

生殖生理内分泌学部門

Department of Reproductive Physiology and Endocrinology

当部門は、ヒトリプロダクションの分子機構及びその異常に基づく疾患の病態の解明、遺伝子診断さらには遺伝子治療の開発を目的としている。このため以下のプロジェクトに関し教室一丸となって研究に邁進している。平成9年1月1日現在、教授、和氣徳夫、講師、加藤秀則、助手、加藤聖子、有馬隆博、西田純一のスタッフのほかに、儀間朝直、八谷俊朗、上岡陽亮の各医員、清水篤講師（昭和大学）、松田貴雄（日本学術振興会 特別研究員）の計10名で教室を構成している。

人事異動

5月に鹿沼達哉助手が群馬大学へ帰学し、9月に安藤文隆医員が赴任した。

A. 染色体断片移入を用いたヒト1番染色体上の子宮内膜癌増殖抑制遺伝子座領域の検索（加藤秀則、松田貴雄、有馬隆博、和氣徳夫）

[目的] ヒト1番染色体には子宮内膜癌細胞株を細胞死に導く遺伝子が存在する。その遺伝子座を明らかにする。

[方法] a) 1pのみ (GM1173), 1q21-31が欠失した1番染色体 (A9D1Q) を HHUA に導入した。b) さらに完全長のヒト1番染色体をもつマウス細胞株にハイグロマイシン耐性遺伝子を導入しX線照射により種々の1番染色体断片を作製した。さらにSTS マーカーを用いこれら断片の染色体上の位置を決定し、有用なもの (STFクローン) を HHUA に導入し細胞死の誘導の有無を観察した。c) ある程度狭められた領域内に含まれる STS マーカーを用いて、子宮内膜癌症例50例の LOH 検索を 1Mb 毎に行った。

[成績及び結論] a) 完全長のヒト1番染色体の導入では24/30クローンに、GM1173では0/30, A9D1Q では24/30クローンに細胞死が観察された。子宮内膜癌増殖抑制遺伝子はヒト1番染色体長腕の q11-q 21 或いは q31 より遠位に存在すると考えられた。b) この領域に様々な欠失をもつ STF5クローンを用い HHUA に移入したところ D1S510 から 1609 の領域をもつクローンでは 13/15クローンに細胞死が観察された。しかしこの領域中の D1S505 から 225 をもつクローンでは細胞死が全くみられなかった。D1S510-D1S505 或いは D1S225-D1S1609 の領域内に子宮内膜癌抑制遺伝子は存在すると考えられた。STS マーカーを用いた LOH 検索により、この遺伝子座は D1S459-D1S225 の約 1Mb の涼気中存在すると考えられ、これをカバーする YAC 及び BAC コンティグを作製し、単離を試みている。

B. DCC 遺伝子再発現による子宮内膜癌細胞株 (HHUA) の造腫瘍性の抑制と正常内膜における DCC の機能 (加藤秀則, 儀間朝直, 西田純一, 和氣徳夫)

子宮内膜癌では高率に DCC 遺伝子発現が消失している。このために DCC 発現の欠損している子宮内膜癌細胞で DCC を再発現し、表現形質の変化を解析した。このため、a) DCC 発現ベクター (DCC-CMV-S) を DCC の発現が欠損している内膜癌細胞株 Ishikawa・HHUA に導入し、G418にてコロニーの選択を行った。b) RT-PCR またはウエスタンブロットにて DCC の再発現が確認された 3 クローンを選び *in vitro* 及びヌードマウスでの細胞増殖特性をコントロール及び親株と比較した。その結果 HHUA ではウエスタンブロットでは発現が検出されず、RT-PCR でのみ検出される発現量の低いクローンのみがクローニング可能で a) DCC 導入クローンではコントロールと比較し飽和密度は 57.0~64.7% に低下したものの、細胞増殖速度と軟寒天培地でのコロニー形成能は変わらなかった。親株及びコントロールがそれぞれ 100%, 89.0% のマウスに腫瘍を形成したのに対し、3 クローンはそれぞれ 50.0%, 16.7%, 0% の造腫瘍性を示した。また腫瘍を形成したクローンは、コントロールに比較し腫瘍増殖速度が低下していた。b) DCC 導入クローンの移植後形成された腫瘍で DCC の発現を検討したところ、すべての腫瘍で発現が消失していた。また Ishikawa では、ウエスタンブロットで正常子宮内膜と同程度の発現が検出される 3 クローンが得られ、これらの DCC 導入 Ishikawa 細胞はアポトーシスを起こしていることが判明した。以上のことより DCC の発現は子宮内膜の細胞増殖を制御していること及び DCC の発現の消失が造腫瘍能の獲得に第一義的な意味を持つと推測された。DCC の発現の検討を増殖期、分泌期の正常内膜に対して、免疫染色を用いて行ったところ内膜上皮細胞に広く発現が見られ正常子宮内膜の増殖調節に DCC が関与していることが示唆された。現在内膜における DCC の Ligand の検索とその細胞内伝達経路について検討を進めている。

C. 18番染色体 q21 に存在する子宮内膜癌化に関与する遺伝子の解析 (加藤秀則, 儀間朝直, 和氣徳夫)

[目的] 18q21 領域には、種々の癌での関わりが指摘されている、DCC, DPC4, MADR と DCC と DPC4 の間には存在すると推定される未知の遺伝子が存在する。我々はすでに 18 番長腕の高頻度の LOH の検出と DCC の発現の低下ないし、消失が 50% の内膜癌で観察される事を報告している。しかしながら、DCC 遺伝子座に極めて隣接して DPC4, MADR などの関与に関しては不明である。これらの遺伝子の子宮内膜癌化過程での変化の有無を明らかにすることを目的とした。

[方法] 18q21 の DPC4 から DCC までをカバーする STS マーカーを用いて内膜癌臨床検体 50 例の検討を行った。

[成績] DPC4, DCC とこの間の未知の遺伝子座領域の LOH がそれぞれ 14%, 24%, 26% に観察された。

[結論] 子宮内膜癌では、18q21に有為な LOH が見られるが、この中には DCC のみならず、DPC4をはじめ、他の遺伝子の変異も含まれている可能性が考えられた。現在さらに DPC4の発現、変異とともに MADRをも含め、これら TGF- β シグナル伝達系に關与する遺伝子の変異について解析を進めている。

D. Ras を介する腫瘍能とステロイドホルモンレセプター発現との関連 (加藤聖子, 加藤圭次, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 西田純一, 和氣徳夫)

[目的] Ras 蛋白とステロイドホルモンレセプターが子宮体癌発生に關与する分子機構について検討した。

[方法] a) 野性型 Ki-Ras 蛋白, 変異型 [12Val] Ki-Ras 蛋白およびエストロゲンレセプター (ER), プロゲステロンレセプター (PR) を単独, または共に発現している NIH3T3 細胞株を樹立した。ER, PR の発現の変化をノザンプロット, ウェスタンプロットで解析した。b) プロモーター領域に estrogen responsible element (ERE) 配列をもつ CAT ベクターを作成し, 上記細胞株に形質導入し, ER の転写活性を調べた。c) 各細胞株の腫瘍形成能を軟寒天培地上のコロニー形成, ノードマウス上の造腫瘍能を用いて解析した。

[成績] a) 変異型 Ras を発現する K12V 細胞では NIH3T3 細胞及び野生型 Ras を発現する Kwt 細胞に比べ, ER 発現の増加がみられ, E2 依存性に ER の転写活性の亢進がみられた。b) KwtER 細胞は K12V 細胞と同様の形態変化を示し, 造腫瘍性を獲得した。両細胞でのトランスフォーム能の獲得は ER による転写活性の亢進を伴っていた。c) K12V, KwtER 細胞では腫瘍形成能のない細胞に比べ内因性 PR の発現が有意に減少していた。d) K12V 細胞は導入された外因性 PR の発現に伴い, 平坦化した細胞形態を示し, コロニー形成も抑制された。ER による転写活性も抑制された。

[結論] a) ER は Ras により誘導される形質転換に重要な役割を果たすことが示唆された。b) PR は変異型 Ras が誘導する ER 機能の亢進に拮抗し, 腫瘍能を抑制することが示された。

E. HPV16型E7による bcl-2の誘導 (西田純一, 加藤秀則, 八谷俊朗, 上岡陽亮, 加藤聖子, 和氣徳夫)

HPV による癌化過程において p53, Rb の不活化が細胞周期とアポトーシスに及ぼす影響を解析した。ラット胎仔繊維芽細胞 (REF), E7 導入により不死化した TF-1, E7 と E1b 導入により不死化した TF-3 を用いた。p53 誘導能を有するソディウムブチレート NaB を添加し, 細胞周期の変化, アポトーシスの有無, アポトーシス関連遺伝子の発現変化を観察した。REF では NaB により p53 依存性に G1 期停止が観察された。しかし TF-1, TF-3 はともに G1 期停止が解除されており, 両細胞間に違いは観察されなかった。これらの細胞で観察された G1 期停止の解除は Rb の不活化に起因すると考えられ, p53 機能の不活化は細胞周期の制御以外の機構に關

与している可能性が示唆された。REFではNaB処理によるアポトーシスが観察された。TF-3, TF-1ではアポトーシスが回避されていた。このため、アポトーシスの回避機構の存在がE7によるREFの不死化に関与していると考えられた。REFではbcl-2蛋白は検出されなかったが、TF-1では発現を認めた。さらにTF-1ではNaB処理によりbcl-2蛋白の顕著な誘導が観察された。bcl-2mRNAの発現量、bcl-2蛋白の安定性には変化がなかった。TF-1におけるbcl-2の誘導は蛋白翻訳の促進によると考えられた。bcl-x, baxともに有意な発現変化は観察されなかった。従って、E7単独によるREFの不死化過程にはbcl-2の発現が関与していると考えられた。E7によるbcl-2の発現誘導の普遍性を検討するために、NIH3T3にE7を単独導入した。E7導入細胞では約2倍の構成的なbcl-2蛋白発現の亢進が観察された。しかしNaBによるbcl-2蛋白の誘導は観察されなかった。これはNIH3T3およびTF-1におけるbcl-2蛋白の構成的発現量の相違を反映した結果と考えられた。

結論 a) E7によるREFの不死化過程にはアポトーシス回避のためにbcl-2の誘導が必要であることが示唆された。b) bcl-2の発現誘導がE6の機能を相補している可能性が示唆された。3) HPVによる癌化においてp53を不活化するE6はアポトーシスの回避に関与する推測された。

F. ヒト胎盤形成及び癌化とゲノムインプリンティング (有馬隆博, 松田貴雄, 和氣徳夫)

a) 胎盤の発生, 分化及び癌化に関与するインプリント遺伝子の検索

癌化に関与する突然変異が父親由来のゲノムに著しく偏って起こることは以前より知られ、インプリンティングと発癌との関与が注目されている。胞状奇胎は大部分1精子受精雄核発生により生ずる。このため父親由来ゲノムの選択的継承を遺伝的特徴とする。この特徴はゲノムインプリンティング(遺伝的刷り込み)による癌抑制遺伝子の不活化という機構を想定すれば、胞状奇胎の高率な悪性化傾向の原因になると考えられる。さらに父親由来ゲノムの選択的継承は胞状奇胎の表現型決定にも関与すると考えられる。しかし、いかなる遺伝子群がその由来を認識し胎盤の発生・分化に関わるのかは全く不明である。そこで由来特異的にDNAメチル化を変化する遺伝子群を胞状奇胎及び正常絨毛組織DNAを用いて同定した。インプリント遺伝子の単離にはRLGS法を用いスクリーニングし、全ゲノム上の遺伝子を一挙にスクリーニングした。3種類の制限酵素を用い、約6000個のスポットを解析し、約300個のクローンを単離した。サザン法にて約20個のクローンを選別した。うち2つは塩基配列を決定し、1つはgenomic nucleotide-binding protein α -subunit 遺伝子で、もう一つは未知のものであった。さらに解析を進めている。

b) ヒト胎盤形成におけるIGF2-H19発現調節機構に関する研究

IGF2及びH19遺伝子はともにヒト染色体11p15.5内の非常に近接した位置に存在し、各々逆の発現パターンを示す。これは共通のエンハンサーが存在するためと考えられている。そこで我々は両遺伝子についてヒト正常絨毛、正常胎盤、胞状奇胎組織におけるその発現パターンの解析を行った。その結果、全ての組織でIGF2遺伝子は父親由来のアレルのみ発現することが判明した。しかしH19に関しては胎盤組織で大部分母親由来のアレルの発現を認めたが、父親及び母親双方に由来するアレルの発現を認める例も存在した。これらはいずれも妊娠6~8週の産物であった。父親由来IGF2アレルの選択的発現様式は確立していたため、初期絨毛細胞におけるIGF2-H19発現制御機構の解明を行っている。さらに胞状奇胎においてもH19遺伝子の発現を認め、母親由来アレルの選択的発現に一致しなかった。絨毛癌細胞ではインプリンティングの消失が高頻度(約80%)に観察された。また、ほとんどの絨毛癌でH19遺伝子の発現量は亢進し、IGF2遺伝子の発現は抑制されていた。この現象は絨毛癌に特異的であり、本来癌抑制遺伝子として機能するH19遺伝子の活性化が絨毛癌化に深く関与していることが推測された。そこで、H19の一次構造に着目しSSCP及びSequenceを行ったところ、H19 5'プロモーター領域に高発な塩基変異部位を見出し、現在その変異が絨毛癌化に及ぼす影響について検索を行っている。

G. 絨毛癌におけるヒト7番染色体の共通ホモ欠失領域の解析 (松田貴雄, 加藤秀則, 有馬隆博, 儀間朝直, 和氣徳夫)

[目的] 絨毛癌細胞へのヒト7番染色体単一導入により造腫瘍性は抑制される。このため同染色体上に絨毛癌抑制遺伝子の存在を推定している。本研究では絨毛癌化に伴い変異を受ける7番染色体上の領域の同定を行った。

[方法] ヒト7番染色体上のSTSマーカーを用いて絨毛癌細胞株および摘出組織における共通欠失領域を解析した。

[成績] a) 絨毛癌細胞株、摘出絨毛癌組織全てでセントロメア近傍に位置するD7S520, D7S502, D7S482, D7S663のいずれかで両側アレルの欠失を認めた。b) 近傍のヒト内因性レトロウイルス(ERV3)遺伝子は、一部の摘出組織で欠失を認めたが細胞株での欠失は認められなかった。c) ERV3遺伝子発現は、正常絨毛、胎盤では著明であった。しかし全ての細胞株及び組織で発現の低下がみられた。

[結論] a) ヒト7番染色体セントロメア付近のD7S520, D7S502, D7S482, D7S663領域周辺に共通ホモ欠失領域が存在する。このため7p12-q11領域に絨毛癌抑制遺伝子群が存在することが示唆された。b) 絨毛癌で観察されたERV3遺伝子発現の抑制は近傍に存在する絨毛癌抑制遺伝子の欠失に起因することが推定された。c) ERV3遺伝子は近傍の絨毛癌抑制遺伝子により発現を調節されている可能性が示唆された。

H. 卵巣癌細胞に対する HGF の効果（上岡陽亮，加藤聖子，八谷俊朗，和氣徳夫）

HGFは別名 scatter factorとも呼ばれ，細胞の増殖性ばかりでなく運動性にも関与する増殖因子である．近年卵巣癌において HGF の受容体遺伝子である c-Met（HGF-R）の過剰発現が報告された．卵巣癌細胞株8株を対象として HGF 刺激による細胞運動性への影響，及び HGF のシグナル伝達路について検討している． a）HGF 受容体蛋白の発現をウエスタンブロット法で解析した．卵巣癌細胞株全株で同一サイズの HGF-R 蛋白の発現を認め，8株中6株で過剰発現していた． b）各細胞株培養液上清中の HGF濃度を ELISA 法により測定したが，HGF を検出することは出来なかった． c）Boyden chamber を用いて HGF 刺激による細胞運動性への影響を検討し，8株中5株で細胞の運動性の促進を認めた． d）細胞運動性の促進された株で HGF 受容体蛋白のリン酸化と MAPK の活性化を確認した．同株で ras dominant negative を発現する adeno virus を感染させたところ，HGF 刺激による MAPK の活性化は抑制された．以上のことから HGF→HGF-R→ras→MAPK のシグナル伝達経路が卵巣癌細胞の運動能の亢進に関与することが示唆された．

I. ER 及び Ras シグナル伝達系の乳癌発生への関与（八谷俊朗，加藤聖子，上岡陽亮，西田純一，和氣徳夫）

（目的）乳癌における Ras 遺伝子変異の頻度は，多くのヒト悪性腫瘍とは異なり低率である．Ras により伝達されるシグナルはエストロゲンレセプター遺伝子（ER）の活性化に関与している可能性がある．そこで ER が Ras 遺伝子変異を持たない乳癌発生に関与する事が推測される．本研究では Ras シグナル伝達系の下流で機能する各種がん遺伝子が Ras 及び ER によりいかなる制御を受けているかを検討し，乳癌発生の分子機構について解析した．

（方法） a）ヒト乳腺上皮細胞株 HBL100 に [³²Val] K-Ras 及びエストロゲンレセプター（ER）cDNA 発現ベクターを独自に，或いは両方共にリポフェクション法により遺伝子導入し，G418 で選択した． b）各種再構成細胞株にエストラジオール（E2）を投与し，形態変化及び細胞増殖能の変化を解析した． c）さらに c-myc，c-fos，c-jun 蛋白の発現の変化をウエスタンブロット法により検討した．

（結果） a）K-Ras の形質導入により HBL100細胞は形態変化を示した． b）ER を形質導入した HBL100細胞は E2投与で細胞増殖能の促進がみられた．蛋白では c-myc 蛋白の発現が増大したが，c-fos，c-jun 蛋白の発現は不変であった．

（結論） a）Ras 遺伝子変異の有無にかかわらず，ER シグナルは，乳腺細胞の増殖能を亢進したため，乳組織の癌化への関与が示唆された． b）ER シグナルは c-myc 蛋白を介して細胞増殖に関与する可能性が示唆された．また c-fos と c-jun 蛋白に関しては，今回反応時間が24時間と長かったため変化が見られなかったが，早発反応遺伝子であるため，さらに短時間での反応を検討する必要がある．

J. サイクリンGの発現が細胞周期におよぼす影響（清水 篤，八谷俊朗，上岡陽亮，加藤聖子，西田純一，和氣徳夫）

〔目的〕細胞周期の調節は各々の周期に特異的なサイクリンによって行われている。その中でサイクリンGは癌抑制遺伝子 p53により転写が活性化される。しかしその機能は不明である。本研究ではサイクリンGによる細胞周期調節能を解析した。

〔方法〕a) ラット胎芽線維芽細胞 (REF), Rat1a細胞を用いた。b) ドキソルビシン (DOX), ソディウムブチレート (NaB) 処理後, 細胞周期の変化, p53蛋白発現, サイクリンG mRNA, p21 mRNAの発現を解析した。c) サイクリンGに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (AS) を添加し細胞周期調節に与える影響を観察した。

〔成績〕a) DOX, NaBによりp53蛋白及びp21mRNAの増大が観察された。b) DOX処理により各細胞はサイクリンG発現量を増大し, それに伴うG2/M期集積を示した。c) NaBはサイクリンG発現量に影響を与えず, 細胞はG1期に集積し, S期及びG2/M期細胞は相対的に減少した。d) DOXによる細胞G2/M期集積は, AS投与によるサイクリンG蛋白発現の抑制に伴って回避された。

〔結論〕a) サイクリンG発現の誘導に伴い, 細胞はG2/M期に集積する。この機能はASにより特異的に抑制されたため, サイクリンGはG2/M期移行を調節していることが示唆された。b) NaBによるp53蓄積はDOXと異なり, サイクリンG発現誘導を伴わなかった。サイクリンG発現はp53依存性或いは非依存性の経路により調節されていることが示唆された。

K. 子宮内膜, 筋層におけるGnRHRの発現（安藤文隆, 儀間朝直, 八谷俊朗, 加藤聖子, 加藤秀則, 西田純一, 和氣徳夫）

＜目的＞本研究では子宮内膜や筋層におけるGnRHおよびその受容体 (GnRHR) を介するシグナル伝達路の存在の検討を行った。

＜対象および方法＞対象：

- a) 当科で得られた正常子宮内膜, 子宮筋層, 子宮筋腫結節あるいは子宮腺筋症組織
- b) 摘出子宮内膜癌組織および子宮内膜癌細胞株
- c) 子宮肉腫細胞株

方法：a) GnRHおよびGnRHRのcDNA内に設定した合成プライマーによりRT-PCR法でDNAを増幅し, Southern blot法で検出した。

- b) 正常子宮筋層を初代培養し, GnRHαを培養上清に添加後その細胞増殖能を検討した。

<成績> a)

発現	内膜	筋層	筋腫結節	腺筋症	内膜癌組織	内膜癌細胞
GnRH	6/7	4/7	5/5	2/2	7/10	3/5
GnRHR	6/7	6/7	4/5	2/2	9/10	3/5
GnRHR+ GnRH	6/7	4/7	2/5	1/2	6/10	2/5

b) 筋腫結節の初代培養において, GnRHa 1nM, 5nM 添加群は未添加群に比してコロニー数とコロニー直径の減少が認められた.

<結論> a) 正常子宮内膜, 筋層, 筋腫結節, 子宮腺筋症, 子宮内膜癌において GnRH および GnRHR の発現が認められた. b) 上記組織において GnRH および GnRHR を介する autocrine あるいは paracrine によるシグナル伝達の存在する可能性が示唆された. c) GnRHa はこれらのシグナル伝達を抑制すると考えられた.

原著論文

- 1 Vojta, P.V., Futeral, P, A., Anab, L, A., Kato, H., Pereira-Smith, O, M and Barrett J, C. 1996.
Evidence for Two Senescence Loci on Human Chromosome1.
Genes, Chrs and Cancer, 16, 55-63.
- 2 Kato, K and Wake, N. 1996.
The level of ER protein expression is increased in NIH3T3 cell transformed by oncogenic K-Ras 4B: Sex Steroid Hormone Action In in vitro culture system.
Churchill Living stone Japan, 31-40.
- 3 Sakamoto, T., Nomura, N., Mori, H, and Wake, N. 1996.
Poor correlation with Loss of Heterozygosity on Chromosome 17p and p53 Mutations in Ovarian Cancers.
Gynecol. Oncol. 63, 173-179.
- 4 Arima, T., Matsuda, T, Takagi, N, and Wake, N. 1997.
Association of IGF2 and H19 imprinting with choriocarcinoma development. Cancer Genet Cytogenet, 93 : 39-47.
- 5 Kanuma, T., Nishida, J., Gima, T., J,C, Barrett, and Wake, N. 1997.
Alterations of the p16^{INK4A} gene in human ovarian cancers. ; Molecular Carcinogenesis, 18, 134-141.
- 6 Kato, K., Kato, K and Wake, N. 1997.
Analysis of danazol action ; Endometriosis today ; Parthenon Publishing, in press.
- 7 Aoyama, H., Kato, H., and Dixon D. 1997.

Specificity of antibodies against rodent transforming growth factor alphaprotein. ;
J. Histochem. cytochem., in press.

総 説

- 1 西田純一, 和氣徳夫. 1996.
産婦人科とウイルス感染
ウイルス感染と発癌: 臨床婦人科産科, 50, 307-311.
- 2 和氣徳夫, 加藤秀則: アンチセンスオリゴの癌治療への応用およびその高機能化: がん治療の歩み, 109-116, 1996
- 3 加藤秀則, 有馬隆博, 松田貴雄, 和氣徳夫. 1996. 絨毛癌
Oncology & Chemotherapy, 12, 3, 246-250.
- 4 鹿沼達哉, 和氣徳夫. 1996.
E. 固形腫瘍 1. 上皮性腫瘍 g. 卵巣癌
臨床染色体診断法, 675-678.
- 5 鹿沼達哉, 和氣徳夫. 1996.
E. 固形腫瘍 1. 上皮性腫瘍 j. 子宮内膜症
臨床染色体診断法, 692-695.
- 6 松田貴雄, 加藤秀則, 有馬隆博, 和氣徳夫. 1997.
婦人科癌の分子生物学 9. 絨毛性疾患
産科と婦人科, 64, 1, 77-82.

学会発表

- 1 有馬隆博, 清水 篤, 西田 眞, 西田純一, 加藤聖子, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 1/20).
子宮頸癌に対する MEP 療法の治療効果.
第 5 回大分婦人科悪性腫瘍研究会, 大分.
- 2 八谷俊朗, 和氣徳夫 (1996, 2/3).
当科外来における乳房及び甲状腺検診の現況.
中高年婦人科疾患研究会, 福岡.
- 3 加藤聖子 (1996, 2/8-9).
growth factor シグナルと ras 蛋白のクロストーク.
第12回 日本産婦人科腫瘍マーカー研究会.
第 7 回 日本産婦人科遺伝子診断研究会, 東京
- 4 加藤聖子, 加藤圭次, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
Ras 蛋白によるエストロゲンレセプターの誘導.

- 第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 5 加藤秀則, 儀間朝直, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
DCC 遺伝子再発現による子宮内膜癌細胞株 (HHUA) の造腫瘍性の抑制.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 6 鹿沼達哉, 西田純一, 儀間朝直, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
卵巣癌細胞株における P16遺伝子の異常と関連蛋白との相関について.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 7 清水 篤, 有馬隆博, 松田貴雄, 上岡陽亮, 加藤聖子, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
絨毛癌におけるエストロゲンレセプターの発現とその制御機構について.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 8 儀間朝直, 西田純一, 鹿沼達哉, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
レトロウイルスベクターを用いた子宮内膜癌, 頸癌細胞株への p53及び HPVE7アンチセンスの導入による細胞増殖抑制効果.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 9 有馬隆博, 松田貴雄, 清水 篤, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
全胎状奇胎, 絨毛癌におけるゲノムインプリンティングとメチル化の関与について.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 10 西田純一, 儀間朝直, 鹿沼達哉, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 4/6-9).
形質転換過程での HPVE7の機能.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 11 上岡陽亮, 加藤聖子, 八谷俊朗, 鹿沼達哉, 西田純一, 和氣徳夫. (1996, 4/6-9).
卵巣癌細胞における ras 遺伝子の変異と増殖シグナルとの関連.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 12 松田貴雄, 有馬隆博, 和氣徳夫. (1996, 4/6-9).
胎盤形成及び絨毛癌造腫瘍性抑制に関わる ERV3遺伝子の領域の関与.
第48回 日本産科婦人科学会総会学術講演会, 横浜.
- 13 八谷俊朗 乳癌検診について (1996, 4/12).
平成8年度 日産婦・日母別府地区総会, 別府.
- 14 Kato,H.,Vojta,P.,Carman,T., Koi,M., and Barrett, J. C. (1996, 4/20-24).
Assignment of the senescing gene locus of human endometrial cancer on chromosome 1.
American Association for Cancer Research, USA.
- 15 Nishida J., Kato H., Barrett J. C., and Wake N. (1996, 4/20-24).
Inhibitory effect of apoptosis by HPV16E7.
American Association for Cancer Research, USA.

- 16 上岡陽亮, 西田純一, 加藤聖子, 清水 篤, 儀間朝直, 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 5/18-19).
進行子宮頸癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy の有用性の検討.
第47回 日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 別府.
- 17 八谷俊朗, 上岡陽亮, 加藤聖子, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 5/18-19).
当科外来における乳房及び甲状腺検診の現況.
第48回 日本産科婦人科学会九州連合地方部会, 宮崎
- 18 加藤聖子, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 和氣徳夫 (1996, 7/14).
術前診断が困難であった腹膜結核の1例.
平成8年度日産婦日母大分県支部総会, 臼杵.
- 19 松田貴雄, 工藤 純, 清水信義, 和氣徳夫 (1996, 8/26-30).
絨毛癌におけるヒト7番染色体欠失領域の解析.
日本分子生物学会, 札幌.
- 20 加藤聖子, 上岡陽亮, 八谷俊朗, 和氣徳夫 (1996, 8/26-30).
Rasを介する腫瘍能とステロイドホルモンレセプターとの関連.
日本分子生物学会, 札幌.
- 21 西田純一, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 10/10-12).
HPV16E7によるアポトーシスの抑制.
第55回 日本癌学会総会, 横浜.
- 22 加藤秀則, 儀間朝直, 西田純一, 和氣徳夫 (1996, 10/10-12).
DCC 遺伝子再発現による子宮内膜癌細胞株の造腫瘍性の抑制.
第55回 日本癌学会総会, 横浜.
- 23 八谷俊朗, 加藤聖子, 上岡陽亮, 和氣徳夫 (1996, 10/10-12).
子宮体癌における WAF1 遺伝子の解析.
第55回 日本癌学会総会, 横浜.
- 24 Kato,K., Kato,K. and Wake,N. (1996, 10/21-24).
ANALYSIS OF THE MECHANISM OF DANAZOL ACTION.
V th World Congress on Endometriosis Yokohama.
- 25 Norio Wake, Takahiro Arima, Takao Matsuda (1996, 11/3-6).
Association of IGF2 and H19 imprinting with choriocarcinoma development.
VIII th World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases, Korea.
- 26 T Hachiya, K kato, H Kato, Y ueoka, N Wake (1996, 11/4-8).
Breast and Thyroid Screening for Perimenopausal Woman by Ultrasound.
VIII th World Congress of Menopausal, Australia.

- 27 八谷俊朗, 上岡陽亮, 加藤聖子, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 11/9).
当科外来における乳房及び甲状腺検診の現状.
第5回 日本婦人科癌検診学会, 東京.
- 28 加藤聖子 (1996, 11/16).
遺伝子をターゲットとする子宮内膜癌治療の試み.
第9回日本婦人科悪性腫瘍科学療法学会
- 29 八谷俊朗, 上岡陽亮, 加藤聖子, 加藤秀則, 和氣徳夫 (1996, 11/17).
当科中高年外来における乳房及び甲状腺検診の現状.
第11回日本更年期医学会, 東京.