificity of antibodies against rodent transforming growth factor α protein.
J. Histochem. cytochem. 45, 695-701.
5. 加藤聖子, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫. 1997.
ras 遺伝子をターゲットとする子宮内膜癌治療の試み.
Oncology & Chemotherapy. 13, 2, 79-82.
6. Mastuda, T., Sasaki, M., Kato, H., Yamada, H., Cohen, M., Barrett, JC., Oshimura, M. and Wake, N. 1997.
Human chromosome 7 carries a putative tumor suppressor gene(s) involved in choriocarcinoma.
Oncogene. 15, 2773-2781.
7. Kato, K., Ueoka, Y., Kato, K., Hachiya, T., Nishida, J. and Wake, N. 1997.
Contribution of enhanced transcriptional activation by ER to [ϕ 12 val] K-Ras mediated NIH3T3 cell transformation.
Oncogene. 15, 3037-3046.
8. Shimizu, A., Nishida, J., Ueoka, Y., Kato, K., Hachiya, T., Kuriaki, Y. and Wake, N. 1998.
CyclinG Contributes to G2/M arrest of cells in response to DNA Damage.
Biochemical and Biophysical Research Communications. 242, 529-533.
9. Kato, K., Ueoka, Y., Kato, K., Tamura, T., Nishida, J. and Wake, N.
Oncogenic Ras modulates epidermal growth factor responsiveness in endometrial carci

nomas.

European J. Cancer, in press.

10. Wake, N., Matsuda, T., Arima, T., Zhou, Y, Ando, F., Kato, H., Bratakoesoema, DS. and Martaadisoebrata, D.
Genetics of gestational trophoblastic diseases.
CME Journal of Gynecologic Oncology, in press.
11. Wake, N., Arima, T. and Matsuda, T.
Involvement of IGF2 and H19 imprinting in choriocarcinoma development.
FIGO, Journal in press.
12. Wake, N., Matsuda, T., Arima, T. and Kato, H.
Genetics of gynecological cancer—molecular events implicated in trophoblastic neoplasia development.
The proceeding of X V FIGO, inpress.

総 説

1. 加藤秀則, 有馬隆博, 松田貴雄, 和氣徳夫. 1997.
特集・発癌機構と癌関連遺伝子 絨毛癌.
Oncology & Chemotherapy Vol.12 No.3.
2. 松田貴雄, 加藤秀則, 有馬隆博, 和氣徳夫. 1997.
婦人科癌の分子生物学 9. 絨毛性疾患.
産科と婦人科 64, 1, 77-82.
3. 加藤聖子, 和氣徳夫. 1997.
Ras 蛋白によるエストロゲン・レセプターの誘導.
産科と婦人科 64, 10, 1412-1416.
4. 和氣徳夫, 有馬隆博. 1997.
絨毛性疾患.
日医雑誌 女性の医学 7 : 第118巻, 第1号, 19-21.
5. 加藤秀則, 有馬隆博, 和氣徳夫. 1997.
発癌機序について.
癌の臨床 : 第43巻, 第11号, 1139-1148.
6. 西田純一, 和氣徳夫. 1997.
腫瘍 1) 癌(抑制)遺伝子とその産物.
産科と婦人科 : 第64巻, 12号, 1654-1659.
7. 有馬隆博, 和氣徳夫. 1997.

絨毛生疾患におけるゲノムインプリンティング.

図説産婦人科 VIEW：第27巻，166-173.

8. 上岡陽亮，西田純一，和氣徳夫. 1997.

腫瘍マーカーとしての癌抑制遺伝子.

臨床婦人科産科：第52巻，第2号（印刷中）.

9. 加藤秀則，和氣徳夫. 1997.

癌遺伝子に対するアンチセンスを用いた遺伝子治療.

Oncology & Chemotherapy（印刷中）.

学会発表

1. 松田貴雄，加藤秀則，和氣徳夫（1997，2/6-7）.

絨毛癌におけるヒト7番染色体の共通ホモ欠失領域の解析.

第1回日本婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会，東京.

2. 上岡陽亮，加藤聖子，和氣徳夫（1997，2/6-7）.

卵巣癌細胞に対するHGFの効果.

第1回日本婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会，東京.

3. 加藤秀則，松田貴雄，西田純一，和氣徳夫（1997，2/6-7）.

染色体断片移入を用いたヒト1番染色体上の子宮内膜癌増殖抑制遺伝子座領域の検索.

第1回日本婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会，東京.

4. 松田貴雄（1997，2/9）.

絨毛癌における共通ホモ欠失領域の解析－ヒト7番染色体との関連－.

第2回生殖医学フォーラム，静岡.

5. 加藤秀則，松田貴雄，儀間朝直，西田純一，和氣徳夫（1997，4/5-8）.

染色体断片を用いたヒト1番染色体上の子宮内膜癌増殖抑制遺伝子領域の検索.

第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会，東京.

6. 西田純一，清水 篤，儀間朝直，加藤秀則，和氣徳夫（1997，4/5-8）.

HPV16型 E7による bcl-2の誘導.

第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会，東京.

7. 加藤聖子，加藤主次，上岡陽亮，八谷俊朗，和氣徳夫（1997，4/5-8）.

Rasを介する腫瘍能とステロイドホルモンレセプター発現との関連.

第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会，東京.

8. 有馬隆博，松田貴雄，清水 篤，和氣徳夫（1997，4/5-8）.

絨毛癌化におけるIGF2・H19遺伝子発現調節機構について.

第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会，東京.

9. 松田貴雄, 加藤秀則, 有馬隆博, 儀間朝直, 和氣徳夫 (1997, 4/5-8).
絨毛癌におけるヒト7番染色体の共通ホモ欠失領域の解析.
第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 東京.
10. 儀間朝直, 加藤秀則, 西田純一, 和氣徳夫 (1997, 4/5-8).
子宮内膜, 筋層における Gn-RH receptor の発現.
第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 東京.
11. 上岡陽亮, 加藤聖子, 八谷俊朗, 和氣徳夫 (1997, 4/5-8).
卵巣癌細胞に対する HGF の効果.
第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 東京.
12. 清水 篤, 西田純一, 和氣徳夫 (1997, 4/5-8).
サイクリン G の発現が細胞周期におよぼす影響.
第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 東京.
13. 八谷俊朗, 加藤聖子, 上岡陽亮, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1997, 4/5-8).
ER 及び Ras シグナル伝達系の乳癌発生への関与.
第49回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 東京.
14. 儀間朝直, 加藤秀則, 西田純一, 和氣徳夫 (1997, 4/19).
子宮内膜, 筋層における Gn-RH receptor の発現.
第4回 九州 Gn-RH 研究会, 福岡.
15. 加藤秀則, 周 勇, 栗秋ユミ子, 安藤文隆, 上岡陽亮, 松田貴雄, 八谷俊朗, 西田純一,
有馬隆博, 加藤聖子, 和氣徳夫 (1997, 7/11).
シンポジウム: がん診療と遺伝子異常 (子宮内膜癌化に関わる遺伝子群).
第7回 サイトメトリー学会, 東京.
16. Norio Wake, Takao Matsuda, Takahiro Arima and Hidenori Kato (1997, 8/5).
Genetics of gynecological cancer—molecular events implicated in trophoblastic neoplasia development.
1997 FIGO world Congress. Copenhagen.
17. 上岡陽亮, 加藤聖子, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫 (1997, 9/27).
卵巣癌細胞における HGF シグナル伝達経路の検討.
第56回 日本癌学会, 京都.
18. 加藤聖子, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫 (1997, 9/27).
Ras を介する造腫瘍能とステロイドホルモンレセプターとの関連.
第56回 日本癌学会, 京都.
19. Kato, H., Barrett, JC. and Wake, N. (1997, 10/20-24).
Assignment of the senescing gene locus of human endometrial cancer on chromosome 1.

Sixth Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Fukuoka.

20. 松田貴雄, 有馬隆博, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1997, 11/19).
絨毛癌におけるヒト7番染色体の共通ホモ欠失領域の解析.
第15回 絨毛性疾患研究会, 熊本.
21. Matsuda, T., Kato, H. and Wake, N. (1997, 12/8).
A new strategy of positional cloning; Assignment of endometrial cancer suppressor gene locus on chromosome 1.
Indonesian Molecular Biology Meeting in Bandung.
22. 安藤文隆, 加藤秀則, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫 (1998, 2/6-7).
正常細胞の増殖に対する GnRH 及び GnRH agonist の直接作用の検討.
第2回 日本婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会, 東京.
23. 西田純一, 栗秋ユミ子, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 加藤聖子, 和氣徳夫 (1998, 2/6-7).
HPV16型 E7による SM α アクチンの発現制御.
第2回 日本婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会, 東京.