

## [0014]九州大学生体防御医学研究所年報 : 1999年

<https://doi.org/10.15017/6245>

---

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 14, 2000-08. 九州大学生体防御医学研究所  
バージョン :  
権利関係 :

## 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。平成12年3月31日現在、教授、和氣徳夫、講師、加藤秀則、加藤聖子、助手、西田純一、松田貴雄のスタッフのほかに、上岡陽亮、小川昌宣、浅野間和夫、近藤晴彦の各医員、周勇、堀内新司、寺尾泰久の大学院生で教室を構成している。

#### A. Hash2 の絨毛性疾患での発現

(加藤秀則、周勇、近藤晴彦、小川昌宣、浅野間和夫、松田貴雄、和氣徳夫)

##### 【目的】

マウス Mash2 のヒトホモログである Hash2 の正常ヒト胎盤形成過程での役割を明らかにする。また、Hash2 は 11 番染色体短腕 (11p15) に位置することより、アレルのメチル化についても検討する。

##### 【材料と方法】

- 1) RT-PCR 法により、正常絨毛 (6-12 週) 9 例、全胞状奇胎 6 例、絨毛癌 7 例における Hash2mRNA の発現解析を行った。
- 2) 絨毛癌症例で患者および配偶者血液から DNA を抽出し、1, 7, 11, 18 番染色体上の多型マーカー (マイクロサテライト PCR) を用いて腫瘍でのゲノム構成の検討を行った。
- 3) Hah2 遺伝子座 3'側の、メチル化感受性酵素 SacII 切断多型を利用し、メチル化の有無を解析した。

##### 【結果】

- 1) Hash2 遺伝子の発現は正常絨毛組織でのみ認められた。
- 2) 6 例の絨毛癌は異なる遺伝的背景を示したが、Hash2 の発現は一様に抑制されていた。
- 3) 全胞状奇胎、絨毛癌のうち 1 精子受精から発生したと考えられる絨毛癌症例 2 例では HASH2 遺伝子座がメチル化を受けていると考えられた。ホモ接合性を示した胞状奇胎症例 2 例でもアレルがメチル化を受けていた。

##### 【結論】

- 1) Hash2 遺伝子の発現はヒト正常絨毛細胞においても、その発生、分化に関わることが示唆された。
- 2) 雄核発生である全胞状奇胎、絨毛癌で発現が抑制され、アレルもメチル化を受けていることより Hash2 遺伝子の発現は父性刷り込み (paternal imprinting) を受けていることが示唆された。

3) 正常受精由来の絨毛癌でも Hash2 遺伝子の発現がみられなかったことより、インプリンティング以外の機構でも、その発現調節がなされている可能性が示唆された。

## B. ヒト 1 番染色体長腕上の子宮内膜癌抑制遺伝子のクローニング

(加藤秀則, 周勇, 近藤晴彦, 小川昌宣, 浅野間和夫, 松田貴雄, 和氣徳夫)

### 【目的】

1 番染色体上の子宮内膜癌細胞老化抑制遺伝子をクローニングする。

### 【結果と方法】

現在までの検討により 1q32-41 (STS549 - STS1609) の領域に HHUA を老化に導く活性が存在することが判明している。さらに内膜癌症例 60 例の検体を用いて, 1q32-41 内の STS マーカーにより, ヘテロ接合性消失の検討を行った。D1S459-225 の 1Mb 以下の領域に 60% 以上の頻度で LOH が観察され, 子宮内膜癌抑制遺伝子は, この D1S459 ~ 225 の領域に存在することが明らかとなった。さらに, D1S459 及び 225 陽性 YAC クローン(748H11)の HHUA 細胞への導入により 79%の細胞クローンに細胞死が誘導された。次に 748H11 に含まれる BAC クローンを HHUA に導入し, 細胞死誘導活性を検討した結果, ひとつの BAC クローンで細胞死が誘導された。

### 【今後の展開】

この活性をもった BAC クローンをもとに正常子宮内膜 cDNA ライブラリー由来の 3 種の cDNA 群を得た。このうちひとつに癌組織での高率な塩基配列変異が観察され, 現在さらに詳細な検討を行っているが, このクローンが目的の遺伝子である可能性が高い。

## C. 子宮内膜の機能とその異常

(加藤聖子, 加藤圭次(国立別府病院), 上岡陽亮, 堀内新司, 寺尾泰久,  
栗秋ユミ子, 西田純一, 和氣徳夫)

ステロイドホルモンは独自の情報伝達系を有し, 子宮内膜の正常性の維持に機能している。同伝達系の機能を明らかにする。

### a. 正常内膜におけるステロイドホルモン伝達系

(1) ラット子宮内膜細胞は P により有意に増殖が抑制された。一方 E2 により増殖が刺激され, E2+P により増殖が抑制される傾向があった。P の投与により p27 の発現が約 3 倍増加した。

(2) ヒト異型内膜増殖症の部分は正常内膜と同等かそれ以上の ER の発現をみとめた。以上より, P-PR 系は P27 発現誘導を介して増殖抑制に, E2-ER 系は増殖促進に機能することが推測された。

#### b. 子宮内膜癌におけるステロイドホルモン情報伝達系

(1) PRcDNA を遺伝子導入し、PR を構成的に発現する K12VPR 細胞の形態は扁平化し、細胞増殖能及びコロニー形成も顕著に抑制されていた。E2 存在下での K12VPR 細胞における ER 転写活性も顕著に抑制されていた。このため、PR は ER 機能を抑制し、変異型 Ras が有する形質転換機能を抑制することが示唆された。

(2) 子宮内膜癌発生への PR の負の関与は子宮内膜癌組織 (12 症例中 8 症例) 及び細胞株 (4 株中 3 株) で PR 量の減少を認めることにより支持された。また、腫瘍能を有する KwtER 細胞、K12V 細胞も mock 細胞に比べ著明に PR 発現量が減少していた。

(3) ラット子宮内膜は P 投与により P27 発現が誘導され、増殖が抑制された。しかし子宮内膜癌細胞における P27 発現は減少しており、P に対する反応性も観察されなかった。このため、正常子宮内膜で維持されていた P-PR-P27 経路の障害が子宮内膜癌発生に関与することが示唆された。

#### D. 婦人科癌細胞株におけるサイクリン G の発現及びその機能解析

(西田純一, 寺尾泰久, 上岡陽亮, 堀内新司, 加藤聖子, 和氣徳夫)

p53 の標的分子であるサイクリン G は骨肉腫、乳癌等での過剰発現が見られ、発癌への関与も想定されているがその機能は不明である。本研究ではサイクリン G によるアポトーシス誘導及び G2/M 期停止への関与を明らかにするとともに婦人科癌における発現及びその意義について解析することを目的とし、以下の結果を得た。

1) DNA 障害下で Rat1A 細胞はサイクリン G を高発現し、G2/M 期に停止した。同時にサブ G1 領域にも集積を認めた。

2) サイクリン G 高発現細胞株 RIG8 はアポトーシス刺激に顕著に反応し、生細胞数の減少とともに DNA 断片化を示した。

3) RIG8 はコントロールに比し、約 10 倍の bax 蛋白発現の亢進を示したが、mRNA レベルに変化を認めなかった。

4) 子宮体癌全株、卵巢癌 10 株でサイクリン G 蛋白の高発現が観察されたが mRNA 発現とに相関はなかった。さらに p53 遺伝子変異の有無にも関連はなく、サイクリン G 高発現は p53 非依存性であった。

#### 【結論】

1) サイクリン G は G2/M 期停止に関与する。さらに bax 蛋白発現を誘導しアポトーシス感受性を亢進する。

2) 子宮体癌、卵巢癌細胞における p53 非依存性サイクリン G 高発現は p53-サイクリン G シグナル伝達の欠落を意味し、サイクリン G の癌化との関連性が示唆された。

## E . 絨毛癌抑制遺伝子及び胎盤特異的遺伝子の単離

(松田貴雄, 浅野間和夫, 小川昌宣, 近藤晴彦, 周勇, 加藤秀則, 和氣徳夫)

### 【目的】

絨毛癌では 7q11.22 領域に高頻度の両側アレルの欠失が認められる。本領域からの絨毛癌抑制遺伝子の単離・同定を目的とする。さらに cDNA サブトラクション法を用いて胎盤特異的発現をする遺伝子群の単離を行う。

### 【方法】

a . 7q11.22 領域に存在する STS マーカーのうち D7S520 陽性 BAC クローンに細胞株に移入し, 形質の変化を解析した。

b . PCR - cDNA サブトラクションにて胎盤特異的な cDNA クローンを単離し胎盤特異的 cDNA ライブラリーを作成する。

### 【成績・結論】

a . D7S520 陽性 BAC トランスフォーマントでは腫瘍形質の抑制が認められた。この BAC クローンを用いた胎盤 cDNA ライブラリーのスクリーニングにより, 11 個の遺伝子断片が得られ, そのいずれかが, 絨毛癌抑制に関わると推定される。

b . 胎盤特異的 cDNA 断片 (約 1 0 0 ~ 4 0 0 bp) として得られた 15 クローンのうちノーザンブロットにより胎盤特異的発現を示したのは 7 クローンであった。4 クローンは妊娠特異的 1 糖蛋白, オステオポンチン, ウイルムス腫瘍関連蛋白, リボゾーム蛋白 L19 で, これらはいずれも胎盤での高発現が報告されているものであった。未知の 3 クローンはいずれも胎盤での発現が報告されている EST と相同性を有し, 現在解析を進行中である。

## F . HGF による卵巣癌細胞の運動・浸潤能の亢進における Ras の役割

(上岡陽亮, 加藤聖子, 堀内新司, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫)

### 【目的】

HGF は多様な生物活性を持つ増殖因子であり, 細胞の運動・浸潤にも作用する。そこで播種性病変の形成を特徴とする卵巣癌細胞株を用いて HGF の細胞運動・浸潤能への影響について検討した。

### 【方法】

1 ) Boyden chamber を用いて HGF 刺激による細胞運動・浸潤能への影響を検討した。

2 ) Gelatin zymography により HGF 刺激による MMP2,9 の活性を解析した。

3 ) ras dominant negative ( ras DN ) アデノウイルスによる細胞運動・浸潤能への影響を検討した。

4 ) Kuramochi 株で MEK-inhibitor, PI3K-inhibitor を用いて HGF 刺激による細胞運動・

浸潤能，MMP2,9 活性への影響を検討した．

【成績】

- 1) 全株で HGF 刺激による細胞運動・浸潤能の亢進を認めた．
- 2) HGF 刺激により 4 株中 2 株で MMP2 活性化がみられたが，MMP9 活性は認められなかった．
- 3) ras DN の発現は HGF 刺激による細胞運動・浸潤能の亢進を抑制した．
- 4) HGF 刺激による細胞運動・浸潤能の亢進は MEK-inhibitor により部分的に，PI3K-inhibitor により著明に抑制された．MMP2 活性も PI3K-inhibitor により抑制された．

【結論】

1) HGF は Ras を介して卵巣癌細胞の運動・浸潤能を亢進することが示され，それには Ras-PI3K を介するシグナル伝達が優位に関与し，MMP2 が標的の一つであることが示唆された．

## G．正常子宮内膜および子宮体癌における DCC 発現の検討

(近藤晴彦，加藤秀則，周勇，浅野間和夫，小川昌宣，松田貴雄，和気徳夫)

【目的】

癌抑制遺伝子である DCC は Netrin-1 などのリガンドと結合しアポトーシスの抑制に作用する．正常子宮内膜およびその癌化過程での DCC の関与を検討する目的で，DCC 発現について検討した．

【方法】

1) 正常子宮内膜組織 20 例，子宮体癌組織 28 例より抽出した RNA を用い，RT-PCR 法にて DCC 及び Netrin-1，mRNA を定量化した．さらに免疫染色にて DCC 蛋白発現を検討した．

【成績】

- 1) 正常子宮内膜での検討の結果免疫染色での月経周期における DCC 発現は分泌期後期で消失する傾向を認めた．RT-PCR でも同様の発現パターンを示した．
- 2) 子宮体癌においては RT-PCR28 例中 14 例で，免疫染色で 4 例中 4 例に DCC 発現の消失を認めた．
- 3) Netrin-1 は月経周期を通じてすべての正常子宮内膜で発現がみられた．癌細胞株ではその発現が消失しているものもみられた．

【結論】

- 1) 子宮体癌における DCC 発現の消失から，子宮内膜癌化あるいはその進展過程に DCC 発現の消失が関与することが示唆された．
- 2) 正常子宮内膜の正常機能維持に DCC と Netrin-1 が関与していることが示唆され，現在

モデル細胞を用いてその機能について検討している。

#### H. 胎盤および絨毛性疾患における p73 遺伝子発現の解析

(近藤晴彦, 加藤秀則, 小川昌宣, 浅野間和夫, 松田貴雄, 周勇, 和氣徳夫)

##### 【目的】

p73 遺伝子は p53 ファミリーに属し, 1 番染色体上に存在する癌抑制遺伝子である。また, p73 遺伝子は刷り込み遺伝子 (Imprinting gene) のひとつであると示唆されている。そこで胎盤, 胞状奇胎, 絨毛癌組織における p73 遺伝子発現の有無について検討した。

##### 【方法】

胎盤組織 10 例, 胞状奇胎組織 5 例, 絨毛癌組織 6 例を対象とし, RT-PCR 法を用いて p73 遺伝子発現の変化を調べた。

##### 【成績】

胎盤組織 10 例中 8 例に p73 遺伝子発現を認めた。しかし, 胞状奇胎組織 5 例についてはスプライスの異常に由来すると思われるバンドを認め解析を進めている。さらに絨毛癌組織 6 例についても, 全例 p73 遺伝子発現が消失していた。

##### 【結論】

絨毛癌における癌化機構において, p73 遺伝子発現の消失が関与することが示唆された。

#### I. 絨毛癌抑制に関わる遺伝子の単離

(浅野間和夫, 松田貴雄, 近藤晴彦, 小川昌宣, 周勇, 加藤秀則, 和氣徳夫)

##### 【目的】

我々はヒト胎盤組織で発現を認め, 絨毛癌細胞株にて発現を認めない遺伝子群の cDNA ライブラリーを作成した。その中から絨毛癌抑制に関わる遺伝子を単離同定した。

##### 【方法】

- 1) cDNA ライブラリーの各クローンの胎盤特異的発現をノーザンプロットにより確認した。
- 2) 各クローンをプローブした胎盤 cDNA ライブラリーのスクリーニングを行いさらに胎盤, 胞状奇胎, 絨毛癌の各組織及びヒト各臓器における発現を RT-PCR 法を用いて検討した。
- 3) cDNA を発現ベクターに組み込み, 絨毛癌細胞株に遺伝子導入し, 細胞形態, 増殖特性の変化を検討した。

##### 【成績】

- 1) 得られた cDNA のうちの一つ (SMAP31) は, ヒト胎盤・脳で高発現を認め胞状奇胎・絨毛癌組織で発現を認めなかった。
- 2) 絨毛癌細胞株 3 株において SMAP 31 遺伝子の欠失を認めた。
- 3) 絨毛癌細胞株 (Bewo) に SMAP 31 遺伝子を導入したところ細胞形態の変化とともに細胞増殖が顕著に抑制された。増殖抑制が解除された復帰変異株では導入した SMAP 31 発現が

消失していた。

**【結論】**

胎盤組織で発現するが、絨毛癌化に伴い発現を消失する絨毛癌抑制遺伝子の候補 SMAP 31 遺伝子を同定した。

**J. 子宮体癌細胞における ER,PR の機能**

(堀内新司, 加藤聖子, 上岡陽亮, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫)

**【目的】**

K-Ras 及びエストロゲンレセプター (ER) は共に子宮体癌の発生に関与する。本研究では子宮体癌の癌化に K-Ras 及び ER がいかに関与するかを解析した。

**【方法】**

1) 12Val 変異型 K-Ras を発現する子宮体癌細胞株 HOUA 細胞へ野生型 ER 或いは ER を不活化するドミナントネガティブ ER (DNER) を遺伝子導入した (HOUA-ER 細胞, HOUA-DNER 細胞)。

2) NIH3T3 細胞へ [12Val] K-Ras を形質導入し (K12V 細胞), さらにプロゲステロンレセプター (PRB) (K12VPR 細胞) を遺伝子導入した。

3) 各細胞における形質の変化を解析すると共に ER の転写因子としての機能をルシフェラーゼアッセイにて検討した。

**【成績】**

1) HOUA 細胞では, ER 導入により増殖能が亢進し, DNER により増殖能の抑制をうけた。

2) [12Val] K-Ras 導入により, ER の発現及び機能亢進, PRB の発現抑制が観察された。さらに PR を遺伝子導入することにより ER 転写能の抑制とコロニー形成の抑制がみられた。

3) cAMP 刺激により K12V 細胞の PRB の発現は増加した。

**【結論】**

1) ER の転写因子としての機能は子宮体癌細胞の増殖に関与する。同時に PRB の発現の抑制はさらなる細胞増殖の亢進に貢献する。

2) 活性化型 Ras の発現に伴う PRB の発現抑制は A-キナーゼ経路を介することが示唆された。

**K. 酪酸ナトリウム (NaB) を用いた癌の分子標的療法**

(寺尾泰久, 西田純一, 上岡陽亮, 堀内新司, 加藤聖子, 和氣徳夫)

**【目的】**

NaB はヒストン脱アセチル化阻害作用を有し, 細胞の増殖, 分化の制御, アポトーシスの誘導に関与する。本研究では NaB を用いた婦人科癌の分子標的療法開発の可能性について研



究した。

**【方法】**

子宮体癌及び卵巣癌細胞株のうち野生型 p53 を有する 5 株と変異型 p53 或いは p53 欠失が見られる 5 株を用い NaB 処理による細胞増殖の変化，細胞周期の変化をフローサイトメトリーを用いて解析した。

同時に p21，蛋白の発現変化を経時的に観察した。NaB の老化誘導能を SA-β-ガラクトシダーゼ染色により解析した。

**【成績】**

1) 野生型或いは変異型 p53 に関わらず NaB は全ての G1 期停止による癌細胞の増殖抑制をもたらした，

2) NaB は野生型或いは変異型 p53 に関わらず p21 蛋白発現を遅延した。NaB による非依存性 p21 蛋白発現誘導が示された。

3) NaB 5 日間の処理により細胞の平坦化，SA-β-ガラクトシダーゼ染色陽性細胞が 90% 以上に出現し，その老化誘導能が示された。

**【結論】**

1) NaB は P53 変異の有無に関わらず，p21 蛋白発現を誘導し細胞増殖を抑制する。

2) NaB による G1 期停止には p53 非依存性の p21 蛋白発現誘導が関与する。

3) NaB は癌細胞に対し増殖抑制及び細胞老化誘導能を示すため，p21 を分子標的とする NaB 抗癌療法の有効性が示唆された。

**L. TGF-β シグナル伝達における FKHL7 遺伝子の関与**

(周勇，加藤秀則，近藤晴彦，浅野間和夫，小川昌宣，松田貴雄，和気徳夫)

**【目的・方法】**

Forkhead like 7 (FHLK7) 遺伝子は forkhead/winged helix 転写因子ファミリーの一つで，マウス胎生細胞での FHLK7 の変異は TGF-β シグナル伝達の不応性をもたらす。またこのファミリーのいくつかの遺伝子 (FAST-1, -2, FKH1) は TGF-β シグナル伝達に関与することも知られている。TGF-β 不応性と反応性細胞株の間での FHLK7 の発現についてノーザンプロット法により検討した。

**【成績】**

4 株中全ての TGF-β 不応性細胞株で FHLK7 の基礎発現レベルが保持されており，TGF-β 刺激による mRNA レベルでの発現の増大が観察された。TGF-β 反応性細胞株 8 株中 4 株ではその発現が消失しており TGF-β による発現の増大もみられなかった。

**【結論】**

FKHL 遺伝子はヒト細胞においても，TGF-β による細胞内シグナル伝達に関わると考えら

れたが、CO-REPRESSOR として働いていることも示唆され、さらにその機能的意義について検討を行っている。

#### M. TGF- $\beta$ シグナル伝達に關与する新規遺伝子の単離

(周勇, 加藤秀則, 近藤晴彦, 浅野間和夫, 小川昌宣, 松田貴雄, 和氣徳夫)

##### 【目的】

TGF $\beta$  レセプターとそのシグナル伝達に機能する Smad ファミリー蛋白は細胞癌化に關与する。本研究では TGF $\beta$  による増殖抑制に不応な婦人科癌細胞株の解析過程で TGF $\beta$  シグナル伝達に關与すると考えられる新規遺伝子を単離した。

##### 【方法】

1) 卵巣癌細胞株 RNA を用い、Smad7 に対するプライマーを設定し RT-PCR を行った結果、Smad7 に一部相同性を有する未知の遺伝子 cDNA (G392) が得られた。

2) TGF $\beta$  に応答性と不応性の婦人科癌細胞株での G392 の発現を RT-PCR 法にて解析した。

##### 【成績】

1) G392 (933bp) は既知の遺伝子とは高い相同性を示さず、新規遺伝子と考えられた。一次構造から予想される蛋白は親水性であり 4 つのプロテインキナーゼサイトと 1 つのチロシンキナーゼサイトを持っていた。

2) G392 の基礎レベルの発現と TGF $\beta$  による発現の増大は、全ての TGF $\beta$  反応性細胞株 (5 株) で観察された。しかし G392 の基礎レベルの消失或いは TGF $\beta$  添加後の発現パターンの異常が、レセプターや Smad の異常のない、TGF $\beta$  不応性細胞株 5 株全株で観察された。

##### 【結論】

今回単離した G392 遺伝子は TGF $\beta$  による細胞内シグナル伝達に關わる未知のタンパク質をコードすると考えられた。

#### N. マイクロセルトランスファー法を用いたヒト 7 番染色体上に存在する絨毛細胞分化誘導遺伝子の同定

(小川昌宣, 加藤秀則, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 周勇, 松田貴雄, 和氣徳夫)

##### 【目的】

ヒト 7 番染色体上に存在すると考えられる絨毛細胞分化誘導遺伝子を同定する。

##### 【背景】

レチノイン酸によるマウス F9 細胞の分化は、細胞分化のモデルとして内外で広く研究が進んでいる。しかし、細胞分化に際しての特異的な遺伝子発現に關する報告はなされていない。F9 細胞にヒト単一染色体を投入した結果、7 番染色体を導入した F9 細胞においてのみ、形態学的変化が観察された。さらに免疫組織化学的検討においても細胞表面のマーカーの消失、

出現のパターンの変化が観察された。

【方法】

マウス F9 細胞において行った実験と同様の手法を用いて、ヒト胎児性癌細胞株 NCCIT にヒト7番染色体を導入し、その変化を観察する。

【経過・方針】

マイクロセルトランスファー法によって、A9 細胞と融合したと考えられる G418 耐性細胞を得た。今後、導入されたヒト7番染色体の存在を、STS マーカーの解析によって確認する。3本目のヒト7番染色体の導入を確認し、増殖能、浸潤能の比較、免疫組織学的検討を行う予定である。

O. cDNA サブトラクション法を用いた、絨毛組織特異的に発現している分化誘導遺伝子の同定

(小川昌宣, 加藤秀則, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 周勇, 松田貴雄, 和氣徳夫)

【目的】

絨毛細胞において特異的に発現している遺伝子を明らかにし、その中から発生初期において必要とされる分化誘導遺伝子の同定、インプリンティング機構の解明、および遺伝子産物の機能を明らかにすることを目的とする。

【方法・経過】

ヒト正常絨毛と全胎状奇胎組織とから mRNA を抽出し、cDNA ライブラリを作成し cDNA サブトラクション法を用いて、絨毛細胞と全胎状奇胎との間で発現量が異なっている遺伝子のスクリーニングを行っている。現在、胎盤特異的発現を示すとされる遺伝子がいくつか同定されてきている。今後、このスクリーニングを進めて行くと同時に、絨毛細胞における発現解析の後、候補遺伝子をしばり込み、全長のクローニングを行う予定である。

## 業績目録

### 原著論文

1. Hachiya, T., Kuriaki, Y., Ueoka, Y., Nishida, J., Kato, K. and Wake, N. 1999. WAF1 Genotype and Endometrial Cancer Susceptibility. *Gynecologic Oncology*. 72, 187-192.
2. Zhou, Y., Kato, H., Shan, D., Matsuda, T., Minami, K., Barrett, J.C., and Wake, N. 1999. Involvement of mutations in the DPC4 promoter in endometrial carcinoma development.

- Molecular Carcinogenesis. 25, 64-72.
3. Kato, K., Horiuchi, S., Terao, Y., Ueoka, Y., Nishida, J., Mori, D., Yoshikawa, Y., Wake, N. 1999.  
Relevance of ER to the development of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma.  
Breast Cancer. 6, 4,312-319.
  4. Takada, S., Kamiya, M., Arima, T., Kagebayasi, H., Shibata, H., Muramatsu, M., Chapman, VM., Wake, N., Hayashizaki, Y., Takagi, N. 1999.  
Detection and cloning of an X-linked locus associated with a Not1 site that is not methylated on mouse inactivated X chromosome by the RLGS-M Method  
Genomics. 61, 92-100.
  5. Taguchi, M., Mastumoto, Y., Kubota, T., Tanabe, F., Arima, T., Wake, N., and Aso, T. 1999.  
Nongestational trophoblastic disease of the ovary diagnosed by DNA polymorphism analysis : A case of prolonged survival by intensive surgical and chemotherapies.  
Trophoblast Research. 13, 161-170.
  6. Kaneta, Y., Yoshiyama, R., Inagaki, N., Toyoshima, K., Ito, K., Nishino, R., Kitai, H., Kato, H., Asanoma, K., Wake, N. 1999.  
Gestational choriocarcinoma whose responsible pregnancy was a complete hydatidiform mole identified by PCR analysis with new sequence tagged site primers.  
Jpn J Clin Oncol. 29 ( 10 ) 504-508.
  7. Wang, D., Kanuma, T., Takama, F., Mizunuma, H., Ibuki, Y., Wake, N., Mogi, A., Shitara, Y., Hagiwara, K., Takenoshita, S. 1999.  
Mutation analysis of the Smad 3 gene in human ovarian cancers.  
Int J Oncol. 15, 5, 949-953.
  8. Kamiya, M., Judson, H., Okazaki, Y., Kusakabe, M., Muramatsu, M., Takada, S., Takagi, N., Arima, T., Wake, N., Kamimura, K., Satomura, K., Hermann, R., Bonthron, DT., Hayashizaki, Y. 1999.  
The cell cycle control gene ZAC/PLAG1 is imprinted - a strong candidate gene for transient neonatal diabetes.  
Human Mol. Genetics. 9, 3,453-460.
  9. Kato H, Zhou, Y., Asanoma K, Kondo H, Yoshikawa Y, Watanabe K, Matsuda T,

Wake N and Barrett JC : Suppressed tumorigenicity of human endometrial cancer cells by the restored expression of DCC gene

Br. J. Cancer 82, 2, 459-466.

10. Ueoka, Y., Kato, K., Kuriaki, Y., Horiuchi, S., Terao, Y., Nishida, J., Ueno, H., Wake, N. 2000.

Hepatocyte growth factor modulates motility and invasiveness of ovarian carcinomas via Ras-mediated pathway.

British Journal of Cancer. 84, 4, 891-899.

11. Matsui, H., Sekiya, S., Hando, T., Wake, N, and Tomoda, Y.

Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus : a national collaborative study in Japan. 2000.

Human Reproduction. 15, 3, 608-611.

## 総 説

1. 加藤秀則, 和氣徳夫 . 1999 .  
卵巣がんと闘うために - 遺伝子研究の現況 -  
臨床婦人科産科, 53, 6, 781-784
2. 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫 . 1999 .  
8 . 絨毛癌の分子生物学 . 子宮体部悪性腫瘍の基礎知識  
産科と婦人科, 66, Suppl 320-325
3. 和氣徳夫, 近藤晴彦, 加藤秀則 . 1999 .  
4 . 腫瘍 a . 遺伝子治療の現況と展望  
日本産科婦人科学会雑誌, 51, 8, 715-724
4. 栗秋ユミ子, 加藤聖子, 和氣徳夫 . 1999 .  
発生の基礎 3 発生の遺伝子・分子機構  
臨床婦人科産科, 53, 9, 1142-1146
5. 西田純一, 和氣徳夫 : 婦人科癌の遺伝子治療 . 1999 .  
日本産科婦人科学会誌 認定医制度 研修コーナー  
婦人科癌と最近のトピックス, 51, 11, N451-N454
6. 堀内新司, 加藤聖子, 和氣徳夫 . 2000 .  
【特集】 2 . 性ステロイドの効果発現機序に関する最近の話題  
産科と婦人科 67, 1, 14-19

## 学会発表

1. 加藤秀則, 周 勇, 単 丹, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 松田貴雄, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
ヒト1番染色体導入リパータント HHUA 細胞の解析による子宮内膜癌細胞老化誘導遺伝子沼領域の同定  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
2. 加藤聖子, 堀内新司, 加藤圭次\*, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
Ras を介する細胞増殖能に対する dominant negative ER の効果  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
3. 西田純一, 寺尾泰久, 栗秋ユミ子, 上岡陽亮, 堀内新司, 加藤聖子, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
cyclinG による G2/M 期制御とアポトーシスの誘導  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
4. 松田貴雄, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 周勇, 加藤秀則, 和氣徳夫. (1999, 4/1p - 4/13).  
ヒテ7番染色体に存在が推定される絨毛癌抑制遺伝子の単離  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
5. 上岡陽亮, 加藤聖子, 堀内新司, 栗秋ユミ子, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
卵巣癌細胞の浸潤能に対する HGF の効果  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
6. 栗秋ユミ子, 加藤聖子, 上岡陽亮, 堀内新司, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
Ras dominant negative 発現 adenovirus による子宮体癌の増殖能及び腫瘍能の抑制効果とそのメカニズムの解析  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
7. 浅野間和夫, 松田貴雄, 近藤晴彦, 加藤秀則, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
胎盤特異的 cDNA ライブラリーの作成  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
8. 近藤晴彦, 浅野間和夫, 松田貴雄, 周勇, 加藤秀則, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
胎盤および絨毛性疾患における p73 遺伝子発現の解析  
第51回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
9. 堀内新司, 加藤聖子, 坂本隆子\*, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 西田純一, 蜂須賀徹\*\*, 瓦林達比古\*\*, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).

- 子宮体癌細胞株における ER 変異型の役割  
第 51 回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
10. 周 勇, 単 丹, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫. (1999, 4/10 - 4/13).  
癌細胞株の TGF- $\beta$  1 に対する反応性と Smad の発現変化  
第 51 回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京
11. Shahib, M.N., Susanto, H\*., Bratakoesoema, D.,S.\* and Martaadisoebrata,D.S\*  
(Dept. Biochem. and Dept. Obstet. Gynecol\*., Med. Faculty, Padjadjaran Univ. Bandung, INDONESIA)(1999, 4/10 - 4/13).  
Genetic Origin of Trophoblastic Neoplasms.  
第 51 回 日本産科婦人科学会学術講演会, 東京.
12. 加藤聖子. (1999, 5/28-29).  
子宮内膜癌化に対するステロイドホルモンレセプターの関与  
第 7 回 日本乳癌学会, パネルディスカッション, 名古屋.
13. 栗秋ユミ子, 加藤聖子, 上岡陽亮, 堀内新司, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫. (1999, 9/28-10/1).  
子宮体癌細胞における K-Ras と H-Ras の機能の比較検討  
第 58 回 日本癌学会, 広島.
14. 近藤晴彦, 周勇, 浅野間和夫, 小川昌宣, 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫.(1999, 9/26-27).  
子宮体癌の予後規定因子としての DCC 発現  
第 19 回 腫瘍マーカー研究会, 山口.
15. 松田貴雄, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 小川昌宣, 周勇, 加藤秀則, 和氣徳夫.(1999, 12/7-10).  
絨毛癌細胞における候補癌抑制遺伝子のクローニング  
第 22 回 日本分子生物学会, 福岡.
16. 坂本隆子, 加藤聖子, 森宏之, 和氣徳夫. (1999, 12/7-10).  
ヒト乳癌, 子宮内膜癌細胞株におけるエストロゲンレセプター(ER), エストロゲン(E2), および EGF の役割  
第 22 回 日本分子生物学会, 福岡.