

厚生科学研究費補助金
(がん克服戦略研究事業)

総括及び分担研究報告書

平成11年度

分野 6 新しい治療法の開発に関する研究

課題番号 H10-がん-028

研究課題名 「がんに伴う遺伝子変化を標的とした治療法の開発」

所 属 国立病院九州がんセンター
主任研究者 藤 也寸志

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
総括研究報告書

分野6：新しい治療法の開発に関する研究
＜がんに伴う遺伝子変化を標的とした治療法の開発＞

主任研究者 藤 也寸志 国立病院九州がんセンター・外科医師

研究要旨：本研究は、がんの発生・増殖・進展などその生物学的本質に関わる遺伝子異常や抗がん剤・放射線耐性遺伝子、がん特異的抗原などに着目し、それらを標的とした多角的な新しい治療戦略や治療法の開発を行うことを目的とする。(1) 腫瘍拒絶抗原 MAGE を標的とした樹状細胞を用いるがんワクチン療法を開発し、倫理委員会の承認とインフォームドコンセントを得て進行再発消化器がん患者に対して治療を開始したが、今年度はさらに3例に対し治療を施行した。3例ともに副作用は認められず、臨床症状の改善や腫瘍マーカーの低下が見られ、またMAGE 特異的 CTL の誘導が見られ、本治療の安全性・有効性が示唆された。(2) がん発生に関わるとされるDNA 修復遺伝子異常に関する研究では、各種臓器がんのmicrosatellite instability の検索を行ってきたが、ミスマッチ遺伝子異常のがん発生における意義や多重がん発生の予知指標としての意義を明らかにできなかった。またDNA修復酵素の発現異常のがん治療における影響に関する研究では、MGMT、MLH1、MTH1遺伝子が発癌抑制と抗がん剤に対する感受性を決定する因子として重要である事を明らかにした。さらに、肝細胞癌患者においてMGMT 遺伝子の発現喪失がその予後不良と相関する事を明らかにした。MMGMTの発現喪失を伴う癌においては、術後の予後改善にアルキル化抗がん剤を併用した化学療法が効果をもたらす可能性が示唆された。(3) 抗がん剤・放射線耐性因子に関して、MRP2およびMRP3遺伝子が各々シスプラチンおよびエトポシド感受性に関与すること、メチル化によるMDR1遺伝子の発現制御は急性骨髄性白血病に限らず、膀胱がんや大腸がんなどの固形腫瘍でも観察されること、MDR1遺伝子プロモーター領域のゲノム再編成やレトロウイルスの挿入による新しいMDR1遺伝子の活性化機構を明らかにした。さらに活性酸素消去系酵素 Manganese Superoxide Dismutase を大腸がんにおける抗がん剤・放射線耐性因子として捉え、antisense RNA でその発現を抑えることでアポトーシスが誘導され、それらに対する感受性が増強することを明らかにした。(4) がんの増殖・転移に関する研究として、漢方由来のチロシンキナーゼ阻害剤エモジンとグリチルリチンの併用によるがん細胞の増殖抑制を *in vivo* で確認し、また独自に単離した新規がん転移関連遺伝子 MTA1が、ヒストン脱アセチル化酵素と複合体を形成し転写抑制に関わる因子であり、新しいがん治療の標的と成りうる可能性がある。

分担研究者

- | | | | | | |
|----------|---------------|----|----------|---------------|-----|
| 1. 藤 也寸志 | 国立病院九州がんセンター | 医師 | 5. 真柴 温一 | 国立病院九州がんセンター | 室長 |
| 2. 斎藤 貴生 | 佐賀県立病院好生館 | 館長 | 6. 井口 東郎 | 国立病院九州がんセンター | 医長 |
| 3. 中別府雄作 | 九州大学生体防御医学研究所 | 教授 | 7. 和田 守正 | 九州大学医学部 | 助教授 |
| 4. 河野 彬 | 国立病院九州がんセンター | 室長 | 8. 森 正樹 | 九州大学生体防御医学研究所 | 教授 |

A. 研究目的

がんは遺伝子の病気であることが明らかになった現在、その遺伝子異常に基づいた治療戦略や治療法の適用が、治療成績、患者のQOLの向上や経済的・効率的治療の開発につながることは明らかである。本研究の目的は、がんの発生・増殖・進展などその生物学的本質に関わる遺伝子異常や抗がん剤・放射線耐性遺伝子、がん特異的抗原などに着目し、それらを標的とした多角的な新しい治療戦略や治療法の開発を行うことにある。

がんの免疫療法はその有効性が期待されながら未だ確立した治療法とはなり得ていない。本研究班では新たながん免疫療法として、種々の悪性腫瘍で発現が認められるMAGE抗原を標的としたがんワクチン療法の確立を目指す。抗原提示細胞である樹状細胞(DC)にMAGEペプチドをパルスするDCワクチン療法の安全性や有効性を検討する。既に臨床試験を開始しており、本年度はさらに症例を蓄積する。

多くのがん細胞は、化学物質や放射線照射により生じるDNA損傷の修復に関わる種々のDNA修復遺伝子の発現異常を持つ。また正常人の各臓器におけるDNA修復遺伝子の発現レベルにも個体差が存在する。種々のDNA修復遺伝子の発現をヒト個体およびがん組織で検索することは、個体レベルやがん細胞の抗がん剤や放射線に対する感受性を判定する上で重要である。そのために各修復遺伝子の発現異常が抗がん剤や放射線に対する感受性をどのように変化させるのかを正確に評価できるモデル動物を樹立する。また、臨床的に多重がんは増大する傾向にありgeneticな背景を考慮に入れた治療体系の確立が必要であるが、本研究では臨床検体でのミスマッチ修復遺伝子の異常を解析し、重点的フォローアップ体制の確立などの多重がんの治療戦略に応用可能かどうか検討する。

放射線療法、化学療法、温熱療法への耐性の存在は治療上の大きな問題である。抗がん剤耐性に関してはMDRやMRPなどの耐性因子が明らかになされているが、全ての耐性を説明することは出来ず、また温熱や放射線の

耐性因子は明らかになっているとは言いがたい。これらの治療法の効果増強のためには、各々また共通の治療耐性因子を明らかにし、それを克服することが重要である。本研究は、新規抗がん剤排出ポンプの同定とその解析を通じて、ポンプ蛋白の発現の抑制に基づくがん治療・ポンプ発現の検索による適切な抗がん剤の選択への道を開くことを目的とする。さらに活性酸素消去系酵素manganese superoxide dismutase (Mn-SOD)を治療耐性因子として捉え、Mn-SODの発現を抑制することで耐性克服が可能かを検討し、Mn-SODを標的とした遺伝子治療の確立を目指す。

がんではシグナル伝達系の活性化による細胞増殖能亢進が見られ、この制御ががん克服のためには重要である。今年度の本研究班では、多くのがん細胞で異常が見られるチロシンリン酸化を標的とした漢方薬由来物質によるがん増殖の抑制に関する研究を継続する。また本研究では研究が遅れている骨転移の予防・治療法の開発も目指しており、特に骨転移成立に特異的な“破骨細胞活性化→骨吸収亢進”過程に関与するサイトカインを明らかにし、それを標的とした治療法の開発を継続する。さらに本年度は、がん治療のための新しい標的の同定を目的として、主任研究者が独自に単離、報告した新規がん転移関連遺伝子MTA1に関する研究も行う。

B. 研究方法

1. 腫瘍拒絶抗原を標的としたがんワクチン療法の開発：

HLA-A2またはHLA-A24の進行再発消化器がん症例に対して、原発巣または転移巣の腫瘍組織のMAGE-3の発現をRT-PCR法を用いて検索した。MAGE-3の発現陽性症例で、他に有効な治療がなく十分なinformed consentが得られた症例に対し、九州大学生体防御医学研究所の倫理委員会の承認を得て、同研究所において本治療を施行した。白血球分離装置を用いて末梢血単核球を採取し、adherent細胞を分離し、GM-CSF, IL-4存在下に培養し樹状細胞を得た。樹状細胞にMAGE-3ペプチド

をパルスシワクチンとして投与（3週間毎4クール）した。

2. DNA 修復遺伝子異常の解析とそれに基づく効率的治療戦略の決定：

(2-1) 多重がんにおけるミスマッチ修復遺伝子異常の解析と治療への応用

各種がんの手術摘出臓器の凍結標本よりDNAを抽出し、当センターで確立したDNA自動シーケンサーと蛍光プライマーを用いて、各症例5 loci (D2S123, D3S, D10S, D11S, D13S)のmicrosatellite instabilityを検索した。今回、特に多発がんや多臓器重複がんにおけるミスマッチ修復異常の関与について注目し、解析を継続した。対象として、九州がんセンターにおける種々の癌の切除症例330例（大腸癌110例、胃癌75例、肺癌127例ほか）のmicrosatellite instabilityを検討した。

(2-2) がん治療におけるDNA修復酵素の発現異常の影響の評価

アルキル化剤と活性酸素によるDNA損傷の修復に関わる種々の修復酵素についての基礎的な解析を行い、その研究成果をもとにそれぞれの修復酵素遺伝子の機能欠損型の変異を持つマウスを作製し、各マウスの抗がん剤や放射線照射に対する感受性の変化を個体レベルで詳細に解析する。さらに今年度は、各ヒト修復酵素に特異的な抗体を作製し、これらを用いてがん患者の正常組織および癌組織を検体として、各酵素の発現をウェスタンブロッティング法で定量的に解析し、臨床病理学的検討を行い、発がんや予後と関連を検討する。

3. 抗がん剤・放射線耐性因子の解析とそれに基づく効率的治療戦略の決定：

(3-1) 薬剤耐性関連遺伝子の活性化機構の解析と化学療法への応用

MDR1 遺伝子以外の抗がん剤排出ポンプの実体を同定し、それぞれの排出ポンプが輸送する抗がん剤のスペクトラムを明らかにし、また臨床例における耐性獲得マーカーとしての有効性を検討する。さらにMDR1を含めた排出ポンプ遺伝子の臨床例における発現亢進

機構および、発現亢進をトリガーする遺伝子変化を明らかにする。

(3-2) 放射線・抗がん剤の効果増強のためのMn-SODを標的とした遺伝子治療の試み

Mn-SODを標的とした遺伝子治療のための基礎的研究として、昨年度に大腸癌におけるMn-SODの高発現を証明し、さらに大腸がん細胞株HCT116 (p53 wild)とDLD1 (p53 mutant)にMn-SOD Antisense (AS) RNA発現プラスミドを導入しMn-SOD AS RNA安定発現クローン(ASクローン)を樹立し、放射線や抗がん剤の感受性の変化を検討した。今年度はこれらの感受性の変化をより詳細に検討し、さらに感受性の変化の分子機構をアポトーシスの面から、ミトコンドリアの膜電位の変化に着目して検討した。

4. がんの増殖・転移に関わる遺伝子の制御による治療法の開発：

(4-1) シグナル伝達系阻害による治療法の開発

EGFレセプターを高密度に発現しているヒト癌細胞株A431 (epidermoid carcinoma cell line)を用いて、エモジンとグリチルリチンとの併用による増殖抑制効果を用い、in vitroおよびin vivoで検討した。A431癌細胞 2×10^4 /wellを96-well plateに培養し、24時間後、CDDP (1 ug/ml)とエモジン (5-15ug/ml)とグリチルリチン (200-1000ug/ml)併用添加した。72時間後、neutral redで染色後、plate readerを用いて増殖抑制効果を判定した。A431癌細胞 1×10^6 をBalb/cヌードマウスの側腹部皮下に接種し、腫瘍径が4mmに達した7日後よりエモジン (2mg 腹腔内投与)およびグリチルリチン (4 mg 腹腔内投与)を単独または併用し連日、6日間投与し、CDDP (100ug)は、週1回腹腔内投与した。同投与方法を3週間繰り返し、経時的に腫瘍径を計測した。

(4-2) 骨転移機構の解明と治療法の開発

PTHrPは骨転移成立に重要な役割を担っており、骨転移治療の分子標的のひとつである。ras farnesyltransferase阻害剤はPTHrPおよびPTHrPのシグナル伝達経路を阻害するため、PTHrPによって惹起される高Ca血症を抑制す

るとの報告もみられる。そこで、今年度は、新規 ras farnesyltransferase 阻害剤である B1620 (エーザイ) を入手し、我々の確立した HARA-B細胞を用いた PTHrP による高Ca血症モデルにおいて本剤の効果について検討した。具体的には、HARA-B細胞 (5×10⁶) をヌードマウス皮下に接種、3週目頃より体重減少が始まるが、体重が20g前後まで減少した時点で B1620 (12.5, 25, 50 mg/kg) を連続10日間腹腔内に投与し、10日目に採血を行い、血中CaおよびPTHrP値を測定した。

(4-3) 新規がん転移関連遺伝子 MTA1 の解析

(1) human MTA1 cDNA の単離と解析：ラット mta1 cDNA をプローブとしてヒト melanoma cDNA library をスクリーニングした。full-length cDNA を単離し塩基配列を決定し、ラットcDNAの配列と比較した。さらにアミノ酸配列に含まれるモチーフを詳細に検討し、mta1/MTA1の機能を推定した。

(2) 細胞内局在の検討：myc-tagged タンパクとして MTA1 の全長や一部分を遺伝子導入により COS-7 細胞において強制発現させ、蛍光免疫細胞染色により MTA1 タンパクの細胞内局在を明らかにした。

(3) MTA1 とヒストンデアセチラーゼ 1 との結合：myc-tagged MTA1 および FLAG-tagged HDAC1 (Histone Deacetylase 1) (S. Schreiber 博士より分与) 発現プラスミドを COS-7 に導入し強制発現させ、抗myc抗体9E10、抗Flag抗体M2を用いて免疫沈降ウェスタンブロットを行った。

(4) マウス mta1 及び mta2 cDNA の単離と遺伝子構造の決定を行い、さらにノックアウトマウスを作成し mta1/mta2 の機能を解析する。

(倫理面での配慮) 上記研究1は、九州大学生体防御医学研究所倫理委員会に「課題名：消化器癌に対する MAGE-3ペプチドをパルスした自己末梢血由来抗原呈示細胞による免疫療法」で申請され既に承認されており、患者の十分な informed consent を得て行われている。動物実験は九州大学生体防御医学研究所および九州がんセンターで行われるが、飼育環境や犠死の方法など動物愛護上の配慮は十

分になされている。臨床材料を用いた遺伝子診断の結果は、九州がんセンター臨床研究部に厳重に整理保管されプライバシーの保護に配慮がなされている。

C. 研究結果

1. 腫瘍拒絶抗原を標的としたがんワクチン療法の開発：

本年度は新たに3例(食道癌2例、大腸癌1例)の進行消化器癌患者に対し治療を施行した。3例ともに予定の治療を完遂できた。治療に起因すると考えられる副作用は認められなかった。画像による効果判定では2例がMR、1例がPDであった。大腸癌症例は、治療前には胸壁への転移腫瘍による無気肺があり呼吸苦があったが、治療により腫瘍の縮小と無気肺が改善されPSが3から1へ改善した。Recall法により治療後のpeptideに対するCTL誘導能の上昇を1例に認め、2例で遅延型過敏皮内反応を認めた。腫瘍マーカーの低下を2例に認めた。

2. DNA 修復遺伝子異常の解析とそれに基づく効率的治療戦略の決定：

(2-1) 多重がんにおけるミスマッチ修復遺伝子異常の解析と治療への応用

九州がんセンターの切除症例に対し microsatellite instability (RER) の検索を行った。5 loci 中、1 locus 以上で RER を認めた症例は 330 例中 12.4% であった。臓器別では大腸癌 110 例中 12 例 (10.9%)、胃癌 75 例中 15 例 (20.0%)、肺癌 127 例中 12 例 (9.4%)、膵癌 4 例中 1 例 (25%)、肝癌 7 例中 0 例 (0%) であった。一方、2 loci 以上で RER を認めた症例は大腸癌 3 例 (2.7%)、胃癌 9 例 (12.0%)、肺癌 1 例 (0.7%) であった。重複がんの有無別に RER の頻度を見ると、重複・多発がん症例では 43 例中 4 例 (9.3%) であったのに対して、単発がん症例では 260 例中 33 例 (12.0%) と差はなかった。2 loci 以上でも RER を認めた症例に限っても重複・多発がん症例では全く差がなかった。

(2-2) がん治療における DNA 修復酵素の発現

異常の影響の評価

(1) アルキル化剤に対する個体レベルの感受性を規定する修復遺伝子 (MGMT) : 今年度は、抗がん剤としてよく用いられるアルキル化剤によるDNA損傷とその修復酵素、O6-メチルグアニンDNAメチルトランスフェラーゼ (MGMT) に注目して解析を進めた。MGMTを欠損するマウスは、アルキル化剤に高感受性であるが、ミスマッチ修復遺伝子 (MLH1) をヘテロに欠損するだけでもアルキル化剤による細胞死に対して抵抗性を獲得し、さらに発がん頻度が上昇することを明らかにした。また、ヒト肝細胞癌組織におけるMGMT発現の異常を新たに作成した抗体を用いて免疫染色法によりスクリーニングした。その結果、MGMTを発現する肝細胞癌患者と発現が見られない患者の比較から、外科手術後の5年生存率が95.0%と60.8%と後者において有意 ($p < 0.05$) に低いことが明らかになった。MGMT発現が見られない患者においては肝炎ウイルスの感染が有意に高かった。

(2) 活性酸素の産生に依存して作用する化学物質や放射線に対する抵抗性を規定する遺伝子群: 我々は、アルキル化剤に加えて放射線照射による細胞死の実行分子である活性酸素により生ずる酸化的DNA損傷 (主に8-オキシグアニン関連) の修復酵素群 (MTH1、OGG1、MYH) についても解析を進めた。今年度は、8-oxo-dGTPを分解する酵素8-oxodGTPaseをコードするMTH1遺伝子に機能欠損変異を持つマウスにおける自然発癌の解析を終了した。通常のSPF飼育条件下で1年半を経過した時点のマウス個体 (MTH1^{-/-}: ♂42, ♀51とMTH1^{+/+}: ♂46, ♀44) について剖検を行い腫瘍を中心に解析を行ったところ、野生型、MTH1遺伝子欠損マウスともに主に肺、肝臓、胃に腫瘍 (アデノーマ、カルシノーマ) や過形成などの増殖性病変を認めた。野生型の雄ではこれら3つの臓器の病変が28.3%の個体で観察されたが、MTH1遺伝子欠損マウスでは57.1%に上昇していた。一方、野生型の雌では4.5%の個体に何らかの増殖性病変を認め、MTH1遺伝子欠損マウスでは25.5%の個体に同様の病変を認めた。特にMTH1遺伝子欠損

マウスの雌の場合、上記3つ以外の臓器 (子宮や皮膚) にも病変を認めた。この結果は、雌雄ともに有意にMTH1遺伝子欠損マウスで増殖性病変の自然発生が増加していることを示す。さらに、DNA中の8-オキシグアニンを除去する8-オキシグアニンDNAグリコシラーゼ (OGG1)、8-オキシグアニンに誤って対合したAアデニンを除去するアデニンDNAグリコシラーゼ (MYH) の2つの酵素の機能欠損変異遺伝子を持つマウスを樹立した。2つの変異マウスは全て変異遺伝子をホモに持つ場合でも生存可能で、その変異遺伝子の遺伝はメンデルの法則に従った。現在までに14ヶ月齢以上のマウスで自然発癌を解析し、OGG1欠損マウスで肺癌の発生頻度が野生型の2倍に上昇する結果を得たが、発症ケースが少なく、 $p=0.06$ で統計的に有意と結論するには至らない状況である。MYH欠損マウスにおいても野生型マウスより、発癌頻度が高い傾向を得られつつある。また、それぞれのヒト修復酵素に対する特異的な抗体の作製に成功し、現在特異的かつ定量的な発現スクリーニング系の確立を進めている。

3. 抗がん剤・放射線耐性因子の解析とそれに基づく効率的治療戦略の決定:

(3-1) 薬剤耐性関連遺伝子の活性化機構の解析と化学療法への応用

今年度は、既に単離しているMRP2/cMOAT遺伝子に加え、新たにMRP3遺伝子の完全長cDNAおよびMRP4、MRP5、MRP6遺伝子の部分cDNAを単離した。加えてMRP遺伝子に近縁の未知遺伝子の部分cDNAを単離した。LLC-PK1細胞からMRP3遺伝子の安定導入細胞株を単離し、感受性試験によりMRP3遺伝子が抗がん剤エトポシドに対する耐性獲得に関与することを明らかにした。大腸がん45検体について、MRPサブファミリー遺伝子群の発現を定量的PCR法により検討した結果、MRP2遺伝子発現が非がん部に比較し有意に亢進していた。さらに、SDI法による抗がん剤感受性評価との相関を検討した結果、MRP2遺伝子発現がシスプラチン感受性に関与していることが示された。

またヒト MDR1遺伝子に関しては、急性骨髄性白血病 (AML)における検討結果を拡大発展させて以下の結果を得た。メチル化によるMDR1遺伝子の発現制御は膀胱がんや大腸がんなどの固形腫瘍でも観察されること、この発現制御はプロモーターの特定部位のメチル化によるのではなく、プロモーター領域全体のメチル化の程度に依存することを明らかにした。抗がん剤耐性にともなうMDR1遺伝子周辺のゲノム再編成を解析した結果、DNA再編成により遠隔遺伝子のプロモーターがMDR1遺伝子上流に結合してMDR1遺伝子の発現を活性化する機構を発見した。このうち2例について再編成の接合領域の構造を詳細に解析した結果、再編成にはAlu配列が関与すること、再編成はDNAの相同領域を利用しつつ非相同組み換えの機構によると考えられることを明らかにした。

臨床検体の解析を行う場合に不可避の不均一性の問題と培養細胞系の限界を補うため、白血病担がんマウスの治療モデルを用いて耐性獲得機構の解析を行った。生体内での耐性獲得に伴いmdr1a遺伝子の発現亢進が観察された。この発現亢進は遺伝子増幅や脱メチル化によるものではなく、レトロウイルスの挿入によるmdr1a遺伝子の活性化であることが示唆された。現在、ATLなどのウイルスが関与するヒト造血器腫瘍について、この機構の関与を検索中である。

(3-2) 放射線・抗がん剤の効果増強のためのMn-SODを標的とした遺伝子治療の試み

昨年度、Mn-SOD AS クローン HCT116-AS16 (H-AS16)、HCT116-AS22 (H-AS22)、DLD1-AS10 (D-AS10)、DLD1-AS22 (D-AS22) を樹立した。いずれもMn-SOD活性はコントロールに比べ各々59%、33%、57%、27%に低下していた。放射線3Gy照射後のHCT116、DLD1 Mn-SODアンチセンス安定発現クローンおよびコントロール細胞の生存率を比較すると、HCT116 ASクローンはコントロールと比較して生存率が減少し有意に感受性が増強していたのに対し、DLD1 ASクローンは感受性の変化を認めなかった。また、HCT116 ASクローンの放射線による感

受性増強は線量依存性の傾向を示し、感受性増強とMn-SOD活性抑制の程度は比例関係にあった。温熱に対しても2つのHCT116 ASクローンはコントロールに比べ有意な生存率の低下を認めた。DLD ASクローンは感受性の亢進を認めなかった。抗がん剤においては、検討した4つの薬剤 (DOX、MMC、5-FU、PTX)のうち、DOXに対してHCT116 ASクローンが有意な感受性の亢進を認めた。このような各種治療に対する感受性増強の機序を明らかにするため、放射線照射後を中心にアポトーシスの引き金となる細胞内の変化と、実際のアポトーシス誘導の程度を比較検討した。まづMn-SODの存在するミトコンドリアの膜電位の変化を検討した。放射線3Gy照射後、HCT116 ASクローンはコントロール細胞に比べ、明かな膜電位の低下を認めた。膜電位低下の程度は放射線感受性と相関を示した。放射線照射後のアポトーシスの誘導の差異をPI染色によるDNA量にて検討したところ、HCT116 ASクローンはアポトーシス細胞を示すsub-G1 populationが明らかに増大しており、その割合はコントロール細胞に比べ約2-3倍となっていた。また温熱によってもHCT116 ASクローンは同様なアポトーシスの増強を認めた。フローサイトメーターの結果を追証するため、放射線照射した細胞よりDNAを抽出し、等量のDNAをアガロース電気泳動した。ここでもHCT116 ASクローンはコントロール細胞と比較しDNA断片化が明らかに増強していた。

4. がんの増殖・転移に関わる遺伝子の制御による治療法の開発：

(4-1) シグナル伝達系阻害による治療法の開発

A431癌細胞の増殖は、加えたエモジンの濃度依存的に抑制された。また、グリチルリチン (500-1000ug/ml) を併用することにより、増殖抑制効果の増強が認められ、CDDPの添加により、さらに、増強した。A431癌細胞マウスに対して単独投与群では増殖抑制効果はみられなかったが、3者併用投与により2日後より、有意の増殖抑制効果を認めた。

(4-2) 骨転移機構の解明と治療法の開発

B1620 12.5、25および50 mg/kgのいずれにおいても血清Ca値の低下はあまり認められず、一部のマウスに血清Ca値の低下をみとめたもののB1620の用量反応性は認められなかった。また血清PTHrP値についてはいずれの群においても高値であった。

(4-3) がん転移関連遺伝子MTA1の解析

(1) MTA1は714アミノ酸よりなるタンパクをコードし、ラットmta1とアミノ酸レベルで97%のhomologyを示した。両者の配列は重要な機能モチーフとしてsrc-homology domain 3 (SH3)-結合モチーフ、Znフィンガーモチーフ、ロイシンジッパーモチーフ、SANTドメイン、核移行シグナル、酸性アミノ酸領域を有していた。以上の構造より、MTA1は転写調節に関わるタンパクであることが推定された。

(2) MTA1 タンパクの細胞内局在を明らかにするために、MTA1タンパクをmyc-taggedタンパクとして発現させ、蛍光免疫染色を行った。全長のMTA1を発現させると、明らかに核内に局在した。この核内局在は、核移行シグナルを含むMTA1のC末端側100アミノ酸のみを発現させた時にも観察され、推定された核移行シグナルが機能しているものと考えられた。

(3) MTA1をmyc-taggedタンパクとして、HDAC1をFLAG-taggedタンパクとしてCOS-7細胞で強制発現させ、抗myc抗体、抗FLAG抗体を用いて免疫沈降-ウェスタンブロットを行った。その結果、抗myc抗体による免疫沈降物に抗FLAG抗体に反応するタンパクが存在し、逆に抗FLAG抗体による免疫沈降物に抗myc抗体に反応するタンパクが存在していた。この結果は、MTA1とHDAC1が、直接的または間接的に結合する、すなわち同一のタンパク複合体に含まれていることを示している。

(4) I29SJ マウスの遺伝子ライブラリーからmta1 およびmta2 それぞれのcDNAを用いて遺伝子をスクリーニングし、マウスmta1、mta2 それぞれの全遺伝子構造とその塩基配列を決定した。各遺伝子タンパクの核移行、DNA結合に関与すると考えられる塩基配列を

Neo耐性遺伝子に置換し、構築したmta1、mta2の変異遺伝子をマウスES細胞に導入し、neo耐性細胞を選択した。neo耐性細胞のDNAを解析し、正常mta遺伝子がノックアウトされたmta遺伝子に置換したヘテロES細胞を選択し、キメラマウス作出に用いた。

D. 考察

1. 腫瘍拒絶抗原を標的としたがんワクチン療法の開発：

本年度を含め現在までに施行した10例においては、副作用は全く認められておらず、本治療法の安全性に関しては問題ないと考えられる。また画像上の奏功例は得られなかったが、臨床症状の改善や腫瘍マーカーの低下が見られた症例が多く、ワクチンの投与法や適応症例の選別などにより有効な治療法となりうる可能性が示唆されたものと考えられる。今後の方針としては、対象症例を増やすために新たに免疫原性の高いペプチド (MAGE-1.A24, MAGE-2.A24) を同定し治療に用いる、腫瘍の抗原性の多様性があるため単一のペプチドではなく複合ペプチドを用いる治療方法を検討するなどを予定している。

2. DNA修復遺伝子異常の解析とそれに基づく効率的治療戦略の決定：

(2-1) 多重がんにおけるミスマッチ修復遺伝子異常の解析と治療への応用

ミスマッチ修復異常は遺伝性の癌ばかりでなく一部の非遺伝性の癌の発生にも関与しており、特に多発がんや多臓器重複がんにおいて高率に関与していることが示唆されてきた。我々は遺伝子診断の臨床応用を目指して、放射性同位元素を用いた従来の検出法ではなく蛍光法によるMSIの検出を行っているが、本方法は簡便・安全なだけでなく、データがより客観的で正確な解析が可能であることが分かっている。各臓器の症例数は必ずしも充分ではなく、また術後経過の短い症例が大部分であるが、今回のデータでは単発例、重複・多発がん症例ともにMSI陽性率は従来報告されているよりも低かった。その原因は検査

法による相違なのかは不明であるが、今後より多症例の検討、また MSI 陽性症例の重点的フォローアップを行っていくことで本検査法の臨床的意義が明らかになっていくものと考えられるが、現時点では、一般に報告されているように本解析は多重癌の発生の予知指標になる可能性は少ないと思われた。

(2-2) がん治療におけるDNA修復酵素の発現異常の影響の評価

(1) MGMTおよびMLH1遺伝子と化学療法：MGMT遺伝子欠損マウスにおけるミスマッチ遺伝子（MLH1）修復欠損の影響は、発がん感受性に2つの修復遺伝子が相乗的に作用する事を明確に示した最初のケースである。特に、MLH1遺伝子欠損がヘテロでもアルキル化剤に対して抵抗性を獲得し発がん頻度が上昇することは、家族性非腺腫大腸癌患者におけるがんの化学療法や放射線療法の選択に重要な示唆を与えるものと位置付けており、今後このような観点からの研究が望まれる。

(2) MGMT発現喪失と肝細胞癌の予後：ヒト肝細胞癌患者において見られたMGMT発現の喪失は、肝炎ウイルスの感染によく関連することから、肝炎ウイルスによりMGMT遺伝子の発現を始め多くの遺伝子発現が影響を受け、その結果として予後不良に相関していると考えられる。従来、肝細胞癌においては化学療法にニドランなどのアルキル化剤の摘要は全く考慮されていなかったが、今回の結果はMGMT発現（-）のケースに関しては、ニドランの投与がこのような患者に特異的な予後不良を改善する可能性を強く示唆するものである。

(3) MTH1、OGG1、MYH遺伝子：これらの3つの8-オキソグアニンの修復に関する遺伝子の全ての機能欠損マウスを世界に先駆けて樹立し、自然発がん抑制において特にMTH1遺伝子が重要である事を明らかにすることができた。今後は二重、三重遺伝子変異マウスの樹立を目指し、それぞれの変異マウスを用いて、発がん感受性ととも化学療法、放射線療法に対する感受性を検討する計画である。現在、樹立したマウスの戻し交配とコロニーの拡大を進めている。さらに、ヒト癌患者で

のこれらの修復酵素の発現レベルと放射線照射あるいは抗がん剤投与に対する応答を詳細に比較解析することで、より安全で効率的な治療法の開発が期待される。

3. 抗がん剤・放射線耐性因子の解析とそれに基づく効率的治療戦略の決定：

(3-1) 薬剤耐性関連遺伝子の活性化機構の解析と化学療法への応用

MRP2/cMOAT 遺伝子は MRP1 と同様、ピンクリスチンやシスプラチンを輸送することにより、これらの抗がん剤に対する耐性獲得に関与していることを明らかにした。今後臨床がんでの発現状況を検討し、臨床での抗がん剤耐性に関与しているか否かを明らかにすることが必須である。ESTデータベースの検索によるとMRPに類似のトランスポーターがさらに少なくとも6種類存在する。そこでABCファミリーを構成する他の遺伝子群をさらに同定して、耐性獲得マーカーとしての有効性を検討してゆく必要がある。

ヒトMDR1遺伝子のプロモーター部位の脱メチル化が、ヒトMDR1遺伝子発現亢進の必要条件であることが明らかになったので、このメチル化状態の解析によりMDR1 遺伝子の発現予測、ひいては耐性獲得予測が行える可能性が考えられた。また造血系腫瘍、固形腫瘍を問わず、MDR1 遺伝子の選択的なメチル化によって耐性を克服するという新しい治療法開発への足がかりであると期待している。

(3-2) 放射線・抗がん剤の効果増強のためのMn-SODを標的とした遺伝子治療

昨年度、Mn-SOD mRNA の発現は、食道がんにおいては低下し、逆に胃がん・大腸がんでは増加していることが多く、扁平上皮がんと腺がんにおける活性酸素消去系の役割の違いが示唆するデータを報告した。この相違は放射線や抗がん剤感受性の差を反映している可能性、さらにSOD ががん治療効果増強のための有用なtarget になりうる可能性を示唆している。放射線、温熱、ある種の抗がん剤などによる細胞傷害にはsuperoxide が重要な役割を果たし、実際 superoxide の消去酵素 Mn-SOD を過剰発現させたがん細胞ではこれ

らに耐性になる。このことより大腸がんにおいて Mn-SOD が治療耐性因子になっている可能性がある。今年度は、異常のような考察に基づき、p53 正常型の大腸がんにおいて Mn-SOD の発現抑制がアポトーシス誘導に基づいた抗がん剤・放射線の効果を増強させることを証明した。さらにこのアポトーシスはミトコンドリアの膜電位を低下させ permeability transition を生じさせることで誘導されるが、ミトコンドリアががんの治療の標的として重要であることを示している。この様に、Mn-SOD が治療耐性克服のための遺伝子治療の標的となりうる可能性が示唆された。p53 mutationの有無で感受性が相反することは、Reactive oxygen species (ROS) を介した細胞障害活性にp53 が何らかの関与をしている可能性が示唆されたものと思われる。

4. がんの増殖・転移に関わる遺伝子の制御による治療法の開発：

(4-1) シグナル伝達系阻害による治療法の開発

チロシンキナーゼ阻害活性を有する大黃由来のエモジンとグリチルリチンを併用することにより著明な増殖抑制効果を認めた。作用機序として細胞内活性酸素の増加および蓄積によるアポトーシスが示唆された。漢方薬由来物質によるシグナル伝達系の阻害によるがん治療は、臨床応用が可能と思われる。

(4-2) 骨転移機構の解明と治療法の開発

HARA細胞の骨転移巣より樹立したHARA-B細胞ではPTHrP発現の亢進がみられ、これは破骨細胞による骨吸収に対して促進的に作用し、即ち骨転移しやすい環境をつくるという点で合目的と考えられる。PTHrPを標的とした骨転移治療薬としてPTHrPのシグナル伝達を阻害するras farnesyltransferase阻害剤のひとつの候補ではあるが、我々の検討では、PTHrPの作用の抑制については一定の結果が得られなかった。本剤についても今後、さらなる検討が必要と考えられる。

(4-3) がん転移関連遺伝子 MTA1の解析

mtal/MTA1 は、主任研究者が、高転移性

乳癌細胞で高発現する全く新しい遺伝子として単離したいでんしである。今までに我々は、乳癌細胞でアンチセンスによる発現抑制を行うと細胞増殖が抑制されること、さらに胃癌・大腸癌・食道癌においてmtal発現と浸潤・転移との臨床病理学的な相関を明らかにした。MTA1の発現抑制により細胞増殖の有意な抑制が見られることは、MTA1が癌の遺伝子治療の標的となりうる可能性を示唆している。さらに本年度の研究でMTA1タンパクが、クロマチンの構造変化をもたらす重要な酵素であるヒストン脱アセチル化酵素と結合することが明らかになったことは、mtal/MTA1の機能を推定する上で極めて重要な発見である。すなわち、mtal/MTA1の機能の本態はヒストン脱アセチル化を介する遺伝子転写の抑制にあると推定される。この研究分野は癌の研究において極めて新しく、トピックとして脚光を浴び始めたばかりであり、mtal/MTA1の機能をさらに解析することは、「癌とクロマチンの構造変化」という新しい研究分野に大きな貢献をなしうるものと期待される。実際、mtalがHDAC1とのcomplexに含まれることは、我々以外にもCell誌やMolecular Cell誌など超一流誌に昨年末に報告され、mtalは世界的に強い注目を浴びている遺伝子の一つになってきている。

E. 結論

がんの生物学的本質に関わる遺伝子異常や抗がん剤・放射線耐性遺伝子、がん特異的抗原などに着目し、それらを標的とした多角的な治療戦略や治療法の開発を目指している。MAGE-3ペプチドを用いたDCワクチン療法は、実際に臨床試験が開始され、進行再発消化器癌症例に対する安全ながん特異的免疫療法となる可能性が示唆された。DNA修復遺伝子の異常に関する研究では、各種臓器がんの切除症例に対してMSIの検索を行ったが、がん発生におけるミスマッチ遺伝子異常の意義や多重がん発生の予知指標としての意義は高くないと思われた。さらに種々のDNA修復遺伝子の欠損マウスの樹立に基づく基礎的解析と

特異的抗体 の作成の成功に基づく個体レベルでの種々の DNA 修復能の定量法の確立は、抗がん剤や放射線照射の適応や投与量の決定などに大きな進歩をもたらすものと思われる。さらに、本研究では Mn-SOD や MDR1、MRP を新しい抗がん剤や放射線への新しい耐性因子として捉え、これらが遺伝子治療や治療感受性の予知などの標的遺伝子となりうる可能性を示し、今後の臨床応用への道が開かれたものと考えられる。また、mta1/MTA1 の機能の本態はヒストン脱アセチル化を介する遺伝子転写の抑制にあると推定され、新しい研究分野として注目され、また、MTA1 は癌の浸潤、転移や増殖に重要な役割を果たしている可能性が高く、癌治療の有望な標的遺伝子となりうるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Toh Y., Kuninaka S., Mori H., Nicolson G. L., Sugimachi K.: Overexpression of metastasis-associated MTA1 mRNA in invasive oesophageal carcinomas. *Br J Cancer* 79: 1723-1726, 1999
2. Sumiyoshi K., Kuwano H., Watanabe M., Kitamura M., Toh Y., Sugimachi K.: HLA-DR antigen expression in squamous epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: an immunohistochemical study. *Oncology Reports* 6: 301-306, 1999
3. Watanebe M., Kuwano H., Tanaka S., Toh Y., Masuda H., Sugimachi K.: A significant morphological transformation is recognized in human esophageal cancer cells with amplification/overexpression of the cyclin D1 gene. *Int J Oncol* 15: 1103-1108, 1999
4. Watanebe M., Kuwano H., Tanaka S.,

Toh Y., Sadanaga H., Sugimachi K.: Flow cytometric DNA analysis is useful in detecting multiple genetic alterations in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 85: 2322-2328, 1999

5. Toh Y., Kuninaka S., Endo K., Oshiro T., Ikeda Y., Nakashima H., Baba H., Kohnoe S., Okamura T., Nicolson G.L., Sugimachi K.: Molecular analysis of a candidate metastasis-associated MTA1: possible interaction with histone deacetylase1. *J Exp Clin Cancer Res* (in press)
6. 齋藤貴生. 21世紀における食道癌治療と生体防御、外科学 次代への展開: 97-99, 1999
7. Hayakawa H., Hofer A., Thelander L., Kitajima S., Cai Y., Oshiro S., Yakushiji Y., Nakabeppu Y., Kuwano M., Sekiguchi M.: Metabolic Fate of Oxidized Guanine Ribonucleotides in Mammalian Cells. *Biochemistry*. 38 (12): 3610-3614, 1999
8. Nishioka K., Ohtsubo T., Oda H., Fujiwara T., Kang D., Sugimachi K., Nakabeppu Y.: Expression and differential intracellular localization of two major forms of human 8-oxoguanine DNA glycosylase encoded by alternatively spliced OGG1 mRNAs. *Mol. Biol. Cell*. 10, (5): 1637-1652, 1999
9. Fujikawa K., Kamiya H., Yakushiji H., Fujii Y., Nakabeppu Y., Kasai H. The oxidized forms of dATP are substrates for the human MutT homologue, the hMTH1 protein. *J. Biol. Chem.* 274 (26): 18201-18205. 1999

10. Ito M., Yoshioka K., Akechi M., Yamashita S., Takamatsu N., Sugiyama K., Hibi M., Nakabeppu Y., Shiba T., Yamamoto K.: JSAP1, a novel JNK-binding protein that functions as a scaffold factor in the JNK signaling pathway. *Mol. Cell. Biol.* 19: (11) 7539-7548, 1999
11. Oda H., Taketomi A, Maruyama I., Itoh R., Nishioka K., Yakushiji H., Suzuki T., Sekiguchi M., Nakabeppu Y.: Multi-forms of Human MTH1 Polypeptides Produced by Alternative Translation Initiation and Single Nucleotide Polymorphism. *Nucleic Acid Res.* 27, (22): 4335-4343. 1999
12. Fujii, Y., Shimokawa, H., Sekiguchi M., Nakabeppu Y.: Functional significance of the conserved residues for the 23 residue module among MTH1 and MutT family proteins. *J. Biol. Chem.*, 274 (53), December 31, 38251-38259. 1999
13. Shimura-Miura H., Hattori N., Kang D., Miyako K., Nakabeppu Y. Mizuno Y.: Increased 8-oxo-dGTPase in the Mitochondria of Substantia Nigral Neurons in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.*, 46(6): 920-924. 1999
14. Matsusue K., Takiguchi S., Takata Y., Funakoshi A., Miyasaka K., Kono A.: Expression of cholecystokinin type A receptor gene correlates with DNA demethylation during postnatal development of rat pancreas. *Biochem Biophys Res Commun* 264: 29-32, 1999
15. Mashiba H., Ozaki Y., Matsunaga K.: Augmented inhibition of tumor cell proliferation in combined use of electroporation with a plant toxin, saporin. In : H. Maruta (ed), *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 886. *Anticancer Molecules, Structure, Function, and Design.* pp 233-235, New York Academy of Sciences, 1999
16. Inoue H., Iguchi H., Kono A., Tsuruta Y.: Highly sensitive determination of N-terminal prolyl dipeptide, proline and hydroxyproline in urine by high-performance liquid chromatography using a new fluorescent labelling reagent, 4-(5,6-dimethoxy-2-phthalimidinyl)-2-methoxyphenylsulfonil chloride. *J Chromatol B* 724: 221- 230, 1999
17. Tsunematsu R., Saito T, Iguchi H., Fukuda T., Tsukamoto N.: Hypercalcemia due to parathyroid hormone-related protein produced by primary ovarian clear cell adenocarcinoma: Case report. *Gynecol Oncol* (in press)
18. 名和田 新、後藤公宣、市野 功、生山祥一郎、柳瀬敏彦、大庭功一、下田聖子、高柳涼一、大江賢治、船越顕博、蘆田健二、足立雅広、井口東郎。臨床医学の展望「内分泌学」。日本医事新報 3911: 11-20, 1999
19. 大西 裕、明石哲郎、國吉政美、福富真理恵、横田昌樹、井口東郎、船越顕博、若杉英之。脾腫瘍を形成したリンパ腫型成人T細胞性白血病の1例。日本消化器病学会雑誌 96: 64-69, 1999
20. 若杉英之、船越顕博、井口東郎。：内科医からみた脾腫切除の適応。消化器病セミナー 76: 121-132, 1999.
21. Harada T., Nagayama J., Kohno K., Lyn

- M., Fojo T., Kuwano M., Wada M.: Alu-associated interstitial deletions and chromosomal rearrangement in two human multidrug resistant cell lines. *Int J Cancer* (in press)
22. Tanaka T., Uchiumi T., Hinoshita E., Inokuchi A., Toh S., Wada M., Takano H., Kohno, K., Kuwano, M.: Functional characterization of 5'-flanking region of the human canalicular multispecific organic anion transporter/multidrug resistance protein2 (cMOAT/MRP2) gene and its specific expression in hepatic cells. *Hepatology* (in press)
23. Kawabe T., Chen Z. S., Wada M., Uchiumi T., Ono M., Akiyama S., Kuwano M.: Enhanced transport of anticancer agents and leukotrien C4 by the human canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT/MRP2). *FEBS Letter* 456: 327-331, 1999
24. Kuwano M., Toh S., Uchiumi T., Takano H., Kohno K, Wada, M.: Multidrug resistance-associated protein subfamily transporters and drug resistance. *Anti Cancer Drug Design* 14: 123- 131, 1999.
25. Toh S., Wada M., Uchiumi T., Inokuchi A., Makino Y., Horie Y., Adachi Y., Sakisaka S. and Kuwano M.: Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP- cassette region in Dubin-Johnson syndrome. *Am J Hum Genet* 64: 739-46, 1999.
26. Kusaba H., Nakayama M., Harada T., Nomoto M., Kohno K., Kuwano M., Wada M.: Association of 5' CpG demethylation and altered chromatin structure in the promoter region with transcriptional activation of the multidrug resistance 1 gene in human cancer cells. *Eur J Biochem* 262: 924-32, 1999
27. Mori M., Shiraishi T., Tanaka S., Yamagata M., Mafune K., Tanaka Y., Ueo H., Barnard G.F., Sugimachi K.: Lack of DMBT1 expression in oesophageal, gastric and colon cancer. *Br J Cancer* 79: 211-213, 1999
28. Fujie T., Tahara K., Tanaka F., Mori M., Takesako K., Akiyoshi T.: A MAGE-I-encoded HLA-A24-binding synthetic peptide induces specific anti-tumor cytotoxic T lymphocytes. *Int J Cancer* 80: 169-172, 1999
29. Tanaka S., Mori M., Sakamoto Y., Makuuchi M., Sugimachi K., Wands JR: Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 103: 341-345, 1999
30. Tahara K., Mori M., Sadanaga N., Sakamoto Y., Kitano S., Makuuchi M: Expression of the MAGE gene family in human hepatocellular carcinoma. *Cancer* 85: 1234-40, 1999
31. Shibata K., Tanaka S., Shiraishi T., Kitano S., Mori M.: G-protein g7 is down-regulated in cancers and associated with p27kip1 induced growth arrest. *Cancer Res* 59: 1096-1101, 1999
32. Mimori K., Druck T., Inoue H., Alder H., Berk L., Mori M., Huebner K., Croce C.M.: Cancer-specific chromosome alteration in the constitutive fragile region FRA3B.

- Proc Natl Acad Sci (USA)* 96: 7456-7461, 1999
33. Fujie T., Tanaka F., Tahara K., Jian L.I., Tanaka S., Mori M., Ueo H., Takesako K., Akiyoshi T.: Generation of specific antitumor reactivity by the stimulation of spleen cells from gastric cancer patients with MAGE-3 synthetic peptide. *Cancer Immunol Immunother* 48: 189-194, 1999
 34. Sadanaga N., Nagashima H., Tahara K., Yoshikawa Y., Mori M.: The heterogeneous expression of MAGE-3 protein: Difference between primary lesion and metastatic lymph nodes in gastric carcinoma. *Oncology Reports* 6: 975-977, 1999
 35. Mori M., Mimori K., Shiraishi T., Inoue H., Tanaka Y., Sugimachi K., Huebner K., Croce C.M.: Altered expression of Fhit in carcinoma and precarcinomatous lesions of the esophagus. *Cancer Res* (in press)
 36. 長嶋秀樹、定永倫明、田原光一郎、森正樹. MAGE特異的CTL Surgery *Frontier* 6 119-125, 1999
2. 学会発表
1. 藤也寸志、國仲慎治、大城辰雄、中島秀彰、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村健、森正樹. 消化器癌における MnSOD発現の意義の検討とMnSOD発現抑制による抗がん剤の効果増強の試み 第53回日本消化器外科学会 1999
 2. 大城辰雄、馬場秀夫、鴻江俊治、中島秀彰、藤也寸志、泉公一、石尾哲也、高江洲亨、伊地隆晴、瀬尾洋介、岡村健. 胃悪性リンパ腫に対する集学的治療の成績 第53回日本消化器外科学会 1999
 3. 馬場秀夫、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村健. Borrmann4型胃癌長期生存例の検討--多変量解析および増殖活性の観点から-- 第53回日本消化器外科学会 1999
 4. 中島秀彰、森正樹、上尾裕昭、大城辰雄、藤也寸志、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村健. 消化器癌における遺伝子不安定性の臨床的意義 第53回日本消化器外科学会 1999
 5. 石尾哲也、馬場秀夫、鴻江俊治、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、瀬尾洋介、岡村健. 進行・再発胃癌に対する Low dose CDDP/5-FU 療法（抗腫瘍効果と予後に関する因子の評価） 第53回日本消化器外科学会 1999
 6. 鴻江俊治、石尾哲也、大城辰雄、中島秀彰、馬場秀夫、藤也寸志、瀬尾洋介、岡村健. 大腸癌の肝・肺重複転移切除例の解析 第53回日本消化器外科学会 1999
 7. 泉公一、馬場秀夫、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村健、清成秀康. 早期胃癌における内視鏡的胃粘膜切除術（EMR）施行症例の検討 第53回日本消化器外科学会 1999
 8. 井口東郎、藤也寸志、井村穰二、尾形佳郎. 腫瘍における転移関連遺伝子（KAI1, MTA1）の発現とその意義 第8回がん転移研究会 1999
 9. 馬場秀夫、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村健. スキルス胃癌における細胞接着分子からみた癌化機構の解明と治療戦略 第99回日本外科学会 1999
 10. 藤也寸志、國仲慎治、大城辰雄、中島秀彰、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村健、森正樹. WORKSHOP Manganese superoxide dismutase;消化器癌における発現の意義とその発現抑制による抗がん剤の効果増強 第99回日本外科学会 1999

11. 鴻江俊治、馬場秀夫、大城辰雄、石尾哲也、中島秀彰、藤也寸志、瀬尾洋介、岡村 健. 進行・再発胃癌に対するLow dose CDDP/5-FU療法（予後因子の評価と投与法の改良） 第99回日本外科学会 1999
12. 大城辰雄、馬場秀夫、鴻江俊治、中島秀彰、藤也寸志、瀬尾洋介、岡村 健、J.M.C.Bull. Hyperthermia の腫瘍内血管および血管新生因子（VEGF）に及ぼす影響 第99回日本外科学会 1999
13. 中島秀彰、森正樹、大城辰雄、藤也寸志、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村 健. 消化器癌における遺伝子不安定性の臨床応用の検討 第99回日本外科学会 1999
14. 泉 公一、馬場秀夫、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村 健、清成秀康. 早期胃癌に対する内視鏡的胃粘膜切除術（EMR）における局所再発危険因子 第99回日本外科学会 1999
15. 國仲慎治、澤田秀智、藤也寸志. 乳癌転移関連遺伝子mta1のヒトホモログMTA1 cDNAの単離とアンチセンスオリゴによる乳癌細胞増殖の抑制 第99回日本外科学会 1999
16. 高江洲 享、馬場秀夫、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、瀬尾洋介、岡村 健、友田博次. 機器吻合器による消化管吻合の問題点と術後合併症に関する検討 第99回日本外科学会 1999
17. Toh Y, Mori M, Kuninaka S, Oshiro T, Nakashima H, Baba H, Kohnoe S, Seo Y, Okamura T, Sugimachi K. Expression of manganese superoxide dismutase mRNA in esophageal, gastric and colorectal carcinomas. American Association for Cancer Research 1999
18. 國仲慎治、藤也寸志. 大腸癌細胞におけるMn-SOD発現抑制による抗癌剤および放射線の感受性増強の試み 第3回がん分子標的治療研究会総会 1999
19. 中島秀彰、藤也寸志、大城辰雄、池田泰治、馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. 高齢者の高度進行食道癌に対する治療法についての検討 第9回がん臨床研究フォーラム 1999
20. 藤也寸志、國仲慎治. 消化器癌におけるmanganese superoxide dismutase (Mn-SOD)の発現とMn-SODを標的とした遺伝子治療の試み 第7回DMB研究会 1999
21. 石尾哲也、池田泰治、横田昌樹、田嶋強、八反田洋一、大城辰雄、藤也寸志、中島秀彰、馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. C型慢性肝炎に対してINFが奏功してHCV-RNAが陰性化その後6年目に肝癌が発生した一例 第21回九州肝臓外科研究会 1999
22. 藤也寸志、國仲慎治、大城辰雄、中島秀彰、馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. 大腸癌細胞におけるMnSOD発現抑制剤による抗癌剤および放射線の感受性増強に試み 第54回日本消化器外科学会 1999
23. 伊地隆晴、馬場秀夫、石尾哲也、泉 公一、高江洲享、大城辰雄、藤也寸志、中島秀彰、鴻江俊治、岡村 健. 胃癌症例における腹腔内洗浄中CA125測定の意味 第54回日本消化器外科学会 1999
24. 大城辰雄、馬場秀夫、中島秀彰、藤也寸志、泉 公一、高江洲享、石尾哲也、伊地隆晴、鴻江俊治、岡村 健. 当院消化器外科病棟におけるMRSA検出症例およびMRSA感染症例の現況 第54回日本消化器外科学会 1999
25. 馬場秀夫、高江洲享、泉 公一、伊地隆晴、石尾哲也、大城辰雄、藤也寸志、中島秀彰、鴻江俊治、岡村 健. 胃癌術後縫合不全に対するフィブリン糊による瘻孔閉鎖法の有用性 第54回日本消化器外科学会 1999
26. 中島秀彰、斎藤貴生、藤也寸志、大城辰雄、

- 馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. 術前治療として化学・放射線併用療法を行ったA3進行食道癌症例の検討 第53回日本食道疾患研究会 1999
27. 藤也寸志、中島秀彰、伊地隆晴、泉 公一、桐野泉、石尾哲也、大城辰雄、池田泰治、馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. 高齢者食道癌症例の検討 第27回九州食道癌合併療法談話会 1999
28. 中島秀彰、藤也寸志、大城辰雄、池田泰治、馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. 高度進行食道癌に対する化学放射線併用療法についての検討 第27回九州食道癌合併療法談話会 1999
29. 藤也寸志、中島秀彰、澤田秀智. 癌転移関連遺伝子mta1の分子生物学的解析-ヒストン脱アセチル化酵素との結合 第10回日本消化器癌発生学会総会 1999
30. 國仲慎治、一瀬行幸人、藤也寸志. MnSOD発現抑制による大腸癌細胞に対する放射線・温熱・化学療法感受性増強の試み---アポトーシスの誘導による耐性克服 第58回日本癌学会総会 1999
31. 藤也寸志. 新規癌転移関連遺伝子mta1の解析；ヒストン脱アセチル化酵素と結合 第8回福岡がん懇話会 1999
32. 松末公彦、瀧口絵一、藤也寸志、河野彬. マウスmta1-L1遺伝子のクローニングと遺伝子構造の決定 第22回日本分子生物学会総会 1999
33. 藤也寸志、大城辰雄、池田泰治、中島秀彰、馬場秀夫、鴻江俊治、岡村 健. 高齢者食道癌症例の特徴と治療上の問題点 第37回日本癌治療学会総会 1999
34. 鴻江俊治、馬場秀夫、大城辰雄、中島秀彰、藤也寸志、池田泰治、遠藤和也、岡村 健. 進行・再発胃癌に対するLow dose CDDP+5-FU療法（5投2休法から隔日投与方法へ） 第37回日本癌治療学会総会 1999
35. 大城辰雄、鴻江俊治、馬場秀夫、中島秀彰、藤也寸志、池田泰治、遠藤和也、岡村 健. 進行・再発消化器癌に対するCPT-11+MMC併用療法の第.-II相試験 第37回日本癌治療学会総会 1999
36. 馬場秀夫、遠藤和也、大城辰雄、池田泰治、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、岡村 健. 癌性腹膜炎に対する診断と治療戦略一特にスキルス胃癌を中心に一 第37回日本癌治療学会総会 1999
37. 中島秀彰、藤也寸志、大城辰雄、池田泰治、馬場秀夫、鴻江俊治、齋藤貴生、岡村 健. 食道癌に対するchemoradiotherapyの有用性と問題点 第37回日本癌治療学会総会 1999
38. 鴻江俊治、大城辰雄、馬場秀夫、中島秀彰、藤也寸志、瀬尾洋介、岡村 健. 遠隔郭清からみた直腸癌に対する側方郭清の適応と意義 第50回大腸癌研究会 1999
39. 鴻江俊治、大城辰雄、馬場秀夫、中島秀彰、藤也寸志、瀬尾洋介、岡村 健. 切除不能進行・再発消化器癌に対するCPT-11/MMC併用療法のPhase I / II Study 第32回制癌剤適応研究会 1999
40. 大城辰雄、泉 公一、馬場秀夫、中島秀彰、藤也寸志、鴻江俊治、岡村 健. 早期胃癌内視鏡的切除（EMR）後の局所再発の検討 第71回日本胃癌学会総会 1999
41. 鴻江俊治、大城辰雄、馬場秀夫、中島秀彰、藤也寸志、岡村 健. 隔日投与によるLow dose CDDP/5-FU併用療法が著効を示した進行再発胃癌の症例 第71回日本胃癌学会総会 1999
42. 伊地隆晴、馬場秀夫、合川公康、桐野 泉、

- 泉 公一、大城辰雄、池田泰治、藤也寸志、中島秀彰、鴻江俊治、岡村 健. 胃癌術後発症したDIC併発播腫性骨髄癌症に対してMTX×5-FU交代療法が奏功した一例 第13回術後管理研究 1999
43. 松岡秀夫、城間伸雄、武富紹信、鴻江俊治、友田博次、瀬尾洋介、森田勝、馬場秀夫、斎藤貴生. シンポジウム「消化器癌におけるQOLの確保と免疫能向上の重要性」 第49回日本消化器外科学会総会 1997
44. 友田博次、馬場秀夫、松岡秀夫、武富紹信、森田勝、鴻江俊治、瀬尾洋介、斎藤貴生. DNA indexからみた大腸癌の再発予知に関する検討 第97回日本外科学会総会 1997
45. 友田博次、馬場秀夫、武富紹信、森田勝、鴻江俊治、松岡秀夫、瀬尾洋介、斎藤貴生. 大腸癌の予後因子-DNA indexの検討- 第50回日本消化器外科学会総会 1997
46. 竹内裕昭、友田博次、武富紹信、森田勝、馬場秀夫、松岡秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、斎藤貴生. 80歳以上の高齢者大腸癌手術の問題点 第46回大腸癌研究会 1997
47. 衛藤剛、馬場秀夫、武富紹信、森田勝、鴻江俊治、瀬尾洋介、斎藤貴生、友田博次. 胃癌骨髄癌の臨床病理学的特徴と治療上の問題点 第68回胃癌研究会
48. 馬場秀夫、森田勝、武富紹信、鴻江俊治、瀬尾洋介、斎藤貴生、友田博次. 再発 および異時性重複癌（二次性）の発生からみた早期胃癌後follow up上の問題点 第49回日本消化器外科学会総会 1997
49. 城間伸雄、斎藤貴生、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、友田博次. 非切除食道癌に対する放射線・カルボプラチン併用療法および放射線・シスプラチン・5FU併用療法（少量分割連日投与） 第49回日本消化器外科学会総会 1997
50. 松岡秀夫、瀬尾洋介、城間伸雄、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、斎藤貴生、友田博次. 進行消化器癌治療におけるQOLの確保と免疫能向上の重要性 第49回日本消化器外科学会総会 1997
51. 斎藤貴生、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、松岡秀夫、瀬尾洋介、友田博次、小林迪夫. 食道癌術後再発-早期発見・積極的治療は有用か？ 第49回日本消化器外科学会総会 1997
52. 森田勝、斎藤貴生、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、友田博次. 下咽頭、頸部食道癌における家族歴に関する研究-upper aerodigestive tract癌多発との関連- 第49回日本消化器外科学会総会 1997
53. 衛藤剛、馬場秀夫、武富紹信、森田勝、鴻江俊治、瀬尾洋介、斎藤貴生、友田博次. 胃癌骨髄癌の臨床病理学的特徴と治療上の問題点 第49回日本消化器外科学会総会 1997
54. 鴻江俊治、武富紹信、森田勝、馬場秀夫、瀬尾洋介、斎藤貴生、友田博次. 大腸癌肝転移に対するLow dose CDDP+5FU持続肝動注療法 第49回日本消化器外科学会総会 1997
55. 友田博次、竹内裕昭、馬場秀夫、武富紹信、森田勝、鴻江俊治、松岡秀夫、瀬尾洋介、斎藤貴生. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)症例の予後 第49回日本消化器外科学会総会 1997
56. 鴻江俊治、武富紹信、森田勝、馬場秀夫、瀬尾洋介、斎藤貴生、友田博次、前原喜彦、杉町圭蔵. 消化器癌に対するCPT-11/MMC 併用療法のパイロットスタディ 第30回制癌剤適応研究会 1997
57. 鴻江俊治、武富紹信、森田勝、馬場秀夫、瀬尾洋介、斎藤貴生、友田博次. 大腸癌肝転移に対するLow dose CDDP+5FU持続肝動注療法 第97回日本外科学会 1997

58. 衛藤剛、馬場秀夫、武富紹信、森田勝、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生、友田博次. 胃癌骨髄症の臨床病理学的特徴と治療上の問題点 第97回日本外科学会 1997
59. 齋藤貴生、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、友田博次、小林迪夫. 食道癌悪性液質および術後肺臓器障害における炎症性サイトカイン関与 第97回日本外科学会 1997
60. 森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生、友田博次、桑野博行、杉町圭蔵. 頭頸部・食道・肺における痛多発の risk factor に関する研究-下咽頭, 頭頸食道癌症例での検討- 第97回日本外科学会 1997
61. 馬場秀夫、武富紹信、中島秀彰、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生、友田博次、前原喜彦、杉町圭蔵. 消化器癌の術後化学療法とその有用性 九州消化器癌フォーラム 1997
62. 城間伸雄、齋藤貴生、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、友田博次. 非切除食道癌に対する放射線・カルボプラチン併用療法及び放射線・シスプラチン・5FU併用療法（少量分割連日投与） 第19回癌局所療法研究会 1997
63. 馬場秀夫、武富紹信、中島秀彰、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生、友田博次. 胃悪性リンパ腫における術後再発危険因子の解析と治療方針 第69回胃癌研究会 1997
64. 城間伸雄、齋藤貴生、盛武浩、生野芽子、岡村純、高江州亮、城間伸雄、竹内裕昭、衛藤剛、中島秀彰、馬場秀夫、鴻江俊治、齋藤貴生、友田博次. 第19回九州肝臓外科研究会 1997
65. 衛藤剛、瀬尾洋介、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、齋藤貴生、友田博次、福田敏郎. 藤ラ氏島癌臨床病理学的検討 第50回日本消化器外科学会総会 1997
66. 城間伸雄、森田勝、馬場秀夫、武富紹信、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生、友田博次. リンパ節転移陽性sm胃癌の臨床病理学的特徴および術後再発形式に関する検討 第50回日本消化器外科学会総会 1997
67. 齋藤貴生、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、友田博次、小林迪夫. 免疫、栄養評価による食道癌術後重症感染症と臓器障害の予測 第50回日本消化器外科学会総会 1997
68. 竹内裕昭、友田博次、武富紹信、森田勝、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生. 腹膜播腫を伴った大腸癌の予後 第50回日本消化器外科学会総会 1997
69. 瀬尾洋介、衛藤剛、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、齋藤貴生、友田博次. 進行膵癌に対する術前化学放射線治療の経験と今後の展望 第50回日本消化器外科学会総会 1997
70. 齋藤貴生、森田勝、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、友田博次. 非切除食道癌に対する化学・放射線併用療法 第35回日本癌治療学会総会 1997
71. 鴻江俊治、武富紹信、中島秀彰、馬場秀夫、瀬尾洋介、齋藤貴生、友田博次、前原喜彦、杉町圭蔵. 消化器癌に対するCPT-11/ MMC併用療法の評価 第35回日本癌治療学会総会 1997
72. 瀬尾洋介、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、友田博次、松岡秀夫、齋藤貴生. 胃癌におけるUFT投与後の腫瘍内5-FU濃度、TS阻害率の検討-術後再発との関連について- 第35回日本癌治療学会総会 1997
73. 友田博次、馬場秀夫、武富紹信、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)の予後 第35回日本癌治療学会総会 1997

74. 竹内裕昭、友田博次、衛藤剛、武富紹信、馬場秀夫、鴻江俊治、瀬尾洋介、齋藤貴生。大腸癌の腹膜播腫例の検討 第70回日本消化器病学会九州支部例会 1997
75. Saito T., Kohnoe S., Nakashima H., Baba H., Taketomi A., Seo Y., Tomoda H. A phase . trial of low dose cisplatin, 5-fluorouracil and combined radiation therapy for inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus VIIth World Congress of International Society for Diseases of the Esophagus. 1998
76. 齋藤貴生、米村智弘、鴻江俊治、中島秀彰、馬場秀夫。非切除食道癌に対する低用量 CDDP・5FU放射線併用療法 第99回日本外科学会総会 1999
77. 齋藤貴生。シンポジウム「臨床検査の未来-次世代への懸け橋となるため、今何をなすべきか-」 「医療および病院管理面」から見た検査科運営」第38回全国自治体病院学会 1999
78. 齋藤貴生、米村智弘、鴻江俊治、中島秀彰、馬場秀夫。A3食道癌に対する低用量CDDP・5FU放射線併用療法の有用性 第53回日本食道疾患研究会 1999
79. 中別府雄作。活性酸素によるゲノム傷害とその防御機構 第25回日本医学会総会（シンポジウム） 1999.
80. Nakabeppu Y. Molecular Genetics and Structural Biology of Human MutT Homolog, MTH1. The First Fujihara International Seminar, 1999
81. Ohtsubo T., Nishioka K., Imaiso Y., Iwai S., Oda H., Fujiwara T., Nakabeppu Y. Human MYH protein possesses a novel repair activity for 2-hydroxyadenine in DNA, The 2nd 3R Symposium, 1999
82. 中別府雄作。活性酸素によるゲノム傷害とその防御機構 第25回日本医学会総会（シンポジウム） 1999.
83. 中別府雄作。活性酸素によるDNA損傷 平成11年度文部省特定領域研究「神経細胞死制御」ワークショップ 1999
84. 中別府雄作。「活性酸素によるゲノム障害とその防御機構：発癌から神経変性疾患まで」平成11年度 変異・発癌抑制機構研究会 1999
85. 大坪俊夫、西岡憲一、今磯泰幸、富永洋平、岩井成憲、下川英俊、中別府雄作。DNA中の2-ヒドロキシアデニンを除去するヒト修復酵素 第72回日本生化学会（シンポジウム） 1999
86. 富永洋平、平野世紀、一戸晶元、大坪俊夫、中別府雄作。アデニンDNAグリコシラーゼをコードする哺乳動物MYH遺伝子の発現とその制御 第22回日本分子生物学会（ワークショップ） 1999
87. 中別府雄作、西岡憲一、大坪俊夫、土本大介、富永洋平、作見邦彦、古市正人、康東天、岩井成憲、藤原俊幸。ミトコンドリアにおける核酸の酸化とその修復機構 第22回日本分子生物学会（ワークショップ） 1999
88. 酒井康成、小田尚伸、古市正人、中別府雄作。ヒトMTH1蛋白質の細胞内局在とその制御 第22回日本分子生物学会（ワークショップ） 1999
89. 藤川勝義、紙谷浩之、薬師寺浩之、藤井喜充、中別府雄作、葛西宏。2-hydroxy-dATP, 8-hydroxy-dATPのヒトMTH1蛋白質による分解 第58回日本癌学会 1999
90. 伊藤紀幸、三島正規、池上貴久、山懸ゆり子、中別府雄作、白川昌宏。NMRによるhuman MTH1タンパク質の立体構造解析 第22回日本分子生物学会、1999
91. 葛西宏、紙谷浩之、平野雄、中別府雄作。活

- 性酸素によるDNA損傷、変異誘発およびその
防御 第22回日本分子生物学会 1999
92. 作見邦彦、富永洋平、古市正人、續輝久、関
口睦夫、中別府雄作。MTH1, OGG1ダブルノッ
クアウトマウスの作製とその解析 第22回
日本分子生物学会 1999
93. 藤川勝義、紙谷浩之、薬師寺浩之、藤井喜充、
中別府雄作、葛西宏。ヒトMTH1による2
-OH-dATPの分解 第22回日本分子生物学
会 1999
94. 西岡智子、作見邦彦、中別府雄作。ΔFosBに
よる細胞分化の誘導 第22回日本分子生物
学会 1999
95. 田原一樹、富永洋平、中別府雄作。DFosBに
よる遅延型アポトーシスの誘導 第22回日
本分子生物学会 1999
96. 末松佐知子、中別府雄作、渡邊武。B細胞の
抗原受容体を介するシグナル伝達とfosB遺伝子
の発現 第22回日本分子生物学会 1999
97. Nakabeppu Y. Structural Analysis of Human
MTH1 revealed that Biological Significance of an
Oxidized Form of Adenine, 2-Hydroxyadenine.
Gordon Research Conference on Mutagenesis and
Carcinogenesis, Ventura, California, USA, 2000
98. Nakabeppu Y., Nishioka T., Sakumi K. FosB
and DFosB encoded by alternatively spliced fosB
mRNAs initiate cell differentiation. 10th Annual
Winternational Symposium on GENES AND
DEVELOPMENT (Canadian Society of
Biochemistry and Molecular & Cellular Biology),
2000
99. Nakabeppu Y. Regulation of Intracellular
Localization of Human MTH1, OGG1 and MYH
Proteins for Repair of Oxidative DNA Damages.
DNA Base Excision Repair Workshop, Galveston,
Texas, USA, 2000
100. 中別府 雄作。「活性酸素による核酸の酸化
障害とその防御機構：発癌と神経変性への関
わり」。原子力基盤クロスオーバー研究ワー
クショップ「放射線損傷の修復機構」放射線
損傷の可視化を目指し 2000.
101. Mashiba H., Matsunaga K. Augmented inhibition
of tumor cell proliferation by intracellular
introduction of a plant toxin, saporin, in combined
use of electroporation. 90th Annual Meeting
Amer. Assoc. Cancer Res. 1999
102. 真柴温一、松永恵子。チロシンキナーゼ阻害
剤エモジンとグリチルリチンの併用による癌
細胞増殖の抑制：EGFレセプター高発現ヒト
癌細胞株(A431)に対する効果 第58回日本癌
学会総会 1999
103. 松永恵子、真柴温一。Electroporationの癌治療
への応用に関する研究：サポリンとの併用に
よるヒト肺癌細胞増殖抑制効果の増強 第5
8回日本癌学会総会 1999
104. 斎藤俊章、岡留雅夫、宮本新吾、松永恵子、
真柴温一。婦人科癌患者の細胞性免疫反応：
スーパー抗原に対する末梢血および所属リン
パ節リンパ球の反応性 第58回日本癌学会
総会 1999
105. Mashiba H., Ozaki Y., Ikuno S. Matsunaga K.
Attempt to inhibit cell proliferation by introduction
of anti-ras antibody into a human pancreatic cancer
cell line (ASPC-1) using electroporation. Int.
Conf. on Antibody Engineering 1999
106. 和田守正、内海健、桑野信彦。MRP2/cMOAT
遺伝子のゲノム構造とDubin-Johnson症候群に
おける変異 第22回日本分子生物学会年会
1999
107. 井口明彦、日下英司、内海健、和田守正、桑
野信彦。胆汁鬱滞における肝臓のABCスーパー
ファミリー遺伝子MRP2とMRP3発現の制御第
22回日本分子生物学会年会 1999