

## 生殖生理内分泌学部門

### Department of Reproductive Physiology and Endocrinology

当部門では、ヒト・リプロダクションに関与する諸臓器に生ずる異常に対し、発症の分子機構を解明することにより近い将来の遺伝子診断及び遺伝子治療の開発をめざしている。具体的には悪性腫瘍及び不妊・内分泌異常疾患がターゲットとされている。本年4月には福島県立医大から研修にきていた本多つよし医員が帰学し、また5月には宮本新吾助手が海外留学する予定になっている。同時に本年1月1日から大分医大生化学の大学院を修了した松田貴雄先生が新しく研究に参加している。

#### A. ヒト1番染色体特異的 cDNA ライブラリーを用いたヒト子宮内膜癌抑制遺伝子の単離（加藤秀則，儀間朝直，西田純一，松田貴雄，和氣徳夫）

正常ヒト1番染色体が微小核融合により導入されたマウスA9線維芽細胞と、親株のA9細胞のcDNA発現ライブラリーを作製した。これらのライブラリー間でサブトラクションを行いヒト1番染色体特異的cDNAライブラリー（SL1）を得た。SL1をHHUAにトランスフェクトしBrdU、Hoechst 33258、VU照射を用い、増殖の極めて抑制された細胞クローンを得た。これらの細胞より、BamHIにて細胞DNAを消化後プラスミドレスキューを行い、細胞に組み込まれたcDNAを回収した。

このようにして現在3つのcDNAクローン892 (0.5kb)、B2 (0.8kb)、N16 (1.5kb) が得られている。これらのクローンのうち892はヒトマクロファージ遊走阻止因子（MIF）と高い相同性を示した。B2は、既知の遺伝子の中では高い相同性をもつものは見出せなかったが、アミノ酸レベルでは、N末側の100アミノ酸残基が転写調節因子であるPorin Thermoregulatory Protein (PTR) に類似していた。N16は、既知の遺伝子、蛋白質の中に相同性の高いものはみられなかった。892をプローブとし、ノーザンブロッティングを行ったところHHUAに発現の増大が観察された。一方、B2のシーケンス内にプライマーを設定し子宮内膜癌細胞株7株に対しRT-PCR-SSCPを行ったところ、発現の消失ないしはSSCPのmigration patternの変化が観察された（7株中5株）。

得られたクローンのうち892は子宮内膜癌細胞株で発現の増大が観察されている。また892をpSV2neoとともにHHUAに再度トランスフェクトするとsurvival colonyの減少がみられた。内膜癌細胞株での発現の増大がいかなる機構によるものかを検討する予定である。B2では、子宮内膜癌細胞株で高率に発現の消失がみられている。また発現のあるものの中でもSSCPのパターンも変化しており、この変化がpoint mutation等によるものなのか否かを検討中である。またB2はPTRと類似したドメインをもつことより、正常子宮内膜の増殖を転写調節因

子としての機能を介して調節しており、この正常機能の破綻が子宮内膜癌化過程に関与している可能性が示唆された。N16に関しては今後塩基配列を決定し、内膜癌での変異様式についてサザン、ノーザンブロットイング、RT-SSCP等を用いて検討する予定である。

#### **B. HPV 16型 E 7 E 6 領域に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (AS) を用いた子宮頸癌遺伝子治療に対する基礎的検討 (加藤秀則, 宮本新吾, 今村利朗, 西田 眞, 三輪勝洋, 和氣徳夫)**

ヒト子宮頸癌の発生には16型を中心とした発癌性ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染と E 6 E 7 領域の発現が重要なトリガーとなる。HPV16型 E 6 E 7 領域それぞれの開始コドンを含む15塩基のホスホロチオエート型 AS を合成し、ヒト子宮頸癌細胞株 Siha および HPV 16型によってトランスフォームしたヒトケラチノサイト PHK 16に添加したところ細胞増殖速度と<sup>3</sup>H-thymidine 取り込みの抑制がみられた。しかしながらその抑制の程度は PHK 16で顕著であり、形態の変化も著明であることから Siha と PHK 16の間でアンチセンス DNA の効果に差があることが推測された。この差の由来について、(1)AS の細胞内取り込みとその後のコンパートメンテーション、(2)細胞内での AS の安定性、(3)細胞内での HPV 16 E 6 E 7 の転写量やスプライシングなどの発現様式の差と AS のデザインとの関係、(4)HPV 16 E 6 E 7 蛋白の発現がどの程度癌表現形質の維持に関与しているかによる AS 効果の差、(5)細胞の heterogeneity と AS の効果などについて解析をすすめている。

#### **C. ヒト7番染色体発現ライブラリーを用いたヒト絨毛癌造腫瘍性抑制遺伝子の単離 (儀間朝直, 加藤秀則, 西田純一, 松田貴雄, 和氣徳夫)**

microcell hybridization を用いたヒト7番染色体の単一移入により、ヒト絨毛癌細胞株 CCI の造腫瘍性が抑制されるという知見が得られている。その抑制遺伝子のクローニングを目的として、ヒト7番染色体が単一移入されたマウス A 9 細胞と親株 A 9 細胞の cDNA ライブラリーをサブトラクションして、ヒト7番染色体発現ライブラリー (S 7) を作製した。これを CCI にトランスフェクションし、concanavaline A による selection を行い、造腫瘍性が抑制されたクローンから、数種の cDNA クローンを回収した。現在、これらの cDNA クローンの解析を行っている。またこれとは別に7番染色体由来コスミドライブラリーを用いたディファレンシャルハイブリダイゼーションおよびポジショナルクローニングにより単離解析をすすめる予定である。

#### **D. 子宮内膜癌における DCC 遺伝子の不活化及びその機構に関する解析 (儀間朝直, 加藤秀則, 本多つよし, 今村利朗, 和氣徳夫)**

癌抑制遺伝子である DCC (Deleted in Colorectal Cancer) 遺伝子の不活化は、大腸癌の進展

と深い関連があり、N-CAMとの相同性より細胞接着性への関与が考えられている。当教室では、子宮内膜の癌化過程における DCC 遺伝子の役割を検討することを目的として、子宮内膜癌細胞株および摘出子宮内膜癌組織における DCC 遺伝子の発現を Reverse Transcriptase-PCR 法を用いて解析した。その結果、子宮内膜癌細胞株では 7 例中 5 例 (71%)、癌組織においては 28 例中 12 例 (43%) に DCC 遺伝子の発現の消失を認めた。

以上より、子宮内膜の癌化過程においても DCC 遺伝子の不活化が関与していることが推測された。現在、Southern blot 法や SSCP 法を用いてその機構を解析している。

#### **E. マウス EC 細胞の分化に関するヒト 7 番染色体上の遺伝子の解析 (松田貴雄, 佐々木雅弘, 加藤秀則, 西田純一, 押村光雄, 和氣徳夫)**

EC 細胞 (胚性癌腫細胞) は、ES 細胞 (胚幹細胞) に類似してあらゆる体細胞に分化をとげる能力、いわゆる多分化能があり、その分化には、未分化細胞を一定の方向への分化を促進、あるいは抑制するような遺伝子が関与していると考えられる。自発的には殆ど分化することのないマウス EC 細胞株 F 9 に、ヒト線維芽細胞由来の正常染色体を単一移入し、得られたクローンの性質を調べることにより、細胞分化に関与する遺伝子の存在する染色体の同定を試みた。その結果、ヒト 7 番染色体上には、レチノイン酸添加時と同様な分化の方向へ EC 細胞を分化誘導する遺伝子が存在することが示唆された。この遺伝子を、1) ヒト 7 番染色体特異的 cDNA 発現ライブラリーのトランスフェクション、2) 7 番染色体由来コスミドライブラリーを用いたディファレンシャルハイブリダイゼーションおよびポジショナルクローニングの 2 つのアプローチで単離解析をすすめる予定である。

#### **F. マウス子宮内膜癌発生過程における癌遺伝子、癌抑制遺伝子の関与 (本多つよし, 加藤秀則, 儀間朝直, 松田貴雄, 西田純一, 和氣徳夫)**

正常細胞が癌細胞としての様々な機能を獲得する過程は、多段階な変化であり、その間、複数の癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活化がその過程に関与することが指摘されている。子宮内膜細胞の癌化過程も例外ではなく、ras 遺伝子、p 53 遺伝子、DCC 遺伝子などの関与が明らかにされてきた。しかし、それらの遺伝子を含めた複数の遺伝子が癌化のどの程度に関与しているかは未だ不明な点が多い。そこで我々は、正常細胞から前癌病変 (hyperplasia)、前癌病変から癌病変という段階における遺伝子の変化と比較検討する目的で、CD 1 (ICR) マウスにジェチルステルベステロールおよびヘキサステロールを  $2 \mu / \text{body} \times 5 \text{ day}$  注射し、前癌病変、癌病変を発生させた。それらの組織はアメックスに包埋させたため、高分子の DNA 及び RNA が抽出可能であり、サザンプロット、ノーザンプロット、ドットプロット、RT-PCR-SSCP 法などによる検索が可能である。現在、DNA、RNA を抽出し、dras 遺伝子、p 53 遺伝子等の変化を比較中である。

## G. 子宮内膜癌発生過程の遺伝子解析（今村利朗，有馬隆博，田村尚也，加藤聖子，和氣徳夫）

子宮内膜癌発生過程に関与する癌遺伝子の変異および癌抑制遺伝子の欠失の頻度や遺伝子座に関して検討した。子宮内膜癌手術症例42例について癌組織および正常組織から高分子量 DNA を抽出した。第1染色体から第22染色体に遺伝子座を有する RFLP プローブを用いてヘテロ接合性の消失の検討を行った。また K-ras 遺伝子，Ha-ras 遺伝子，N-ras 遺伝子のコドン12，13，61を含む領域を PCR を用いて増幅しドットハイブリダイゼーションを行い点突然変異の有無を検討した。また種々の腺癌細胞で遺伝子増幅が報告されている Int-2 遺伝子についてはサザンハイブリダイゼーションにより検討した。その結果以下のことが判明した。(1)第17染色体短腕 (17p13) 第17染色体長腕 (17q11)，第18染色体長腕 (18q21) において高頻度のヘテロ接合性の消失が観察され，p53遺伝子，NF1 遺伝子，DCC 遺伝子の関与が示唆された。(2)若年発癌の2症例では対立遺伝子欠損の頻度 (allelic loss frequency) は90%に達しており，特異な発癌機構を有することが示唆された。(3)K-ras 遺伝子コドン12の点突然変異が17%の症例で観察された。Int-2 遺伝子の増幅は認められなかった。以上より子宮内膜癌発生過程には p53遺伝子，DCC 遺伝子，K-ras 遺伝子の少なくとも3遺伝子の関与が示された。また発癌機構の異なる若年発症群の存在が考えられた。

## H. 子宮内膜癌における Neurofibromatosis type I (NF I) 遺伝子（今村利朗，有馬隆博，加藤聖子，田村尚也，和氣徳夫）

子宮内膜癌発生過程には，K-ras 遺伝子の活性化及び17番，18番染色体上に想定されている癌抑制遺伝子の不活化に関与していると考えられる。NF1 遺伝子は17番染色体長腕 (17q11.2) に遺伝子座を有し，ras GTP ase activating protein (GAP) との相同性から ras に関連した細胞内シグナル伝達機構に関与する癌抑制遺伝子と考えられている。そこで子宮内膜癌発生過程における NF1 遺伝子の関与を検討した。子宮内膜癌手術症例45例から腫瘍組織を採取し，塩化セシウム密度勾配超遠心法により RNA を抽出した。RT-PCR 法により NF1 GAP related domain (NF1 GRD) 1200塩基対を増幅し，6領域に分け Single Strand Conformation Polymorphisms (SSCP) 法により遺伝子変異の有無を検討した。その結果以下のことが判明した。(1)検討した全ての子宮内膜癌細胞で NF1GRD の発現が認められた。(2)NF1GRD の塩基配列には異常を認めなかった。(3)従来報告のある転写様式 (Type I) に加え，NF1GRD のほぼ中央部に63塩基対の挿入を有する転写様式 (Type II) が全例に認められた。(4)Type I と Type II の発現量は症例により異なっていた。Type II にみられる挿入部分は親水性に富むアミノ酸で構成されている。その挿入により NF1 蛋白の立体構造，他の細胞内分子との相互作用が変化し，細胞の増殖や分化に影響をもたらす事が示唆された。NF1 遺伝子の転写様式の比較は腫瘍細胞の増殖や悪性度の指標になると考えられた。

### I. 子宮内膜癌増殖機構における ras 蛋白の役割 (加藤聖子, 加藤圭次, 和氣徳夫)

ras 蛋白は低分子量 G 蛋白質の 1 つであり, GDP/GTP 交換反応制御蛋白質 (GEP), GTPase 活性促進蛋白質 (GAP) などの調節因子により, GTP 結合型 (活性型), GDP 結合型 (不活性型) に制御されている. また, 細胞内シグナル伝達においても成長因子など上流のシグナルを核内に伝える物質として位置づけられ, 重要な役割を果たしている.

今村らの研究により, 子宮内膜癌において約 20% の点突然変異が報告され, その発癌・増殖過程の ras 蛋白の何らかの関与が示唆されている.

この関与を明らかにするために, 子宮内膜癌細胞株を用い, 以下の点から解析している.

- (1) ras 蛋白の生化学的特性と調節因子の発現量との関係
- (2) ras の変異の有無と, 成長因子刺激による増殖能の変化との関係
- (3) ホルモン付加による ras 蛋白の性質の変化

現在のところ子宮内膜癌細胞株において成長因子による増殖能の変化や調節因子の発現量には, ras の変異の有無が関与していることが示唆され, 更に検討を進めている.

### J. 睾丸性女性化症候群におけるアンドロゲン受容体遺伝子の変化 (有馬隆博, 今村利朗, 和氣徳夫)

睾丸性女性化症候群 (TF) は遺伝的には 46XY 男性型であるにもかかわらず, 表現型が全く女性である遺伝病である. また同疾患は, アンドロゲン受容体遺伝子の異常により発症するとされている. 我々は TF の 2 家系のアンドロゲン受容体遺伝子変異について解析を行なっている. さらに, 家系調査を行ない, 変異遺伝子の遺伝形式について解析を行なっている. 現在, 一症例については, ステロイド結合領域のコドン 786 番目のアデニンがグアニンに変異した結果, アミノ酸はメチオニンからバリンへと変換しており, またその母親は正常と異常の両方の遺伝子を保有しており, 遺伝形式は伴性劣性遺伝であることが判明した. 他の症例ではステロイド結合領域に異常があることを SSCP 法にて同定した.

今後更に詳細に同疾患の病態について解析していく予定である.

### K. DNA 多型解析による絨毛癌の発生起源に関する検討 (有馬隆博, 今村利朗, 和氣徳夫)

絨毛癌は, 胎状奇胎や種々のタイプの妊娠に続発することは臨床的によく知られた事実である. 我々は本腫瘍の責任妊娠について, RFLP 解析を行ったところ, 先行妊娠が胎状奇胎であるにもかかわらず, 責任妊娠はそれ以前の正常妊娠由来である症例が判明した. このため従来考えられていた絨毛癌の発生機構とは異なる症例群が存在すると思われる注目された. そこで本研究では絨毛癌 18 例の発生起源について, パラフィン固定された腫瘍組織片あるいは微量の絨毛癌組織より DNA を抽出し polymorphism を呈する部分を PCR にて増幅させ Southern blot

法, dot blot 法, SSCP 法にて多型解析を行ない, 同腫瘍の責任妊娠の同定を行なっている. 現在のところ, 临床上先行妊娠と異なる症例が 2 例認められた. また, 妊娠の既往がない症例では絨毛癌組織の DNA で, 患者の一方のアリルがみられるものと, 両方のアリルがみられるものが存在し, これは第 1 減数分裂後の末受精卵に由来する非妊娠性絨毛癌であることが予想された. 今後更に詳細な検討を行なっていく予定である.

#### L. 子宮内膜癌における estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) の遺伝子変異についての検討 (田村尚也, 今村利朗, 加藤聖子, 有馬隆博, 和氣徳夫)

子宮内膜はエストロゲン, プロゲステロンの標的組織でありその増殖や抑制にこれら性ステロイドは深く関与している. しかし悪性化に伴いこれら性ステロイドに対する反応性は変化し, 子宮内膜癌においてはホルモン依存性腫瘍でありながらもその組織内性ステロイドレセプター (ER, PR) 量とステロイド療法の効果は必ずしも相関しない. そこで ER, PR の質的变化について両レセプターの遺伝子変異について検討した. 子宮内膜癌組織を用いて RT-PCR, SSCP 解析法を用いて ER, PR それぞれのステロイド結合領域に対して検討した. 子宮内膜癌組織 46 症例のうち ER については 1 症例 (2.2%) に, PR については 4 症例 (8.7%) に変異が認められ, これらはいずれも点突然変異であった. 子宮内膜癌組織において mRNA レベルにて性ステロイドレセプターのホルモン結合部位に変異が生じていることをはじめて明らかにし, ER, PR に質的な変化が生じている可能性が示唆された. 現在さらに両レセプターの他領域について検討を進めており, さらにこれら変異とステロイドの作用・発現について検討中である.

#### M. 活性型 K-ras に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (AS) を用いた子宮内膜癌の遺伝子治療に対する基礎的検討 (宮本新吾, 加藤秀則, 今村利朗, 西田 眞, 三輪勝洋, 和氣徳夫)

ヒト子宮内膜癌においては K-ras 遺伝子の点突然変異が 20% 程度の頻度で観察されている. そこで, ヒト子宮内膜癌への遺伝子治療の応用を目的として, 活性型 K-ras に対する 13 塩基のアンチセンス (ホスホロチオエート型) を作製し, K-ras の 12 番目のコドンに点突然変異を有する子宮内膜癌細胞株 HHUA に作製した AS を添加した. その結果, 添加 24 時間後の増殖速度と  $^3\text{H}$ -thymidine の取り込み率の抑制が観察された. また, AS の細胞内取り込みを観察する目的で, FITC でラベルした AS を HHUA に添加し, 添加後 1 時間に AS の細胞内分布を蛍光顕微鏡で観察した. その結果, AS はほとんどの細胞に取り込まれ, 核および細胞質に分布していた. 現在, AS 添加による細胞障害性, K-ras 蛋白の発現変化および足場非依存性増殖能について検討中である.

## N. ヒト子宮内膜癌における癌抑制遺伝子と細胞骨格構築との関連（宮本新吾，加藤秀則，今村利朗，西田 眞，三輪勝洋，和氣徳夫）

子宮内膜癌化機構と細胞骨格との関連を検討する目的で，BrdU Hoechst33258を用いて子宮内膜癌細胞 HHUA より平坦な細胞（Flat Revertant）を選択した．Flat Revertant 細胞（R）は，親細胞の保有するヌードマウス上での造腫瘍性および足場非依存性増殖能を消失し，親細胞に比較して細胞飽和密度も低下していた．また，親細胞ではアクチンストレスファイバーは消失していたが，R細胞では正常子宮内膜細胞と同様なアクチンストレスファイバーの形成が観察された．このことから，アクチンストレスファイバー形成に関与する遺伝子群が子宮内膜癌化過程に重要な役割を果たしていることが示唆された．そこで，R細胞，HHUA細胞および正常子宮内膜細胞間でのアクチンストレスファイバー形成に関与する既知のアクチン関連蛋白（細胞内蛋白，細胞接着因子および細胞外マトリックス）の発現変化について検討した．しかしながら，既知のアクチン関連蛋白の発現変化は認めなかった．現在，子宮内膜癌化に関する未知の遺伝子群をクローニングする目的で，R細胞およびHHUA細胞由来のcDNAライブラリーの作製を完了し，ディファレンシャルハイブリダイゼーション法により遺伝子クローニングを行っている．

## O. HPV 16型 E 7 領域を介した形質転換過程における細胞骨格の変化（西田 眞，宮本新吾，加藤秀則，和氣徳夫）

細胞形態を規定する細胞骨格は癌化過程において大きく変化している．子宮頸癌でも同様である．そこで，ヒトパピローウイルス（HPV）と細胞骨格の変化との関連を明らかにするため，HPV 16型 E 7 領域を介したラット胎仔初代培養線維芽細胞（REF）の多段階的形質転換過程における細胞骨格の変化を分子生物学的に解析した．REFにそれぞれE 7単独，E 7 + adenovirus 5型E 1 b，E 7 + 活性型 c-H-rasの組み合わせで遺伝子導入を行い，永代増殖能を獲得したクローン（TF 1），足場非依存性増殖能を獲得したクローン（TF 2），造腫瘍能を獲得したクローン（TF 3）を得た．これらの形質転換細胞において，actin， $\alpha$ -smooth muscle（SM）actinの量的質的变化を検討した．その結果，1）抗actin抗体を用いた免疫細胞染色では，REF，TF 1，TF 2でstress fiberの形成を認めた．2）抗 $\alpha$ -SM actin抗体を用いた細胞染色ではREFのみにstress fiberの形成を認めた．3）抗actin抗体を用いたウエスタンブロット法では，actin総量の発現量はREFと各形質転換細胞の間に差を認めなかった．4） $\alpha$ -SM actinタンパクはE 7導入により著明に減少した．5） $\alpha$ -SM actinに特異的なcDNAプローブを用いたノザンブロット法により $\alpha$ -SM actinタンパク量の減少はmRNAの発現減少に起因することが確認された．以上より，E 7領域を介したラット胎仔初代培養線維芽細胞の形質転換過程においてはactinおよびそのアイソフォームの量的および質的变化が重要な役割を果たしていると考えられた．現在，E 7遺伝子が $\alpha$ -SM actinの遺伝子発現調節に関与している可能

性について検討中である。さらに、HPVの自然宿主であるヒトケラチノサイトについてもHPV感染による細胞骨格の変化を検討する予定である。

#### P. 子宮頸癌における human papilloma virus (HPV) 感染と p 53遺伝子変異との関連 (三輪勝洋, 吉河康二, 宮本新吾, 西田 眞, 和氣徳夫)

子宮頸癌においては、HPV感染が高率に認められ、HPV E6遺伝子産物はp53蛋白と結合し、不活化することが示唆されている。そこで子宮頸癌組織がHPV感染の有無とp53遺伝子変異との関連を検討している。子宮頸癌48例を対象とし(1)HPV感染の有無及びtypingを行う。(2)p53抗体を用いて免疫組織を行い、p53蛋白発現の有無を調べる。(3)p53遺伝子についてPCR-SSCP解析を行い、バンド移動度に変化を認めたものに対してシーケンスを行う。以上の点について現在検索中である。

### 業 績 目 録

#### 原著論文

1. Kato,H., Nishida,J., Honda,T., Fujinaga,Y., Fujinaga,K., Wake,N., 1992.  
Chromosome alterations contributed to neoplastic progression of transformed rat embryonal fibroblasts.  
Cancer Genetics and Cytogenetics. 58 : 39-47.
2. Miyamoto,S., Makino,N., Shimokawa,H., Akazawa,K., Wake,N., Nakano,H., 1992.  
The characteristics of erythrocyte Na<sup>+</sup> transport systems in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension.  
Journal of Hypertension. 10 : 367-372.
3. Imamura,T., Arima,T., Kato,H., Miyamoto,S., Sasazuki,T., Wake,N., 1992.  
Chromosomal deletions and K-ras gene mutations in human endometrial carcinomas.  
International Journal of Cancer. 51 : 47-52.
4. Kato,K., C.Der, J.E.Buss., 1992.  
Prenoids and palmitate: Lipids that control the biological activity of ras proteins.  
Seminars in Cancer Biology. 13 : 179-188.
5. Kato,K., A.D.Cox., M.M.Hisaka, S.Graham, J.E.Buss, C.Der., 1992.  
Isoprenoid addition to ras protein is the critical modification for its membrane association and transforming activity.  
Proc.Natl. Acad. Sci. USA. 89 : 6403-6407.
6. Honda,T., Kato,H., Imamura,T., Gima,T., Nishida,J., Sasaki,M., Wake,N., 1993.



Involvement of p53 gene mutations in human endometrial carcinomas.

International Journal of Cancer. 53 : 963-967.

7. Sasaki,M., Yamada,H., Yokotaka,J., M.Cohen., J.C.Barrett., L.A.Annab., Wake,N., Oshimura,M., 1993.  
Oncogene, in press.

## 学会発表

1. 加藤秀則, 儀間朝直, 本多つよし, 西田純一, 押村光雄, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).  
ヒト1番染色体特異的 cDNA 発現ライブラリーを用いた子宮内膜癌増殖抑制遺伝子単離の試み.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
2. 宮本新吾, 加藤秀則, 三輪勝洋, 本多つよし, 佐々木雅弘, 西田 眞, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).  
子宮内膜癌抑制過程の細胞骨格蛋白及び内因性癌関連遺伝子の変化.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
3. 今村利朗, 有馬隆博, 森 敏尚, 谷口一郎, 自見昭司, 笹月健彦, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).  
子宮体癌発生機構の遺伝子解析.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
4. 有馬隆博, 佐々木雅弘, 今村利朗, 和氣徳夫, 松田琢磨, 西谷 巖 (1992, 4/6-4/8).  
絨毛癌の発生起源.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
5. 西田純一, 加藤秀則, 本多つよし, 儀間朝直, 笹月健彦, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).  
子宮頸癌における正常 p 53 遺伝子の生物学的意義.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
6. 西田 眞, 宮本新吾, 加藤秀則, 三輪勝洋, 和氣徳夫, 村上 章, 牧野圭祐 (1992, 4/6-4/8).  
K-ras 遺伝子点突然変異に対するアンチセンス DNA による子宮内膜癌細胞株の増殖抑制効果.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
7. 本多つよし, 加藤秀則, 西田純一, 儀間朝直, 今村利朗, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).  
子宮内膜癌における p 53 遺伝子構造異常の解析.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
8. 佐々木雅弘, 押村光雄, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).

- マウス EC 細胞の分化に関する染色体の検索.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
9. 三輪勝洋, 宮本新吾, 西田 眞, 佐々木雅弘, 加藤秀則, 押村光雄, 和氣徳夫 (1992, 4/6-4/8).  
子宮内膜野癌細胞株への正常ヒト単一染色体移入にともなうアクチンおよびアクチン関連蛋白の変化の特徴.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
10. 儀間朝直, 加藤秀則, 宮本新吾, 西田 眞, 三輪勝洋, 和氣徳夫, 村上 章, 牧野圭祐 (1992, 4/6-4/8).  
HPV 16型 E 6 E 7 転写領域に対するアンチセンス DNA(AS) による子宮頸癌細胞株の増殖抑制.  
第44回日本産科婦人科学会, 千葉.
11. 西田 眞, 三輪勝洋, 本多つよし, 宮本新吾, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1992, 5/29).  
シスプラチン動注療法を併用した子宮頸癌 IVa 期症例の治療.  
第41回日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 久留米.
12. 有馬隆博, 今村利朗, 加藤秀則, 佐々木雅弘, 儀間朝直, 和氣徳夫 (1992, 5/29).  
Placental-site trophoblastic tumor の一症例.  
第41回日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 久留米.
13. 和氣徳夫 (1992, 6/6).  
遺伝子治療.  
春季さっぽろ癌セミナーシンポジウム, 札幌.
14. 加藤秀則, 宮本新吾, 今村利朗, 西田 眞, 三輪勝洋, 村上 章, 牧野圭祐, 和氣徳夫 (1992, 6/20).  
HPV 16E 6 E 7 アンチセンスオリゴDNA による子宮頸癌細胞株の増殖抑制.  
第3回産科婦人科 DNA プローブ研究会, 東京.
15. 西田 眞, 宮本新吾, 加藤秀則, 今村利朗, 三輪勝洋, 和氣徳夫 (1992, 6/20).  
HPV 16型 E 7 領域を介したラット胎仔線維芽細胞の形質転換過程における細胞骨格の変化.  
第3回産科婦人科 DNA プローブ研究会, 東京.
16. 有馬隆博 (1992, 7/2).  
絨毛癌の発生起源に関する研究.  
第10回絨毛性疾患研究会, 盛岡.
17. 佐々木雅弘 (1992, 7/2).  
ヒト 7 番染色体単一移入によるマウス F 9 細胞の分化.

第10回絨毛癌疾患研究会，盛岡。

18. 和氣徳夫 (1992, 8/29).

癌の遺伝子診断と治療。

宮崎県医師会，宮崎。

19. 加藤秀則，儀間朝直，本多つよし，西田純一，押村光雄，和氣徳夫 (1992, 9/29-10/1).

ヒト1番染色体特異的 cDNA 発現ライブラリー (SL 1) を用いた子宮内膜癌増殖抑制遺伝子単離の試み。

第51回日本癌学会総会，大阪。

20. 宮本新吾，加藤秀則，三輪勝洋，今村利朗，本多つよし，西田 眞，和氣徳夫 (1992, 9/29-10/1).

子宮内膜癌抑制過程の細胞骨格蛋白及び内因性関連遺伝子の変化の特徴。

第51回日本癌学会総会，大阪。

21. 今村利朗，和氣徳夫 (1992, 9/29-10/1).

アンチセンス DNA による子宮癌細胞株の増殖抑制効果。

第51回日本癌学会総会，大阪。

22. 西田 眞，宮本新吾，加藤秀則，今村利朗，三輪勝洋，和氣徳夫 (1992, 9/29-10/1).

HPV 16型 E 7 領域を介したラット胎仔線維芽細胞の形質転換過程における細胞骨格の変化。

第51回日本癌学会総会，大阪。

23. 本多つよし，加藤秀則，今村利朗，儀間朝直，西田純一，和氣徳夫 (1992, 9/29-10/1).

子宮内膜癌における p 53 遺伝子構造異常の解析。

第51回日本癌学会総会，大阪。

24. 佐々木雅弘，和氣徳夫，押村光雄 (1992, 9/29-10/1).

マウス EC 細胞の分化に関する染色体の研究。

第51回日本癌学会総会，大阪。

25. 和氣徳夫 (1992, 11/21).

絨毛癌化の分子機構。

第35回日本産婦人科悪性腫瘍科学療法学会研究報告会，東京。

26. 和氣徳夫 (1992, 12/3-12/4).

アンチセンスオリゴ DNA を用いた子宮癌細胞の増殖抑制。

第24回放医研シンポジウム，千葉。