

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。平成11年3月31日現在、教授、和氣徳夫、講師、加藤秀則、加藤聖子、助手、西田純一、松田貴雄のスタッフのほかに、上岡陽亮、栗秋ユミ子、浅野間和夫、近藤晴彦の各医員、周勇、堀内新司、寺尾泰久の大学院生で教室を構成している。

A. 子宮体癌抑制遺伝子の単離（加藤秀則、周 勇、単 丹、浅野間和夫、近藤晴彦、松田貴雄、和氣徳夫）

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抑制遺伝子座領域の同定

【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。

【方法】

- a. 1Pのみをもつ A9# 1p13, 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 番染色体を様々に断片化した。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。
- b. 上述の手法で狭小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。
- c. 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】

- a. 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# 1p13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。

d. この領域を含む YAC クローンの導入は、HHUA に A9D1Q と同じ頻度で細胞死を招来した。

【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（約 1 Mb）に存在する。

b) ヒト 1 番染色体導入リバータント HHUA 細胞の解析による子宮内膜癌細胞老化誘導遺伝子座領域の同定

【目的】

子宮内膜癌細胞株 HHUA に正常ヒト由来 1 番染色体 (NC-1) を導入するとほとんどのクローンは細胞老化により死滅するため、本研究では、細胞死を逃れたクローンについて導入 1 番染色体の欠失部位を検討することにより老化誘導遺伝子座の推定を試みた。

【方法】

1q23 から tel. までの領域内に存在する 7 種の STS 多型マーカーを用い、導入した 1 番染色体の欠失部分の解析を行った。

【成績】

- a. NC-1 を HHUA 細胞に導入し、得られた 64 クローンのうち 52 個は 65PD 以内に細胞死を起こした。残る 12 クローンは 100PD をこえても親株と同様に増殖した。
- b. 12 クローンのうち移入した NC-1 の欠失が認められたのは 9 クローンであり、共通して欠失がみられたのは D1S225 から D1S459 のマーカーで示される領域であった (1q41-42)。

【結論】

子宮内膜癌細胞の老化を導く遺伝子座は 1 番染色体長腕 q41-42 に位置する可能性が示された。これは a) の Functional cloning 及び LOH 解析と同じ結果であった。

c) ヒト 1 番染色体上の子宮体癌抑制遺伝子の単離

【目的】

- a), b) で決定された遺伝子座から目的の抑制遺伝子をクローニングする。

【方法】

- a. 細胞死を誘導した YAC (748H11) 内に BAC コンティグを作成し、これらを HHUA に導入する。
- b. 上の検討より活性をもつ BAC を決定し、これをもとに cDNA を分離する。

【成績】

- a. BAC コンティグの E4 クローンに HHUA の細胞死誘導能がみられた。
- b. この BAC をプローブとし、正常子宮内膜から作成した cDNA ライブラリーをスクリーニングし、2 種の cDNA を得た。

【結論】

この2つの cDNA を候補遺伝子と考え体癌症例での変異の有無，HHUA での活性について検討を重ね、抑制遺伝子か否かの評価を行う。

B. 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，西田純一，和氣徳夫）

我々は，NIH3T3細胞において変異型 K-Ras は estrogen receptor (ER) の発現と機能の亢進を伴って腫瘍能の獲得に関与することを報告した。そこで，dominant negative ERを用いて腫瘍能獲得における ER の作用機構を解析した。

Dominant negative ER (DNER) として codon554A に frame shift mutation を有する変異 ER を作成した。変異型 [12Val] K-Ras, DNER を単独または共に発現している NIH3T3細胞株を樹立した。各細胞株の形態，増殖能，腫瘍能細胞周期の変化を検討した。

免疫染色の結果，mock 細胞に比べ，変異型 K-Ras 単独発現細胞 K12V 細胞では核に ER の強発現が認められた。DNR のみを発現している DNER 細胞では細胞質に，変異型 K-Ras と DNER を共に発現している K12VDNER 細胞では細胞全体に瀰漫性に ER の発現をみとめた。K12VDNER 細胞は，細胞のサイズの増大と他の細胞株に比べ約 5 から 6 倍の多核細胞の数の増加をみとめた。DNER 細胞は mock 細胞と形態学的に差はみとめなかった。

細胞周期の解析の結果，K12VDNER 細胞の大部分は 4 倍体であることが示された。また，他の細胞に比べ，細胞周期の進行が遅れることから，同調した細胞を用いて細胞周期関連蛋白の変化を解析した。cyclinD は各細胞株で変化がなかったのに対し，K12VDNER 細胞では他の細胞株に比べ cyclinB, cdc2 発現の経時的な減少がその kinase 活性の減弱と一致して観察された。K12V 細胞ではいずれの時間も Cyclin B, cdc の発現及び kinase 活性がみとめられた。

DNER 細胞は mock 細胞と同様の増殖能を示したのに対し，K12VDNER 細胞は著明な増殖能の抑制を認めた。apoptosis の有無を調べたが，apoptosis は観察されなかった。

K12VDNER 細胞では，多核細胞を中心に senescence 特異的な β ガラクトジターゼ活性が観察された。また，p53 の発現には差を認めなかったが，p21 の発現の増加をみとめた。

活性化型 K-Ras は様々な下流シグナルを介し細胞の多様な性質に関与していると考えられている。この中で活性化型 K-Ras の下流で働く ER は，今回の結果より細胞増殖能の亢進，細胞周期調節，特に G2/M 期の制御機構に関与するとともに senescence による細胞死の回避にも寄与していることが示唆され，これらが総合され細胞は腫瘍能を獲得すると考えられた。

C. cyclinG による G2/M 期制御とアポトーシスの誘導（西田純一，寺尾泰久，栗秋ユミ子，上岡陽亮，堀内新司，加藤聖子，和氣徳夫）

【目的】

cyclinG は DNA 損傷による G2期停止に関与することが示唆されている．本研究ではこの分子機構を解明することを目的とした．

【方法】

- a. p53欠失マウス線維芽細胞 M4, NIH3T3細胞でのドキソルビン（DOX）による cyclinG の発現誘導を観察した．
- b. DOX 処理に伴う Rat1a 細胞及びその cyclinG 高発現細胞（R1G6, R1G8）での cdc2, cyclinB の発現パターン，細胞周期，cyclinB キナーゼ活性変化を解析した．
- c. アンチセンスオリゴ DNA（AS）による cyclinG 発現抑制がそれらに及ぼす影響を解析した．
- d. DOX, Nab, 低血清，接触阻止による細胞の生存率の減少の程度とアポトーシスの有無を解析した．

【成績】

- a. DOX による cyclinG の誘導は M4では観察されなかった．Rat1a 細胞では G2期細胞の集積と cyclinB キナーゼ活性の増大が一致して観察された．
- b. R1G6, R1G8の cdc2, cyclinB の発現パターンおよび DOX による細胞周期の変化は Rat1a 細胞と同様であった．
- c. AS により cyclinG 発現を抑制すると G2期集積及び cyclinB キナーゼ活性の増大は回避された．さらに SubG1分画の減少が観察された．
- d. R1G6, R1G8では各刺激により親株に比べ速やかな生存率の低下が観察され，接触阻止により顕著な DNA 断片化が観察された．

【結論】

- a. CyclinG は p53依存性に誘導され G2/M 期停止に関与する．
- b. AS により G2期細胞の減少と cyclinB キナーゼ活性の低下が観察されたことより，cyclinG は CyclinB の制御を介し G2期停止に関与している可能性が推測された．
- c. cyclinG はアポトーシス制御機構に正に機能する事が推測された．

D. ヒト7番染色体に存在が推定される絨毛癌抑制遺伝子の単離（松田貴雄，浅野間和夫，近藤晴彦，周 勇，加藤秀則，和氣徳夫）

【目的】 絨毛癌では7q11.22領域に高頻度の両側アレルの欠失が認められる．本領域からの絨毛癌抑制遺伝子の単離・同定を目的とする．

【方法】

- a. ヒト絨毛癌細胞株 CC1, Bewo, JEG を用いた．7q11.22領域に存在する STS マーカー，

D7S520, D7S502, D7S663, D7S482を用いてヒト BAC ライブラリーのスクリーニングを行った。b. 各 BAC クローンを細胞株に移入し、形質の変化を解析した。

【成績】

- a. 得られた D7S520陽性 BAC4クローンと D7S482陽性, BAC1クローンを絨毛癌細胞株に移入した。
- b. D7S520陽性 BAC トランスフォーマントでは腫瘍形質の抑制が認められた。
- c. D7S482陽性 BAC の移入では腫瘍形質の抑制は観察されなかった。

【結論】

- a. D7S520陰性 BAC クローンの移入によりヒト 7 番染色体全長の単一移入時と同様な絨毛癌細胞の腫瘍形質の抑制が観察された。
- b. このため絨毛癌抑制遺伝子の存在部位は D7S520領域付近であることが示唆された。

E. 卵巣癌細胞の浸潤能に対する HGF の効果（上岡陽亮，加藤聖子，堀内新司，栗秋ユミ子，寺尾泰久，西田純一，和氣徳夫）

【目的】

卵巣癌は腹腔内への早期の播種性転移を特徴とする。播種病変の形成には癌細胞の移動，さらに腹膜などの組織への浸潤が必要である。HGF は細胞の運動，浸潤にも影響を与える。そこで卵巣癌細胞株を対象として HGF 刺激による細胞浸潤能への影響について検討した。

【方法】

- a. 卵巣癌細胞株 8 株の HGF 受容体 (HGF-R) の発現をウエスタンブロット法で解析した。
- b. Boyden chamber を用いて HGF 刺激による細胞浸潤能への影響を検討した。
- c. 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。
- d. ras dominant negative (ras DN) アデノウイルス HRasY57を発現させて HGF 刺激による MAPK 活性および細胞浸潤能への影響を検討した。
- e. HGF 刺激による MMP2, 9の活性の変化を Gelatin zymography により解析した。

【成績】

- a. 卵巣癌細胞株 8 株全株で HGF-R の過剰発現を認めた。
- b. HGF 刺激により 8 株中 6 株で浸潤能の促進を認めた。
- c. HGF 刺激により 4 株全株で HGF-R のリン酸化，MAPK の活性化を認めた。
- d. ras DN の発現は HGF 刺激による MAPK の活性化を抑制し，細胞浸潤能も抑制した。
- e. 8 株中 3 株で HGF 刺激により MMP2の活性増加がみられた。MMP9は全株で活性がみられなかった。

【結論】

- a. 卵巣癌細胞株において HGF 刺激により HGF 受容体蛋白のリン酸化，MAPK の活性化がみ

られ、高率に細胞浸潤能の亢進が認められた。

- b. ras DN の発現は HGF 刺激による MAPK の活性化を消失し、細胞浸潤能を抑制することから、HGF のシグナル伝達に HGF-R-ras-MAPK の経路を介する経路の存在が考えられた。
- c. HGF 刺激による浸潤能亢進に MMP2 活性が関与する可能性が示唆された。

F. Ras dominant negative 発現 adenovirus による子宮体癌の増殖能及び腫瘍能の抑制効果とそのメカニズムの解析（栗秋ユミ子，加藤聖子，上岡陽亮，堀内新司，寺尾泰久，西田純一，和氣徳夫）

Ras には K-RasH-RasN-Ras の 3 種類があり子宮体癌細胞において約 20% に K-Ras の点突然変異が検出されている。子宮体癌細胞における K-Ras と H-Ras の増殖能及び腫瘍能への関与について比較検討した。野生型 Ras を保有する Ishikawa 細胞（IK 細胞）に野生型 K-Ras 及び変異型 K-Ras を形質導入し soft agar 上でのコロニー形成能とアポトーシスの有無を TUNEL 法により検討した。変異型 K-Ras を発現させた IK12Val 細胞ではコロニー形成能は約 2 倍に増加した。IK12Val 細胞は IK 細胞に比べ約 10 倍のアポトーシス細胞の増加を認めた。以上より子宮体癌細胞において活性型 K-Ras は腫瘍能亢進及びアポトーシス誘導に作用すると考えられた。

次に H-Ras の機能を解析するために、H-ras 機能を不活化する dominant negative 変異体（H-Ras57Y）を用いた。同遺伝子を発現する adenovirus（H-rasDN アデノウイルス）を IK 細胞と変異型 K-Ras を発現する HHUA 細胞、HOUA 細胞の子宮体癌細胞株に感染させた。ウエスタンブロットによる、解析の結果、3 株すべてにおいて感染により EGF 存在下での MAPK 活性は mock 細胞にくらべ 50～70% 抑制され、H-rasDN アデノウイルスが機能していることを確認した。

H-rasDN アデノウイルスにより 3 株すべてにおいて増殖能は著明に抑制され生細胞数の減少を認めた。soft agar 上でのコロニー形成能は、mock 感染に比べ rasDN 感染により、IK 細胞では 0%，HHUA 細胞では 5%，HOUA 細胞では 0% と腫瘍能の著明な抑制を認めた。

3 株すべてにおいて感染 24、48 時間後ともに BrdU の取り込みが阻害され S 期の細胞数の減少を認めた。感染 24 時間後、HHUA 細胞、HOUA 細胞で cyclinE, cyclinB1 の発現量が減少していた。cyclinB-cdc2 複合体の Histon H1 Kinase 活性は 3 株とも低下していた。従って、H-Ras は G1, G2 サイクリンの発現、活性の維持に必要であり、増殖能、腫瘍能の亢進に作用すると考えられた。

アポトーシスの発生を TUNEL 法により検討した結果、感染 48 時間後では 3 株すべてにおいて大部分の細胞でアポトーシスによる細胞死が誘導されていた。アポトーシス関連蛋白のうち、Bcl-2, Bax, Akt, NFkB の発現量の変化を検討した。3 株すべてにおいて感染 48 時間後 Bcl-2 の発現量の減少を認め、その他の蛋白の発現量の変化はみられなかった。従って H-Ras は Bcl-2

の発現を維持しアポトーシス回避に作用すると考えられた。

Ras のシグナル伝達系において K-Ras により Raf を介しアポトーシスを促進する経路と H-Ras により PI3Kinase, Bcl-2 を介しアポトーシスを抑制する 2 つの経路が最近報告されているが、子宮体癌細胞において K-Ras は腫瘍能及びアポトーシス誘導に作用し、H-Ras 発現では、増殖能や腫瘍能を亢進するとともに Bcl-2 を介しアポトーシス回避に作用することが示唆された。

G. 胎盤および絨毛性疾患における p73 遺伝子発現の解析（近藤晴彦，浅野間和夫，松田貴雄，周 勇，加藤秀則，和氣徳夫）

【目的】

p73 遺伝子は 1 番染色体上に存在し、p53 ファミリーに属する癌抑制遺伝子の候補であるが、絨毛細胞における発現パターンや制御はまだ分かっていない。今回我々は胎盤、胞状奇胎、絨毛癌組織における p73 遺伝子発現について検討した。

【方法】

胎盤組織 8 例，胞状奇胎組織 12 例，絨毛癌組織 12 例を対象とし，それぞれ組織から RNA を抽出し，Primer A, Primer B の 2 種類の primer をエクソン 2－8 のインターエクソンで設定し RT-PCR 法を行った。さらに RT-PCR 産物について p73 cDNA をプローブとしてサザンブロットハイブリダイゼーションを行った。

【成績】

胎盤組織では 10 例全例に RT-PCR，サザンブロットハイブリダイゼーション両方で設定通りの cDNA の発現を認めた。しかし，胞状奇胎組織 12 例については Primer A で 5 例，Primer B で 11 例に p73 の発現の消失を認めた。さらに Primer B においては 2 例に Splicing variant を認めた。絨毛癌については 12 例中 Primer A で 5 例，Primer B で 4 例 p73 の発現の消失を認め，2 例に Splicing variant を認めた。

【結論】

胎盤組織においては p73 遺伝子の発現を認めた。しかし，胞状奇胎，絨毛癌においては p73 遺伝子の発現の消失または Splicing variant を認め，このことから胎盤，胞状奇胎，絨毛癌への癌化過程において p73 遺伝子の変異が関与する可能性が示唆された。

H. 胎盤特異的 cDNA ライブラリーの作成（浅野間和夫，松田貴雄，近藤晴彦，加藤秀則，和氣徳夫）

【目的】

癌抑制に関わる遺伝子の多くは癌組織で発現を消失する。今回我々は絨毛癌抑制遺伝子の単離を目的として，胎盤で発現が見られ，絨毛癌で発現が認められない胎盤特異的な cDNA のラ

イブラリーを作成したので報告する。

【方法】

胎盤組織と絨毛癌細胞株 CC1 より mRNA を抽出しそれぞれの cDNA を合成した。サブトラクション法にて胎盤組織特異的な cDNA を選択抽出した。この胎盤特異的な cDNA を PCR II TOPO ベクターにライゲーションし、胎盤特異的 cDNA ライブラリーを作製した。

【成績】

- a. 胎盤特異的 cDNA ライブラリーを作製した。
- b. 胎盤組織、絨毛癌より作成した DNA, RNA フィルターにハイブリダイズさせたところ、胎盤特異的であることが確認された。
- c. 胎盤特異的 cDNA ライブラリーより少なくとも 85 個の独立した cDNA が得られた。
- d. ライブラリーの力価は $1.54 \times 10^5 / \mu\text{g}$ であった。

【結論】

絨毛癌で発現の認められない胎盤特異的 cDNA ライブラリーの作成に成功した。このライブラリーは胎盤特異的に発現を示す適当数のクローンより構成されていた。これらの cDNA は癌抑制、胎盤の分化等に関与する遺伝子の検討に有用であると考えられた。

1. 子宮体癌細胞株における ER 変異型の役割 (堀内新司, 加藤聖子, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 西田純一, 和氣徳夫)

子宮体癌における ER の機能を解明する目的で, dominant negative ER を用いた解析を行った。dominant negative (DN) 作用を有するエクソン 7 欠失 $\Delta 7\text{ER}$, さらにコドン 554AGC の A が欠失しフレームシフトを起こしている S554fsER を site-directed mutagenesis 法により作製した。S554fsER の方がさらに強い DN 作用を有することが既に報告されている。子宮体癌細胞株 HOUA に野生型 ER, $\Delta 7\text{ER}$, 或いは S554fsER をそれぞれ遺伝子導入した。次に、遺伝子導入に伴う細胞増殖の変化と細胞周期関連蛋白 (cyclin A, B1, D1, G, p21, p27), および ER の上流下流にあると思われる蛋白 MAPK, c-Myc, と PR の発現をウエスタンブロット法で解析した。

細胞形態では、DNER 導入により肥大化した細胞が著明に増加した。

細胞増殖能では、野生型 ER 導入により細胞増殖の亢進が観察された。一方、DNER 導入細胞では、顕著な細胞増殖の抑制が示された。野生型 ER 導入に伴い cyclin G の減少がみられた。その他の細胞周期関連蛋白の発現変化は、いずれの ER コンストラクトの導入によっても観察されなかった。

次に、cyclin G の増殖能への影響を解析するためにマウスの線維芽細胞に cyclin G を過剰に発現させたところ、mock 細胞に比べ有意に細胞増殖能を抑制した。

以上のことより、子宮体癌細胞の細胞増殖能に関して ER の関与が示唆され、DN 作用を持

つΔ7或いは S554fsER の発現は子宮体癌細胞の有意な増殖抑制に関与することが判明した。また、cyclin G は ER を介する情報伝達に関与し、細胞増殖を負に制御することが示唆された。

J. 癌細胞株の TGF-β1 に対する反応性と Smad の発現変化 (周 勇, 単 丹, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 松田貴雄, 加藤秀則, 和気徳夫)

【目的】

TGF-β は細胞増殖を制御するサイトカインであり、細胞癌化との関連が示唆されている。最近 TGF-β 刺激の細胞内伝達に Smad ファミリーが重要な役割を担っていることが明らかとなった。本研究では各種癌細胞株の TGF-β 1 への反応性と Smad ファミリーの発現変化を検討した。

【方法】

- ① 子宮頸癌細胞株 4 株, 体癌 6 株, 卵巣癌 8 株, 絨毛癌 4 株について, TGF-β 1 100pM または 500pM の増殖速度に与える影響を観察した。
- ② それぞれの細胞株より RNA を抽出し, Smad 2, 3, 4, 6, 7, TGF-β R II の発現を RT-PCR にて解析した。
- ③ TGF-β の反応性の消失したものについて, シグナルが真に核内に到達しているか否かについて, PAI-1-luciferase リポーターを用いて検討した。

【成績】

- ① 細胞増殖抑制効果は 22 株中 14 株に, 増殖促進が 2 株に, 反応性の消失が 6 株に観察された。
- ② 反応が消失した 6 株の RT-PCR では, Smad3 (1 株), Smad4 (1 株), TGF-β R II (2 株) に発現の消失ないしは RNA サイズの異常が見られた。
- ③ 反応の消失, Smad ないし TGF-β R に異常があった 2 株では, PA I プロモーターの活性はみられなかった。TGF-β R II の発現消失のあった 1 株では PA I プロモーターの活性化が観察された。
- ④ リセプター及び Smad2, 3, 4 の異常がみられず, かつ TGF-β に反応性及び PA1 プロモーターの活性化が消失している株 (2 株) では Smad6, 7 の高発現がみられた。

【結論】

- ① TGF-β 1 の正常機能と考えられる細胞増殖抑制は 64% の細胞株で保持されていたが, 残り 36% では反応性の異常が見られ癌化との関連が示唆された。
- ② TGF-β 1 への反応が消失した 6 株のうち 3 株で Smad3, 4 及びリセプターの発現異常を認めた。TGF-β 1 による細胞増殖制御機構からの逸脱には, リセプター変異などの他に, セカンドメッセンジャーである Smad の発現の異常が関与していると考えられた。また今回の検討から抑制型 Smad6, 7 の高発現も TGF-β 1 の反応性の消失に関与している可能性

が示された。さらに TGF- β 1 の TGF- β R II を介さないシグナル伝達の可能性も示唆された。

原著論文

1. 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.
2. Kato, K., Ueoka, Y., Kato, K., Tamura, T., Nishida, J. and Wake, N. 1998.
Oncogenic Ras modulates epidermal growth factor responsiveness in endometrial carcinomas.
European J. Cancer, 34, 5, 737-744.
3. Wake, N., Arima, T. and Matsuda, T. 1998.
Involvement of IGF2 and H19 imprinting in choriocarcinoma development.
International Journal of Gynecology and Obstetrics 60, 1, S1-S8.
4. Kato, K., Sakamoto, T. and Wake, N. 1998.
Requirement of estrogen receptor expression and function for [125 I] K-Ras-Mediated NIH3T3 Cell Transformation.
Oncology, 55, 41-48.
5. Sakamoto, T., Murase, T., Urushibata, H., Kato, K., Takada, H., Imamura, T., Mori, H. and Wake, N. 1998.
Microsatellite instability and somatic mutations in endometrial carcinomas.
Gynecol Oncology, 71, 53-58.
6. Wake, N., Matsuda, T., Arima, T. and Kato, H. 1998.
Genetics of gynecological cancer – molecular events implicated in trophoblastic neoplasia development.
New insights in Gynecology and Obstetrics 38-45.
7. 西田純一, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 八谷俊朗, 加藤聖子, 和氣徳夫. 1998.
漢方薬の腫瘍免疫関連遺伝子発現に及ぼす影響
産婦人科 漢方研究のあゆみ 15 90-93.
8. Hachiya, T., Kuriaki, Y., Ueoka, Y., Nishida, J., Kato, K. and Wake, N. 1999.
WAF1 genotype and endometrial cancer susceptibility.
Gynecologic Oncology 72, 187-192.
9. Wake, N., Matsuda, T., Arima, T., Zhou, Y., Ando, F., Kato, H., Bratakoesoema, D.S.

and Martaadisoebrata, D.

Genetics of gestational trophoblastic diseases.

CME Journal of Gynecologic Oncology, in press.

10. Zhou, Y., Kato, H., Shan, D., Matsuda, T., Minami, K., Barrett, J.C. and Wake, N.
Involvement of mutations in the DPC4 promoter in endometrial carcinoma development.
Molecular Carcinogenesis, in press.

総 説

1. 上岡陽亮, 西田純一, 和氣徳夫. 1998.
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, 144-148.
2. 加藤秀則, 松田貴雄, 和氣徳夫. 1998.
微小核融合法を用いた癌抑制遺伝子解析.
組織培養工学 24, (14) 540-544.
3. 加藤聖子. 1998
癌の遺伝子診断ーがん遺伝子を用いた遺伝子診断ー.
産婦人科の実際, 47, 5, 601-606.
4. 加藤秀則. 1998
癌の遺伝子診断ーテロメレースを用いた遺伝子診断ー
産婦人科の実際, 47, 5, 625-631.
5. 加藤秀則, 周 勇, 松田貴雄, 和氣徳夫. 1998.
ヒト癌と癌遺伝子・癌抑制遺伝子 婦人科癌.
現代医療, 30, 7, 2005-2009.
6. 加藤聖子, 和氣徳夫. 1998.
癌の増殖とサイトカイン.
臨床婦人科産科, 52, 8, 1078-1081.
7. 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫. 1998.
インプリンティングと腫瘍.
Molecular Medicine, 35, 7, 858-865.
8. 加藤秀則, 和氣徳夫. 1998
がん遺伝子診断の現状と将来ー絨毛性腫瘍ー.
日本産科婦人科学会誌・研修コーナー, 50, 9 N321-N324.
9. 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫. 1999.

絨毛癌の分子生物学 V. 子宮体部悪性腫瘍の基礎知識.

産科と婦人科, 66, Suppl 320-325.

10. 加藤秀則, 和氣徳夫.

卵巣がんと闘うためにー遺伝子研究の現況ー.

臨床婦人科産科, 53, 6, (印刷中)

著 書

1. Wake, N., Matsuda, T., Arima, T. and Kato, H. 1998.

Genetics of gynecological cancer : molecular events implicated in trophoblastic neoplasia development.

In New insights in Gynecology and Obstetrics 38-45.

学会発表

1. 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. (1998, 4/18-21)

卵巣癌細胞における HGF のシグナル伝達経路の検討.

第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.

2. 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. (1998, 4/18-21)

Ras ドミナントネガティブ発現アデノウイルスによる子宮内膜癌細胞の増殖抑制効果.

第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.

3. 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, 4/18-21)

HPV16型 E7による SM α アクチンの発現制御

第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.

4. 周 勇, 加藤秀則, 単 丹, 安藤文隆, 松田貴雄, 有馬隆博, 和氣徳夫. (1998, 4/18-21)

子宮体癌における DPC4 遺伝子の変異.

第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.

5. 加藤秀則, 周 勇, 安藤文隆, 松田貴雄, 有馬隆博, 和氣徳夫. (1998, 4/18-21)

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.

第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.

6. 松田貴雄, 加藤秀則, 安藤文隆, 周 勇, 単 丹, 有馬隆博, 和氣徳夫. (1998, 4/18-21)

絨毛癌に関与するヒト 7 番染色体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.

- 第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.
7. 加藤聖子, 加藤圭次, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫. (1998, 4/18-21).
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.
第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.
8. 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. (1998, 4/18-21).
ER シグナル伝達系の乳癌発生への関与.
第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.
9. 清水 篤, 西田純一, 加藤聖子, 八谷俊朗, 和氣徳夫. (1998, 4/18-21).
サイクリン G による G2/M 期の制御.
第50回日本産科婦人科学会総会学術講演会, 仙台.
10. 栗秋ユミ子, 加藤聖子, 西田純一, 上岡陽亮, 和氣徳夫. (1998, 5/17-18).
子宮頸癌放射線治療後に発症した子宮体癌 Carcinosarcoma の一例.
第51回日本産科婦人科学会九州連合地方部会.
第50回日本母性保護産婦人科医会九州ブロック会学術講演会, 長崎.
11. 西田純一, 清水 篤, 和氣徳夫. (1998, 9/30-10/2).
サイクリン G による G2/M 期の制御とアポトーシスの誘導.
第57回日本癌学会総会, 横浜.
12. 松田貴雄, 和氣徳夫. (1998, 11/8).
単一割球からの着床前 DNA 診断の試み.
第5回出生前診断研究会, 北九州.
13. 浅野間和夫, 松田貴雄, 加藤秀則, 近藤晴彦, 和氣徳夫. (1998, 11/22).
母親相互転座に関与した20番短腕トリソミー・10番長腕モノソミーの症例.
第52回日本産科婦人科学会九州連合地方部会.
14. 堀内新司, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 西田純一, 加藤聖子, 和氣徳夫, 吉河康二 (病理部). (1998, 11/22).
原発性腹膜悪性腫瘍の5例.
第52回日本産科婦人科学会九州連合地方部会.
15. 堀内新司, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 西田純一, 加藤聖子, 和氣徳夫, 吉河康二 (病理部). (1998, 11/27).
原発性腹膜悪性腫瘍の5例.
大分癌化学療法研究会, 大分.
16. 加藤秀則, 周 勇, 松田貴雄, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 和氣徳夫.
“Searching for Suppressor genes involved in Gynecological Cancers”
第14回インドネシア生化学分子生物学会総会, 招請講演, Bandung, Indonesia.