

臨床腫瘍学部門

Department of Surgical Oncology

当部門では、消化器癌や乳癌などの悪性腫瘍を対象として、その診断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重ねてきた。最近では、遺伝子診断、遺伝子治療へ向けての取り組みを強力にすすめている。

人事異動は以下の通りである。1997年1月馬場欽也助手が地元の別府市で開業のため退局、2月楠本宏記助手が福岡歯科大学一般消化器外科の助教授として栄転した。3月には医局の呉啓貴がつしま採光園に園長として就任、三森功士が大分県立病院外科へ転出した。また九州大学医学部第二外科より研修医として赴任していた長谷川博文と松山歩が第二外科に帰学した。4月には多くの新人を迎え入れた。まず、藤也寸志が九州大学医学部第二外科助手より助手として、勝田猛が大分医大第一外科から助手として、また山懸基維が福岡の亀山栄光病院より助手として入局した。また田原光一郎が大分医科大学大学院生として、山下継史が本学大学院生として研究に加わった。5月には中国からの国費留学生であった李健、楊翠の夫妻がアメリカのフィラデルフィアへ留学した。9月、藤也寸志助手が九州がんセンター臨床研究部室長として転任し、10月、洪田健二がマサチューセッツ大学での留学を終え、助手として着任した。1998年2月、定永倫明がハーバード大学での留学を終え、医員として着任した。

A. 腫瘍拒絶抗原を用いた癌特異的免疫療法

a. 各種腫瘍組織における腫瘍拒絶抗原 (MAGE) 遺伝子の発現 (田原 光一郎, 田中文明, 藤江達郎, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅)

細胞障害性T細胞 (CTL) に認識される腫瘍抗原が遺伝子レベルで同定されてきており、メラノーマで見いだされた MAGE 遺伝子は、メラノーマ以外の腫瘍での発現も報告されている。我々の検討では、MAGE-1, 2, 3では、胃癌で約40%, 食道癌で約60%, 大腸癌で約20%, 乳癌で約20%に発現を認めた。また他の12の MAGE 遺伝子ファミリーについて、その発現を検討したところ、胃癌で9-46%, 食道癌で6-62%で認められ、さらに肝癌においても4-68%でその発現が認められ、少なくともこの内の一つの遺伝子を発現している症例は胃癌で82%, 食道癌で93%, 肝癌で86%に認められることが明らかになり、癌特異的免疫療法を大部分の症例で施行しうる可能性が示された。

b. 腫瘍拒絶抗原ペプチドを用いた特異的細胞障害性T細胞 (CTL) の誘導 (藤江達郎, 田中文明, 田原 光一郎, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅)

MAGE ペプチドを用いた特異的免疫療法の基礎的検討として、末梢血単核球 (PBMC) から

の特異的 CTL の誘導について検討した。まず健常人 PBMC からの CTL の誘導を MAGE-3, HLA-A2ペプチドを用いて行ったところ、ペプチドをパルスした標的細胞のみならず、HLA-A2陽性 MAGE-3を発現した癌細胞株も傷害する HLA 拘束性の MAGE-3特異的 CTL が誘導された。また同様に原発巣の腫瘍に MAGE-3を発現している HLA-A2陽性の癌患者 4 症例の PBMC から同様の方法にて CTL の誘導を試みたところ、4 症例全てでペプチドをパルスした標的細胞を傷害する CTL が誘導され、2 例では MAGE-3を発現した癌細胞株も傷害する CTL の誘導が認められた。抗原ペプチドを用いた癌特異的 CTL の誘導が示され、癌特異的免疫療法への応用への可能性が示された。

c. 新しい腫瘍拒絶抗原ペプチドの同定（田中文明，藤江達郎，田原 光一郎，原口 勝，森 正樹，秋吉 毅）

抗原ペプチドを用いた癌特異的免疫療法において、腫瘍に発現される抗原と患者の HLA によってその適応が制限される。そこで日本人に多い HLA-A24 (61%) 拘束性の MAGE ペプチドの同定を試みた。MAGE-3について、HLA-A24分子との結合能を検討し候補ペプチドを選び、それらから特異的 CTL の誘導を行い、免疫原性の最も高い HLA-A24拘束性の MAGE-3ペプチド (IMPKAGLLI) を同定した。MAGE-1についても同様に、免疫原性の高い HLA-A24拘束性の MAGE-1ペプチド (NYKHCFPEI) を同定した。

d. MAGE ペプチドを用いた癌特異的免疫療法（秋吉 毅，森 正樹，原口 勝，定永倫明，藤江達郎，田原 光一郎）

欧米において、メラノーマ患者に対し、MAGE ペプチドを用いた癌ワクチン療法の臨床試験が行われ、その治療効果が報告されてきている。我々は MAGE の発現が高頻度に認められる消化器癌に対し、MAGE ペプチドを用いたワクチン療法を当研究所の倫理委員会の承認のもと行っている。患者から採取した PBMC より、樹状細胞 (Dendritic cell ; DC) を分離培養し、それに MAGE ペプチドをパルスして、ワクチンとして患者に投与している (DC ワクチン療法)。MAGE-3, A2ペプチドまたは MAGE-3, A24ペプチドを用いて進行再発消化器癌症例に対し DC ワクチン療法を開始したところ、DC ワクチン療法の副作用は現在のところ全く認めず、治療効果についての今後の検討がまたれる。

e. 遺伝子導入細胞を用いた癌特異的免疫療法（定永倫明，田中真二，田原 光一郎，原口 勝，森 正樹，秋吉 毅）

抗原提示細胞である樹状細胞に腫瘍拒絶抗原遺伝子、特に消化器癌に高頻度に発現する MAGE 遺伝子を導入し、これによる特異的 CTL の誘導を試み、これらを用いた癌特異的免疫療法の可能性を検討する。

B. 適正な化学療法の開発

a. 免疫化学療法（原口 勝，森 正樹，秋吉 毅）

癌化学療法剤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があることが認められ，癌患者の末梢血単核球のキラー活性の増強も認められた．各種臓器の癌の特性に応じた免疫化学療法を施行している．

b. 細胞内 pH 調節阻害剤による腫瘍選択的抗腫瘍療法（山懸基維，定永倫明，田中真二，森 正樹，秋吉 毅）

一般に固形腫瘍はその増殖に血管新生が間に合わず，低酸素状態にある．それに伴い腫瘍の細胞外 pH は 6.9 と酸性条件下にあるが，細胞内 pH の調節機構が存在し，細胞内 pH は正常の 7.4 に保たれている．しかし，正常組織では細胞内・外での pH の差はみられない．この腫瘍と正常組織との pH の差を利用して，pH 調節を阻害する薬剤による抗腫瘍療法の臨床応用に向けて，研究を進めている．

C. 癌の遺伝子治療に関する基礎的検討

a. 癌遺伝子に対するアンチセンス分子を用いた癌細胞の増殖抑制（渋谷健二，田中真二，森 正樹，秋吉 毅）

c-myc の発現を選択的に抑制する事を期待したアンチセンス分子 (AS/c-myc) を合成し，ヒト培養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事が示された．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 によって阻害される事が示された．

b. 癌化シグナル伝達の機能抑制分子による癌細胞の増殖抑制（田中真二，森 正樹，秋吉 毅）

われわれは，癌細胞特異的に発現しているシグナル伝達分子の同定とその機能解析から，dominant negative mutant の開発を試みている．最近，上皮性増殖因子 (EGF) レセプターと結合する新規分子 Grb7 と，Wnt リガンドの新規レセプター FzE3 をヒト食道癌よりクローニングした．EGF レセプターと Grb7 の結合アンタゴニストの細胞内導入により癌細胞浸潤能が低下することが示された．また，Wnt と FzE3 の結合アンタゴニスト（分泌型）の細胞内導入により癌抑制遺伝子 APC の機能が亢進することを証明した．

D. 腫瘍組織における各種遺伝子の解析（大分県立病院との共同研究）

a. 消化器癌・乳癌における microsatellite instability の解析（白石 猛，渋谷健二，

勝田 猛, 田中真二, 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・乳癌における proteinase 発現と癌の浸潤能 (山下継史, 白石 猛, 森正樹, 本田雅之, 田中真二, 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. また MMP の family の中で最も重要と考えられている MMP2 とその活性化を促進する因子として見出された MT-MMP についても多くの癌の浸潤に関与する事を見出した. 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. また MMP family の中でどの subtype の関与が癌浸潤に最も重要であるかについても研究を開始した.

c. Pyrimidine nucleoside phosphorylase (PyNPase) の発現とその意義 (山懸基維, 田中真二, 森 正樹, 秋吉 毅)

PyNPase は核酸合成の salvage pathway で働く酵素として知られ, 5'-DFUR を 5-FU に活性化する. また, その遺伝子が Platelet-derived endothelial cell growth factor と同一である事が明らかとなり, 発癌時における血管新生との関与が示唆されている. また, 多くの消化器癌・乳癌組織での PyNPase 活性は, 正常組織に比べ明らかに高く, 腫瘍の悪性度と密接に関連があることを我々は報告してきた. 現在は, PyNPase 産生細胞の局在や, 悪性度に影響を及ぼす機構の解明などを in-situ RT-PCR などの分子生物学的手法を用いて研究している.

他方, Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) は PyNPase により活性化された 5-FU を不活化する酵素であり, PyNPase と DPD との相互関連がこの化学療法薬の効果に大きな影響を及ぼす事が知られている. 我々は DPD の活性が PyNPase との関連のもと, 腫瘍の悪性度に及ぼす影響についても研究している.

d. Virusと癌（原口 勝，森 正樹，田中真二，白石 猛，秋吉 毅）

消化器癌・乳癌の中である種の癌はEB virus, human papilloma virus (HPV) との関与が報告されている。われわれは従来報告のなかった大腸癌と HPV との関連を初めて明らかにした。現在、EBV, HPV のこれらの癌における発癌機構について特に receptor の面から解析中である。

F. 癌の遺伝子診断法の確立（大分県立病院との共同研究）

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、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，白石 猛，柴田浩平，田中文明，田中真二，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。また術後の no 症例からの再発予測にも有用であるという preliminary results を得ている。

b. 血中の微量癌細胞の検出（森 正樹，柴田浩平，白石 猛，勝田 猛，渋谷健二，原口 勝，秋吉 毅）

1) リンパ節と同様に末梢血 2 ml 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。

2) 血中に本当に癌細胞が流出しているかを調べるために RT-PCR 法に加え K-ras mutation の多い膵癌については磁気細胞分離システムと MASA 変法による方法を用いて血中の DNA の K-ras mutation のチェックを行っている。

c. 腹膜播種の早期診断（原口 勝，森 正樹，秋吉 毅）

開腹症例において、開腹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 (柴田浩平, 白石 猛, 森 正樹, 渋谷健二, 山懸基維, 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 (勝田 猛, 白石 猛, 森 正樹, 渋谷健二, 田中真二, 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. 癌の遺伝子多型性の解析 (渋谷健二, 白石 猛, 勝田 猛, 森 正樹, 田中真二, 原口 勝, 秋吉 毅)

我々は消化器癌を対象にして, 様々な遺伝子の多型性が臨床的に癌の発生や進展のパラメーターになりえるかどうかを検討してきた. なかでも, 癌遺伝子である L-myc について, 我々はこれまで食道癌・胃癌発症に対する個人の疾患感受性に重要な役割を果たしており, S-allele が遺伝的危険因子であることを明らかにしている. この研究により, 癌へのかかり易さを遺伝子多型の観点から予測できるようになれば, 将来発癌に対する予防策を講じる一助となることが期待され, 今後, 他の様々な遺伝子について多型解析を進めることで, 発癌のハイリスク群をさらに絞り込み, より客観的に評価することが可能となることが期待される.

F. 転移関連遺伝子のクローニング (森 正樹, 白石 猛, 柴田浩平, 田中真二, 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, 癌組織と非癌組織より抽出した 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. また既知の遺伝子にホモロジーを有するものの1つとして食道組織より cystatin B を同定した. 本遺伝子は cathepsin L の inhibitor であり食道癌の浸潤・転移に抑制的に作用している可能性を明らかにした. さらに膵組織よりヒト三量体 G 蛋白質 γ 7 を新たに同定した. 本遺伝子の導入によりサイクリン依存性キナーゼ阻害分子 p27 が誘導され癌細胞の増殖が抑制されることを明らかにした.

G. 癌化シグナル伝達系の解明 (田中真二, 森 正樹, 秋吉 毅)

癌遺伝子としてクローニングされた分子の多くは, 増殖因子, マトリックスなどの細胞外シグナルを細胞内に伝達する経路を構成する分子である. われわれは癌細胞で異常発現しているシグナル分子群を同定し, その機能を解析している. 最近, ヒト食道癌の高発現遺伝子として

上皮性増殖因子 (EGF) レセプターと結合する新規分子 Grb7 と, Wnt リガンドの新規レセプター FzE3 をクローニングした. Grb7 と EGF レセプターが高発現している食道癌は, 臨床病理学的に有意に浸潤度が高いという結果を得ており, Grb7 シグナル伝達系の解析は新しい癌転移・浸潤シグナルの解明に役立つと考えられる. また, FzE3 はヒト食道癌細胞における癌抑制遺伝子 APC の阻害シグナルを誘導していることを明らかにし, さらに細胞接着などへの関連が示唆されている.

H. 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)

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. 本法でチェックできなかった症例は, 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.

I. 手術侵襲時の生体防御反応の解析 (谷口省吾, 白石 猛, 森 正樹, 足立昌士, 秋吉 毅)

手術侵襲時には炎症性サイトカイン (IL-1a, IL-1b, TNF- α) の産生が増強して一連の生体反応の mediator として働いている. しかし, これらサイトカインの血中半減期が短いため, その動態を解析する事は容易ではない. そこで, 手術侵襲時の末梢血単核球のサイトカイン mRNA の発現を定量的に測定し, それにより侵襲反応のメカニズムの解析を行っている.

業 績 目 録

原著論文

1. Fujie, T., Mori, M., Ueo, H., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1997.
Expression of MAGE and BAGE genes in Japanese breast cancers.
Ann. Oncol. 8, 369-372.
2. Li, J., Yang, Y., Fujie, T., Tanaka, F., Mimori, K., Haraguchi, M., Ueo, H., Mori, M. and Akiyoshi, T. 1997.
Expression of MAGE gene family in human gastric carcinoma.
Anticancer Res. 17, 3559-3564.
3. Mimori, K., Mori, M., Shiraishi, T., Baba, K., Haraguchi, M., Abe, R., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1997.
Clinical significance of tissue inhibitor of metalloproteinase expression in gastric

- carcinoma.
Br. J. Cancer. 76, 531-536.
4. Tanaka, F., Fujie, T., Go, H., Baba, K., Mori, M., Takesako, K. and Akiyoshi, T. 1997.
Efficient induction of antitumor cytotoxic T lymphocytes from a healthy donor using HLA-A2-restricted MAGE-3 peptide in vitro.
Cancer Immunol. Immunother. 44, 21-26.
5. Adachi, M., Inoue, H., Arinaga, S., Li, J., Ueo, H., Mori, M. and Akiyoshi, T. 1997.
Quantitative analysis of cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells following treatment with interleukin 2.
Cancer Immunol. Immunother. 44, 329-334.
6. Tanaka, F., Abe, M., Akiyoshi, T., Nomura, T., Sugimachi, K., Kishimoto, T., Suzuki, T. and Okada, M. 1997.
The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector.
Cancer Res. 57, 1335-1343.
7. Tanaka, S., Mori, M., Akiyoshi, T., Tanaka, Y., Mafune, K., Wands, JR. and Sugimachi, K. 1997.
Coexpression of Grb 7 with epidermal growth factor receptor or Her2/erbB2 in human advanced esophageal carcinoma.
Cancer Res. 57, 28-31.
8. Tanaka, F., Fujie, T., Tahara, K., Mori, M., Takesako, K., Sette, A., Celis, E. and Akiyoshi, T. 1997.
Induction of antitumor cytotoxic T lymphocytes with a MAGE-3-encoded synthetic peptide presented by human leukocytes antigen-A24.
Cancer Res. 57, 4465-4468.
9. Fujie, T., Tanaka, F., Mori, M., Takesako, K., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1997.
Induction of antitumor cytotoxic T lymphocytes from the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients using HLA-A2-restricted MAGE-3 peptide in vitro.
Clin. Cancer Res. 3, 2425-2430.
10. Mimori, K., Mori, M., Shiraishi, T., Fujie, T., Baba, K., Kusumoto, H., Haraguchi, M., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1997.

- Analysis of ornithine decarboxylase mRNA expression in colorectal carcinoma.
Dis. Colon Rectum. 40, 1095-1100.
11. Nakashima, H., Ueo, H., Karimine, N., Asoh, T., Mori, M., Akiyoshi, T. and Sugimachi, K. 1997.
The feasibility of epidural anesthesia without endotracheal intubation for abdominal surgery in patients with collagen diseases.
Hepato-Gastroenterol. 44, 121-126.
 12. Shibuta, K., Begum, NA., Mori, M., Shimoda, K., Akiyoshi, T. and Barnard, GF. 1997.
Reduced expression of the CXC chemokine hIRH/SDF-1 α mRNA in hepatoma and digestive tract cancer.
Int. J. Cancer. 73, 656-662.
 13. Mori, M., Mimori, K., Shiraishi, T., Fujie, T., Baba, K., Kusumoto, H., Haraguchi, M., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1997.
Analysis of MT1-MMP and MMP2 expression in human gastric cancers.
Int. J. Cancer. 74, 316-321.
 14. Mimori, M., Mori, M., Ueo, H., Koba, F., Nakashima, H., Baba, K., Haraguchi, M. and Akiyoshi, T. 1997.
Clinical significance of pyrimidine nucleotide phosphorylase in colorectal carcinoma.
Int. J. Oncol. 10, 493-496.
 15. Tanaka, F., Mori, M., Li, J., Fujie, T., Mimori, K., Baba, K., Haraguchi, M., Tanaka, Y., Mafune, K. and Akiyoshi, T. 1997.
Higher frequency of the expression of the MAGE gene family in human esophageal carcinoma.
Int. J. Oncol. 10, 1113-1117.
 16. Mimori, K. Mori, M., Begum, NA., Tanaka, S., Haraguchi, M., Ueo, H., Karimine, N., Akiyoshi, T. and Barnard, GF. 1997.
Clinical significance of integrin alpha 6 mRNA expression in gastric carcinoma.
Int. J. Oncol. 11, 959-964.
 17. Mori, M., Mimori, M., Tanaka, F., Ueo, H., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1997.
MAGE genes and molecular diagnosis of circulating cancer cells.
JAMA. 278, 476-477.
 18. Mori, M., Mimori, K., Shiraishi, T., Tanaka, S., Ueo, H., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1997.

- p27 expression and gastric carcinoma.
Nature Med. 3, 593.
19. Haraguchi, M., Arinaga, S., Sakata, T., Ueo, H., Nakashima, H., Shibuta, K., Mori, M. and Akiyoshi, T. 1997.
A bag carrier for continuous intravenous hyperalimentation.
Nutrition. 13, 554-556.
 20. Nakashima, H., Mori, M., Mimori, K., Inoue, H., Baba, K., Shibuta, K., Kusumoto, H., Haraguchi, M., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1997.
Microsatellite instability in Japanese colorectal carcinoma.
Oncology Reports. 4, 387-389.
 21. Adachi, Y., Oshiro, T., Mori, M., Maehara, Y. and Sugimachi, K. 1997.
Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma.
Ann. Surg. Oncol. 4, 137-140.
 22. Adachi, Y., Mimori, K., Mori, M., Maehara, Y. and Sugimachi, K. 1997.
Morbidity after D2 and D3 gastrectomy for node-positive gastric carcinoma.
J. Am. Coll. Surg. 184, 240-244.
 23. Adachi, Y., Mori, M., Maehara, Y., Kitano, S. and Sugimachi, K. 1997.
Prognostic factors of node-negative gastric carcinoma : Univariate and multivariate analyses.
J. Am. Coll. Surg. 184, 373-377.
 24. Adachi, Y., Mori, M., Maehara, Y., Matsumata, T., Okudaira, Y. and Sugimachi, K. 1997.
Surgical results of perforated gastric carcinoma : An analysis of 155 Japanese patients.
Am. J. Gastroenterol. 92, 516-518.
 25. Tanaka, S., Smidt, EV., Mohr, L., Sugimachi, K. and Wands, JR. 1997.
In vivo mitogenic effects of human insulin receptor substrate-1 (hIRS-1) overexpression in hepatocytes.
Hepatology. 26, 598-604.
 26. Wands, JR., Lavaissiere, L., Moradpour, D., de la Monte, S., Mohr, L., Nicolau, C. and Tanaka S. 1997.
Immunological approach to hepatocellular carcinoma.
J. Viral Hepatitis. 4, 60-74.
 27. Yonemitsu, Y., Kaneda, Y., Tanaka, S., Nakashima, Y., Komori, K., Sugimachi, K.

- and Sueishi, K. 1998.
Transfer of wild-type p53 gene effectively inhibits vascular smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo.
Circ. Res. 82, 147-156.
28. Matsushima, T., Mori, M., Kido, A., Adachi, Y. and Sugimachi, K. 1998.
Preoperative estimation of neural invasion in rectal carcinoma.
Oncology Reports. 5, 73-76.
29. Mori, M., Mimori, K., Ueo, H., Tsuji, K., Shiraishi, T., Barnard, GF., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1998.
Clinical significance of molecular detection of carcinoma cells in lymph nodes and peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinoma.
J. Clin. Oncol. 16, 128-132.
30. Hasegawa, H., Mori, M., Haraguchi, M., Ueo, H., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1998.
Expression spectrum of MAGE gene family members in colorectal carcinoma.
Arch. Pathol. Lab. Med. 122, 551-554.
31. Shibuta, K., Mori, M., Haraguchi, M., Yoshikawa, K., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1998.
An association between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and susceptibility to gastric cancer.
Br. J. Surg. 85, 681-684.
32. Shiraishi, T., Mori, M., Tanaka, S., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1998.
Identification of cystatin B in human esophageal carcinoma using differential display in which the gene expression is related to lymph node metastasis.
Int. J. Cancer. 79, 175-178.
33. Yamagata, M., Mori, M., Begum, NA., Shibuta, K., Shimoda, K. and Barnard, GF. 1998.
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA expression in hepatocellular carcinoma.
Int. J. Oncol. 12, 677-683.
34. Mimori, K., Mori, M., Shiraishi, T., Tanaka, S., Haraguchi, M., Ueo, H., Shirasaka, C. and Akiyoshi, T. 1998.
Expression of ornithine decarboxylase mRNA and c-myc mRNA in breast tumours.
Int. J. Oncol. 12, 597-601.

35. 足立昌士, 谷口省吾, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997).
周術期における末梢血単核球サイトカイン mRNA 発現の定量的解析.
Biotherapy. 11.
36. 田中文明, 藤江達郎, 李 健, 呉 啓貴, 馬場欽也, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997).
癌拒絶抗原 MAGE-3ペプチドを用いた, HLA-A2健常人末梢血リンパ球からの MAGE-3
特異的キラー T細胞の誘導.
Biotherapy. 11, 335.
37. 藤江達郎, 李 健, 馬場欽也, 白石 猛, 渋谷健二, 三森功士, 中島秀彰, 楠本宏記,
原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997).
消化器癌細胞における接着分子 CD80, CD86の発現とサイトカインによる修飾.
Biotherapy. 11, 620.
38. 馬場欽也, 李 健, 藤江達郎, 渋谷健二, 中島秀彰, 楠本宏記, 原口 勝, 森 正樹,
秋吉 毅 (1997).
ヒト胃癌における腫瘍拒絶抗原 BAGE, GAGE, MAGE の発現.
Biotherapy. 11, 675.

総 説

1. 秋吉 毅 (1997).
腫瘍拒絶抗原.
Biotherapy. 11, 132-139.
2. 藤江達郎, 田中文明, 田原光一郎, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997).
MAGE ペプチドを用いた特異的キラー T細胞誘導法の開発.
Biotherapy Today. 4, 79-85.
3. 森 正樹, 上尾裕昭, 三森功士, 白石 猛, 柴田浩平, 田中真二, 原口 勝, 杉町圭蔵,
秋吉 毅 (1997).
癌の血行性転移の遺伝子診断.
外科 59, 899-904.
4. 秋吉 毅 (1997).
癌ワクチン療法研究の現況—腫瘍拒絶抗原ペプチドを用いた試み—.
癌と化学療法 24, 511-519.
5. Barnard, GF. and Mori, M. 1997.
Quantitation of liver RNA.
Hepatology. 26, 803.

6. 森 正樹 (1997).
微量癌細胞の分子生物学的検出法に関する研究の動向.
Progress Reports on Colorectal Cancer. 3-1, 8.
7. 森 正樹 (1997).
SSO (The Society of Surgical Oncology) に参加して.
Progress Reports on Colorectal Cancer. 3-2, 8.
8. 藤江達郎, 田中文明, 田原光一郎, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997).
MAGE ペプチドによる特異的キラー T 細胞誘導法の開発.
Biotherapy Today. 4, 79-85.
9. 森 正樹, 秋吉 毅 (1998).
消化器癌に対する腫瘍拒絶抗原 (MAGE) を用いた特異的免疫療法.
医学のあゆみ 184, 913-916.
10. 中島秀彰, 森 正樹 (1998).
消化器癌における genetic instability と多発・重複癌の予知.
医学のあゆみ 184, 903-906.
11. 上尾裕昭, 森 正樹, 秋吉 毅 (1998).
創傷部皮膚における炎症性サイトカインの産出と手術侵襲反応.
Biomedical Perspectives. 7, 11-17.
12. 田原光一郎, 森 正樹 (1998).
MAGE 遺伝子.
検査と技術 26, 487-489.
13. 山下継史, 中島秀彰, 田中真二, 森 正樹 (1998).
ミスマッチ修復遺伝子と遺伝子不安定性.
臨床消化器内科増刊号 13, 960-965.

学会発表

1. 中島秀彰, 森 正樹, 上尾裕昭, 真船健一, 田中洋一, 佐伯浩司, 川口英俊, 園田耕三,
大賀丈史, 北村 薫, 藤也寸志, 桑野博行, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 1).
消化器癌における genetic instability の臨床的意義.
第35回日本癌治療学会総会, 京都.
2. Mori, M., Mimori, K., Kusumoto, H., Haraguchi, M., Ueo, H. and Akiyoshi, T.
(1997, 3).
Molecular detection of micrometastatic cancer cells by means of RT-PCR.
50th Annual Cancer Symposium of Society of Surgical Oncology, Chicago.

3. 三森功士, 森 正樹, 白石 猛, 藤江達郎, 田中文明, 呉 啓貴, 李 健, 田中真二, 馬場欽也, 楠本宏記, 原口 勝, 狩峰信也, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 2).
胃癌における TIMP-1 mRNA 発現の臨床的意義について.
第49回消化器外科学会総会, 福岡.
4. 田中文明, 森 正樹, 藤江達郎, 三森功士, 馬場欽也, 原口 勝, 田中洋一, 真船健一, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 2).
腫瘍拒絶抗原遺伝子 MAGE Gene Family は食道癌において高頻度に発現する.
第49回消化器外科学会総会, 福岡.
5. 秋吉 毅 (1997, 2).
(特別講演) 癌免疫療法の新しい展開.
香川県医師会日医生涯教育講座, 高松.
6. 藤江達郎, 田中文明, 馬場欽也, 李 健, 呉 啓貴, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 2).
進行消化器癌に対する腫瘍拒絶抗原 (MAGE-3) peptide を用いた vaccine 療法の試み.
別府医師会学術講演会, 別府.
7. 柴田浩平, 森 正樹, 三森功士, 白石 猛, 田中文明, 呉 啓貴, 田中真二, 馬場欽也, 楠本宏記, 原口 勝, 上尾裕昭, 吉田隆典, 北野正剛, 秋吉 毅 (1997, 3).
末梢血液中癌細胞の存在診断の新たな試み.
第145回大分県外科医会, 別府.
8. 藤江達郎, 森 正樹, 田中文明, 呉 啓貴, 李 健, 白石 猛, 三森功士, 田中真二, 原口 勝, 白坂千秋, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 3).
MAGE-3 peptide を用いた HLA-A2乳癌患者末梢血からの CTL の誘導.
第12回大分乳癌のつどい, 大分.
9. 白石 猛, 森 正樹, 柴田浩平, 三森功士, 田中真二, 馬場欽也, 楠本宏記, 原口 勝, 秋吉 毅, 田中洋一, 真船健一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵 (1997, 4).
食道癌における特異的発現あるいは非発現遺伝子の同定 - Differential display 法を用いて -.
第97回日本外科学会総会, 京都.
10. 森 正樹, 上尾裕昭, 三森功士, 白石 猛, 柴田浩平, 田中文明, 藤江達郎, 田中真二, 馬場欽也, 原口 勝, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 4).
(シンポジウム) CEA および MAGE 遺伝子を用いた末梢血液・リンパ節中の微量癌細胞の検出と有用性について.
第97回日本外科学会総会, 京都.
11. 田中文明, 藤江達郎, 呉 啓貴, 馬場欽也, 楠本宏記, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅

(1997, 4).

腫瘍拒絶抗原ペプチドを用いた特異的キラーT細胞の誘導.

第97回日本外科学会総会, 京都.

12. 三森功士, 森 正樹, 白石 猛, 藤江達郎, 田中文明, 呉 啓貴, 李 健, 田中真二, 馬場欽也, 楠本宏記, 原口 勝, 木場文男, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 4).

大腸癌における ornithine decarboxylase 遺伝子の発現意義について.

第97回日本外科学会総会, 京都.

13. 田中真二, Wands J.R., 森 正樹, 秋吉 毅, 杉町圭蔵 (1997, 4).

癌化シグナル分子のクローニングと機能解析に基づいたシグナル抑制変異体の開発による治療への応用.

第97回日本外科学会総会, 京都.

14. 柴田浩平, 森 正樹, 三森功士, 白石 猛, 藤江達郎, 田中文明, 呉 啓貴, 田中真二, 馬場欽也, 楠本宏記, 原口 勝, 白坂千秋, 上尾裕昭, 吉田隆典, 北野正剛, 秋吉 毅 (1997, 4).

乳癌における ornithine decarboxylase 遺伝子の発現について.

第97回日本外科学会総会, 京都.

15. 藤江達郎, 田中文明, 李 健, 馬場欽也, 白石 猛, 三森功士, 田中真二, 楠本宏記, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 4).

MAGE peptideを用いた消化器癌患者末梢血リンパ球からの特異的CTLの誘導.

第97回日本外科学会総会, 京都.

16. 田中文明, 藤江達郎, 呉 啓貴, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 5).

腫瘍拒絶抗原ペプチドを用いた特異的キラーT細胞の誘導: 簡便法の開発.

第18回癌免疫外科研究会, 岐阜.

17. 藤江達郎, 田中文明, 李 健, 馬場欽也, 呉 啓貴, 白石 猛, 三森功士, 柴田浩平, 田中真二, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 5).

MAGE ペプチドを用いた担癌患者末梢血リンパ球からのCTLの誘導.

第18回癌免疫外科研究会, 岐阜.

18. 森 正樹 (1997, 5).

(特別講演) 微量癌細胞の分子生物学的診断.

癌治療セミナー, 福岡.

19. 森 正樹 (1997, 5).

消化器癌における Thymidine Phosphorylase の発現の意義.

第10回フルツロン研究会, 福岡.

20. 白石 猛, 森 正樹, 三森功士, 柴田浩平, 藤江達郎, 田中文明, 田中真二, 原口 勝,

- 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 5).
胃癌における insulin like growth factor II (IGF II) 遺伝子の発現と臨床的意義.
第34回九州外科学会, 鹿児島.
21. 三森功士, 上尾裕昭, 木場文男, 白坂千秋, 安部良二, 狩峰信也, 南原 繁, 平野誠太郎,
森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 6).
RT-PCR 法を用いた胃癌の微少リンパ節転移の検索とその臨床的意義.
第146回大分県外科医会, 大分.
22. 田中真二, 森 正樹, 原口 勝, 藤也寸志, 勝田 猛, 山懸基維, 本田雅之, 藤江達郎,
田中文明, 白石 猛, 柴田浩平, 田原光一郎, 山下継史, 秋吉 毅 (1997, 6).
癌化シグナル伝達と治療応用.
第146回大分県外科医会, 大分.
23. 森 正樹, 三森功士, 白石 猛, 田中真二, 原口 勝, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 6).
(シンポジウム) CEA および MAGE 遺伝子を用いたリンパ節中の微量癌細胞の検出と有用性について.
第21回日本リンパ学会総会, 松本.
24. 藤江達郎, 田中文明, 田原光一郎, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 6).
MAGE-3 peptide を用いた HLA-A2 乳癌患者末梢血からの CTL 誘導.
第 5 回日本乳癌学会, 東京.
25. 田中文明, 藤江達郎, 呉 啓貴, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 7).
腫瘍拒絶抗原ペプチドを用いた特異的キラー T 細胞の誘導.
第 1 回基盤的癌免疫研究会, 東京.
26. 藤江達郎, 田中文明, 李 健, 馬場欽也, 呉 啓貴, 白石 猛, 三森功士, 柴田浩平,
田中真二, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 7).
MAGE ペプチドを用いた癌患者末梢血リンパ球からの CTL の誘導.
第 1 回基盤的癌免疫研究会, 東京.
27. 中島秀彰, 森 正樹, 上尾裕昭, 真船健一, 田中洋一, 佐伯浩司, 川口英俊, 園田耕三,
大賀丈史, 北村 薫, 藤也寸志, 桑野博行, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 7).
消化器癌における genetic instability の臨床的意義.
第50回日本消化器外科外科学会総会, 横浜.
28. 森 正樹, 原口 勝, 田中真二, 三森功士, 白石 猛, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭,
杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 7).
消化器癌の浸潤・転移関連遺伝子の解析.
第50回日本消化器外科外科学会総会, 横浜.
29. 白石 猛, 森 正樹, 三森功士, 藤江達郎, 馬場欽也, 洪田健二, 中島秀彰, 楠本宏記,

- 原口 勝, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1997, 7).
胃癌における insulin like growth factor II (IGF II) 遺伝子の発現と臨床的意義.
第50回日本消化器外科学会総会, 横浜.
30. 秋吉 毅 (1997, 8).
(特別講演) 癌免疫療法の新しい展開.
別府市医師会学術講演会, 別府.
31. 森 正樹 (1997, 8).
(特別講演) 外科における遺伝子診断.
第2回癌と遺伝子・大分外科フォーラム, 大分.
32. 森 正樹 (1997, 9).
(特別講演) 消化器癌・乳癌における Thymidine Phosphorylase mRNA 測定の臨床的意義.
フルツロン発売10周年記念シンポジウム, 新潟.
33. 衛藤弘寿, 山懸基維, 田中文明, 本田雅之, 田中真二, 藤也寸志, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 9).
褐色細胞腫の周術期管理 (異なる臨床像を呈した2例).
第147回大分県外科医会, 大分.
34. 柴田浩平, 森 正樹, 三森功士, 白石 猛, 田中真二, 楠本宏記, 原口 勝, 上尾裕昭, 北野正剛, 秋吉 毅 (1997, 9).
磁気細胞分離システムと Nested MASA 法による末梢血液中の K-ras 遺伝子突然変異の検索.
第56回日本癌学会総会, 京都.
35. 中島秀彰, 杉町圭蔵, 森 正樹, 上尾裕昭, 田中洋一, 真船健一, 沖 英次, 織田信弥, 桑野博行, 前原喜彦, 秋吉 毅 (1997, 9).
食道癌における microsatellite instability についての検討.
第56回日本癌学会総会, 京都.
36. 田中真二, 森 正樹, 秋吉 毅, 杉町圭蔵, Wands J.R. (1997, 9).
癌遺伝子治療の新たな分子ターゲット/IRS-1シグナル抑制分子による肝癌の逆形質変換.
第56回日本癌学会総会, 京都.
37. 白石 猛, 森 正樹, 柴田浩平, 三森功士, 田中真二, 原口 勝, 真船健一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 9).
食道癌における癌関連遺伝子の同定—Differential display 法を用いて—.
第56回日本癌学会総会, 京都.
38. 田中文明, 藤江達郎, 原口 勝, 森 正樹, 竹迫一任, 秋吉 毅 (1997, 9).

MAGE-3/HLA-A24ペプチドを用いた特異的 CTL の誘導.

第56回日本癌学会総会, 京都.

39. 藤江達郎, 田中文明, 李 健, 馬場欽也, 白石 猛, 三森功士, 田中真二, 楠本宏記, 原口 勝, 森 正樹, 秋吉 毅 (1997, 9).

MAGE peptideを用いた消化器癌患者末梢血リンパ球からの特異的 CTL の誘導.

第56回日本癌学会総会, 京都.

40. 森 正樹, 上尾裕昭, 三森功士, 白石 猛, 田中真二, 原口 勝, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 9).

微量癌細胞の分子生物学的検出法と臨床応用.

第56回日本癌学会総会, 京都.

41. 森 正樹, 原口 勝, 田中真二, 三森功士, 白石 猛, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 9).

(シンポジウム) Matrix metalloproteinase 7, integrin $\alpha 6$ と消化器癌の浸潤・転移.

第 8 回日本消化器癌発生学会, 大阪.

42. 秋吉 毅 (1997, 10).

(特別講演) 癌特異的免疫療法の新しい展開.

癌治療セミナー, 福岡.

43. 森 正樹, 白石 猛, 三森功士, 柴田浩平, 田中真二, 原口 勝, 田中洋一, 真船健一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 10).

食道癌における insulin like growth factor 2 (IGF 2) の発現と loss of imprinting の関与.

第50回日本胸部外科学会総会, 東京.

44. 森 正樹 (1997, 11).

(特別講演) 外科臨床における分子生物学的研究の意義.

第 2 回宮城県外科侵襲研究会, 仙台.

45. 森 正樹, 上尾裕昭, 三森功士, 白石 猛, 田中真二, 原口 勝, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1997, 11).

(シンポジウム) 微量癌細胞の分子生物学的検出法と再発予測に関する有用性について.

第35回日本癌治療学会総会, 横浜

46. 田中文明, 藤江達郎, 田原光一郎, 原口 勝, 森 正樹, 竹迫一任, 秋吉 毅 (1997, 12).
HLA-A24拘束性 MAGE-3ペプチドの同定.

第10回日本 BRM 学会総会, 広島.

47. 山懸基維, 森 正樹, 田中文明, 藤江達郎, 本田雅之, 原口 勝, 秋吉 毅 (1997, 12).

(ワークショップ) 消化器癌・乳癌における PyNPase mRNA 発現の意義.

第10回日本 BRM 学会総会，広島．

48. 藤江達郎，田中文明，田原光一郎，原口 勝，森 正樹，竹迫一任，上尾裕昭，秋吉 毅 (1997, 12).

(シンポジウム) MAGE ペプチドによる癌患者からの CTL の誘導．

第10回日本 BRM 学会総会，広島．

49. 藤江達郎，田中文明，田原光一郎，山下継史，白石 猛，柴田浩平，田中真二，渋谷健二，山懸基維，勝田 猛，原口 勝，森 正樹，秋吉 毅 (1997, 12).

消化器癌に対する MAGE peptide を用いた癌 vaccine 療法：その適応の拡大について．

第148回大分県外科医会，大分．

50. 藤江達郎 (1998, 2/7).

MAGE ペプチド．

バイオセラピーカンファレンス，大阪．

51. 勝田 猛，森 正樹，田中真二，渋谷健二，山懸基維，原口 勝，秋吉 毅，吉川康二 (1998, 2/8).

Nipple Adenoma の一例．

第13回大分「乳癌のつどい」，大分．

52. Tahara, K., Fujie, T., Tanaka, F., Mori, M., Takesako, K. and Akiyoshi, T. (1998, 2/9).

Induction of cytotoxic T lymphocytes with a MAGE-1-encoded synthetic peptide presented by HLA-A24.

腫瘍免疫の進歩に関する国際シンポジウム，札幌．

53. 森 正樹，三森功士，白石 猛，山下継史，田中真二，山懸基維，勝田 猛，藤也寸志，原口 勝，上尾裕昭，秋吉 毅 (1998, 2/9).

(シンポジウム) MMP を用いた胃癌の脈管侵襲の術前予測について．

第51回日本消化器外科学会総会，東京．

54. 山懸基維，森 正樹，白石 猛，三森功士，上尾裕昭，田中洋一，真船健一，秋吉 毅 (1998, 2/9).

食道癌における PyNPase mRNA 発現の臨床的意義．

第51回日本消化器外科学会総会，東京．

55. 原口 勝，田中文明，衛藤弘寿，本田雅之，田中真二，山懸基維，藤也寸志，森 正樹 (1998, 2/9).

十二指腸球部に嵌頓した胃体部進行癌の一例．

第51回日本消化器外科学会総会，東京．

56. 原口 勝，山懸基維，渋谷健二，勝田 猛，田中真二，本田雅之，衛藤弘寿，森 正樹，

秋吉 毅 (1998, 2/28).

癌告知の現状と問題点.

平成9年度別府医師会会員による学術講演会, 別府.