

20021392

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変  
DNAチップの開発

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 森 正樹

平成15（2003）年 4月

# 目 次

## I. 総括研究報告

慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変  
DNAチップの開発

----- 1

森 正樹

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 5

## III. 研究成果の別冊

----- 7

慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のための肝炎・肝硬変DNAチップの開発

主任研究者 森 正樹 九州大学生体防御医学研究所 教授

（研究要旨）本研究では、包括的かつ標準化可能な肝機能評価法として肝炎・肝硬変DNAチップを開発することを最終目標とする。研究は3年計画で行い、平成13年度は肝癌患者からの切除標本及びデータ収集とDNAマイクロアレイ法の実践応用を行い、平成14年度はラット肝硬変モデル及び肝癌切除症例における肝機能関連遺伝子の抽出を行った。平成15年度は、選択した遺伝子群をもとに肝炎・肝硬変DNAチップを作製し臨床応用を試みる予定である。当該研究の交付申請時の計画通り、本年度（平成14年度）はラット肝線維化関連遺伝子1,354個、ヒト肝線維化関連遺伝子1,118個、ヒト肝炎関連遺伝子417個を同定した。現在、これらの遺伝子に関し、RT-PCR法による検証を行っている。更にラット肝硬変モデルにおいては、肝線維化率と相関の強い上位95遺伝子の発現パターンを基に肝線維化の程度をスコア化することに成功した。臨床例においても肝線維化や肝炎活動性を指標にクラスター分類可能であった。以上より、肝機能関連遺伝子の発現パターンによる肝機能評価法の確立には十分な可能性があり、平成15年度も当初の計画通り、同定した肝機能関連遺伝子群をもとにDNAチップを作製し臨床応用へ展開する予定である。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

宇都宮徹・九州大学生体防御医学研究所講師  
井上 裕・九州大学生体防御医学研究所助教授  
三森功士・九州大学生体防御医学研究所助手  
渡邊五朗・虎の門病院消化器外科部長

A. 研究目的

我が国の肝癌罹患患者では8割以上に慢性肝炎・肝硬変が併存しており、肝癌治療にあたっては常にその併存肝疾患の重症度を正確に把握することが必要となる。従来より肝機能(予備能)評価法としてChild分類や臨床病期分類などが汎用されてきたが、いずれもその正確性において一定の限界があり客観的な評価法とはなり難い。そこで本研究ではDNAマイクロアレイ法を用いて、より正確で客観的な肝炎活動性や肝線維化などの評価法を確立し、個人レベルで併存肝疾患に応じた適切な肝癌治療法選択に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

研究は3年計画で行い、平成13年度は肝癌患者からの非癌部切除標本及び臨床データ収集とDNAマイクロアレイ法の実践応用を行った。更

に、基礎的検討を目的にラット肝硬変モデルを作製した。平成14年度の目標は肝機能関連遺伝子の抽出を行うことであり基礎的・臨床的に以下の如く検討した。

(1) 基礎的検討：0.05% thioacetamide の12週間投与によるラット肝硬変モデルを作製し線維化率をAZAN染色による面積比で算出した。cDNAマイクロアレイ法（14,815遺伝子、Agilent社製）を用いて遺伝子発現を解析し、random permutation testにて肝線維化関連遺伝子を選出しクラスター解析を行った。更に、van't veer LJら（Nature 415, 2002）の方法に準じた統計解析法（supervised learning method）にて線維化率と相関する遺伝子群を抽出した。20頭をtraining sampleとして遺伝子発現による肝線維化率の予測式を決定し（遺伝子発現パターンに基づいた肝線維化のスコア化）、さらに、別の6頭をtest sampleとして本予測式の妥当性を検証した。なお肝線維化と共に有意に発現が増強あるいは減弱する遺伝子に関しては代表的なものをRT-PCR法にても検証した。

(2) 臨床的検討：当研究所、虎の門病院、飯塚病院、広島日赤病院、大分日赤病院の5施設において倫理委員会の承認および患者インフォームドコンセント取得のもと切除肝の非癌部を採取している。現在までに約170例の非

癌肝組織と肝機能データを収集した。その内、転移性肝癌6例と肝癌42例におけるDNAマイクロアレイ(12,814遺伝子)解析を終了した。臨床的肝機能評価は、GPT、ICGR15値、ヒアルロン酸等の血液検査と病理所見を用いた。データ解析はクラスター解析と主成分分析にて行った。平成15年度は、選択した遺伝子群をもとに肝炎・肝硬変DNAチップを作製し臨床応用を試みる。更に肝機能関連遺伝子群の抽出段階で、肝線維化や肝炎活動性に関わる未知の遺伝子を同定し、これらを標的とした創薬を試みる予定である。

(倫理面への配慮) 当研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日)」に厳密に従い十分なインフォームドコンセントを得た患者から新たに採取された組織、血液について遺伝子発現解析を行っている。当該研究施設にはすでに倫理委員会が設置されており、十分な審議を得ている。また施設内に患者情報管理者を置いており、患者の個人情報と遺伝子発現解析結果は管理者のもとに厳重に分割管理され、情報の漏洩防止には十分な配慮を払っている。

### C. 研究結果

(1) 基礎的検討: random permutation testを用いて1,354個の肝線維化関連遺伝子を抽出した。これらの遺伝子群により実測肝線維化率3%以下の9頭と6%以上の7頭が完全に(線維化率とクラスター分類の間に1例の不一致もなく)クラスター化できた。更に20頭のtraining sampleにおいて肝線維化率と相関の強い上位95遺伝子の発現パターンにより算定された肝線維化予測値は、肝線維化率実測値と極めて良く相関した( $R=0.910$ ,  $P<0.001$ )。6頭のtest sampleにおいても本法によるスコア化の妥当性が実証された( $R=0.908$ ,  $P<0.05$ )。発現増強を示した代表的な遺伝子は、Aldolase A, Latent TGF $\beta$ -binding protein, FGF receptor 3, thymosin $\beta$ -10等であり、減弱したのはAldo-keto-reductase 1C13, OAT3, CYP7などであった。一方、臨床応用を考慮したとき標本の採取は肝生検によることが想定される。そこで、ラット正常肝より一回の肝生検で採取可能なtotal RNA量を測定したところ18G針で $30.4\pm 4.4\mu\text{g}$ 、20G針で $15.3\pm 1.4\mu\text{g}$ であった。即ち、20G針による肝組織の採取でDNAマイクロアレイ解析が可能であることが明らかとなった。

(2) 臨床的検討: DNAマイクロアレイ解析にて $\alpha$ 2-macroglobulin, TGF $\beta$ -i, TIMP-1を含む1,117個の肝線維化関連遺伝子を抽出し、正常肝6例と臨床的に肝硬変と判定した12例を完全にクラスター分類できた。病理分類(肝癌取り扱い規約)

によるLF(肝線維症)群とLC(肝硬変)群の遺伝子発現によるクラスター分類もほぼ可能であるが、ICGR15値:5.0%で病理所見:LCの症例もICGR15値:35.9%で病理所見:LFの症例もLC群のクラスターに分類された。一方、GPT値との相関(30 IU/L以下と60 IU/Lの2群に分類)によりtissue plasminogen activator, MMP, PDGF受容体などの肝炎関連遺伝子417個を同定し、高値群と低値群でクラスター分類できた。主成分分析法においても同様に良好な分類が可能であった。

### D. 考察

平成14年度の研究により基礎的、臨床的に肝機能関連遺伝子を抽出することができた。更に、ラット肝硬変モデルにおいては遺伝子発現パターンに基づいて肝線維化の程度をスコア化することに成功した。今回ひとつの指標として面積比による肝線維化率を用いて検討したが、このような指標を近似することが本研究の最終目標ではない。他の指標、例えば病理所見やChild-Pughスコア、ICGR15値あるいはこれらの組み合わせを重み付けした指標などを用いても同様の予測式をたてスコア化できる可能性を示したことに意義があると考えられる。網羅的遺伝子発現解析に基づく分子遺伝学的肝機能評価法は、既存の個々の肝機能評価法を包括的に一度に評価できる手段となり、従来の指標を格段に凌駕する新規評価法となることが期待される。さらに、本研究成果は、約150万人と言われるC型慢性肝炎症例を含む多くの慢性肝障害をもつ患者が対象と考えられ、具体的には以下のような応用が期待される。

1) 慢性肝障害合併肝癌の治療適応決定のために個々の患者の併存肝疾患の程度を遺伝子発現レベルで把握し、その結果に応じた適切な治療法選択に役立つ。

2) ウイルス性肝炎に対するインターフェロン療法前後で肝炎活動性と肝線維化の程度をそれぞれのDNAチップを用いて点数化し治療効果判定に用いる。

3) 肝機能関連遺伝子群の抽出段階において肝炎活動性や肝線維化に関わる未知の遺伝子が同定される可能性が十分あり、これらを標的とした創薬を試みる。

### E. 結論

平成14年度は3年計画の2年目として、当該研究の交付申請時の計画通りにラット肝硬変モデル及び肝癌切除症例における肝機能関連遺伝子の抽出を行った。ラット肝線維化関連遺伝子1,354個、ヒト肝線維化関連遺伝子1,118個、ヒ

ト肝炎関連遺伝子417個を同定した。更にラット肝硬変モデルにおいては、肝線維化率と相関の強い上位95遺伝子の発現パターンに基づく肝線維化のスコア化に成功した。したがって、同様の解析を臨床例に適用することで臨床応用可能な分子遺伝学的肝機能評価法であるDNAチップ確立の可能性が示された。一方、臨床例においても肝線維化の有無や肝炎活動性の有無を遺伝子発現パターンに基づきクラスター分類できる事を確認した。以上の結果を踏まえ、平成15年度も計画通りに本年度同定した肝機能関連遺伝子群を基にDNAチップの作製を試み、臨床応用へ展開する予定である。更に肝機能関連遺伝子群の抽出段階において肝線維化や肝炎活動性に関わる未知の遺伝子を同定し、これらを標的とした創薬を試みる。

F. 健康危険情報  
該当無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mimori K, Shiraishi T, Mashino K, Yoshinaga K, Masuda T, Yamashita K, Utsunomiya T, Barnard GF, Alonso MA, Inoue H, Mori M: MAL gene reexpression in esophageal cancer suppresses motility, invasion and tumorigenicity and enhances apoptosis through the Fas pathway. ***Oncogene (in press)***
2. Yoshinaga K, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Mori M: Platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) mediates Rho associated coiled-coil domain kinase (ROCK 1) mRNA expression and promotes cell motility. ***Ann Surg Oncol (in press)***
3. Utsunomiya T, Shimada M, Hasegawa H, Yamashita Y, Sugimachi K. Antioxidant and anti-inflammatory effects of diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. ***Hepato-Gastroenterol (in press)***
4. Yoshinaga K, Mimori K, Yamashita K, Utsunomiya T, Inoue H, Mori M. Clinical significance of the expression of activin A in esophageal carcinoma. ***Int J Oncol*** 22: 75-80, 2003
5. Mimori K, Inoue H, Ishii H, Mori M. INI-1, a partner gene ALL-1, is highly conserved in human acute leukemia. ***Oncology Rep*** 10: 551-553, 2003
6. Inoue H, Matsuyama A, Mimori K, Ueo H, Mori M. Prognostic score of gastric cancer determined by cDNA microarray. ***Clin Cancer Res*** 8: 3475-3479, 2002
7. Mori M, Mimori K, Yoshikawa Y, Shibuta K, Utsunomiya T, Sadanaga N, Tanaka F, Matsuyama A, Inoue H, Sugimachi K. Analysis of the gene-expression profile regarding the progression of human gastric carcinoma. ***Surgery*** 131(PT2): S39-S47, 2002
8. Utsunomiya T, Hara Y, Kataoka A, Morita M, Arakawa H, Mori M, Nishimura S. Cystatin-like metastasis-associated protein mRNA expression in human colorectal cancer is associated with both liver metastasis and the patient survival. ***Clin Cancer Res*** 8: 2591-2594, 2002
9. Utsunomiya T, Inoue H, Taguchi K, Shimada M, Sugimachi K, Mori M. G-protein  $\gamma$ -7 expression as a new clinicopathological marker in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. ***Arch Surg*** 137: 181-185, 2002
10. Mimori K, Inoue H, Shiraishi T, Ueo H, Mafune K, Tanaka Y, Mori M. A single-nucleotide polymorphism of SMARCB1 in human breast cancers. ***Genomics*** 80(3): 254-258, 2002
11. Yamashita K, Upadhyay S, Osada M, Hoque MO, Xiao Y, Mori M, Sato F, Meltzer SJ, Sidransky D. Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma. ***Cancer Cell*** 2: 485-495, 2002
12. Tanaka F, Yamaguchi H, Mashino K, Sadanaga N, Inoue H, Mori M. Intra-tumoral injection of dendritic cells after treatment of anticancer drugs induces tumor-specific antitumor effect in vivo. ***Int J Cancer*** 101: 265-269, 2002
13. Mashino K, Sadanaga N, Tanaka F, Ohta M, Yamaguchi H, Mori M. Effective strategy of Dendritic cell-based immunotherapy for advanced tumor-bearing hosts: the Critical role of th1-dominant immunity. ***Mol Cancer Ther*** 1: 785-794, 2002
14. Sasaki S, Nakamura T, Arakawa H, Mori M, Watanabe T, Nagawa H, Croce CM. Isolation and characterization of a novel gene, hRFI, preferentially expressed in esophageal cancer. ***Oncogene*** 21: 5024-5030, 2002
15. Mimori K, Matsuyama A, Yoshinaga K, Yamashita K, Masuda T, Inoue H, Ueo H, Mori M. Localization of thymidine phosphorylase expression in colorectal carcinoma tissues by in situ RT-PCR assay. ***Oncology*** 62: 327-332, 2002
16. Kuroki T, Trapasso F, Shiraishi T, Alder H, Mimori K, Mori M, Croce CM.

- Genetic alterations of the tumorsuppressor gene WWOX in esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Res** 62: 2258-2260, 2002
17. Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. **Cancer Res** 62: 2937-2941, 2002
  18. Masuda T, Inoue H, Sonoda H, Mine S, Yoshikawa Y, Nakayama K, Nakayama K, Mori M. Clinical and biological significance of S-phase kinase-associated protein 2 (Skp2) gene expression in gastric carcinoma: Modulation of malignant phenotype by Skp2 overexpression, possibly via p27 proteolysis. **Cancer Res** 62: 3819-3825, 2002
  19. 松山 歩, 森 正樹. 癌の個性診断と個別化医療への展開. **消化器外科** 25: 377-385, 2002
  20. 白石 猛, 森 正樹: マイクロアレイ. **外科** 64(12): 1587, 2002
  21. 松山 歩, 三森功士, 井上 裕, 森 正樹: DNAマイクロアレイによる消化器癌の解析. **ゲノム医学** 2(1): 53-59, 2002
  22. 宇都宮 徹, 祇園智信, 島田光生, 森 正樹: 肝細胞癌の血液診断 RT-PCR法を用いた診断. **消化器外科** 24(5): 597-603, 2001
  23. 三森功士, 松山 歩, 宇都宮 徹, 井上 裕, 森 正樹: 胃癌とマイクロアレイ. **消化器外科** 24(12): 1753-1758, 2001
2. 学会発表
1. Utsunomiya T, et al. Delta-5-desaturase mRNA expression as a new clinicopathological marker in patients with colorectal cancer. 5th International Symposium on Molecular Medicine, 2002
  2. 井上 裕ほか, DNAマイクロアレイ解析とLCM法による胃癌術前病期診断法の開発, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 50, 2002
  3. 宇都宮 徹ほか, 肝内胆管癌におけるケモカインレセプターCCR7の発現解析と術中迅速遺伝子診断法への応用, 第103巻, 57, 2002
  4. 三森功士ほか, 大腸癌におけるMMP-7の肝転移機構への関与, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 102, 2002
  5. 増野浩二郎ほか, ケモカインレセプターCCR7は胃癌リンパ節転移に関与する, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 132, 2002
  6. 増田隆明ほか, 胃癌におけるSkp 2 (S phase kinase-associated protein 2) の発現解析とその臨床的意義, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 176, 2002
  7. 吉永敬士ほか, 食道癌悪性度に関与するアクチビンA遺伝子により制御される遺伝子群の解析, **日本外科学会雑誌**, 第103巻,
  8. 山口博志ほか, 癌に対するBRM療法の有効症例選択法の確立~cDNA Microarray法による包括的遺伝子発現検索~, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 201, 2002
  9. 石川健二ほか, 癌細胞のみを対象としたDNAマイクロアレイ解析による胃癌進展関連遺伝子の検索, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 321, 2002
  10. 大野真司ほか, RT-PCR法による微小転移診断(センチネルリンパ節・骨髄・末梢血)の乳癌治療への応用, **日本外科学会雑誌**, 第103巻, 310, 2002
  11. 井上裕ほか, DNAマイクロアレイ解析とLCM法による消化器癌遺伝子診断法の開発-生検標本による遺伝子プロファイリングの妥当性の検討- 第61回日本癌学会総会, 2002
  12. 宇都宮 徹ほか, 肝内胆管癌におけるケモカインレセプターCCR7発現の臨床病理学的意義, 第61回日本癌学会総会, 2002
  13. 三森功士ほか, レーザーマイクロダイゼクションとDNAマイクロアレイ併用による胃癌転移機構の解明 第11回日本がん転移学会抄録, 10, 2002
  14. 三森功士ほか, 乳癌のセンチネルリンパ節に注目した微量癌細胞検出の臨床的意義とリンパ節転移の基礎的検討, 第26回日本リンパ学会抄録, 24, 2002
  15. 井上裕ほか, 消化器癌の遺伝子発現プロファイルと生検遺伝子診断の可能性, **日本消化器外科学会雑誌**, 第35巻, 125, 2002
3. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
特許願書類番号: P0188T (出願中)
  2. 実用新案登録  
該当無し
  3. その他  
該当無し

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

No. 1

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mimori K, Shiraishi T, Mashino K, Yoshinaga K, Masuda T, Yamashita K, Utsunomiya T, Barnard GF, Alonso MA, Inoue H, Mori M	MAL gene reexpression in esophageal cancer suppresses motility, invasion and tumorigenicity and enhances apoptosis through the Fas pathway.	<b>Oncogene</b>		in press	2003
Yoshinaga K, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Mori M	Platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) mediates Rho associated coiled-coil domain kinase (ROCK 1) mRNA expression and promotes cell motility.	<b>Ann Surg Oncol</b>		in press	2003
Utsunomiya T, Shimada M, Rikimaru T, Hasegawa H, Yamashita Y, Sugimachi K	Antioxidant and anti-inflammatory effects of diet supplemented with sesamin on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats.	<b>Hepato-Gastroenterol</b>		in press	2003
Yoshinaga K, Mimori K, Yamashita K, Utsunomiya T, Inoue H, Mori M	Clinical significance of the expression of activin A in esophageal carcinoma.	<b>Int J Oncol</b>	22	75-80	2003
Mimori K, Inoue H, Ishii H, Mori M	INI-1, a partner gene ALL-1, is highly conserved in human acute leukemia.	<b>Oncology Rep</b>	10	551-553	2003
Inoue H, Matsuyama A, Mimori K, Ueo H, Mori M	Prognostic score of gastric cancer determined by cDNA microarray.	<b>Clin Cancer Res</b>	8	3475-3479	2002
Mori M, Mimori K, Yoshikawa Y, Shibuta K, Utsunomiya T, Sadanaga N, Tanaka F, Matsuyama A, Inoue H, Sugimachi K	Analysis of the gene-expression profile regarding the progression of human gastric carcinoma.	<b>Surgery</b>	131	S39-S47	2002
Utsunomiya T, Hara Y, Kataoka A, Morita M, Arakawa H, Mori M, Nishimura S	Cystatin-like metastasis-associated protein mRNA expression in human colorectal cancer is associated with both liver metastasis and the patient survival.	<b>Clin Cancer Res</b>	8	2591-2594	2002
Utsunomiya T, Inoue H, Taguchi K, Shimada M, Sugimachi K, Mori M	G-protein $\gamma$ -7 expression as a new clinicopathological marker in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma.	<b>Arch Surg</b>	137	181-185	2002
Mimori K, Inoue H, Shiraishi T, Ueo H, Mafune K, Tanaka Y, Mori M	A single-nucleotide polymorphism of SMARCB1 in human breast cancers.	<b>Genomics</b>	80	254-258	2002
Yamashita K, Upadhyay S, Osada M, Hoque MO, Xiao Y, Mori M, Sato F, Meltzer SJ, Sidransky D	Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma.	<b>Cancer Cell</b>	2	485-495	2002
Tanaka F, Yamaguchi H, Ohta M, Mashino K, Sonoda H, Sadanaga N, Inoue H, Mori M	Intratumoral injection of dendritic cells after treatment of anticancer drugs induces tumor-specific antitumor effect in vivo.	<b>Int J Cancer</b>	101	265-269	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mashino K, Sadanaga N, Tanaka F, Ohta M, Yamaguchi H, <u>Mori M</u>	Effective strategy of Dendritic cell-based immunotherapy for advanced tumor-bearing hosts: the Critical role of th1-dominant immunity.	<b>Mol Cancer Ther</b>	1	785-794	2002
Sasaki S, Nakamura T, Arakawa H, <u>Mori M</u> , Watanabe T, Nagawa H, Croce CM	Isolation and characterization of a novel gene, hRFI, preferentially expressed in esophageal cancer.	<b>Oncogene</b>	21	5024-5030	2002
<u>Mimori K</u> , Matsuyama A, Yoshinaga K, Yamashita K, Masuda T, Inoue H, Ueo H, <u>Mori M</u>	Localization of thymidine phosphorylase expression in colorectal carcinoma tissues by in situ RT-PCR assay.	<b>Oncology</b>	62	327-332	2002
Kuroki T, Trapasso F, Shiraishi T, Alder H, <u>Mimori K</u> , <u>Mori M</u> , Croce CM	Genetic alterations of the tumorsuppressor gene WWOX in esophageal squamous cell carcinoma.	<b>Cancer Res</b>	62	2258-2260	2002
Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, Inoue H, <u>Mori M</u>	Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma.	<b>Cancer Res</b>	62	2937-2941	2002
Masuda T, <u>Inoue H</u> , Sonoda H, Mine S, Yoshikawa Y, Nakayama K, <u>Mori M</u>	Clinical and biological significance of S-phase kinese-associated protein 2 (Skp2) gene expression in gastric carcinoma : Modulation of malignant phenotype by Skp2 overexpression, possibly via p27 proteolysis.	<b>Cancer Res</b>	62	3819-3825	2002
松山 歩、森 正樹	癌の個性診断と個別化医療への展開	消化器外科	25	377-385	2002
白石 猛、森 正樹	マイクロアレイ	外科	64	1587	2002
松山 歩、 <u>三森功士</u> 、 <u>井上 裕</u> 、 <u>森 正樹</u>	DNAマイクロアレイによる消化器癌の解析	ゲノム医学	2	53-59	2002
宇都宮 徹、 <u>祇園智信</u> 、 <u>島田光生</u> 、 <u>森 正樹</u>	肝細胞癌の血液診断 RT-PCR法を用いた診断	消化器外科	24	597-603	2001
<u>三森功士</u> 、 <u>松山 歩</u> 、 <u>宇都宮 徹</u> 、 <u>井上 裕</u> 、 <u>森 正樹</u>	胃癌とマイクロアレイ	消化器外科	24	1753-1758	2001



20021392

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.5-P.6の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。