

[0015]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2000年

<https://doi.org/10.15017/6246>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 15, 2001-09. 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。現在、教授、和氣徳夫、講師、加藤秀則、加藤聖子、助手、有馬隆博、松田貴雄のスタッフのほか、上岡陽亮、近藤晴彦の各医員、周勇、浅野間和夫、一戸昌元の大学院生で教室を構成している。

A．造腫瘍能獲得機構における Ras, ER, p53 の相互作用

(加藤聖子, 堀内新司, 高橋 晃, 上岡陽亮, 有馬隆博, 和氣徳夫)

【目的】

子宮体癌の発癌機構に関与することが知られている Ras, エストロゲンレセプター (以下 ER), P53 を介するシグナル伝達系と細胞増殖制御の関連について検討した。

【方法】

活性化型 K-Ras ,dominant negative(DN) ER を単独に, または共に発現する NIH3T3 細胞株を樹立 (K12V 細胞, K12VDNER 細胞) し, 細胞増殖及び造腫瘍能を解析した。

p53, p21, mdm2 の発現をウエスタンブロット法・免疫沈降法で解析した。

ER, p53 による転写活性をルシフェラーゼアッセイで検討した。

【成績】

K12V 細胞は造腫瘍能を持ち, ER 発現の増大と転写因子機能の亢進が造腫瘍能獲得に関与していた。

DNER 発現により, K12V 細胞の造腫瘍能は抑制され, p21 発現を介した細胞老化が誘導された。

p53 による転写活性は K12V 細胞で有意に抑制 (20%) され, K12VDNER 細胞で亢進 (250%) されていた。

K12V 細胞での mdm2 蛋白発現量は, mock 細胞と同様であったが, K12VDNER 細胞では顕著に抑制された。mock 細胞に比し p53-mdm2 結合の亢進を K12V 細胞で認めた。

K12VDNER 細胞における DNp53 の一過性発現は p21 発現抑制を介し, 細胞老化誘導を抑制した。

【結論】

DNER による細胞老化誘導に p53-p21 を介する経路の関与が示されたため, ER による p53 の負の制御が示唆された。

活性化型 K-Ras は ER 機能の亢進を介して造腫瘍能の獲得に関与する。本過程には ER による mdm2 発現の維持及び p53-mdm2 結合を介した p53 機能抑制が関与することが示された。

以上から活性化型 K-Ras による細胞癌化には, ER による mdm2 を介した p53 機能抑制が関与することが示唆された。

B．MMP の活性化における ras の関与

(上岡陽亮, 加藤聖子, 堀内新司, 高橋 晃, 有馬隆博, 和氣徳夫)

【目的】

細胞外マトリックス分解酵素である Matrix metalloproteinase (MMP) は癌の浸潤・転移に関わる重要な因子の1つと考えられている。Ras を介する MMP 活性化のシグナル伝達経路について検討している。

【方法】

細胞の運動・浸潤に影響を与えることが知られている肝細胞増殖因子 (HGF) を卵巣癌細胞株 SKOV-3 に添加して, Gelatin zymography により培養上清中の MMP2, 9 の活性を解析した。

SKOV-3 に Ras dominant negative (Ras DN) アデノウイルスを感染させ, MMP2, 9 活性への影響を解析した。

SKOV-3 に MEK 阻害剤 (U0125), PI3K 阻害剤 (LY294002) を添加して MMP2, 9 活性への影響を検討した。
ラット子宮内膜細胞 RENT-4 に活性型 K-ras (K12Val), 活性型 H-ras (H61Leu) を形質導入し, MMP2, 9 の活性を解析した。

【成績】

HGF 刺激により SKOV-3 株で MMP2, 9 の活性化を認めた。

Ras DN の発現により HGF 刺激に伴う MMP2, 9 の活性化が消失した。

RENT-4 細胞に活性型 K, H-ras を形質導入すると MMP2 の活性化がみられた。

HGF 刺激による MMP2 の活性化は PI3K 阻害剤により抑制されたが MEK 阻害剤には影響されなかった。MMP9 の活性化は両阻害剤により消失した。

【結論】

卵巣癌細胞株で HGF は Ras を介して MMP2, 9 を活性化する。

MMP2 の活性化には Ras の下流で PI3K を介するシグナル伝達経路が主に関与し MMP9 の活性化には PI3K, MAPK の両経路が関与する。

ラット子宮内膜細胞で活性型 Ras が MMP2 を活性化する。

C. 細胞増殖におけるプロゲステロンレセプターの役割

(堀内新司, 加藤聖子, 上岡陽亮, 寺尾泰久, 西田純一, 蜂須賀徹, 瓦林達比古, 和氣徳夫)

【目的】プロゲステロンレセプター (PRB) による細胞増殖の制御機構を明らかにするため, PR シグナル伝達を解析した。

【方法】

NIH3T3 細胞 (PRB+) を低血清状態で同調後, 細胞周期変化を解析した。血清或いは cAMP 刺激による細胞増殖の変化を解析した。

各細胞周期における PRB, p27 蛋白発現をウエスタンブロット法で, PRB mRNA の発現を RT-PCR 法で解析した。

活性化型 K-Ras, PR-B, Protein Kinase A (PKA) を過剰発現する NIH 細胞株 (K12V, PRB, PKA 細胞)

を樹立し，PRB，p27 の発現を検討した．

【成績】

S 期に一致して，PRB，p27 蛋白の発現が低下した．

cAMP 添加により細胞増殖は抑制され，PRB，p27 蛋白発現は増加した．

PKA 細胞における，PRB，p27 蛋白発現は有意に増加した．PKA 阻害剤添加により両蛋白の発現は低下した．

PRB 細胞では p27 発現が増大した．

PRBmRNA の発現は血清刺激により低下し，cAMP 刺激で増加した．

腫瘍形成能を持つ K12V 細胞（活性型 K-Ras）は mock 細胞に比べ，PRBmRNA，蛋白発現レベルが共に低下していた．

【結論】

PRB 発現は mRNA，蛋白共に細胞増殖の亢進した状態で低下し，抑制された状態で増大したため，細胞増殖の負の制御に關与する．

cAMP は細胞増殖を抑制し，PR-B 及び p 27 の発現を転写レベルで亢進させた．

cAMP-PKA-PR-p27 のシグナル伝達系は細胞増殖刺激を負に制御することが明らかとなった．

D．子宮体癌細胞における cAMP によるプロゲステロンレセプターB 誘導とその臨床応用

（高橋 晃，加藤聖子，堀内新司，上岡陽亮，有馬隆博，和氣徳夫）

【目的】子宮体癌細胞では，プロゲステロンレセプター（PR）B の発現が減少していることが報告され，癌細胞の増殖能亢進への關与が示唆されている．我々は，NIH3T3 細胞を用いて，cAMP が転写レベルで PRB の発現を増加させ，細胞増殖能が抑制されることを明らかにした．そこで，子宮体癌細胞株の培養液中に cAMP を添加し，PR-B の発現量の変化を検討すると共に，細胞増殖能を解析した．

【成績】

子宮体癌細胞株（IK，HHUA，SNGM）の培養液中に cAMP を 1mM，100mM 添加したところ全ての株の細胞増殖能は抑制されていた．

cAMP 添加後，24 時間，48 時間の PRB の発現を western blot 法で解析したところ，PR-B の発現は増加していた．

【結論】

子宮体癌細胞株において，cAMP 添加により PR-B の発現は増加し，増殖能は抑制された．今後は PR-B 発現抑制のメカニズムの解析及び cAMP による PR-B 誘導能を利用した治療法の開発を行っていく予定である．

E．ゲノムインプリント機構の解明について

（有馬隆博，加藤聖子，和氣徳夫）

ゲノムインプリントは，DNA やクロマチンの修飾状態，高次構造の変化に基づくエピジェネティックな

現象と考えられている。個体発生過程や出生直後にインプリントが破綻すると、種々の先天異常や悪性腫瘍が生ずることも報告されている。

新生児一過性糖尿病 (TNDM) は、IDDM 様の病態を示すが、インスリン分泌が自然回復する様な稀な病気である。しかし、回復した患児の約半数は再び成人で IDDM 状態になることが知られている。近年、この疾患の遺伝的病因として 6 番染色体長腕 (6q24) の父親からの片親性 Δ IM γ -との関連が示された。また、我々は、この領域がゲノムインプリント (両親由来の対立遺伝子に特異的な遺伝子発現を起こす) を受けていることを報告し、この疾患の候補遺伝子であることを示した。今回この領域のインプリント機構の解明とこの疾患の発症機構に関し、マウス及び患児を用い、詳細な検討を行うことを目的とする。また、 Δ IM γ の作成を行い、疾患の病態メカニズムの解析と治療法の確立を研究目的とする。

微小インプリントセンターに直接結合する蛋白質の同定は、この領域に限らず、インプリント全般における機構の解明に重要である。また、最近複数の転写因子がメチル化 DNA と複合体を作ることが報告されている。そこで、マウス生殖細胞を用い、どの転写因子を介し、遺伝子発現調節をしているか、あるいは複数の経路で、調節されているのかを明らかにする。また、この転写因子との相互作用について前述のノックアウトマウスを用いて解析を加え、疾患の病態メカニズムの解明と治療法の確立を行う。

F. 正常絨毛における増殖・分化調節の分子機構

(松田貴雄, 浅野間和夫, 和氣徳夫)

【目的】

正常絨毛における増殖・分化の調節機構からの逸脱は絨毛癌の発生を導く。このため、絨毛癌化機構の解明は、正常絨毛における増殖・分化調節の分子機構を明らかにすることとなる。絨毛癌化で機能する癌抑制遺伝子群の同定を 2 つの異なる方法論を用いて行い、正常絨毛細胞における増殖・分化に関わる遺伝子群を同定し、その調節機構の解明を試みた。

【方法】

正常ヒト細胞由来染色体を絨毛癌細胞株へ単一移入し、増殖特性及び造腫瘍性の変化を解析した。ヒト 7 番染色体上に遺伝子座を有する STS マーカーを用いて絨毛癌組織及び細胞株の共通欠失領域を同定した。共通欠失領域をカバーする BAC コンティグより、7 番染色体移入時と同様の表現型変化を誘導する BAC クローンを同定した。この BAC クローン上の cDNA を同定し、絨毛癌細胞へ遺伝子導入した。

【成績】

ヒト 7 番染色体上の癌抑制遺伝子: 絨毛癌細胞 CC1 及び JEG3 へヒト正常細胞由来 1, 2, 6, 9, 11 番染色体を単一移入しても表現型に変化を認めなかった。7 番染色体の単一移入により細胞形態は顕著に変化し、細胞増殖特性及び造腫瘍性も抑制された。このため、ヒト 7 番染色体上に絨毛癌抑制遺伝子の存在することが示唆された。さらに 7 番染色体にマップされる STS マーカーを用いて解析を行った結果、7q11.22 領域に高頻度に両側アリルの欠失を示す、共通欠失領域を同定した。この領域から未知遺伝子を含む 12 クローンを単離した。このうち胎盤での発現の高い 6 クローン、SMAP-C6-8 (未知遺伝子)、C6-14 (notch4

類似遺伝子), C6-16 (TIMP-1 類似遺伝子), C7-107 (OS-4 類似遺伝子), C7-114 (アクチビン様遺伝子), C7-116 (HEM45 類似遺伝子) が得られた。これらのうち C6-8, C7-107, C7-116 は初期絨毛から末期胎盤で高い発現レベルが維持され, 絨毛癌では両側アリルが欠失しており, 発現も消失していた。これらを絨毛癌細胞株へ遺伝子導入したところ, 造腫瘍性の抑制が観察されたため, 有力な絨毛癌抑制遺伝子候補と考えられた。

【結論】

染色体工学を用い複数の絨毛癌抑制遺伝子候補を単離した。正常絨毛における発現, 絨毛癌での発現消失を確認し, その造腫瘍性抑制機能を明らかにした。

G. 絨毛特異的 cDNA ライブラリーの解析

(浅野間和夫 松田貴雄 近藤晴彦 周勇 加藤秀則 和気徳夫)

【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。この中の各クローンについて解析を行い絨毛癌化機構に関与する遺伝子の単離を目的とする。

【方法】

- 1) 我々が作成した cDNA ライブラリーの各クローンについてノーザン・プロット・ハイブリダイゼーションを行い胎盤特異的発現を示すものを選択した。
- 2) 胎盤特異的発現を示すものの内, 機能などが知られていない1遺伝子の発現を胎盤, 胎状奇胎, 絨毛癌の各組織, ヒトの各臓器について RT-PCR, ノーザン・プロットを用いて検討した。
- 3) この遺伝子の全長を同定し, 遺伝子座を決定した。4) 絨毛癌細胞株にこの遺伝子トランスフェクトさせその形態, 細胞増殖能, 造腫瘍能の変化を検討した。

【成績】

- 1) 絨毛特異的な発現を示す遺伝子として Hman gingiva cDNA (SMAP31), Human interferon-inducible peptide (6-16) gene, Human placental lactogen, Wilms' tumor related protein (QM), Osteopontin が得られた。
- 2) SMAP31 の発現はヒト胎盤の他, 脳, 肺, 子宮など高発現を認め, 胎状奇胎, 絨毛癌組織で発現を認めなかった。
- 3) この遺伝子は染色体 4q11-12 にマッピングされた。
- 4) この遺伝子を絨毛癌細胞株 (Bewo) に遺伝子導入したところ細胞の形態に変化を来した。また, 検討した Bewo, JEG3 の2株において細胞増殖能は影響を受けなかったが, 造腫瘍能が抑制され, 復帰変異株で抑制が解除されることがわかった。

【結論】

- 1) 胎盤組織で発現するが, 絨毛癌化に伴い, 遺伝子の欠失からその発現が認められなくなる遺伝子群を同定した。

2) この遺伝子群の中に絨毛癌の癌化抑制遺伝子の候補 SMAP 31 遺伝子を同定した。

H. 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, 和気徳夫)

【目的】

1 番染色体上の子宮内膜癌細胞老化制御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-ST1609) 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。

この活性をもった BAC クローンと発表されたドラフトシーケンスをもとに 5 つの候補遺伝子を得た。これら塩基配列について, 正常子宮内膜癌と HHUA についてそれぞれ cDNA を RT-PCR で増幅し, 変異についての検討を蛍光シーケンサーを用いて行った。

その結果, HUBCEP80 類似遺伝子と, ORF12 という遺伝子で有意な塩基変異が観察された。

【結論】

HUBCEP 類似遺伝子と ORF12 は子宮内膜癌抑制遺伝子候補であり, 癌患者検体での変異と, その発現ベクターの HHUA への導入により, その可能性がさらに検証されると考えられた。

I. Micro array を用いた胞状奇胎に特徴的な増殖関連遺伝子発現プロファイルの検討

(加藤秀則, 寺尾泰久, 周勇, 浅野間和夫, 小川昌宣, 近藤晴彦, 松田貴雄, 和気徳夫)

【目的】

胎盤絨毛細胞の過増殖を特徴とする胞状奇胎の増殖に強く関与する遺伝子群を正常胎盤絨毛を比較として検討する

【方法】

胞状奇胎 8 例とこれらと週数を同じくする正常胎盤絨毛から mRNA を抽出し, それぞれ Cy3, Cy5 でラベルし Takara 社製 Human Cancer および apoptosis チップにハイブリダイズさせ Microsystem 社製スキャナー GMS418 にて解析を行った。

【結果】

胞状奇胎組織では正常胎盤絨毛に比べて Jak-STAT5 系のシグナル遺伝子および raf-mapK 系の遺伝子が活性化されていた。また apoptosis 回避に働く一連の遺伝子も発現増強していた。

【結論】

旺盛な増殖を示す胞状奇胎細胞では、一般に絨毛細胞ではサイトカインレセプターBC鎖が発現していないことを考えると、IL-4、IL-7などのサイトカインシグナルがその増殖に正に働いていることが考えられた。

J. 正常絨毛細胞特異的に強発現する遺伝子群の単離・同定

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

【目的】

胎盤絨毛に強く発現し、胞状奇胎で抑制される遺伝子は、胎盤絨毛の発生・分化に関わり、胞状奇胎の表現型異常を導くと考えられる。本研究では正常胎盤絨毛特異的発現を示す遺伝子群の単離・同定を試みた。

【方法】

PCR-cDNAサブトラクションにて、胎盤絨毛特異的なcDNAクローンを得た。

ノザンプロットにより胎盤絨毛における特異的発現を検討した。

cDNAライブラリからサブクローニングをおこなって、cDNAの全長を得た。シーケンスを行い、各クローンの塩基配列を決定し、BLASTによるホモロジーサーチを行った。

【成績】

胎盤絨毛特異的発現を示すcDNA断片(100-400bp)として、6クローンを得た。これらをプローブとして胎盤絨毛cDNAライブラリからサブクローニングを行ったところ、全長0.5-2kb程度のcDNAを得た。

それぞれのcDNAの塩基配列を決定したところ、既知の遺伝子と高いホモロジーを示すもの5クローン(hCGサブユニット, ヒト成長因子誘導遺伝子2A9, ヒト肝細胞ガン関連抗原56, ヒト凝固因子V, ヒトJAK結合蛋白(SS1-1), 未知の遺伝子1クローンであった。

【結論】

本研究で行ったcDNAサブトラクション法は、胎盤絨毛特異的に強発現を示す遺伝子を同定しており、本方法の妥当性が示された。

単離された遺伝子群の中には未知のものと既知のものが含まれているが、この中に胎盤絨毛の発生・分化や、胞状奇胎の発生に関与する遺伝子が含まれていることが予想される。

K. 婦人科癌細胞株における TGF- β 1 不応性の分子機構

(周勇, 加藤秀則, 浅野間和夫, 小川昌宣, 松田貴雄, 和氣徳夫)

【目的】

TGF- β 1 は分化, 発生, 増殖の制御に機能する. 癌化には TGF- β 1 による細胞増殖抑制からの逸脱が重要である. 本研究では, TGF- β 1 抵抗性婦人科癌細胞株を同定し, 抵抗性獲得の分子機構を解析した.

また我々は, TGF- β 1 の増殖抑制にかかわる未知の遺伝子を同定する目的で, PCR サブトラクションを用いて, TGF- β 1 による発現誘導される新規遺伝子の単離を試みた. その中から FKHL7 が同定され, 癌細胞株および組織での同遺伝子の変異について解析し, 婦人科癌への関与を検討した.

【方法】

TGF- β 1 シグナル伝達路の検討

- 1) TGF- β 1 抵抗性癌細胞株として HAC, PA-1, SNGM, HHUA を用いた.
- 2) TGF- β 1 シグナル伝達路を構成する TGF- β 1 リセプター, Smad2, 3, 4, 7 遺伝子の塩基配列の変異を検討した. TGF- β 1 核内へのシグナル伝達をルシフェラーゼを用いて PAI-1 プロモーターの転写活性で検討した.
- 3) TGF- β 1 により活性化される CDK インヒビターとして p15, p21, p27 発現も同様に解析した.
- 4) Rb 蛋白リン酸化及び MDM2 蛋白の発現をウエスタンブロットにより解析した.

FKHL-7 の遺伝子変異の検討

- 1) TGF- β 1 応答性を持つ卵巢癌細胞株 SKOV において TGF- β 1 刺激前後のサブトラクションライブラリーを作製した. この中から FKHL-7 を単離した.
- 2) 子宮体癌細胞株 6 株, 組織 74 検体; 卵巢癌細胞株 10 株, 組織 31 検体; 子宮頸癌細胞株 4 株; 絨毛癌細胞株 3 株を用いて, Northern blot あるいは RT-PCR により FKHL7 の発現の変化を検討した. また Genomic PCR により FKHL7 遺伝子 一次構造の変化についても検討した.

【成績】

- 1) TGF- β 1 による PAI-1 プロモーターのルシフェラーゼ転写活性の亢進は HAC 細胞で消失していた. 他の抵抗性株では保たれていた. これに対応して HAC 細胞では Smad4 遺伝子の塩基欠損が観察された.
- 2) HAC 細胞では p21 が, SNGM 細胞では p15, p21, p27 すべての CDK インヒビター蛋白発現が抑制されていた.
- 3) 全ての細胞株で, TGF- β 1 応答性の pRB リン酸化の減少 (応答性の SKOV 細胞では観察される) を認めなかった.
- 4) MDM2 の過剰発現は TGF- β 1 抵抗性と関連するといわれている. HHUA, HAC 細胞では MDM2 を過剰発現していた.
- 5) 卵巢癌細胞株 SKOV から作製したサブトラクションライブラリーより FKHL7 が同定され, これは他の TGF- β 1 応答性 3 細胞株でも発現誘導されることが示された.
- 6) Homozygous deletion を含めた FKHL7 遺伝子ゲノム構造の変化が婦人科癌 119 例中 10 例で観察された.

7) FKHL7 遺伝子発現の消失が74例中12例で認められた。

8) FKHL7 遺伝子の変異が子宮体癌細胞株1例, 子宮体癌組織21例中1例及び卵巣癌組織22例中1例で見られた。

【結論】

1) 癌細胞における TGF- β 1 抵抗性の獲得は, TGF- β 1 シグナル伝達構成蛋白の異常, TGF- β 1 に関連する細胞周期制御蛋白の異常及びMDM2 過剰発現が関与する。

2) 様々なレベルでの異常は, pRB の機能の障害に集約され, TGF- β 1 抵抗性を獲得すると考えられる。

3) FKHL7 発現は TGF- β 1 刺激により誘導され, 増殖抑制のシグナル伝達に関与することが示唆された。また, この遺伝子は婦人科癌で高率に遺伝子変異がみられたことより, これらの癌の TGF- β 1 不応性の獲得に関与する可能性が示された。

業績目録

著書

1. 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫. 2000
絨毛性疾患の細胞遺伝学 D. 新知見: 新女性医学大系 37 絨毛性疾患 130-138
2. 和氣徳夫, 加藤秀則. 2000
新しい治療法の試み 遺伝子治療 基礎と臨床
新女性医学大系 44 婦人科悪性腫瘍の薬物・放射線療法 375-382

原著論文

1. 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. 2000
The cell cycle control gene ZAC/PLAG1 is imprinted - a strong candidate gene for transient neonatal diabetes.
Human Mol. Genetics, 9, 3,453-460
2. Kato, H., Zhou, Y., Asanoma, K., Kondo, H., Yoshikawa, Y., Watanabe, K., Matsuda, T., Wake, N., and Barrett, JC. 2000
Suppressed tumorigenicity of human endometrial cancer cells by the restored expression of DCC gene
Br. J. Cancer 82, 2, 459-466
3. 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.
Br. J. Cancer, 84, 4, 891-899
4. Matsui, H., Sekiya, S., Hando, T., Wake, N., and Tomoda, Y. 2000

- Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus : a national collaborative study in Japan.
Human Reproduction 15, 3, 608-611
5. Shigematsu, T., Kamura, T., Arima, T., Wake, N., Nakano, H. 2000
DNA polymorphism analysis of a pure non-gestational choriocarcinoma of the ovary : case report.
Eur. J. Gynaec. Oncol. 21,153-154
 6. Arima, T., Drewell, RA., Oshimura, M., Wake, N., Surani, MA. 2000
A Novel imprinted gene, HYMAI is located within an imprinted domain on human chromosome 6 containing ZAC.
Genomics 67, 248-255
 7. Wang, D., Kanuma, T., Mizunuma, H., Takama, F., Ibuki, Y., Wake, N., Mogi, A., Shitara, Y., and Takenoshita, S. 2000
Analysis of specific gene mutations in the transforming growth factor- signal transduction pathway in human ovarian cancer.
Cancer Research 60, 4507-4512
 8. Murakami, A., Yamayoshi, A., Iwase, R., Nishida, J., Yamaoka, T., Wake, N. 2001
Photodynamic antisense regulation (PDAR) of human cervical carcinoma cell growth using psoralen-conjugated oligo (nucleoside phosphorothioate).
European Journal of Pharmaceutical Science 13, 25-34
 9. Shahib, N., Martaadisoebrata, D., Kondo, H., Zhou, Y., Shinkai, N., Nishimura, C., Kato, K., Matsuda, T., Wake, N., and Kato, H. 2001
Genetic Origin of Malignant Trophoblastic Neoplasms Analysed by Sequence Tag Site Polymorphic Markers.
Gynecologic Oncology 81, 247-253
 10. Arima, T., Drewell, RA., Arny, KM., Wake, N., and Surani, MA
Identification of a methylation imprint mark within novel imprinted domain including HYMAI and ZAC.
Human Molecular Genetics in press
 11. Terao, Y., Nishida, J., Horiuchi, S., Rong, F., Ueoka, Y., Matsuda, T., Kato, H., Furugen, Y., Yoshida, K., Kato, K., and Wake, N.
Sodium butyrate induces growth arrest and senescence-like phenotypes in gynecological cancer cells.
International Journal of cancer in press

総説

1. 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

2. 西田純一, 和氣徳夫. 2000
【治療トピック 6 新たな治療への展開 2】遺伝子治療
臨床婦人科産科 54, 6, 819-822
3. 加藤聖子. 2000
子宮内膜の増殖・分化に関する情報伝達系
日本産科婦人科学会雑誌 52, 8, 1162-1170

学会発表

1. 加藤聖子 (2000, 4/1 4/4)
子宮内膜の機能とその異常
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウム, 徳島
2. 西田純一, 寺尾泰久, 上岡陽亮, 堀内新司, 加藤聖子, 和氣徳夫 (2000, 4/1 4/4)
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
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
3. 加藤秀則, 周 勇, 近藤晴彦, 浅野間和夫, 小川昌宣, 松田貴雄, 和氣徳夫 (2000, 4/1 4/4)
Hash2 遺伝子の絨毛性腫瘍での発現
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
4. 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 (2000, 4/1 4/4)
正常子宮内膜および子宮体癌における DCC 発現の検討
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
5. 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 (2000, 4/1 4/4)
胎盤特異的発現を示す遺伝子群の単離
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
6. 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 (2000, 4/1 4/4)
絨毛癌抑制に関わる遺伝子の単離
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
7. 堀内新司, 加藤聖子, 上岡陽亮, 寺尾泰久, 西田純一, 江本 精*, 蜂須賀徹*, 瓦林達比古*, 和氣徳夫 (福岡大*) (2000, 4/1 4/4)
子宮体癌細胞における ER, PR, サイクリン G の機能
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
8. 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 (2000, 4/1 4/4)
TGF- β シグナル伝達に関する新規遺伝子の単離
第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島
9. 寺尾泰久, 西田純一, 上岡陽亮, 堀内新司, 加藤聖子, 桑原慶紀*, 和氣徳夫 (順天堂大*) (2000,

4/1 4/4)

酪酸ナトリウム (NaB) を用いた癌の分子標的療法

第 5 2 回日本産科婦人科学会学術講演会, 徳島

10. 小川昌宣, 加藤聖子, 上岡陽亮, 和氣徳夫 (2000, 4/15)
器質的原因を認めない月経異常に対する GnRH の効果の検討
第 7 回 GnRH 研究会プログラム, 福岡
11. 浅野間和夫, 松田貴雄, 近藤晴彦, 小川昌宣, 加藤秀則, 和氣徳夫 (2000, 4/16)
高インスリン血症を呈する不妊患者に対するインスリン抵抗性改善薬の効果の検討
第 11 回 日本不妊学会春季九州支部会, 福岡
12. 上岡陽亮 (2000, 4/28)
処女膜閉鎖症の一例
第 2 2 回大三会, 大分
13. 堀内新司, 加藤聖子, 上岡陽亮, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫 (2000, 5/20-21)
広汎子宮全摘術後に急性腎不全に陥った子宮体癌の 1 例
第 55 回日本産科婦人科学会九州連合地方部会
第 51 回日本母性保護産婦人科学会九州ブロック会, 宮崎
14. 松田貴雄 (2000, 6/15)
当院における遺伝医療への取り組み
第 7 回日本遺伝子診療学会, 静岡
15. 小川昌宣 (2000, 6/15)
21 水酸化酸素欠損症の出生前診断による胎内治療打ち切りの検討
第 7 回日本遺伝子診療学会, 静岡
16. 寺尾泰久, 西田純一, 加藤聖子, 和氣徳夫 (2000, 6/15-17)
酪酸ナトリウム (NaB) を用いた癌の分子標的療法
第 4 回がん分子標的治療研究会, 名古屋
17. 和氣徳夫 (2000, 7/8)
21 世紀におけるがん診療
東京医科大学産科婦人科夏季合同集談会, 東京
18. Wake N, Kato H, Kato K (2000, 7/9-14)
Cell growth senescence signals in endometrial cancer cells.
AOCOG 2000, Singapore
19. Kondoh H, Kato H, Asanoma K, Zhou Y, Ogawa M, Matsuda T, Nakano H, Wake N (2000, 7/9-14)
The Analysis of DCC and Netrin-1 gene expression in normal endometrium.
AOCOG 2000, Singapore

20. Asanoma K, Matsuda T, Kondoh H, Ogawa M, Zhou Y, Kato H, Nakano H, Wake N (2000, 7/9-14)
Construction of placenta specific cDNA library.
AOCOG 2000, Singapore
21. 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 (2000, 8/9-10)
ヒト7番染色体上の候補絨毛癌抑制領域に存在する遺伝子の解析
第18回絨毛性疾患研究会
22. Wake N (2000, 9/2-8)
Cell senescence induction in endometrial cancers.
FIGO 2000, Wasinton
23. 加藤秀則 (2000, 9/23)
最近の婦人科診療の進歩と話題
別府市医師会セミナー, 別府
24. 小川昌宣 (2000, 10/20)
妊娠におけるトキソプラズマ感染
大三会, 大分
25. 松田貴雄, 小川昌宣, 吉河康二 (2000, 10/25-27)
遺伝子検査にかかる費用の検討
日本人類遺伝学会, 福岡
26. 小川昌宣 (2000, 10/25-27)
両腎無形成に肺の造形成を伴う遺伝性と考えられる奇形症候群の1例
日本人類遺伝学会, 福岡
27. 松田貴雄, 小川昌宣, 吉河康二 (2000, 10/29)
当院における遺伝医療への取り組み
第63回大分県医学会, 大分
28. 小川昌宣, 松田貴雄, 吉河康二 (2000, 10/29)
210HD 欠乏症
第63回大分県医学会, 大分
29. 浅野間和夫, 松田貴雄, 近藤晴彦, 加藤秀則, 和氣徳夫 (2000, 11/23)
多嚢胞卵巣症候群に対するインスリン抵抗性改善メトフォルミンの使用経験
第45回 日本不妊学会, 神戸
30. 近藤晴彦, 浅野間和夫, 小川昌宣, 松田貴雄, 加藤秀則, 和氣徳夫 (2000, 11/19)
子宮頸癌における術前化学療法中に発症した急性壊死性腸炎の1例
第100回 九州医師会医学会分科会, 熊本
31. 和氣徳夫 (2001, 2/2)

癌における細胞老化の逸脱とその制御

第5回日本産科婦人科腫瘍マーカー遺伝子診断学会 特別講演, 東京

32. 上岡陽亮, 堀内新司, 高橋 晃, 有馬隆博, 加藤聖子, 和氣徳夫 (2001, 2/17)

難治性卵巣癌に対する塩酸イリノテカンを中心とした化学療法の有効性の検討

第3回 九州婦人科がんフォーラム, 福岡

33. 加藤聖子, 和氣徳夫 (2001, 3/10-11)

中高年外来における乳房検診の現状

第11回臨床内分泌代謝Update, 東京