

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およびその臨床応用に向けて努力を重ねてきた。現在研究の3つの柱として「A. 癌の基礎的研究」, 「B. 癌の遺伝子診断法の確立」, および「C. 新しい治療法の開発」を掲げ研究に邁進している。

本年4月には念願の研究棟の大改修工事が修了し、それに伴いそれまで旧二階にあった研究室が4階に移動したため教授室、講師室、研究室2部屋、培養室、共通実験室がワンフロアーにまとまり非常に働きやすい環境となった。人事移動は以下の通りである。原口 勝助教授が98年10月、福岡県粕屋郡仲原病院副院長就任のため退局、99年2月山懸基維講師が福岡県浮羽郡にて開業のため退局した。99年4月には田中真二助手が九州大学助手として医学部第二外科に帰学し、また大分医科大学大学院生、田原光一郎は研究を修了させ大分医大第一外科に帰学した。さらに4月に2人の新人を迎え入れた。まず、増野浩二郎が松山赤十字病院外科を経て医員として、また吉永敬士が大分赤十字病院外科を経て大学院生として赴任した。

A. 癌の基礎的研究

a) 腫瘍組織における各種遺伝子の解析

1. 消化器癌・乳癌における protease 発現と癌の悪性度

(山下継史, 衛藤 剛, 片岡明美, 井上 裕)

Matrix metalloproteinase (MMP) は癌組織において発現し癌の浸潤、転移に関わる protease である。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 MMP7 を同定した。更にその発現は胃癌、大腸癌において浸潤・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てきた。現在、乳癌細胞株の MMP7 transfectant を用いて癌細胞の間質への浸潤能の変化を観察している。

また、食道癌の同一検体を用いて現在までに知られている MMP のなかでも癌の浸潤、転移に重要な働きをしていると考えられる MMP について (MMP1, 2, 3, 7, 9, 11, 12, 13, 14) mRNA 発現を解析した。そして現在までに食道癌の浸潤に強く関わるものとして MMP1, MMP13, リンパ節転移に関わるものとして MMP7, MMP13, 更に予後に関わる因子として MMP14 (MT1-MMP), MMP11, MMP13 を同定した。特に予後に関わる因子 (MMP11, 13, 14) はお互いに非常に関連した発現をしており悪性度をしめす一つの機能単位として働いていることが示唆された。このなかでも中心的な役割を果たすと考えられる MT1-MMP はその発現調節が治療への応用に重要であると考えられ、発現機構の検討および阻害剤の開発を進めて

いく予定である。

2. 消化器癌・乳癌における血管新生因子，およびそのレセプター発現の意義

(衛藤 剛，片岡明美，渋谷健二)

癌の浸潤，転移において腫瘍血管新生は重要であり，その発現機構を解析することは治療への応用の可能性を広げるものと考えられる．血管新生に特に中心的役割をはたすことが報告されている VEGF のほかに新規血管新生因子として IL-8, angiogenin に関して癌組織における mRNA 発現の意義を検討している．また，cytokine による株化細胞への影響もふまえて検討した結果，間質によるこれら因子の発現が腫瘍内での血管新生に重要な役割を果たしていることが明らかとなった．今後はこれらの receptor の transfectant による株化細胞の変化を検討し血管新生のシグナル伝達の検討を進めていく予定である．

3. Pyrimidine nucleotide phosphorylase (PyNPase) の発現とその意義

(松山 歩，吉永敬士，山下継史，白石 猛)

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 と同一であることが明かとなり，発癌時における血管新生との関連が示唆されている．また，多くの消化器癌，乳癌組織での PyNPase の活性は，正常組織に比べ明らかに高く，腫瘍の悪性度と密接な関連があることを我々は報告してきた．現在，PyNPase 産生細胞の局在を in situ RT-PCR 等の分子生物学的手法を用いて研究している．また，PyNPase 導入株と親株において differential display を施行しその関連遺伝子を同定していくことで，悪性度に影響を及ぼす機構の解明を目指している．

4. Clonality 解析

(片岡明美，山下継史，井上 裕)

女性の体細胞では個々の細胞において，父方または母方由来のゲノムがメチル化によりランダムに不活化されている．通常組織は両者の混在であり，腫瘍はそのどちらか一方の単クローンな増殖であると考えられている．よって，臓器多発病変の clonality を解析することで臓器内転移なのか，多発癌であるのかを鑑別することが可能と考えられる．現在，女性食道癌のホルマリン固定パラフィンブロックより病変の目的とする細胞のみを microdissection 後，DNA を抽出し，Human androgen receptor gene (HUMARA) 遺伝子を用いた PCR 法により identity の決定を行っている．また，上記方法を用いて胃腺扁平上皮癌，食道癌肉腫，胆嚢癌肉腫における clonality の解析も行っていく予定である．

5. α -fetoprotein (AFP) 産生消化器癌の検討

(衛藤 剛, 宇都宮 徹, 井上 裕)

AFP 産生胃癌は早期に肝転移を起こし予後不良であることが特徴であるが, その AFP 産生の機序, またなぜ肝転移をきたしやすくなるのかは不明である. そこでその分子生物学的特徴, 機序に関与する遺伝子の検索を進めている.

6. Aurora 2 遺伝子の消化器癌における発現の意義

(佐藤浩一, 白石 猛)

細胞周期調節に関わる遺伝子 aurora 2 が最近報告され, 大腸癌40例でその発現を検討したところ48%に陽性所見を認め, 対象健常粘膜では発現は認めなかった. 更にその陽性例では有意にリンパ節転移が多く3年無再発生存率も不良であった. 現在, 食道癌, 胃癌において同様の検索を進めている.

7. 胃癌における Fas リガンド (FasL) の発現と腫瘍の進展

(長嶋秀樹, 増野浩二郎, 定永倫明)

細胞傷害性 T 細胞は FasL を発現し, Fas を発現する細胞にアポトーシスを誘導するが, 逆に癌細胞が FasL を発現し, T 細胞にアポトーシスを誘導することで免疫監視機構から逃れている可能性が報告されている. そこで胃癌における FasL の発現, 腫瘍浸潤リンパ球のアポトーシスを検討したところ, 腫瘍が FasL を介して免疫監視機構を回避しリンパ行性に進展している可能性が示唆された.

8. 癌の脱分化に伴う組織脂肪酸構成の変化に関する検討

(宇都宮 徹, 白石 猛, 渋谷健二)

肝細胞癌の非癌部と癌部 (中分化, 低分化) の組織脂肪酸構成を検討したところ脱分化に伴ってリノール酸の減少, γ -リノレン酸, ジホモ- γ -リノレン酸の増加を認め, 癌組織におけるアラキドン酸代謝との関連が示唆された. これに関連する COX-2 などの酵素の発現や細胞内における脂質メディエーターの変化など, 脱分化に関連する新しい因子の同定を目指した研究を開始している.

9. DNA microarray 法を用いた遺伝子解析

(井上 裕, 山下継史, 吉永敬士, 白石 猛)

DNA マイクロアレイ法は多数の遺伝子 (数百~数万) の発現を一度に解析できる方法として1995年に報告されて以来, 現在では1 cm²に千個ほどの DNA をスポットできるロボットが開発されている. 教室では腫瘍の悪性度を規定することで知られる遺伝子群, 抗ガン剤に対す

る耐性に関わる遺伝子群等から構成される DNA マイクロアレイを作成し、消化器癌患者の腫瘍および健常組織から採取された RNA を用いて、その発現パターンを一度に解析することを目的に、研究を開始している。これにより真に有効な悪性度規定遺伝子ないしは治療予測因子（手術、放射線、抗ガン剤の適否）を見いだしたいと考えている。

b) 新しい癌関連遺伝子の同定

1. Differential Display (D.D 法) を用いた癌関連遺伝子の検索

(白石 猛, 渋谷健二, 宇都宮 徹, 吉永敬士, 井上 裕)

教室ではこれまで食道癌から cystatin B を、膵癌から G-protein γ 7, 肝臓癌から CXC chemokine の一つである hIRH/SDF-1 遺伝子をクローニングしてきた。cystatin B は食道癌の浸潤・転移に抑制的に作用し、G-protein γ 7 が p27 蛋白発現と相関していることを報告してきた。現在 G-protein γ 7 について、腫瘍組織で発現が抑制される機序、また肝細胞癌での発現について検索をすすめている。また、hIRH/SDF-1 についてはレセプター-CXCR4 の発現解析、リガンド hIRH/SDF-1 の抗腫瘍効果の解析を進めている。このほか癌組織で発現が抑制されている遺伝子を 3 種類クローニングしたので、現在解析を進めているところである。更に、PyNPase 導入細胞株を用いて PyNPase 発現により誘導あるいは抑制される遺伝子を検索している。

2. SAGE 法を用いた新規遺伝子の検索

(吉永敬士, 井上 裕, 白石 猛, 山下継史)

教室ではこれまで cDNA subtraction 法, Differential Display 法を用いて各種癌関連遺伝子をクローニングしてきた。近年開発された Serial Analysis Gene Expression (SAGE 法) はより効率よく遺伝子をクローニングできる手法であり、SAGE 法を用いて新規遺伝子のクローニングを開始している。

c) 癌の疾患感受性に関する研究

(渋谷健二, 松山 歩, 片岡明美)

われわれは消化器癌を対象として、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得るかどうかを検討してきた。これまでに、食道癌・胃癌において、癌遺伝子である L-myc の S-allele が発癌の遺伝的危険因子であり、臨床的予後も不良であること報告してきた。このことは癌発症に対する個人の疾患感受性を示唆している。現在、環境中の発癌物質の代謝酵素遺伝子を含め（アルコール摂取量を加味したアルコール代謝酵素である DH3, ALDH2 の遺伝子多型解析, HPV 感染を加味した p53 の遺伝子多型解析など）、様々な癌関連遺伝子の多型性検索に取り組んでいる。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、発癌のハイリスク群をより客観的に評価することが可能となり、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る。

一方、Cyclooxygenase 阻害剤である NSAIDs 服用者は大腸癌の発生率が低いことが疫学的に報告され、薬剤と疾患感受性の関係が言われている。なかでも Cyclooxygenase-2 (COX-2) は大腸癌の転移能獲得や、血管新生に関与することがわかっている。そこで、食道癌、乳癌の臨床検体における COX-2 の発現を明らかにし、選択的 COX-2 阻害剤による抗腫瘍効果の可能性を探っている。

d) 放射線感受性・抵抗性遺伝子の検索

(松山 歩, 白石 猛, 井上 裕)

悪性腫瘍に対する放射線治療は術前、術後、あるいは再発・転移症例などに対して広く行われている。しかしながら、同程度の進行度の症例であっても、放射線の効果は様々である。そこで、この放射線感受性の違いをもたらす遺伝子発現の差異を Differential display 法を用いて解析している。放射線感受性細胞株から放射線耐性を獲得した細胞を作製し、この2つの細胞で差のある遺伝子をクローニングし、機能解析を進めている。この研究により癌治療においてより効果的、より副作用のない治療法の選択が可能になることが期待できる。

B. 癌の遺伝子診断法の確立（大分県立病院との共同研究）

a) 癌の微小転移の検出

(衛藤 剛, 片岡明美, 吉永敬士, 佐藤浩一, 井上 裕)

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二分割し、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。CEA と MAGE 遺伝子を用い RT-PCR 法を用いるとごく微量の癌細胞でも検出可能であることを明らかにし、また術後の n0 症例からの再発予測にも有用であるという結果を得ている。現在、消化器癌の drainage vein から流出する微量癌細胞の検出を行っている。

b) 乳癌手術時の sentinel lymph node (SLN) 検索

(片岡明美, 吉永敬士, 佐藤浩一, 井上 裕)

近年、最初に乳癌が転移するセンチネルリンパ節の転移の有無がほかの腋窩リンパ節転移状況を反映し、転移陰性の場合腋窩郭清は省略できるといわれている。そこで正確な病期診断と安全な腋窩郭清省略のためには SLN の微小転移の検索が重要と考え、活性炭 (CH40) を用いて SLN を同定しその遺伝子診断を行った。現在95%以上の症例で SLN が同定でき、遺伝子診

断を加えると転移予測正診率・偽陽性率は98.6%・2.4%という結果を得ている。現在胃癌や大腸癌における2群リンパ節の郭清の妥当性を検討するために、乳癌と同様の検討を行っている。

C. 新しい治療法の開発

a) 腫瘍拒絶抗原を用いた癌特異的免疫療法

1. MAGE ペプチドと樹状細胞を用いた癌のペプチドワクチン療法

(定永倫明, 長嶋秀樹, 増野浩二郎, 井上 裕)

細胞傷害性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 遺伝子が, 消化器癌において高頻度に発現していることを我々は報告してきた。一昨年から教室ではこの MAGE ペプチドを用いた DC ワクチン療法を開始し進行再発消化器癌9症例に行ったところ副作用は現在のところ全く認めていない。治療効果については再発リンパ節の縮小を認めた症例を経験している。

2. 新規腫瘍拒絶抗原ペプチドの同定

(長嶋秀樹, 定永倫明, 増野浩二郎, 井上 裕)

MAGE-1, -2, -3遺伝子については治療に有効なペプチドを報告し, 治療への応用段階にある。MAGE-4についても消化器癌において MAGE-1, -2, -3と同程度の発現が認められることから, 日本人に多い HLA-A24拘束性 MAGE-4ペプチド合成を行い, 現在有効なペプチドの同定を試みている。また MAGE-3ペプチドを一部 modify することで治療効果を高める工夫を行っている。

3. 適正な免疫化学療法の開発

(定永倫明, 長嶋秀樹, 増野浩二郎, 井上 裕)

ペプチドワクチン療法には現在患者末梢血由来の樹状細胞(DC)を用いているが, よりよい治療効果の開発のため, Balb/cマウスの乳癌モデルを対象に同系マウス骨髓由来のDCを用いてその細胞傷害活性を免疫学的, 病理学的に解析している。

また MAGE 発現機構の解析と, 発現誘導, 抗原性増強法の開発も試みている。更に腫瘍拒絶抗原として最近報告された NY-ESO-1, LAGE-1, CT7についてその消化器癌, 乳癌における発現を現在解析中である。

b) 発生分化誘導因子アクチビンを用いた癌の治療法の開発

(吉永敬士, 山下継史, 井上 裕)

発生や器官の分化の誘導因子として知られるアクチビンが最近 in vitro における器官形成を

誘導することがわかり、注目を集めている。教室でも、悪性腫瘍の分化誘導治療あるいは創傷治癒機構、将来的には失われた器官を代用するいわゆる「代用臓器」の開発にもつながる研究と位置づけその作用について基礎的実験を開始している。

業 績 目 録

原著論文

1. 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 ranscription-polymerase chain reaction in patients with gastrointestinal or breast carcinomas.
J. Clin. Oncol. 16 : 128-132.
2. Mori, M., Mimori, K., Shiraishi, T., Haraguchi, M., Ueo, H., Barnard, GF. and Akiyoshi, T. 1998.
Motility related protein 1 (MRP1/CD9) expression in colon cancer.
Clin. Cancer Res. 4 : 681-684.
3. Yamagata, M., Hasuda, K., Stamato, T. and Tannock IF. 1998.
The contribution of lactic ascid to acidification of tumours : studies of variant cells lacking lactate dehydrogenase.
Br. J. Cancer. 77 : 1726-1731.
4. 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.
5. Shibuta, K., Mori, M., Haraguchi, M., Yoshikawa, H., Ueo, H. and Akiyoshi, T. 1998.
Association between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and susceptibility to gastric cancer.
Br. J. Surg. 85 : 681-684.
6. Tanaka, S., Mori, M., Akiyoshi, T., Tanaka, Y., Mafune, K., Wands, JR. and Sugimachi, K. 1998.

- A novel variant of human Grb7 is associated with invasive esophageal carcinoma.
J. Clin. Invest. 102 : 821-827.
7. Tanaka, S., Mori, M., Akiyoshi, T., Wands, JR. and Sugimachi, K. 1998.
A novel frizzled gene identified in human esophageal carcinoma mediates APC/ β -catenin signals.
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95 : 10164-69.
 8. Sadanaga, N., Mori, M., Nakashima, H., Tahara, K., Fujie, T., Tanaka, F. and Akiyoshi, T. 1998.
Expression of MAGE genes and possibility of tumor-specific immunotherapy in colorectal carcinoma.
Biotech. Lab. International. 3 : 19-21.
 9. Sadanaga, N., Kuwano, H., Watanabe, M., Mori, M., Morioka, T. and Sugimachi, K. 1998.
Esophageal cancer and second primary brain tumor.
Oncol. Rep. 5 : 1135-1136.
 10. 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.
 11. Shibata, K., Mori, M., Tanaka, S., Kitano, S. and Akiyoshi, T. 1998.
Identification and cloning of human G-protein γ 7, down-regulated in pancreatic cancer.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 246 : 205-209.
 12. Shibata, K., Mori, M., Kitano, S. and Akiyoshi, T. 1998.
Detection of ras mutation in peripheral blood of carcinoma patients using CD45 immunomagnetic separation and nested mutant allele specific amplification.
Int. J. Oncol. 12 : 1333-1338.
 13. Shiraishi, T., Mori, M., Tanaka, S., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1998.
Identification of cystatin B in human esophageal carcinoma using differential displays in which the gene expression is related to lymph node metastasis.
Int. J. Cancer. 79 : 681-684.
 14. Shiraishi, T., Mori, M., Yamagata, M., Haraguchi, M., Ueo, H. and Sugimachi, K. 1998.
Expression of insulin-like growth factor 2 mRNA in human gastric cancer.

- Int. J. Oncol. 13 : 519-523.
15. Ikeda, Y., Mori, M., Koyanagi, N., Minagawa, S., Wada, H., Hayashi, H., Tsugawa, Y. and Sugimachi, K. 1998.
Features of early gastric cancer detected by current diagnostic improvement.
J. Clin. Gastroenterol. 27 : 60-62.
 16. Ikeda, Y., Koyanagi, N., Mori, M., Minagawa, S., Toyomasu, T., Ezaki, T., Tateishi, H. and Sugimachi K. 1998.
Tumor stage in the proximal colon under conditions of a proximal shift of colorectal cancer with age.
Hepato-Gastroenterol. 45 : 1535-1538.
 17. Ikeda, Y., Fujimaru, R., Mori, M., Kojima, Y., Koyanagi, N., Kondo, A., Minagawa, S., Sugimachi, K. and Kondo, N.
Possibility of different cancer development between the proximal and distal colon :
Comparison of the distribution between adenomatous polyps and cancer.
Hepato-Gastroenterol. 45 : 1583-1586.
 18. Shimoda, K., Begum, NA., Shibuta, K., Mori, M., Bonkovsky, HL. and Barnard, GF. 1998.
Interleukin-8 and hIRH(SDF1-a-PBSF)mRNA expression and histological activity index in patients with chronic hepatitis C.
Hepatology. 28 : 108-115.
 19. Kitamura, K., Hashizume, M., Sugimachi, K., Kataoka, A., Ohno, S., Kuwano, H. and Maehara, Y. 1998.
Early experience of endoscopic extirpation of benign breast tumors via an extra-mammary incision.
Am. J. Surg. 176 : 235-238.
 20. Kitamura, K., Hashizume, M., Kataoka, A., Ohno, S., Kuwano, H., Maehara, Y. and Sugimachi, K. 1998.
Transaxillary approach for the endoscopic extirpation of benign breast tumors.
Surg. Laparosc. Endosc. 8 : 277-279.
 21. Matsushima, T., Mori, M., Kido, A., Adachi, Y. and Sugimachi K. 1998.
Preoperative estimation of neural invasion in rectal carcinoma.
Oncol. Rep. 5 : 73-76.
 22. 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.

23. Hasegawa, H., Mori, M., Haraguchi, M., Ueo, H., Sugimachi, K. and Akiyoshi, T. 1998.

Expression spectrum of melanoma antigen-encoding gene family members in colorectal carcinoma.

Arch. Pathol. Lab. Med. 122 : 551-554.

24. 増野浩二郎, 濱武基陽, 金子 聡, 諸岡三之, 緒方賢一, 中橋 恒 (1998).

検診を契機に胸部CTにて発見された末梢型微小肺癌の一例

愛媛医学 17 : 64-67.

25. 吉田晃治, 朔 元則, 野中道泰, 矢加部 茂, 鈴木 稔, 江見泰徳, 宇都宮 徹, 池尻公二, 才津秀樹, 竹下盛重 (1998).

脾原発悪性リンパ腫の2例

日本臨床外科学会雑誌 59 : 1114-1121.

総 説

1. 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.

2. 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.

3. 森 正樹, 白石 猛, 柴田浩平, 三森功士, 上尾裕昭, 杉町圭蔵 (1998).

末梢血液・リンパ節中の微量癌細胞の検出とその意義.

外科治療 79, 195-201.

4. 森 正樹 (1998).

消化器領域の用語解説・家族性大腸腺腫症 (FAP).

消化器外科 NURSING 3, 53.

5. 森 正樹 (1998).

消化器領域の用語解説・APC 遺伝子.

消化器外科 NURSING 3, 53.

6. 森 正樹, 白石 猛 (1998).

消化管癌悪性度診断の分子生物学的アプローチ.

別冊医学のあゆみ

消化器疾患1, 187-189.

7. 森 正樹 (1998).

ヒト癌におけるがん遺伝子とがん抑制遺伝子について.

Surgery Frontier. 5, 7-12.

8. 森 正樹, 三森功士, 白石 猛, 柴田浩平, 上尾裕昭, 杉町圭蔵 (1998).

微量癌細胞の分子生物学的検出と臨床応用.

外科60, 1627-1631.

9. 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.

10. 田中真二, 森 正樹 (1998).

EGF レセプターと癌遺伝子 erbB ファミリー.

外科60, 1422-1425.

11. 定永倫明, 長嶋秀樹, 田原光一郎, 田中真二, 森 正樹 (1998).

細胞傷害活性測定法, アポトーシス.

外科60, 1522-1556.

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.

14. 宇都宮 徹, 杉町圭蔵 (1998).

目で見える診断法・治療法Ⅱ肝腫瘍の鑑別診断.

臨床成人病28, 1524-1525.

学会発表

1. 藤江達郎 (1998, 2/7).

MAGE ペプタイド

バイオセラピーカンファレンス, 大阪.

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

Nipple Adenoma の一例

第13回大分「乳癌のつどい」, 大分.

3. Kouichirou Tahara, Tatsuo Fujie, Fumiaki Tanaka, Masaki Mori, Kazutou Takesako, Tsuyoshi Akiyoshi (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.

4. 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.

5. 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.

6. 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, 2/19).

(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.

7. 原口 勝, 山懸基維, 洪田健二, 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.

8. 中島秀彰, 森 正樹, 上尾裕昭, 真船健一, 田中洋一, 武富紹信, 馬場秀夫, 鴻江俊治, 瀬尾洋介, 斎藤貴生, 友田博次, 秋吉 毅 (1998, 4/8).

(シンポジウム) 消化器癌における遺伝子不安定性検索の臨床的意義

第98回日本外科学会総会, 東京.

9. 森 正樹, 上尾裕昭, 三森功士, 白石 猛, 柴田浩平, 原口 勝, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1998, 4/8).

(シンポジウム) 微量癌細胞の分子生物学的検出と臨床応用について

第98回日本外科学会総会, 東京.

10. 呉 啓貴, 森 正樹, 山懸基維, 勝田 猛, 田中真二, 田中文明, 南原 繁, 白坂千秋, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/8).

大腸癌における carbonic anhydrase 発現の意義

第98回日本外科学会総会, 東京.

11. 藤也寸志, 白石 猛, 柴田浩平, 森 正樹, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/8).
消化器癌における Manganese Superoxide Dismutase (Mn-SOD) mRNA 発現の検討
第97回日本外科学会総会, 東京.
12. 宇都宮 徹, 江見泰徳, 池尻公二, 鈴木 稔, 才津秀樹, 矢加部 茂, 野中道泰, 朔 元則, 吉田晃治 (1998, 4/8).
肝炎ウイルスに感染した肝臓へは大腸癌は転移しにくいのか?
第98回日本外科学会総会, 東京.
13. 片岡明美, 北村 薫, 阿部 亨, 徳永えり子, 大野真司, 掛地吉弘, 桑野博行, 前原喜彦, 杉町圭蔵 (1998, 4/8).
乳癌における CD44の発現と転移・再発に関する研究
第98回日本外科学会総会, 東京.
14. 佐藤浩一, 北野正剛 (1998, 4/8).
腹腔鏡下左半結腸切除術の手法
第2回腹腔鏡下大腸切除術研究会, 東京.
15. 田中真二, 森 正樹, 杉町圭蔵, Jack R.Wands, 秋吉 毅 (1998, 4/9).
(ワークショップ) 癌転移に関する新規シグナル分子のクローニングと臨床応用
第98回日本外科学会総会, 東京.
16. 長嶋秀樹, 森 正樹, 原口 勝, 渋谷健二, 勝田 猛, 山下継史, 狩峰信也, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/9).
胃癌の微量検体(生検標本)を用いた TIMP-1遺伝子発現の解析と臨床的有用性について
第98回日本外科学会総会, 東京.
17. 山下継史, 森 正樹, 原口 勝, 藤也寸志, 山懸基維, 渋谷健二, 三森功士, 木場文男, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/9).
胃癌における MT-MMP 発現の臨床的意義について—特に MMP2との相関よりみた解析について—
第98回日本外科学会総会, 東京.
18. 原口 勝, 森 正樹, 藤也寸志, 山懸基維, 白石 猛, 山下継史, 木場文男, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/9).
Differential display 法による MRP1/CD9遺伝子の同定と同遺伝子の大腸癌における発現意義
第98回日本外科学会総会, 東京.
19. 馬場欽也, 藤江達郎, 田中文明, 田原光一郎, 原口 勝, 森 正樹, 上尾裕昭, 白坂千秋, 竹迫一任, 秋吉 毅 (1998, 4/9).

乳癌における腫瘍拒絶抗原 MAGE, BAGE の発現と MAGE ペプチドを用いた特異的 CTL の誘導

第98回日本外科学会総会, 東京.

20. 三森功士, 森 正樹, 平野誠太郎, 甲斐裕一郎, 南原 繁, 狩峰信也, 安部良二, 木場文男, 白坂千秋, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/9).

乳癌における MT-MMP 発現の臨床的意義および MMP2 との関連について

第98回日本外科学会総会, 東京.

21. 松山 歩, 森 正樹, 渋谷健二, 三森功士, 原口 勝, 真船健一, 田中洋一, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/9).

消化器癌における L-myc 遺伝子多型検索の臨床的意義

第98回日本外科学会総会, 東京.

22. 田原光一郎, 阪本良弘, 藤江達郎, 田中文明, 柴田浩平, 山懸基維, 原口 勝, 森 正樹, 幕内雅敏, 秋吉 毅 (1998, 4/9).

肝細胞癌における MAGE 遺伝子ファミリーの発現

第98回日本外科学会総会, 東京.

23. 阪本良弘, 森 正樹, 白石 猛, 柴田浩平, 真船健一, 幕内雅敏, 秋吉 毅 (1998, 4/9).

肝細胞癌における MMP-7 mRNA の発現

第98回日本外科学会総会, 東京.

24. 佐藤浩一, 白水章夫, 末松俊洋, 安田一弘, 山口公雄, 谷村秀行, 森本章生, 白石憲男, 安達洋祐, 北野正剛 (1998, 4/9).

大腸癌における c-myc 遺伝子過剰発現と患者の長期予後

第98回日本外科学会総会, 東京.

25. 柴田浩平, 森 正樹, 白石 猛, 田中真二, 藤也寸志, 原口 勝, 北野正剛, 秋吉 毅 (1998, 4/10).

膵癌の新しい癌関連遺伝子の同定

第98回日本外科学会総会, 東京.

26. 勝田 猛, 森 正樹, 原口 勝, 渋谷健二, 田中真二, 本田雅之, 狩峰信也, 安部良二, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/10).

胃癌における ornithine decarboxylase (ODC) 遺伝子の発現意義について

第98回日本外科学会総会, 東京.

27. 上尾裕昭, 森 正樹, 三森功士, 木場文男, 白坂千秋, 安部良二, 狩峰信也, 南原 繁, 平野誠太郎, 秋吉 毅 (1998, 4/10).

胃癌・食道癌における潜在的リンパ節転移の分子生物学的検出とその臨床的意義

第98回日本外科学会総会, 東京.

28. 白石 猛, 森 正樹, 柴田浩平, 田中真二, 藤也寸志, 田中洋一, 真船健一, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1998, 4/10).
食道癌における新しい癌関連遺伝子の同定—differential display 法を用いて—
第98回日本外科学会総会, 東京.
29. 本田雅之, 森 正樹, 渋谷健二, 白石 猛, 三森功士, 南原 繁, 安部良二, 上尾裕昭, 秋吉 毅 (1998, 4/10).
cDNA サブトラクション法により同定した matrix metalloproteinase pump-1 (MMP-7)
のヒト大腸癌における発現の意義
第98回日本外科学会総会, 東京.
30. 渋谷健二, 森 正樹, 三森功士, 本田雅之, 秋吉 毅, GF Barnard (1998, 4/10).
癌抑制候補遺伝子 hIRH の単離と消化器癌における同遺伝子発現の解析
第98回日本外科学会総会, 東京.
31. 上尾裕昭, 南原 繁, 木場文男, 白坂千秋, 安部良二, 狩峰信也, 森 正樹, 秋吉 毅
(1998, 5/9).
食道癌微少リンパ節転移の分子生物学的検出法の結果は予後に反映するか?
第35回九州外科学会, 久留米.
32. 白石 猛, 森 正樹, 上尾裕昭, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1998, 5/9).
食道癌における新しい癌関連遺伝子の同定
第35回九州外科学会, 久留米.
33. 森 正樹 (1998, 5/16).
(特別講演) 外科における遺伝子診断の展望
第3回奈良県癌化学療法学会講演会 (奈良県立医科大学), 奈良.
34. 片岡明美, 北村 薫, 阿部 亨, 徳永えり子, 掛地吉弘, 大野真司, 桑野博行, 前原喜彦, 杉町圭蔵 (1998, 5/22).
乳癌の転移・再発機構における CD44 の意義
第6回日本乳癌学会総会, 東京.
35. 定永倫明, 田原光一郎, 藤江達郎, 田中真二, 渋谷健二, 山懸基維, 勝田 猛, 原口 勝, 森 正樹, Perter S. Goedegebuure, Timothy J. Eberlein, 秋吉 毅 (1998, 5/28).
マウス肺転移モデルに対する腫瘍免疫療法における IFN- γ の役割
第19回癌免疫外科研究会, 東京.
36. 田原光一郎, 藤江達郎, 田中文明, 森 正樹, 竹迫一任, 秋吉 毅 (1998, 5/29).
HLA-A24拘束性 MAGE-1ペプチドの同定
第19回癌免疫外科研究会, 東京.
37. 藤江達郎, 田原光一郎, 田中文明, 定永倫明, 田中真二, 渋谷健二, 山懸基維, 勝田 猛,

原口 勝, 竹迫一任, 秋吉 毅, 森 正樹 (1998, 5/29).

MAGE ペプチドを用いた DC vaccine による癌特異的免疫療法の試み
第19回癌免疫外科研究会, 東京.

38. 吉永敬士, 福澤謙吾, 甲斐裕樹, 江口大彦, 藤井及三, 木下忠彦, 井上 裕, 竹中賢治 (1998, 6/6).

術前に診断し得た虫垂粘液囊胞腺癌の一例
第150回大分県外科医会例会, 別府.

39. 森 正樹 (1998, 6/19).

(特別講演) 外科診断学における分子生物学的アプローチ
ナボバン発売記念講演会 (群馬大学第二外科), 群馬.

40. 森 正樹 (1998, 6/20).

(ワークショップ) Matrix metalloproteinase 7と胃癌の浸潤・転移
第70回日本胃癌学会総会, 東京.

41. 森 正樹 (1998, 6/22).

(特別講演) 外科学における研究について
生医研春の集談会, 別府.

42. 森 正樹 (1998, 6/23).

(特別講演) 外科学研究の新展開
第42回大分刀圭会, 大分.

43. 森 正樹 (1998, 6/26).

(特別講演) 外科と遺伝子
第5回山梨癌治療セミナー (山梨医科大学第一外科), 山梨.

44. 佐藤浩一, 北野正剛 (1998, 7/2).

腹腔鏡下結腸切除術の治療手技
第3回腹腔鏡下大腸切除術研究会, 東京.

45. 宇都宮 徹, SR Chavali, RA Forse, 島田光生, 杉町圭蔵 (1998, 7/8).

甲状腺ホルモンおよびエンドトキシンのリン脂質脂肪酸構成に対する影響
第35回日本外科代謝栄養学会, 大阪.

46. 山下継史, 森 正樹, 上尾裕昭, 白石 猛, 柴田浩平, 杉町圭蔵, 秋吉 毅 (1998, 7/16).

食道癌における MMP7 の発現とその臨床病理学的意義
第52回日本消化器外科学会総会, 東京.

47. 宇都宮 徹, 江見泰徳, 池尻公二, 鈴木 稔, 才津秀樹, 矢加部 茂, 野中道泰, 朔 元則, 吉田晃治, 島田光生, 杉町圭蔵 (1998, 7/16).

肝炎ウイルス感染と大腸癌肝転移

第52回日本消化器外科学会総会，東京．

48. 藤江達郎，定永倫明，田中文明，田原光一郎，勝田 猛，原口 勝，森 正樹，上尾裕昭，秋吉 毅 (1998, 7/17).

MAGE ペプチドを用いた胃癌患者脾細胞からの CTL の誘導

第52回日本消化器外科学会総会，東京．

49. 田中真二，森 正樹，原口 勝，上尾裕昭，杉町圭蔵，秋吉 毅 (1998, 7/17).
消化器癌の転移に関与する新規シグナル分子のクローニングとその臨床への応用
第52回日本消化器外科学会総会，東京．

50. 佐藤浩一，白水章夫，末松俊洋，安田一弘，山口公雄，谷村秀行，森本章生，白石憲男，安達洋祐，北野正剛 (1998, 7/17).

腫瘍進展および患者予後からみた大腸の粘液癌と低分化腺癌の臨床病理学的特徴

第52回日本消化器外科学会総会，東京．

51. 白石 猛，原口 勝，山懸基維，渋谷健二，田中真二，定永倫明，上尾裕昭，森 正樹 (1998, 7/31).

食道癌における新しい癌関連遺伝子の同定

第57回九州癌学会，大分．

52. 山下継史，原口 勝，山懸基維，渋谷健二，田中真二，定永倫明，上尾裕昭，森 正樹 (1998, 7/31).

食道癌における MMP1 の発現とその臨床病理学的意義に関して

第57回九州癌学会，大分．

53. 田原光一郎，阪本良弘，定永倫明，長嶋秀樹，幕内雅敏，森 正樹 (1998, 7/31).

肝細胞癌における MAGE 遺伝子ファミリーの発現

第57回九州癌学会，大分．

54. 吉永敬士，福澤謙吾，甲斐裕樹，江口大彦，藤井及三，木下忠彦，井上 裕，竹中賢治 (1998, 7/31).

AFP 産生直腸癌の一例

第57回九州癌学会，大分．

55. 増野浩二郎，田代英哉，高橋郁雄，山村晋史，石川哲大，矢永勝彦，若杉健三，松坂俊光，久米一弘，熊野正士，山本一郎 (1998, 8/23).

局所療法として腋窩郭清と乳房照射を用いた潜在乳癌

第52回愛媛外科集談会，松山．

56. 増野浩二郎，山村晋史，高橋郁雄，矢永勝彦，石川哲大，田代英哉，若杉健三，松坂俊光，久米一弘 (1998, 9/3).

胃癌を合併した孤立性総腸骨動脈瘤に対し同時手術を施行した一例

- 第73回中四国外科学会総会，宇部。
57. 増野浩二郎，田代英哉，久米一弘（1998，9/5）.
再発乳癌に対する Docetaxel の効果と副作用
第11回中四国乳腺研究会，岡山。
58. 渋谷健二，白石 猛，定永倫明，田中真二，山懸基維，佐藤浩一，原口 勝，上尾裕昭，森 正樹（1998，9/10）.
遺伝子多型検索の臨床応用への試み
第2回大分 BCM 研究会，大分。
59. 森 正樹，白石 猛，原口 勝，山懸基維，渋谷健二，田中真二，定永倫明，杉町圭蔵（1998，9/11）.
（シンポジウム）Differential display 法を用いた食道癌関連遺伝子の同定－特に cystatin B の発現意義について－
第9回日本消化器癌発生学会，宇都宮。
60. 片岡明美，森 正樹，山下継史，定永倫明，白坂千秋，南原 繁，安部良二，狩峰信也，木場文男，上尾裕昭，蒲池綾子，辻 浩一（1998，9/18）.
色素注入による乳癌の sentinel lymph nodes の検索と臨床的意義
第151回大分県外科医会例会，大分。
61. 中山敬一，長濱裕康，石田典子，白根道子，森 正樹，高橋勝彦，畠山鎮次，北川雅敏，中山啓子（1998，9/30）.
（シンポジウム）細胞周期のブレーキ p27及び p57の分化と発癌に関する役割
第57回日本癌学会総会，横浜。
62. 柴田浩平，田中真二，白石 猛，山下継史，吉田隆典，北野正剛，森 正樹（1998，9/30）.
新しい癌関連遺伝子 G-protein γ 7の同定と接触阻止との関連
第57回日本癌学会総会，横浜。
63. 田中真二，上尾裕昭，杉町圭蔵，Jack R.WANDS，森 正樹（1998，9/30）.
新しい癌転移関連シグナル伝達分子のクローニングとその臨床応用
第57回日本癌学会総会，横浜。
64. 田原光一郎，藤江達郎，定永倫明，田中文明，長嶋秀樹，竹迫一任，秋吉 毅，森 正樹（1998，9/30）.
HLA-A24拘束性 MAGE-1ペプチドの同定
第57回日本癌学会総会，横浜。
65. 藤江達郎，田原光一郎，田中文明，定永倫明，原口 勝，竹迫一任，秋吉 毅，森 正樹（1998，9/30）.
DC の誘導と MAGE 特異的癌免疫療法の試み

- 第57回日本癌学会総会，横浜。
66. 白石 猛，森 正樹，田中真二，渋谷健二，山懸基維，原口 勝，真船健一，上尾裕昭，杉町圭蔵 (1998, 10/1).
食道癌における癌関連遺伝子の同定－Differential display 法を用いて－
第57回日本癌学会総会，横浜。
67. 渋谷健二，定永倫明，田中真二，山懸基維，原口 勝，上尾裕昭，森 正樹 (1998, 10/1).
肝臓癌・消化器癌における CXC chemokine hIRH/SDF-1 α mRNA および receptor CXCR 4 mRNA 発現量の解析
第57回日本癌学会総会，横浜。
68. 中島秀彰，武富紹信，大城辰雄，馬場秀夫，鴻江俊治，瀬尾洋介，藤也寸志，岡村 純，上尾裕昭，田中洋一，森 正樹 (1998, 10/1).
消化器癌における遺伝子不安定性の臨床的意義
第57回日本癌学会総会，横浜。
69. 國仲慎治，藤也寸志，森 正樹，上尾裕昭，杉町圭蔵 (1998, 10/2).
消化器癌における manganese superoxide dismutase mRNA 発現の意義
第57回日本癌学会総会，横浜。
70. 山下継史，森 正樹，白石 猛，上尾裕昭，杉町圭蔵 (1998, 10/2).
食道癌における MMP1 の発現とその臨床病理学的意義に関して
第57回日本癌学会総会，横浜。
71. 宇都宮 徹，江見泰徳，池尻公二，才津秀樹，野中道泰，朔 元則，吉田晃治，島田光生，杉町圭蔵 (1998, 10/7).
大腸癌肝転移に対する術前リピオドール化制癌剤投与の効果
第36回日本癌治療学会総会，福岡。
72. 定永倫明，長嶋秀樹，田原光一郎，藤江達郎，田中文明，Peter S Goedegebuure, Timothy J Eberlein, 森 正樹，秋吉 毅 (1998, 10/8).
(ワークショップ) 腫瘍免疫療法における腫瘍局所 IFN-g と宿主免疫応答について
第36回日本癌治療学会，福岡。
73. 宇都宮 徹，島田光生，祇園智信，田口健一，長谷川博文，山下洋市，濱津隆之，杉町圭蔵 (1998, 10/14).
肝内微小結節性病変の臨床病理学的特徴：肝細胞癌多中心発生病変に対する切除例の検討
第34回日本肝癌研究会，金沢。
74. 佐藤浩一，北野正剛 (1998, 10/29).
(シンポジウム) 大腸癌に対する内視鏡下治療および腹腔鏡下手術の位置づけ
第40回日本消化器病学会総会，東京。

75. 吉永敬士, 福澤謙吾, 甲斐裕樹, 江口大彦, 藤井及三, 木下忠彦, 井上 裕, 竹中賢治 (1998, 11/12).
AFP 産生直腸癌の一例
日本赤十字社学会総会, 松山.
76. 藤江達郎, 田原光一郎, 定永倫明, 田中文明, 原口 勝, 上尾裕昭, 竹迫一任, 秋吉 毅, 森 正樹 (1998, 12/5).
(シンポジウム) MAGE 特異的 CTL の誘導と MAGE ペプチドを用いた DC vaccine の臨床応用
第11回日本 BRM 学会学術集会総会, 東京.
77. 田原光一郎, 藤江達郎, 田中文明, 定永倫明, 長嶋秀樹, 森 正樹, 竹迫一任, 秋吉 毅 (1998, 12/6).
HLA-24拘束性 MAGE-2ペプチドの同定
第11回日本 BRM 学会学術集会総会, 東京.
78. 佐藤浩一, 北野正剛 (1998, 12/10).
腹腔鏡下大腸切除術の治療手技
第4回腹腔鏡下大腸切除術研究会, 東京.