

臨床腫瘍学部門

Department of Surgical Oncology

当部門では、悪性腫瘍を研究対象として、腫瘍外科的立場から、主としてその治療の面に関する基礎的研究を行い、その臨床応用にむけての努力をかさねてきた。最近では、さらに遺伝子診断・遺伝子治療へむけての取り組みを進めている。

人事異動については、1994年3月、上尾裕昭助教授が大分県立病院外科部長へ転任した。また、脇山智美、園田耕三が臨床研修を終え、各々福岡大学第2外科、九州大学第2外科へ帰学した。1994年4月、森 正樹が九州大学第2外科より助教授として着任し、有永信哉助手が講師に昇任した。また、呉 啓貴が生医研細胞学部門より大学院を終えて入局し、三森功士が九州大学第2外科より、阿部 亨が福岡大学第2外科より入局した。楊は訪問研究員として中国華西医科大学より来日した。1994年6月、麻生 宰助教授は和田病院へ転出した。1994年11月、馬場欽也が大分赤十字病院より助手として着任した。

なお、学会活動として、1994年5月に第15回癌免疫外科研究会を主催したが、この方面の研究の進歩に多くの寄与をなしたと思われる。

A. 適正な癌免疫化学療法の開発

a. 癌化学療法剤による免疫能の増強とその機序の解析 (有永信哉, 井上 裕, 秋吉 毅)

私共は、各種癌化学療法剤について、その免疫修飾作用に着目し、条件によってはある種の薬剤が免疫能を増強する作用のあることを認めてきた。そこで、癌患者においてそのような現象が起こりうるかという点について、特に末梢血単核球のキラー活性の増強という面から検索をすすめ、消化器癌に対して有効性が認められているマイトマイシンC (MMC), アドリアマイシン (AM), シスプラチン (DDP) などの薬剤にもこのような作用のあることをみいだした。その機序については、リンパ球サブセットあるいはサイトカイン産生に及ぼす影響という点から検討し、知見をえている。最近、特に、DDPについてLAK産生能の増強作用のあることをみいだし、単球によるサイトカイン産生の増強が、その機序に関係している可能性を明かにした。

b. 癌化学療法剤による免疫能増強作用を応用した免疫化学併用療法 (Anti cancer drug-induced chemoimmunotherapy [ADIC]), 特に臓器剤ADICの試み (有永信哉, 井上 裕, 森 正樹, 秋吉 毅)

癌化学療法剤の免疫能増強作用に着目し、その腫瘍に対して有効と認められている薬剤を治療量投与した場合において、各種BRMによって誘導される免疫能を増強する作用が認められ

るならば、そのような条件下で両者を併用することにより相乗的な効果を期待しうるものと考えられる。そこで、このような概念にもとづいた療法を ADIC と名付けた。現在まで、ADIC 1 より ADIC 5 まで、このような概念にもとづいた療法を考案し、各種癌患者に対して実際に施行してきたが、各々について有効な成績を得てきている。

近年、MMC、AM、DDP を癌患者に投与した際、末梢血単核球の LAK 産生能が増強されることをみいだした。そこで、前記の薬剤投与後、このような LAK 産生能が増強される時期に IL 2 を投与する ADIC を開発し、各種癌患者に対して試みてきた。その結果、MMC・IL 2 療法では胃癌に有効率が高く、DDP・IL 2 療法を食道癌に施行したところ、著効例を得た。また、肝癌に対して AM・IL 2 を肝動脈内に注入する療法を行い、有効例を得ている。このように、各臓器の癌の特性に対応した ADIC を行い、その有効性についての検討をすすめている。

c. MMC・IL 2 併用療法 (ADIC 4) における作用機構の解析 (有永信哉, 井上 裕, 森 正樹, 秋吉 毅)

ADIC 4 における作用機構を解析するために、本療法を施行した患者について、抗腫瘍効果と末梢血レベルで測定した各種パラメーターの変動との関係を検討してみた。その結果、PR 以上の有効例で、好酸球数および単球の TNF- α 産生能が有意に増強されるのが認められた。

次に、本療法で有効例が多く認められた胃癌について、術前に本療法を施行し、切除した癌組織を免疫組織化学的に検索して、対照群と比較することによりその影響を検討した。その結果、MMC と IL 2 を併用した本療法群において、MMC 単独群、IL 2 単独群および無処置対照群に比し、1) 腫瘍浸潤リンパ球の浸潤高度例の増加。2) 浸潤リンパ球の Phenotype が CD 4 優位となる。3) 浸潤細胞の ICAM 1 の増強。4) 腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の発現の増強。などが認められた。リンパ球の高度浸潤と腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の高度発現は、いずれも、IL 2 療法の有効例に認められる所見であり、本療法においてこのような所見が認められたことは、本療法における IL 2 投与の意義、さらに有効性を示すものと考えられた。

d. 癌免疫化学療法剤による腫瘍側因子の修飾 (井上 裕, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅)

胃癌に対する MMC の術前投与により、無処置対照群に比して、腫瘍細胞の HLA-DR 抗原の発現が増強する傾向が認められた。そこで、その機序を解析するために、胃癌培養細胞株を用いて、MMC の *in vitro* での直接的な影響を検討してみた。その結果、KATO III において、MMC 処置により HLA-DR 抗原発現の明かな増強が認められ、その直接作用の可能性が示唆された。

なお、各種癌免疫化学療法剤による腫瘍側の種々の因子、すなわち HLA 抗原、接着分子あるいは腫瘍拒絶抗原などの発現の修飾について、検討をすすめている。

e. 腫瘍局所環境に及ぼす影響の解析にもとづいた有効な免疫化学併用療法の開発 (井上 裕, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅)

ADIC4において、腫瘍局所環境に及ぼす各種薬剤の影響を免疫組織化学的に検討した結果、種々の薬剤の全身投与により、1) 腫瘍内のリンパ球浸潤を増強させることができる。2) その浸潤細胞の種類, phenotype, 接着分子の分布を変化させることができる。3) 腫瘍細胞の膜抗原の発現を増強することができるなどの可能性が明らかとなった。

以上の点から、各種の癌化学療法剤やBRMを全身投与した場合、腫瘍局所環境、特に浸潤細胞や腫瘍細胞にどのような影響を及ぼすかを、免疫組織化学および分子生物学的に解析することにより、より有効な免疫化学併用療法を開発する手掛かりがえられるものと考えられる。

現在、胃癌患者について、術前療法として各種癌化学療法剤やBRMを投与し、その解析をすすめている。

B. 癌免疫療法に関する基礎的検討

a. 各種リンパ球のLAK細胞機能 (狩峰信也, 有永信哉, 井上 裕, 森 正樹, 秋吉 毅)

胃癌患者より、末梢血、脾臓、所属リンパ節、腫瘍組織よりリンパ球を分離、採取し、IL2を加えて培養することによって誘導されるLAK細胞のキラー活性を検討し、各々の特異性を調べ、各部位のリンパ球の腫瘍に対する防御における役割、さらに、養子免疫療法の素材としての意義を検討してきた。最近、各リンパ球より誘導したLAK細胞について、TNF- α 、INF- γ などのサイトカイン産生を測定し、さらに標的細胞との接触による産生増強について検討をすすめ、それらリンパ球のLAK細胞機能についての検索を行っている。また、標的細胞として自家腫瘍組織細胞を用いた場合にもその産生は著明に増強されるが、自家正常組織細胞ではその増強は軽度であった。現在、その点について解析をすすめている。

b. サイトカイン mRNA 発現の定量的解析 (足立昌士, 井上 裕, 中島秀彰, 本田雅之, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅)

各種BRMによって誘導されるサイトカインについて、mRNAレベルでの発現を解析することは、それらBRMの作用機序を検討する上で重要な点と考えられる。そこで、それらサイトカイン mRNA の発現を定量的に測定する方法について検討をすすめてきた。方法としては、生体材料より mRNA のみを抽出し、内部コントロールの設定と³²Pでエンドラベリングしたプライマーを用いたRT-PCRを行うことにより、mRNA発現を定量しようとするものである。TNF- α 、IL1 α 、IL1 β について、末梢血単核球における mRNA 発現を検索したが、この方法による定量的測定の可能性が示された。現在、LAK細胞における前記のサイトカイン mRNA 発現を、in vitro, in viroで定量的に測定し、その発現の意義についての解析を行っている。さらに、各種免疫賦活剤についても同様の検索を試みている。

c. 癌特異的免疫療法の開発 (井上 裕, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅)

MAGE-1 および MAGE-3 について, キラー T 細胞を誘導するペプチドが報告された. 胃癌, 食道癌において MAGE 発現が高頻度に認められるところから, これらの患者についてこれらペプチドを用いて MAGE 特異的キラー T 細胞を作製する試みをすすめている (遺伝学部門との協同研究).

C. 癌化学療法に関する研究

a. 癌化学療法剤に対する感受性試験 (安部良二, 上尾裕昭, 秋吉 毅)

clonogenic assay と MTT assay と組み合わせた agarose MTT assay を開発し, その有用性について検討を加えてきた. その結果, 本法により比較的腫瘍選択性が得られ, 簡便で短時間に判定でき, 約 80% の例に判定可能であることが明らかとなった. 現在, 多剤耐性遺伝子産物である P-glycoprotein に対するモノクローナル抗体を用いて, 消化器癌を免疫組織化学的に検索し, 感受性との関係を検討している. その結果, 抗 P-gp 抗体高度染色例では, AM, Vincristin に対して低感受性であるとの結果を得ている.

b. 5FU 系薬剤に関する研究

臨床例の腫瘍から採取した癌細胞の種々の 5FU 系薬剤 (5FU, HCFU, 5'-DFUR) に対する感受性を MTT assay を用いて測定して癌治療に臨床応用するとともに, 以下の検討を行っている.

i) 大腸癌の HCFU に対する感受性と臨床効果との対比 (安部良二, 秋吉 毅)

a. 臨床腫瘍から採取した大腸癌細胞に対し, 5FU や 5'-DFUR は time dependent な殺細胞効果を示すのに対し, HCFU は短期間で dose dependent な作用を示すことが判り, 各々の作用機序の差異についての検討を行っている.

b. 多施設による研究班を編成して, 個々の臨床例の大腸癌細胞の HCFU に対する感受性と手術後に HCFU を投与した際の臨床効果 (予後) との対比を行っている.

ii) 癌組織の PyNPase 活性と 5'-DFUR 感受性との対比 (上尾裕昭, 本田雅之, 秋吉 毅)

5'-DFUR (5'-Deoxy-5-fluorouridine) は PyNPase (Pyrimidine nucleoside phosphorylase) により 5FU に変換され抗腫瘍作用を発揮すると考えられている. そこで, 実際にヒト大腸癌組織における PyNPase 活性と 5'-DFUR に対する感受性を対比したところ, 両者の間には相関関係が認められ, PyNPase 活性の測定は 5'-DFUR の適応を決める上で有用と考えられた.

D. 腫瘍組織における各種遺伝子の解析

a. 消化器癌における MAGE (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子の発現 (井上 裕, 李 健, 本田雅之, 森 正樹, 秋吉 毅)

MAGEは腫瘍拒絶抗原をコードする遺伝子として、メラノーマにおいて見出され報告された。MAGE mRNA の発現は、メラノーマ以外の腫瘍でも認められているが、消化器癌における報告は少ない。そこで、まず胃癌における発現を RT-PCR 法を用いて検索したが、MAGE-1, -2, -3 ともに約40%に発現を認めた。一方、胃正常組織での発現は認められなかった。また、食道癌では MAGE-1, -2, -3 ともに約60%と高頻度に発現を認めた。

b. 消化器癌における microsatellite instability の解析 (中島秀彰, 井上 裕, 森 正樹, 秋吉 毅)

大腸癌において反復配列遺伝子の異常、すなわち、microsatellite instability が報告されたが、これは癌の発生や進展に関して、癌遺伝子や癌抑制遺伝子とは異なる寄与をしている可能性が考えられている。そこで、食道癌や胃癌症例について検索を行ったところ、microsatellite instability の認められる症例が少なからず存在することを見出した。現在、その意義の解析をすすめている。

c. 消化器癌における c-myc および関連遺伝子発現の定量的解析 (渋谷健二, 井上 裕, 森 正樹, 秋吉 毅)

c-myc 遺伝子の mRNA レベルでの発現を定量的に解析する試みを行っている。すなわち、RT-PCR 法により抽出した癌組織、正常組織のバンドを image analyzer で定量的に測定し、正常組織との比較において評価する方法を行い、胃癌においてその意義を検討している。更に、c-myc の転写と関連する ornithine decarboxylase, prothymosin α についても同様の検索を行い、消化器癌での発現の意義を調べている。

d. 消化器癌における protease 発現と癌の浸潤能 (森 正樹, 井上 裕, 三森功士, 秋吉 毅)

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 matrix metalloproteinase (MMP) の一種である MMP-7 を同定した。消化器癌におけるその発現を mRNA レベルで解析し、浸潤・転移能に及ぼす影響について調べている。同様に cDNA subtraction で同定された他の gene についても調べている。

E. 癌の遺伝子診断法の確立 (森 正樹, 三森功士, 井上 裕, 本田雅之, 秋吉 毅)

癌の診断においては、従来よりの病理学的検査が主体を成す事は言うまでもないが、これに加えて遺伝子レベルでの診断が重要となってきている。われわれは、県内の主要病院との連携

により、以下の各項目につき遺伝子診断をスタートさせている。

a. 微小リンパ節転移の検出

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2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。具体的には、CEA, ER, cytokeratinを用いRT-PCR法により行っている。

b. 腹膜播種の早期診断

開腹症例において、開腹直後および閉腹前に腹腔内を洗浄し、回収、これよりDNAを抽出して癌細胞の有無を検索する。ERを用いて検索を始めている。

c. 膵癌の診断

ERCPにより膵液を採取し、K-rasのmutationをみることにより癌の診断を行っている。

d. 癌の悪性度診断

p53, rasは、routineに検索している。また、食道癌や乳癌における17pの欠失を検索し、癌の悪性度判定に用いている。

F. 癌に対する遺伝子治療の基礎的研究

遺伝子制御に基づいた癌治療法の開発と臨床応用を目指して、以下の基礎的検討を行っている。

a. 癌遺伝子(c-myc, k-ras)に対するアンチセンス分子を用いた癌細胞の増殖抑制

(洪田健二, 森 正樹, 井上 裕, 本田雅之, 中島秀彰, 秋吉 毅)

癌遺伝子c-mycの発現を選択的に抑制することを期待したアンチセンス分子(AS/c-myc)を合成し、ヒト培養癌細胞の増殖に及ぼす影響を検討した。その結果、AS/c-mycは速やかに細胞内に取り込まれてc-myc蛋白の合成を抑制するとともに、細胞増殖を濃度依存的に抑制することが示された。また、ヒト乳癌細胞に対するエストロゲンの増殖促進効果はAS/c-mycにより阻害されることが示され、乳癌のエストロゲン感受性におけるc-mycの役割について検討を進めている。また、さらにAS/c-mycのin vivoでの抗腫瘍効果についても検索を試みている。

b. Interleukin 2 (IL-2) 遺伝子のヒト癌細胞への移入 (井上 裕, 李 健, 渋谷健二, 森 正樹, 秋吉 毅)

ヒト胃癌細胞に発現ベクタープラスミドに組み替えたIL-2 遺伝子を移入し, IL-2 蛋白の発現を検討したが, 蛋白産生は長期間持続しなかった. そこで新たにレトロウイルスベクターへの組換えを行い, 恒常的にIL-2 を産生する subclone (transfectant) を樹立し, その characterization を行うとともに, ノードマウスや SCID マウスに移植した際の腫瘍増殖能と局所免疫反応について解析を行っている.

c. 接着分子 B-7 関連遺伝子のヒト細胞への移入 (井上 裕, 李 健, 秋吉 毅)

免疫系で相互認識の初期の段階で重要とされる接着分子 B-7 関連遺伝子を, PCR を用いてベクターに組み込み, 更にレトロウイルスベクターへ組換えた. 恒常的に B-7 関連接着分子を産生する subclone (transfectant) を樹立し, その characterization を行うとともに, ノードマウスや SCID マウスに移植した際の腫瘍増殖能と局所免疫反応について解析を行っている.

G. 転移関連遺伝子のクローニング (森 正樹, 井上 裕, 三森功士, 秋吉 毅)

2 つの組織, あるいは細胞間における遺伝子発現の差異を調べる方法として, cDNA subtraction 法や differential display 法がある. われわれは, 同一のマウス扁平上皮癌細胞より高転移株と低転移株を樹立した. そこで, 主に differential display 法を用いてこの両株における発現遺伝子を検索し, 特に転移に関与する未知の遺伝子を同定すべく研究をすすめている. 現在までに $\alpha 6$ integrin を同定した.

H. ヒト乳癌の非侵襲的診断法の開発と臨床応用 (森 正樹, 三森功士, 南原 繁, 上尾裕昭, 秋吉 毅: 大分県立病院との共同研究)

ヒト乳癌の診断は, 理学的所見, マンモグラフィ, エコーや細胞診で行われている. われわれはできる限り侵襲の少ない, 普遍的な方法として, 特殊なパッチを作製し, これを用いて診断する方法を開発した. 具体的には, パッチを両乳頭に貼り, これに CEA 染色を施行することにより高い精度での診断が可能になりつつある. 症例数を増やして, 将来は検診に用いることができるようにしたい.

I. 手術侵襲時の生体防御反応の解析 (谷口省吾, 森 正樹, 本田雅之, 井上 裕, 有永信哉, 秋吉 毅)

手術侵襲時には炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF) の産生が増強して一連の生体反応のメディエーターとして働いているが, その誘導メカニズムについては未だ不明な点が多く, われわれは次の点について解析している.

手術侵襲時にはIL-1, TNFなどの産生が増加すると考えられるが, これらサイトカインの血中半減期は短いため, その動態を解析することは困難な場合が多い. そこで, 手術侵襲時の末梢血単核球のサイトカイン遺伝子の発現の程度を定量的に測定することにより侵襲反応のメカニズムを解析するとともに, 過剰なサイトカイン産生を予防する modulator についての検討を行っている.

原著論文

1. Ueo,H., Inoue,H., Honda,M., Uchida,I., Nishimura,M., Arinaga,S., Nakashima,H., and Akiyoshi,T. 1994.
Production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients.
J. Am. Coll. Surgeons, 179, 326-332.
2. Ueo,H., Takeuchi,H., Arinaga,S., Abe,R., Korenaga,D., Furuta,T., Tsuji,H., and Akiyoshi,T. 1994.
The feasibility of epidural anesthesia without endotracheal intubation for abdominal surgery in patients over 80 years of age.
Int. Surg., 79, 158-162.
3. Ueo,H., Honda,M., Adachi,M., Nakashima,H., Arinaga,S., and Akiyoshi,T. 1994.
Minimal increase in the serum IL-6 levels during laparoscopic cholecystectomy.
Am. J. Surg., 168, 358-360.
4. Mori,M., Mimori,K., Sadanaga,N., Watanabe,M., Kuwano,H., and Sugimachi,K. 1994.
Polypoid carcinoma of the esophagus.
Jpn. J. Cancer Res., 85, 1131-1136.
5. Mori,M., Watanabe,M., Tanaka,S., Mimori,K., Kuwano,H., and Sugimachi,K. 1994.
Epstein-Barr virus-associated carcinomas of the esophagus and stomach.
Arch. Pathol. Lab. Med., 118, 998-1001.
6. Arinaga,S., Adachi,M., Karimine,N., Inoue,H., Asoh,T., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity following a single dose of cisplatin in cancer patients.
Int. J. Immunopharmacol., 16, 519-524.
7. Arinaga,S., Karimine,N., Takamuku,K., Nanbara,S., Inoue,H., Abe,R., Watanabe,D., Asho,T., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
Laboratory correlates of chemoimmunotherapy with low-dose recombinant interleukin 2 and mitomycin C in patients with advanced carcinoma.
Cancer Invest., 12, 588-596.

8. Inoue,H., Adachi,M., Arinaga,S., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
 Mitomycin C directly augments the expression of HLA-DR antigen in gastric carcinoma cell line.
 Med. Sci. Res., 22, 563-565.
9. Inoue,H., Li,J., Honda,M., Nakashima,H., Shibuta,K., Arinaga,S., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
 Expression of MAGE-1, 2, 3, mRNA in gastric carcinoma.
 Med. Sci. Res., 22, 793-794.
10. Watanabe,D., Ueo,H., Inoue,H., Matsuoka,H., Honda,M., Shinomiya,Y., Takamatsu,T., and Akiyoshi,T. 1994.
 Antitumor effects of intraarterial infusion of tumor necrosis factor/lipiodol emulsion on hepatic tumor in rabbits.
 Oncology, 52, 76-81.
11. Abe,R., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
 Evaluation of MTT assay in agarose for chemosensitivity testing of human cancers: Comparison with MTT assay.
 Oncology, 51, 416-425.
12. Karimine,N., Arinaga,S., Inoue,H., Nanbara,S., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
 Lymphokine-activated killer cell function of peripheral blood mononuclear cells, spleen cells and regional lymph node cells in gastric cancer patients.
 Clin. Exp. Immunol., 96, 484-490.
13. Karimine,N., Nanbara,S., Arinaga,S., Asoh,T., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
 Lymphokine-activated killer cell activity of peripheral blood, spleen, regional lymph node and tumor infiltrating lymphocytes in gastric cancer patients.
 J. Surg. Oncol., 55, 179-185.
14. Karimine,N., Arinaga,S., Inoue,H., Nakashima,H., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
 Lymphokine-activated killer cell activity of tumor-infiltrating lymphocytes from gastric carcinoma.,
 Med. Sci. Res., 22, 567-569.
15. Shibuta,K., Abe,M., and Suzuki,T. 1994.
 A novel detection method for the K-variant of butyrylcholinesterase based on PCR-primer introduced restriction analysis (PCR-PIRA).
 J. Med. Genet., 31, 576-579.
16. Shibuta,K., Nakashima,T., Abe,M., Mashimo,M., Mori,M., Ueo,H., Akiyoshi,T.,

- Sugimachi,K., and Suzuki,T. 1994.
Molecular genotyping for N-acetylation polymorphism in Japanese patients with colorectal cancer.
Cancer, 74, 3108-3112.
17. Honda,M., Ueo,H., Inoue,H., Nanbara,S., Arinaga,S., Asoh,T., and Akiyoshi,T. 1994.
Neuroleptic malignant syndrome occurring after an emergency operation for traumatic duodenal perforation.
Surgery Today, 24, 276-279.
18. Ueo,H., Inoue,H., Abe,R., Arinaga,S., Nakashima,H., Shibuta,K., Yoshikawa,Y., and Akiyoshi,T. 1994.
Surgical treatments for esophageal cancer concomitant with gastric adenoma with severe atypia.
Eur. J. Surg. Oncol. (in press)
19. Mori,M., Barnard,G.F., Mimori,K., Ueo,H., Akiyoshi,T., and Sugimachi,K. 1994.
Overexpression of matrix metalloproteinase 7 mRNA in human colon carcinomas.
Cancer, (in press)
20. Mori,M., Adachi,Y., Kamakura,T., Ikeda,Y., Maehara,Y., and Sugimachi,K. 1994.
Neural invasion in gastric carcinoma.
J. Clin. Pathol. (in press)
21. Mori,M., Sakaguchi,H., Akazawa,K., Tsuneyoshi,M., Sueishi,K., and Sugimachi,K. 1994.
Correlation between metastatic site, histologic type and serum tumor markers of gastric carcinoma.
Human Pathol. (in press)
22. Mori,M., Mimori,K., Kamakura,T., Adachi,Y., Ikeda,Y., and Sugimachi,K. 1994.
Chromogranin positive cells in colorectal carcinoma and transitional mucosa.
J. Clin. Pathol. (in press)
23. Arinaga,S., Karimine,N., Nanbara,S., Nakashima,H., Ueo,H., and Akiyoshi,T. 1994.
Lymphokine-activated killer cell function of lymphocytes from regional lymph nodes in patients with gastric carcinoma.
J. Surg. Oncol. (in press)
24. Inoue,H., Li,J., Honda,M., Nakashima,H., Shibuta,K., Arinaga,S., Ueo,H., Mori,M., and Akiyoshi,T.
MAGE-1 mRNA expression in gastric carcinoma.
Int. J. Cancer. (in press)

25. Nakashima,H., Ueo,H., Takeuchi,H., Arinaga,S., Shibuta,K., Tsuji,H., Furuta,T., and Akiyoshi,T. 1994.
Pancreaticoduodenectomy under epidural anesthesia without endotracheal intubation for the elderly.
Int. Surg. (in press)
26. Nakashima,H., Inoue,H., Honda,M., Shibuta,K., Arinaga,S., Mori,M., Ueo,H., Era,S., and Akiyoshi,T. 1994.
The heterogeneity of microsatellite instability in multiple gastric cancers.
Am. J. Gastroenterol. (in press)
27. Nakashima,H., Inoue,H., Mori,M., Ueo,H., Ikeda,M., and Akiyoshi,T. 1994.
Microsatellite instability in Japanese gastric cancer.
Cancer, (in press)
28. Mimori,K., Mori,M., Tanaka,S., Akiyoshi,T., and Sugimachi,T. 1994.
Overexpression of elongation factor 1 gamma in gastric carcinoma.
Cancer, (in press)
29. Mimori,K., Mori,M., Baba,H., Maehara,Y., and Sugimachi,K. 1994.
Complete response of transverse colon carcinoma to the new chemotherapy agent, S1: report of a case.
Surgery Today, (in press)
30. Mimori,K., Mori,M., Kuwano,H., and Sugimachi,K. 1994.
Hyperthermo-chemo-radiotherapy is effective for small cell carcinoma of the esophagus.
J. Surg. Oncol. (in press)
31. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 本田雅之, 中島秀彰, 牧野圭祐, 秋吉 毅. 1994.
C-myc に対するアンチセンス分子によるヒト乳癌細胞のエストロゲン感受性の抑制.
日本外科学会雑誌, 95, 204.
32. 上尾裕昭, 井上 裕, 足立昌士, 本田雅之, 有永信哉, 中島秀彰, 洪田健二, 秋吉 毅, 松岡秀夫. 1994.
ヒト食道癌細胞のIL-6 産生と TNF α による増強作用.
Biotherapy, 8, 665-667.
33. 森 正樹, 三森功士, 洪田健二, 上尾裕昭, 秋吉 毅, 杉町圭蔵. 1994.
ヒト大腸癌における matrix metalloproteinase-7 (Pump-1) 発現の意義.
消化器癌の発生と進展, 6, 275-276.
34. 森 正樹, 三森功士, 池尻公二, 朔 元則, 杉町圭蔵. 1994.
早期直腸癌.

- 外科, 55, 1449-1454.
35. 森 正樹, 三森功士, 大野真司, 杉町圭蔵. 1994.
当科における腹会陰式切断術: 特に神経温存とドレナージ法について.
手術, 13, 2144-2148.
36. 森 正樹, 定永倫明, 渡邊雅之, 杉町圭蔵. 1994.
温熱療法.
外科, 55, 1564-1566.
37. 有永信哉, 足立昌士, 井上 裕, 中島秀彰, 本田雅之, 坂田 敬, 上尾裕昭, 秋吉 毅.
1994.
癌患者の末梢血, 脾, リンパ節リンパ球の LAK 細胞機能の検討.
Biotherapy, 8, 724-726.
38. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 洪田健二, 本田雅之, 秋吉 毅.
1994.
LAK 細胞における TNFmRNA 発現の定量的解析と抗腫瘍活性との関連.
Biotherapy, 8, 727-730.
39. 井上 裕, 李 健, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅. 1994.
Oncogene - その臨床的意義 (9)
MAGE-1 (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子
Practical Oncology, 7(3), 20-21.
40. 井上 裕, 足立昌士, 有永信哉, 本田雅之, 中島秀彰, 渡辺大介, 上尾裕昭, 秋吉 毅.
1994.
癌免疫化学療法 (MMC-IL-2 療法) における接着因子 (ICAM) 発現に関する免疫組織学的検討.
Biotherapy, 8(5), 758-761.
41. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 洪田健二, 有永信哉, 森 正樹, 上尾裕昭, 秋吉 毅.
1994.
胃癌における反復配列遺伝子異常 (microsatellite instability) の解析と臨床的意義の検討.
消化器癌の発生と進展, 6, 321-322.
42. 三森功士, 森 正樹, 田中真二, 秋吉 毅, 杉町圭蔵. 1994.
胃癌における Elongation Factor 1 γ の過剰発現とその意義.
消化器癌の発生と進展, 6, 349-350.
43. 三森功士, 森 正樹, 松嶋哲哉, 安達洋祐, 桑野博行, 杉町圭蔵. 1994.
大腸癌における DNA Heterogeneity の検索とその意義.
癌と化学療法, 21, 37-40.

44. 三森功士, 守永和正. 1994.

尿管遺残によりイレウスを呈した1例.

日本腹部救急医学会雑誌, 14, 375-377.

学会発表

1. 有永信哉, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 2/19)
消化器癌に対する MMC・IL2 併用療法—成績および末梢血における免疫学的パラメーターの検討.
第11回バイオセラピーカンファレンス, 宝塚.
2. 井上 裕, 有永信哉, 秋吉 毅. (1994, 2/19)
消化器癌に対する MMC・IL2 併用療法—胃癌細胞における HLA-DR 抗原発現とその増強—.
第11回バイオセラピーカンファレンス, 宝塚.
3. 橋本 通, 和田哲也, 一番ヶ瀬義彦, 延永 正, 立川啓二, 坂田 敬, 有永信哉, 上尾裕昭, 秋吉 毅, 大塚 誠, 吉河康二. (1994, 3/12)
アミロイドーシスによる小腸出血, 麻痺性イレウスならびに脾炎症状を呈した若年性関節リウマチの1例.
第7回日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術講演会, 宮崎.
4. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 渋谷健二, 坂田 敬, 有永信哉, 麻生 幸, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 3/19)
胃癌における反復配列遺伝子異常 (microsatellite instability) の検討.
第133回大分県外科医会, 別府.
5. 渋谷健二, 井上 裕, 有永信哉, 足立昌士, 中島秀彰, 本田雅之, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 3/28)
健常胃粘膜との対比からみた胃癌 c-myc mRNA 発現量の解析—RT-PCR 法の工夫と臨床への応用—.
第94回日本外科学会総会, 東京.
6. 有永信哉, 井上 裕, 足立昌士, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 坂田 敬, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 3/28)
進行食道癌に対する CDDP-IL2 併用療法
第94回日本外科学会総会, 東京.
7. 中島秀彰, 井上 裕, 足立昌士, 渋谷健二, 本田雅之, 有永信哉, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 3/28)
胃癌における反復配列遺伝子異常 (microsatellite instability) の検討.
第94回日本外科学会総会, 東京.

8. 本田雅之, 上尾裕昭, 井上 裕, 有永信哉, 渋田健二, 中島秀彰, 秋吉 毅. (1994, 3/28)
ヒト大腸癌組織の PynPase 活性と 5 FU系制癌剤に対する感受性との関連性の検討.
第94回日本外科学会総会, 東京.
9. 三森功士, 森 正樹, 野添忠浩, 安田光宏, 定永倫明, 渡邊雅之, 前川宗一郎, 桑野博行, 杉町圭蔵. (1994, 3/28)
胃癌における Elongation Factor 1 γ -Related Sequence の過剰発現の意義.
第94回日本外科学会総会, 東京.
10. 森 正樹, 定永倫明, 渡邊雅之, 前川宗一郎, 桑野博行, 杉町圭蔵. (1994, 3/28)
(シンポジウム-2 分子生物学と外科)
cDNA subtraction library 法によるヒト大腸癌の悪性度規定遺伝子の研究.
第94回日本外科学会総会, 東京.
11. 井上 裕, 本田雅之, 足立昌士, 有永信哉, 中島秀彰, 渋田健二, 上尾裕昭, 秋吉 毅.
(1994, 3/28)
(フォーラム 8 胃・十二指腸 I)
胃癌における MAGE-1 (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子の発現.
第94回日本外科学会総会, 東京.
12. 井上 裕, 本田雅之, 李 健, 中島秀彰, 渋田健二, 有永信哉, 上尾裕昭, 麻生 宰,
秋吉 毅. (1994, 5/26)
胃癌における MAGE-1 (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子の発現.
第15回癌免疫外科研究会, 別府.
13. 有永信哉, 井上 裕, 上尾裕昭, 足立昌士, 中島秀彰, 渋田健二, 本田雅之, 森 正樹,
麻生 宰, 秋吉 毅. (1994, 5/26)
CDDP-IL 2 併用療法により腫瘍の完全消失が認められた進行食道癌の 1 例.
第15回癌免疫外科研究会, 別府.
14. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 中島秀彰, 渋田健二, 本田雅之, 秋吉 毅.
(1994, 5/26)
IL 2 による末梢血単核球のサイトカイン mRNA 発現の定量的解析とその臨床応用.
第15回癌免疫外科研究会, 別府.
15. 井上 裕, 李 健, 本田雅之, 渋田健二, 中島秀彰, 三森功士, 有永信哉, 森 正樹,
秋吉 毅. (1994, 6/1)
胃癌における MAGE-1 (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子の発現.
第 1 回生医研集談会, 別府.
16. 中島秀彰. (1994, 6/6)
MD/MS 解析.

- 第3回胃切除後骨代謝研究会, 大分.
17. 森 正樹, 三森功士, 杉町圭蔵. (1994, 6/11)
cDNA subtraction library 法によるヒト大腸癌の悪性度規定遺伝子の検索.
第2回 DMB 研究会, 札幌.
 18. 上尾裕昭, 村上 章, 井上 裕, 本田雅之, 中島秀彰, 三森功士, 牧野圭祐, 森 正樹, 秋吉 毅. (1994, 6/11)
癌遺伝子に対するアンチセンス分子を用いたヒト消化器癌細胞の増殖の制御に関する研究
第2回 DMB 研究会, 札幌.
 19. 秋吉 毅. (1994, 6/16)
IL-2・化学併用療法, 癌化学療法剤による免疫修飾作用を応用した試み.
第3回 JBRM 学会公開シンポジウム, 横浜.
 20. 有永信哉, 坂田 敬, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 三森功士, 呉 啓貴, 阿部 亨, 麻生 宰, 森 正樹, 秋吉 毅. (1994, 6/18)
肝癌に対するIL-2・化学併用療法.
第134回大分県外科医会, 大分.
 21. 森 正樹. (1994, 6/18)
特別講演: 癌の診断と治療における新しい試み.
第134回大分県外科医会, 大分.
 22. 森 正樹, 三森功士, 渡邊雅之, 織田信弥, 田中真二, 井上 裕, 有永信哉, 桑野博行, 上尾裕昭, 秋吉 毅, 杉町圭蔵. (1994, 6/23)
食道癌における elongation factor 1 gamma の発現.
第48回食道疾患研究会, 博多.
 23. 馬場欽也, 石井祥裕, 福澤謙吾, 古庄康志, 岩松正義, 中村泰也. (1994, 7/2)
難治性直腸脱における開腹固定術の経験.
大分直腸肛門病懇話会, 大分.
 24. 三森功士, 森 正樹, 坂田 敬, 本田雅之, 渋谷健二, 中島秀彰, 井上 裕, 有永信哉, 秋吉 毅. (1994, 7/30)
乳癌との鑑別が困難であった乳腺腫瘍の1例.
第8回乳癌の集い, 大分.
 25. 井上 裕, 李 健, 本田雅之, 有永信哉, 中島秀彰, 渋谷健二, 三森功士, 森 正樹, 木場文男, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 8/25)
MAGE-1 (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子の胃癌での発現.
第53回九州癌学会, 鹿児島.
 26. 三森功士, 森 正樹, 李 健, 本田雅之, 有永信哉, 渋谷健二, 中島秀彰, 井上 裕,

- 白坂千秋, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 8/25)
大腸癌症例における α -1-Antitrypsin (AAT) の発現について.
第53回九州癌学会, 鹿児島.
27. 森 正樹, 三森功士, 野添忠浩, 安田光宏, 渡邊雅之, 定永倫明, 前川宗一郎, 桑野博行, 杉町圭蔵. (1994, 9/2)
ヒト大腸癌における matrix metalloproteinase Pump-1 (MMP-7) 発現の意義.
第6回日本消化器癌発生研究会, 神戸.
28. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 渋谷健二, 有永信哉, 森 正樹, 上尾裕昭, 秋吉 毅.
(1994, 9/2)
胃癌における反復配列遺伝子異常 (microsatellite instability) の解析と臨床的意義の検討.
第6回日本消化器癌発生研究会, 神戸.
29. 三森功士, 森 正樹, 野添忠浩, 安田光宏, 定永倫明, 渡邊雅之, 前川宗一郎, 桑野博行, 杉町圭蔵. (1994, 9/2)
消化器癌における Elongation-Factor 1 γ の過剰発現について.
第6回日本消化器癌発生研究会, 神戸.
30. 三森功士, 坂田 敬, 本田雅之, 渋谷健二, 中島秀彰, 井上 裕, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅. (1994, 9/17)
消化器癌における elongation factor 1 γ の発現の意義.
第135回大分県外科医会, 大分.
31. 森 正樹, 今山修平, 三森功士, 安達洋祐, 大野真司, 桑野博行, 下園雄治, 杉町圭蔵.
(1994, 9/26)
乳癌の早期無侵襲診断方法の開発2): 臨床的検討.
第2回日本乳癌学会総会, 福島.
32. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 渋谷健二, 有永信哉, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 10/5)
予後因子としての反復配列遺伝子異常-胃癌における microsatellite instability の検討-.
第32回日本癌治療学会, 岡山.
33. 有永信哉, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 本田雅之, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 10/5)
ワークショップ: IL2・化学併用療法-癌化学療法剤の免疫能増強作用を応用した臓器別療法の試み-.
第32回日本癌治療学会, 岡山.
34. 秋吉 毅. (1994, 10/6)
胃癌薬物療法-21世紀への展望 BRM療法の新展開.
第32回日本癌治療学会サテライトシンポジウム, 岡山.
35. 坂田 敬, 有永信哉, 本田雅之, 渋谷健二, 中島秀彰, 井上 裕, 森 正樹, 秋吉 毅.

(1994, 10/8)

IVH バッグキャリアーの工夫とその使用経験.

第19回九州外科代謝栄養研究会, 宮崎.

36. 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之, 渋谷健二, 有永信哉, 森 正樹, 上尾裕昭, 秋吉 毅.

(1994, 10/19)

同時性多発胃癌における microsatellite instability の検討.

第53回日本癌学会総会, 名古屋.

37. 渋谷健二, 井上 裕, 本田雅之, 中島秀彰, 有永信哉, 森 正樹, 上尾裕昭, 秋吉 毅.

(1994, 10/19)

胃癌と健常胃粘膜における c-myc mRNA 発現量の解析—RT-PCR 法の工夫と臨床への応用.

第53回日本癌学会総会, 名古屋.

38. 田中文明, 安部真佐子, 深田智子, 友永弘子, 上尾裕昭, 秋吉 毅, 審良静男, 野村達次, 大杉義征, 岸本忠三, 鈴木友和, 岡田全司. (1994, 10/19)

IL-6 遺伝子導入 SCID 及び SCID を用いた, ヒト T 細胞による抗腫瘍効果.

第53回日本癌学会総会, 名古屋.

39. 井上 裕, 李 健, 本田雅之, 有永信哉, 渋谷健二, 中島秀彰, 森 正樹, 上尾裕昭, 秋吉 毅. (1994, 10/19)

MAGE (腫瘍拒絶抗原) 遺伝子の胃癌における発現.

第53回日本癌学会総会, 名古屋.

40. 足立昌士, 井上 裕, 上尾裕昭, 有永信哉, 本田雅之, 中島秀彰, 渋谷健二, 森 正樹, 秋吉 毅. (1994, 10/19)

IL-2 による末梢血単核球のサイトカイン mRNA 発現の定量的解析.

第53回日本癌学会総会, 名古屋.

41. 渋谷健二, 安部真佐子, 鈴木友和. (1994, 10/20)

家族性ブチリルコリンエステラーゼ異常症: K 変異体の新しい検出法の開発と応用.

第39回日本人類遺伝学会, 千葉.

42. 中島秀彰, 井上 裕, 渋谷健二, 三森功士, 本田雅之, 有永信哉, 森 正樹, 秋吉 毅.

(1994, 10/29)

胃癌における microsatellite instability —多発例と単発例の検討—.

第2回生医研集談会, 別府.

43. 中島秀彰, 森 正樹, 秋吉 毅, 上尾裕昭, 下田勝広, 北野正剛, 久保宣博, 内田雄三.

(1994, 11/5)

胃癌患者における骨代謝異常の MD/MS 法による検討.

第7回胃術後障害研究会, 東京.

44. 有永信哉, 井上 裕, 中島秀彰, 渋谷健二, 森 正樹, 秋吉 毅. (1994, 12/3)
ワークショップ: 癌化学療法剤の免疫能増強作用を応用したIL2・化学併用療法.
第7回JBRM学会, 徳島.
45. 呉 啓貴, 中島秀彰, 阿部 亨, 坂田 敬, 渋谷健二, 有永信哉, 森 正樹, 吉河康二,
秋吉 毅. (1994, 12/10)
胆嚢原発 oat cell carcinoma の1症例.
第136回大分県外科医会, 大分.
46. 中島秀彰, G.F. LeBlond, P.O.P. Ts'o. (1994, 12/14)
2次元電気泳動 Southern transfer を用いた反復配列遺伝子 (LINE1) の解析.
第17回日本分子生物学会, 神戸.