

## 加齢医学研究所年次要覧1995-1996

雑誌名	加齢医学研究所年次要覧
巻	1995-1996
発行年	1997-06-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/54320">http://hdl.handle.net/10097/54320</a>

東北大学  
加齡医学研究所  
年次要覽

1995—1996

東北大学  
加齡医学研究所  
年次要覽

1995 — 1996

東北大学加齡医学研究所

# ま え が き

所長 今野多助

本誌は、1995-1996の2年間にわたる本研究所における研究活動を各研究分野毎にまとめ、これまでの例に従い年次要覧として編集されたものである。この様な年次要覧は過去4刊(1979-80, 81-88, 89-92, 93-94)を発行しており、本研究所の自己点検と評価の貴重な資料としてとらえられる。

本研究所は、1941年抗酸菌病研究所として設立され、当時不治の病として恐れられた結核とらいに関する研究を行い、その制圧に貢献したが、時代の変遷に伴い、癌に関する研究へと比重が増して行った。1958年に「肺癌発育本態研究部門」が設立されたのち、「癌化学療法部門」「臨床癌化学療法部門」「癌細胞保存施設」などが新設された。それに伴い、既存研究部門のほとんどが癌研究に向かう態勢となり、本研究所はわが国における主要な癌研究機関として発展した。しかし、近年の医学、生物学を含む諸科学の急速な進歩に対応して発展して行くためには、新しい視点での研究所の組織機構の見直しの必要に迫られた。その機運に沿って本研究所は、1993年4月難治性癌に加えて難治脳神経疾患の制圧に向けた研究をすることを目的に改組され、「加齢医学研究所」と改名された。現在の研究所の組織は遺伝子制御、分化・発達医学、臓器病態、腫瘍制御、加齢脳・神経の5大研究部門から成り、その中に15研究分野と1客員研究分野が含まれる。また、本年4月から「癌細胞保存施設」が「医用資源センター」に転換されたのを機に教授1が加わった。

この新しい年次要覧は、加齢医学研究所として2刊目であり、その間の各研究分野の研究活動の発展の実態が映し出されていると思う。



## 凡 例

この要覧には、加齢医学研究所における各研究分野および附属施設の研究業績から、前回発行の年次要覧（加齢医学研究所年次要覧，1995年3月）に収録した以降のものを一覧の形でまとめている。ただし、前回 in press として掲載されたものについては、引用を可能にする目的で、改めて収録した。

1997年6月

編集

加齢医学研究所出版委員会

# 目 次

まえがき

所 長 今 野 多 助

凡 例

研究活動の概要

研究部門

遺伝子制御研究部門

遺伝子機能研究分野 .....	1
遺伝子情報研究分野 .....	7
免疫遺伝子制御研究分野 .....	13

分化・発達医学研究部門

分子発生研究分野 .....	19
発達病態研究分野 .....	29
遺伝子導入研究分野 .....	37

臓器病態研究部門

病態臓器構築研究分野 .....	49
病態計測制御研究分野 .....	57
呼吸器再建研究分野 .....	75

腫瘍制御研究部門

腫瘍循環研究分野 .....	99
呼吸器腫瘍研究分野 .....	107
癌化学療法研究分野 .....	123

加齢脳・神経研究部門

分子神経研究分野 .....	135
機能画像医学研究分野 .....	141
神経機能情報研究分野 .....	159

附属施設

医用細胞資源センター .....	165
------------------	-----

## 研究活動の概要

## 遺伝子機能研究分野

担当教授

(助教授 菊池英明 編集)

### 1. 研究分野紹介

当研究分野は旧抗酸菌病研究所癌化学療法研究部門の改組により発足したものである。前研究部門においては齊藤達雄教授が初代で、昭和48年臨床癌化学療法研究部門の新設に伴い、新部門の教授に移行し、佐藤正二郎教授が二代目の担当になった。佐藤教授の定年退官後、昭和52年5月に渡辺民朗教授が引き継ぎ、改組前迄担当していた。平成5年4月に、研究所は改組され、当部門は遺伝子制御研究部門遺伝子機能研究分野に転換された。渡辺民朗教授は、平成8年3月をもって退官した。平成8年11月より後任として、安井明教授が神経機能情報分野より配置換えとなり着任した。それに伴い、高尾雅助手、久保田美子助手が当分野に配置換えとなり、井川俊太郎助手が分子発生分野に配置換えとなった。

#### 現在の主な研究

##### 1. チトクローム P-4501A1 酵素 (CYP1A1) の誘導機構と生体における役割

1) CYP1A1 の誘導に関与する遺伝子は、Ah レセプター、ARNT (Ah receptor nuclear translocator) 以外にも存在することが、マウス Hepal 培養細胞を親株とする変異細胞株の解析から明らかになってきた。そこで、Ah レセプターと複合体を形成している調節因子を検索するシステムとして、グルタチオン-S-トランスフェラーゼと Ah レセプターの融合蛋白質として発現する系を構築した。この方法を用いることにより、45 kDa の蛋白質を同定単離し、アミノ酸部分配列を決定した。このペプチド配列の情報をもとに、当該遺伝子のクローニングを行っている。また、ARNT の抗体により、免疫沈降してくる 120 kDa の蛋白質因子も見出ししており、これらが CYP1A1 の誘導発現にどのように関与しているか検討を進めている。

2) プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールなどベンズイミダゾール構造を持つ CYP1A1 の誘導物質は、ヒトの培養細胞では強い誘導活性を示すが、マウス培養細胞では誘導活性を示さないことを見出した。このオメプラゾールによる CYP1A1 のヒト細胞特異的誘導性を利用することにより、CYP1A1 の誘導機構には、Ah レセプターに外来性リガンドが結合することによる Ah レセプターの活性化経路以外に、リガンドの結合を介さない活性化経路の存在を示唆する結果が得られた。今迄明らかにされてきた外来性物質である芳香族炭化水素の代謝という機能以外に、生体における CYP1A1 の本来の役割を明らかにしていく上で、この新しい誘導経路の解明が重要であると思われる。

2. bHLH (basic-helix-loop-helix)-PAS (Per-ARNT-Sim) ドメインを持つ遺伝子群の相互作用とその生体における役割

Ah レセプターや ARNT に含まれる主要な機能ドメインとして、bHLH-PAS ドメインが同定されているが、このドメインを持つ転写遺伝子群がヘテロダイマーを形成することにより、様々な組織における発生段階で、また酸素分圧の変動といった様々な外的要因によって、標的遺伝子の調節に関与していることが明らかになってきた。これらの遺伝子のクローニングとその機能に関する研究を進めている。

3. チトクローム P450 の遺伝子多型と発癌感受性

同一癌原性化学物質に、同様に曝露されても、その毒性発現には個人差がある。このことはこれら生体異物に対する宿主生体の反応性、すなわち薬物代謝能を主とする遺伝的差異に起因するものと考えられる。このことは、癌原性化学物質による生体レベルの発癌性にも現われ、発癌感受性における個人差となって現われるものである。勿論、発癌過程の変動に働く要因は多くあり、DNA 附加物の生成、修復遺伝子、癌原遺伝子や癌抑制遺伝子の多型にも起因することは当然のこととして考えられるが、薬物代謝能の遺伝的素因も重要な因子となっている。そこで、薬物代謝酵素系内の主要な蛋白としてのチトクローム P450 の多型について詳細な検討を加えた。

1) チトクローム P450 2E1 遺伝子の多型と肺癌感受性：癌原性ニトロソ化合物の代謝的活性化に働く、2E1 遺伝子の多型は、*Dra1*, *Rsa1*, *Taq1*, *Msp1* などの制限エンドヌクレアーゼで確認されたが、肺癌感受性との関連では、*Dra1* 多型の要因が明白であった。すなわち、*Dra1* の多型から3つの遺伝子型に分類されたが、ヘテロ接合体を持つ肺癌患者の割合が、対照の正常コントロール群に比し増大していた。この割合は相対的に喫煙量の小さい人、すなわち 20(喫煙パック数 X 喫煙年)以下の人において著明な差異を認めた。これらのことは肺癌感受性の存在を推定する要因として重要なことと考えられる。

2) チトクローム P450 1A1 遺伝子多型：ベンツピレンの代謝的活性化に働く、1A1 遺伝子の多型の存在は制限エンドヌクレアーゼ *Msp1* の使用により明白になった。この多型性と肺癌感受性との相関をみると、既報にあるような正の相関の存在は否定され、明らかな関連は認められない。

3) AHR (アリル炭化水素受容体) の多型性：AHR 遺伝子の多型の存在は近交系マウスの系統差により報告されている。そこで、ヒト AHR 遺伝子の多型の存在の確認に努力しているが、現時点では認められず、発癌剤ベンツピレンに低感受性の性質を示す DBA/2 マウスに類似した遺伝子構造のみ同定されている。すなわち、感受性の高いヒトは同定されていない。

4) チトクローム P450 2D6 の遺伝子多型：タバコ特有のニトロサミンを代謝する 2D6 の遺伝子多型について検討すると、制限エンドヌクレアーゼ *Xba1* による多型の存在が報告されている。しかし、その多型について詳細に検討すると、偽遺伝子 2D6P の存在が確認され、その多型の同定法の再現性に疑問を生じてきている。

## 2. 研究報告

### 1) 著書

1. 渡辺民朗；“発癌物質代謝活性化に関する遺伝子診断”，臨床 DNA 診断法，（古庄敏行，井村裕夫，倉田 毅，中込弥男，岡田伸太郎，湯浅保仁編）金原書店，東京，789-794，1995.

### 2) 英文論文

1. Ikawa, S., Uematsu, F., Watanabe, K., Kimpara, T., Osada, M., Hossain, A., Sagami, I., Kikuchi, H., and Watanabe, M.; “Assessment of tumor susceptibility of the humans by use of genetic polymorphisms in carcinogen metabolisms.” *Pharmacogenetics*, **5**, S154-S160, 1995.
2. Kikuchi, H., Hossain, A., Sagami, I., Ikawa, S., and Watanabe, M.; “Different inducibility of cytochrome P450IA1 mRNA of human and mouse by omeprazole in culture cells.” *Arch. Biochem. Biophys.*, **316**(1), 649-652, 1995.
3. Hossain, A., Kikuchi, H., Ikawa, S., Sagami, I., and Watanabe, M.; “Identification of a 120 KDa protein associated with aromatic hydrocarbon receptor nuclear translocator.” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **212**(1), 144-150 1995.
4. Hossain, A., Kikuchi, H., Ikawa, S., Sagami, I., and Watanabe, M.; “Identification of cellular protein that can interact specifically with the basic helix-loop-helix domain of the aromatic hydrocarbon receptor.” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **215**(1), 405-411, 1995.
5. Mori, M., Tezuka, F., Chiba, R., Funae, Y., Watanabe, M., Nukiwa, T., and Takahashi, T.; “Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung.” *Cancer* **77**(4), 665-674, 1996.
6. Kikuchi, H., Kato, H., Mizuno M., Hossain, A., Ikawa, S., Miyazaki, J., and Watanabe M.; “Differences in Inducibility of CYP1A1-mRNA by Benzimidazole Compounds between Human and Mouse Cells; Evidences of a Human-Specific Signal Transduction Pathway for CYP1A1 Induction.” *Arch. Biochem. Biophys.* **334**(2), 235-240, 1996.
7. Hossain, A., Osada, M., Ikawa, S., Watanabe, M., Kikuchi, H.; “Characterization of the Ah receptor associated protein, p 45.” *Kareügaku Kenkyusho Zasshi*, **48**(1), 59-65, 1996.
8. Ema, M., Morita, M., Ikawa, S., Tanaka, M., Matsuda, Y., Gotoh, O., Saijyo, Y., Fujii, H., Hamada, H., Kikuchi, Y. and Fujii-Kuriyama, Y.; “Two new members of the murine Sim gene family are transcriptional repressors and show different expression patterns during mouse embryogenesis.” *Mol. Cell. Biol.*, **16**(10), 5867-5875, 1996.
9. Kikuchi, H., Watanabe, M., and Endo, Y.; “Induction by interleukin-1 (IL-1) of mRNA of histidine decarboxylase, the histamine-forming enzyme, in lung tissue of mice in vivo and the effect of actinomycin D.” *Biochem. Pharmacol.*, in press.

### 3) 和文論文

1. 渡辺民朗; “研究機関紹介—東北大学加齢医学研究所”, 蛋白質核酸酵素, **40**(4), 444-448, 1995.
2. 渡辺民朗; “研究紹介 170: 癌は遺伝するのか—発癌感受性とは—”, 東北大学学報, **1384**, 3-4, 1995.
3. 渡辺弘一, 井川俊太郎, 斎藤 博, 高瀬貞夫, 金原禎子, 糸山泰人, 渡辺民朗; “パーキンソン病の遺伝的素因に関する研究第一報 in vivo propranolol 代謝能について”, 加齢医学研究所雑誌, **47**(2), 119-127, 1996.
4. 渡辺弘一, 井川俊太郎, 斎藤 博, 高瀬貞夫, 金原禎子, 糸山泰人, 渡辺民朗; “パーキンソン病の遺伝的素因に関する研究第二報 cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6) 遺伝子の変異頻度について”, 加齢医学研究所雑誌, **47**(2), 129-136, 1996.
5. 菊池英明, 渡辺民朗; “発癌剤代謝酵素遺伝子の多様性と発癌感受性”, 呼吸, **15**, 77-84, 1996.
6. 渡辺民朗; “発癌剤代謝酵素遺伝子の多型と発癌感受性”, 日本臨床, **54**(8), 2261-2275, 1996.
7. 渡辺民朗; “癌研究の回顧”, 東北医学雑誌, 印刷中
8. 渡辺民朗; “抗研, 加齢研の癌研究史と私の癌研究”, 加齢医学研究所雑誌, **48**(1), 1-17, 1996.
9. 井川俊太郎; 薬剤物質代謝酵素関連遺伝子の多型性の難治性疾患予防への応用 加齢医学研究所雑誌, **48**(1), 19-32, 1996.
10. 大町鉄雄, 佐上郁子, 菊池英明, 藤井 博, 渡辺民朗; “カニクイザル (*Macaca irus*) のチトクローム P-450 の構造解析: 3-メチルコランスレン誘導型 P-450 の cDNA クローニングと塩基配列”, 加齢医学研究所雑誌, **48**(1), 33-39, 1996.
11. 菊池英明, 佐上郁子, 大町鉄雄, 藤井 博, 井川俊太郎, 渡辺民朗; “マウス肝癌細胞株 Hepa-1 由来変異細胞の性質”, 加齢医学研究所雑誌, **48**(1), 49-57, 1996.
12. 渡辺民朗; “吉田肉腫, LY におけるチロシントランスアミナーゼの誘導性”: 「吉田肉腫 (YS), 吉田肉腫変異株 (LY) の発見と起源について」検討会, 日本臨床, **54**(12), 3419-3420, 1996.

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) シンポジウム

1. Watanabe, M., Ikawa, S., Uematsu, F., Watanabe, K., Kimpara, T., and Kikuchi, H.; “Inter-individual difference and its genetic control of cytochrome P-450 and aryl hydrocarbon receptor in the incidence of human cancer.” International IBC Symposium on Pharmacogenetics, Optimizing Drug Discovery and Development, Bethesda, Maryland, USA, May 1995
2. Kikuchi, H., Hossain, A., Ikawa, S., and Watanabe, M.; “Identification of the Ah receptor and ARNT associated factors.” The 7th International CBT Symposium on Nuclear Orphan Receptors: Novel Regulators in Physiology and Pathology, Huddinge, Sweden, September 1995
3. Kikuchi, H., Mizuno M., Hossain, A., Ikawa, S., and Watanabe, M.; “The different inducibility of CYP1A1-mRNA by benzimidazole compounds between the human and the mouse cells: The

evidences of the human specific signal transduction pathway for CYP1A1 induction.” Gordon Research Conferences : Mechanisms of Toxicology, New England College, USA, August 1996

## 2) 一般演題

1. Ikawa, S., Watanabe, M. ; “Assessment of cancer susceptibility in humans by use of genetic polymorphisms in carcinogen metabolisms.” The 3rd Joint meeting of AACR and JCA on Molecular Biology of Cancer ; Implications for Prevention and Therapy, Maui, Hawaii, USA, February 13-18, 1995

## 3) セミナー

1. Watanabe, M. ; Seminar “Genetic polymorphism and cancer susceptibility.” McArldle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin. Dr. A. Polland’s Laboratory, Madison, Wisconsin, USA, April 1995
2. Watanabe, M. ; Seminar “Genetic polymorphism in cytochrome P450 enzymes” National Cancer Institute, NIH, Drs. H. Gelboin and F. Gonzalez’s Laboratories, Bethesda, Maryland, USA, June 1995
3. Watanabe, M. ; Seminar “Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes and cancer susceptibility” National Center for Toxicological Sciences, Dr. F. Kadlubar’s Laboratory, Little Rock, Arkansas USA, June 1995

## 4. 国内学会での発表

### 1) シンポジウム

1. 渡辺民朗 ; “遺伝子多型と発癌感受性”, 渡辺民朗教授退官記念シンポジウム「癌研究の新展開」, 仙台, 平成8年3月

### 2) 一般演題

1. 菊池英明, Anwar Hossain, 井川俊太郎, 渡辺民朗 ; “チトクローム P-450IA1 遺伝子誘導機構におけるヒトとマウスの差異”, 第68回日本生化学大会, 生化学 67(7), 687頁, 仙台, 平成7年9月
2. 菊池英明, Anwar Hossain, 井川俊太郎, 渡辺民朗 ; “ベンズイミダゾール構造を持つ化学物質によるチトクローム P-450IA1 遺伝子の誘導機構”, 第54回日本癌学会総会記事, 198頁, 京都, 平成7年10月
3. 井川俊太郎, 菊池英明, 渡辺民朗 ; “CYP1A1 関連遺伝子の多型性とヒト肺癌感受性”, 第54回



日本癌学会総会記事, 54頁, 京都, 平成7年10月

4. 金原禎子, 渡辺弘一, 糸山泰人, 井川俊太郎, 渡辺民朗, 齊藤 博; “パーキンソン病における CYP2D6 遺伝子の BamHI による RFLP の検討”, 第 36 回日本神経学会総会抄録集, 304 頁, 名古屋, 平成 7 年 5 月
5. 渡辺弘一, 金原禎子, 糸山泰人, 齊藤 博, 井川俊太郎, 渡辺民朗; “Perkinson 病における CYP2D6J allele の頻度”, 第 36 回日本神経学会総会抄録集, 305 頁, 名古屋, 平成 7 年 5 月
6. Anwar Hossain, 土屋 滋, 井川俊太郎, 渡辺民朗, 菊池英明; “Apoptosis mediated by TCDD in human T-cell line”, 第 19 回日本分子生物学会年会, 札幌, 平成 8 年 8 月
7. 菊池英明, Anwar Hossain, 井川俊太郎, 小林俊介, 渡辺民朗; “肺癌培養細胞におけるチトクローム P450IA1 遺伝子誘導性の差異”, 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 平成 8 年 10 月
8. 井川俊太郎, 菊池英明, 渡辺民朗; “CYP1A1 多型性とヒト肺癌感受性”, 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 平成 8 年 10 月

# 遺伝子情報研究分野

担当教授 田村 眞理

## 1. 研究分野紹介

当研究分野の前身である生化学研究部門の実質的なあゆみは、昭和38年の立木 蔚教授の就任によって始まった。28年間の在任中、立木教授は、癌の本態の分子レベルでの解明を目標に、生化学的思考と方法論に基づいて研究を展開された。平成2年3月に立木教授が退官され、平成3年2月に田村が部門担任に就任した。その後、研究所の改組に伴い、平成5年4月より、名称が遺伝子情報研究分野となり現在に至っている。

当研究室では、細胞の増殖・分化や、脳神経系高次機能などの、細胞機能の制御に関わる情報伝達の分子機構の解明を目的に研究を進めている。具体的には 1. タンパク質脱リン酸化による細胞機能制御の分子機構、および 2. 脳神経系高次機能における GABA 作働性情報伝達の意義、を主要な研究テーマとしている。

### 現在の主な研究

#### 1. タンパク質脱リン酸化による細胞機能制御の分子機構

##### 1) プロテインホスファターゼ 2C の発現制御機構と生理的機能

プロテインホスファターゼ 2C (PP2C) は、細胞内の主要な 4 種類のタンパク質セリン・トレオニンホスファターゼ (PP1, PP2A, PP2B および PP2C) のうちの一種であり、当研究室において初めて見出され、またその cDNA が単離された酵素である。これまでの研究により、異なった遺伝子産物として、或いは pre-mRNA の選択的スプライシングの産物としての、複数のアイソフォームが存在することが明らかとなった。また、それらはマウスの各臓器に普遍的に発現する分子種と、特定の臓器のみに発現する分子種に分けられ、それぞれが特異的な生理機能を担っていると考えられる。臓器に特異的な発現を示すアイソフォーム中で、脳に選択的に発現する分子種は、神経細胞に局在しており、また精巣では、生殖細胞の分化に伴って、アイソフォームの発現パターンの変動が観察された。現在、それらのアイソフォームの、細胞分化に依存した発現の制御機構の解明、および、個々のアイソフォームが関与するシグナル伝達機構の解明を目的に、分子細胞生物学および発生工学の手法を用いて研究を進めている。

##### 2) 胚性腫瘍細胞の神経系細胞への分化の制御におけるプロテインホスファターゼの機能

P19 細胞 (マウス胚性腫瘍細胞) は、レチノイン酸の濃度に依存して、神経系細胞や筋細胞へ分化す

ることが知られている。当研究室ではこれまでに、P19 細胞の神経系細胞への分化過程で、4 種類のタンパク質セリン・トレオニンホスファターゼが、それぞれ、特徴的な発現パターンの変動を示すことを明らかにした。さらに、ホスファターゼ阻害剤を用いた実験により、特に PP2A が分化の制御因子として重要な役割を果たすことを示唆する成績を得た。現在、PP2A の機能について、分子レベルでの解析が進行中である。

### 3) タンパク質チロシンホスファターゼの機能解析

これまでに当研究室で精製に成功した、2 種類のタンパク質チロシンホスファターゼ (PTP-1 および 2) のうち、PTP-1 は、SH2 ドメインを持つ分子種であり、受容体型チロシンキナーゼからのシグナル伝達に関与することが示唆されている。現在、PTP-1 機能の解明及び PTP-1 のゲノムの構造の解明を目的に研究を進めている。

### 2. 脳機能構築における GABA 作働性情報伝達の意義

$\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) は、神経系における主要な抑制型伝達物質として脳の機能を構築する上で中心的役割を果たしており、てんかん病やアルコール性精神病をはじめとする精神神経疾患の病因との関連が報告されている。当研究室では、GABA 作働性線維の形成、および神経発生における同線維の役割の解明を目的に、GABA 合成酵素である、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) と  $\gamma$ -アミノブチルアルデヒド脱水素酵素 (gALDH) の構造と発現についての研究を行っている。GAD-1 および GAD-2 の遺伝子を単離し、構造を決定した。さらに、両遺伝子についてプロモーター領域と lacZ レポーター遺伝子との融合遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作成し、上記プロモーター領域が GABA 作働性線維特異的発現に重要な役割を果たすことを示唆する成績を得た。現在、GAD 遺伝子発現に必須な転写因子の同定について研究を進めている。また、GABA の役割を解明することを目的として、GAD ノックアウトマウスの作成を進めている。

## 2. 研究報告

### 1) 著書

1. Kobayashi T, Kusuda K, Ohnishi M, Chida N, Tamura S: Expression of mouse protein phosphatase 2C in *Escherichia coli* and COS7 cells. In: *Methods in Molecular Biology* (ed, Ludlow JW), Humana Press, Totowa, in press
2. 小林孝安, 大西素子, 田村眞理: プロテインセリン・スレオニンホスファターゼ。シグナル伝達実験法 (宇井理生編) p. 188-197, 羊土社, 東京, 1996.
3. 平賀 章, 柳川右千夫: チロシンホスファターゼ。シグナル伝達実験法 (宇井理生編) p. 198-204, 羊土社, 東京, 1996.

## 2) 英文論文

1. Kato S, Terasawa T, Kobayashi T, Ohnishi M, Sasahara Y, Kusuda K, Yanagawa Y, Hiraga A, Matsui Y, Tamura S: Molecular cloning and expression of mouse  $Mg^{2+}$ -dependent protein phosphatase  $\beta$ -4 (Type 2C $\beta$ -4). *Arch. Biochem. Biophys.* **318**, 387-393, 1995.
2. Yokoyama N, Kobayashi T, Tamura S, Sugiya H: PP2C phosphatase activity is coupled to cAMP-mediated pathway in rat parotid acinar cells. *Biochem. Mol. Biol. Internatl.* **36**, 845-853, 1995.
3. Guo H, Sekiguchi M, Tanaka O, Inoue T, Shima H, Nagao M, Tamura S, Abe H: Protein phosphatase mRNA expression in Purkinje cells of staggerer and reeler mutant mice. *Mol. Brain Res* **33**, 121-126, 1995.
4. Nishikawa M, Omay SB, Nakai K, Kihira H, Kobayashi T, Tamura S, Shiku H: Up-regulation of protein serine/threonine phosphatase type 2C during 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced monocytic differentiation of leukemic HL-60 cells. *FEBS Lett.* **375**, 299-303, 1995.
5. Ohnishi M, Nakagawara K, Mori M, Kobayashi T, Kato S, Sasahara Y, Kusuda K, Chida N, Kobayashi T, Yanagawa Y, Hiraga A, Takeuchi T, Tamura S: Localization of the mouse protein serine/threonine phosphatase 2C $\beta$  gene to chromosome 17E 4-5. *Genomics* **32**, 134-136, 1996.
6. Turner G, Fletcher J, Elber J, Yanagawa Y, Dave V, Yoshida A: Molecular defect of a phosphoglycerate kinase variant associated with haemolytic anaemia and neurological disorders in a large kindred. *Brit. J. Haemat.* **91**, 60-65, 1995.
7. Yanagawa Y, Chen JC, Lily HC, Yoshida A: The transcriptional regulation of human aldehyde dehydrogenase I gene: the structural and functional analysis of the promoter. *J. Biol. Chem.* **270**, 17521-17527, 1995.
8. Kobayashi T, Yasui A, Ohnishi M, Kato S, Sasahara Y, Kusuda K, Chida N, Yanagawa Y, Hiraga A, Tamura S: Enhanced UV sensitivity of yeast cells induced by over expression of  $Mg^{2+}$ -dependent protein phosphatase  $\alpha$  (type 2C $\alpha$ ). *Mutation Res.* **362**, 213-217, 1996.
9. Watanabe T, Ohnishi M, Kobayashi T, Tamura S: Mouse protein phosphatase 2C $\beta$  (*Ppm1b*) gene maps to the distal part of mouse chromosome 17. *Genomics* **33**, 145-146, 1996.
10. Yokoyama N, Kobayashi T, Tamura S, Sugiya H: Purification and characterization of protein phosphatase 2C in rat parotid acinar cells: two forms of  $Mg^{2+}$ -activated histone phosphatase and phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase. *Arch. Biochem. Biophys.* **331**, 1-8, 1996.
11. Fukuda H, Shima H, Vesonder RF, Tokuda H, Nishino H, Kato S, Tamura S, Sugimura T, Nagao M: Inhibition of protein serine/threonine phosphatases by fumonisin B<sub>1</sub>, a mycotoxin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **220**, 160-165, 1996.
12. Takuma T, Ichida T, Yokoyama N, Tamura S, Obinata T: Dephosphorylation of cofilin in parotid acinar cells. *J. Biochem.* **120**, 35-41, 1996.
13. Sasahara Y, Kobayashi T, Onodera H, Onoda M, Ohnishi M, Kato S, Kusuda K, Shima H, Nagao M, Abe H, Yanagawa Y, Hiraga A, Tamura S: Okadaic acid suppresses neural differentiation-dependent expression of the neurofilament-L gene in P19 embryonal carcinoma cells by posttran-

- scriptional modification. *J. Biol. Chem.* **271**, 25950-25957, 1996.
14. Kato S, Kobayashi T, Kusuda K, Nishina Y, Nishimune Y, Yomogida K, Yamamoto M, Sakagami H, Kondo H, Ohnishi M, Chida N, Yanagawa Y, Tamura S: Differentiation-dependent enhanced expression of protein phosphatase 2C $\beta$  in germ cells of mouse seminiferous tubules. *FEBS Lett.* **396**, 293-297, 1996.
15. Chen J, Yanagawa Y, Yoshida A: Molecular mechanism of null expression of aldehyde dehydrogenase-1 in rat liver. *Biochem. Genet.* **34**, 109-116, 1996.
16. Yanagawa Y, Kobayashi T, Kamei T, Ishii K, Nishijima M, Takaku A, Kobayashi T, Tamura S: Structure and alternative promoters of the mouse glutamic acid decarboxylase 67 gene. *Biochem. J.* in press.

### 3) 和文論文

1. 小林孝安, 加藤俊介, 田村眞理: プロテインホスファターゼ 2C の細胞における機能. 実験医学 **13**: 633-638, 1995.
2. 田村眞理: プロテインホスファターゼ 2C と細胞機能の制御. 加齢医学研究所雑誌 **46**: 57-64, 1995.
3. 加藤俊介: プロテインホスファターゼ 2C $\beta$  のアイソフォーム (PP2C $\beta$ -3, 4 および-5) の構造とマウス精巢生殖細胞における分化依存的発現. 加齢医学研究所雑誌 **47**: 166-179, 1996.
4. 小林孝安, 笹原洋二, 柳川右千夫, 田村眞理: 神経細胞の機能制御とプロテインセリン/トレオニンホスファターゼ. 蛋白質 核酸 酵素 印刷中.
5. 小林孝安, 笹原洋二, 大西素子, 千田尚毅, 田村眞理: プロテインホスファターゼ 2A, 2C による細胞機能の制御. 細胞工学 印刷中.

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) シンポジウム

1. Kobayashi T, Tamura S: Analysis of epitope-tagged PP2C isoforms expressed in mammalian cells. TMIN Symposium '96 "Protein Phosphatases & Cellular Regulation" Tokyo, September, 1996.

#### 2) 一般演題

1. Kato S, Terasawa T, Kobayashi T, Ohnishi M, Sasahara Y, Kusuda K, Yanagawa Y, Hiraga A, Matsui Y, Tamura S: Molecular diversity and tissue specific expression of Mg<sup>2+</sup>-dependent protein phosphatase 2C (Type 2C). FASEB Summer Research Conferences, "Protein Kinases" Copper Mountain, U. S. A. July, 1995.
2. Kobayashi T, Kusuda K, Ohnishi M, Kato S, Chida N, Wang H, Ikeda S, Tamura S: Analysis of

epitope-tagged PP2C isoforms expressed in mammalian cells. FASEB Summer Research Conferences, "Protein Phosphatases" Copper Mountain, U. S. A. July, 1996.

3. Yanagawa Y, Kobayashi T, Kamei T, Ishii K, Nishijima M, Takaku A, Asada H, Obata K, Sasahara Y, Kobayashi T, Tamura S: Regulation of the mouse glutamate decarboxylase gene expression. 26th Annual Meeting of Society for Neuroscience of U.S.A., Washington D.C., U. S. A. December, 1996.
4. Sasahara Y, Kobayashi T, Ohnishi M, Kato S, Kusuda K, Yanagawa Y, Tamura S: Okadaic acid suppresses neural differentiation-dependent expression of neurofilament-L gene in P19 embryonal carcinoma cells by posttranscriptional modification. 6th International Congress on Cell Biology, San Francisco, U. S. A. December, 1996.

#### 4. 国内学会での発表

##### 1) 特別講演

1. 田村眞理：細胞機能の制御とプロテインホスファターゼ。日本薬学会第115年会，招待講演，仙台，1995. 3.
2. 田村眞理：プロテインホスファターゼと細胞機能の制御，日本植物病理学会平成8年度植物感染生理談話会，蔵王，1995. 7.

##### 2) シンポジウム

1. 田村眞理，加藤俊介，大西素子，小林孝安：プロテインホスファターゼ2Cの分子多様性と発現調節。第68回日本生化学会大会シンポジウム「タンパク質のリン酸化脱リン酸化による細胞機能の制御」，仙台，1995. 9.
2. 笹原洋二，小林孝安，長尾美奈子，田村眞理：胚性腫瘍細胞の神経細胞への分化の制御とプロテインホスファターゼ。第55回日本癌学会総会ワークショップ「蛋白リン酸化」，横浜，1996, 10.

##### 3) 一般演題

1. 笹原洋二，小林孝安，柳川右千夫，平賀章，島礼，長尾美奈子，田村眞理：胚性腫瘍細胞の神経系分化におけるプロテインホスファターゼの発現変動とその意義。第68回日本生化学会大会，仙台，1995. 9.
2. 小林孝安，楠田和幸，千田尚毅，柳川右千夫，平賀章，田村眞理：酵母高発現突然変異株を用いたタンパク質リン酸化脱リン酸化の解析。第68回日本生化学会大会，仙台，1995. 9.
3. 平賀章，柳川右千夫，小林孝安，田村眞理：蛋白質チロシンホスファターゼL1 (SHPTP-2)の機能調節蛋白質。第68回日本生化学会大会，仙台，1995. 9.
4. 加藤俊介，小林孝安，大西素子，笹原洋二，千田尚毅，柳川右千夫，平賀章，松居靖久，西宗

- 義武, 田村眞理: プロテインホスファターゼ  $2C\beta$  新アイソフォームのマウス精巢における特異的発現. 第 54 回日本癌学会総会, 京都, 1995. 10.
5. 大西素子, 小林孝安, 加藤俊介, 笹原洋二, 千田尚毅, 柳川右千夫, 平賀 章, 田村眞理: マウス  $PP2C\beta$  遺伝子の転写調節領域の同定. 第 54 回日本癌学会総会, 京都, 1995. 10.
  6. 笹原洋二, 小林孝安, 島 礼, 長尾美奈子, 柳川右千夫, 田村眞理: オカダ酸による, 神経系分化に依存したニューロフィラメント L 鎖発現抑制の分子機構. 第 18 回日本分子生物学会年会, 名古屋, 1995. 10.
  7. 楠田和幸, 小林孝安, 加藤俊介, 田村眞理: 分子内突然変異導入法による  $PP2C\beta 1$  の構造と機能の解析. 第 69 回日本生化学会大会, 札幌, 1996. 8.
  8. 小林孝安, 楠田和幸, 大西素子, 加藤俊介, 千田尚毅, 王 宏, 田村眞理: プロテインホスファターゼ  $2C\alpha$  ( $PP2C\alpha$ ) の COS 細胞における発現とリン酸化. 第 69 回日本生化学会大会, 札幌, 1996. 8.
  9. 柳川右千夫, 小林隆司, 亀井 尚, 石井賢治, 笹原洋二, 小林孝安, 田村眞理: マウスグルタミン酸脱炭酸酵素遺伝子の発現調節. 第 69 回日本生化学会大会, 札幌, 1996. 8.
  10. 石井賢治, 柳川右千夫, 小林隆司, 亀井 尚, 田村眞理: GABA 合成酵素, マウス  $\gamma$ -aminobutyraldehyde dehydrogenase cDNA の解析. 第 69 回日本生化学会大会, 札幌, 1996. 8.
  11. 平賀 章, 柳川右千夫, 小林孝安: ヒト蛋白質チロシンホスファターゼ SHPTP2 遺伝子構造の解析. 第 69 回日本生化学会大会, 札幌, 1996. 8.
  12. 小林孝安, 大西素子, 加藤俊介, 田村眞理: プロテインホスファターゼ  $2C\alpha$  ( $PP2C\alpha$ ) の COS 細胞における発現とその解析. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996. 10.
  13. 平賀 章, 柳川右千夫, 小林孝安: ヒト蛋白質チロシンホスファターゼ SHPTP2 にはショウジョウバエ corkscrew の触媒ドメイン挿入部に相当する領域はない. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996. 10.
  14. 笹原洋二, 小林孝安, 柳川右千夫, 田村眞理: プロテインホスファターゼによる胚性腫瘍細胞の神経分化の制御. 第 39 回日本神経化学会, 横浜, 1996. 10.

## 5. 学会主催など

1. 田村眞理. 第 68 回日本生化学会シンポジウム「タンパク質のリン酸化脱リン酸化による細胞機能の制御」(世話人). 仙台, 1995. 9.
2. 田村眞理. 第 55 回日本癌学会総会ワークショップ「蛋白リン酸化」(世話人). 横浜, 1996. 10.

# 免疫遺伝子制御研究分野

担当教授 佐竹正延

## 1. 研究分野紹介

分野を構成するスタッフは佐竹正延（教授，平成5年8月より），渡邊利雄（助教授，平成8年4月より）及び仁木賢（助手，平成5年9月より）の計3名である。福岡良博（講師）は休職扱いで（平成8年4月より），米国スクリップス研究所にて研究に従事している。また当分野で指導を受けた研究生の菅藤哲（医学部泌尿器科），大学院学生の千葉奈津子（癌化学療法研究分野）の2名が，平成9年3月に医学博士の学位を授与された。千葉奈津子は平成9年4月に，本研究所の非常勤研究員に採用された。

### 現在の主な研究

リガンドもしくは細胞間相互作用により，細胞膜上のレセプターに受容されたシグナルは，最終的には核内に到達する。核内のシグナルの受けとめ手は，転写・複製の調節因子であり，それが，さらに下流の標的遺伝子の発現を調節することにより，細胞の表現型が規定されている。免疫現象の主要な概念の1つは抗原特異性であるが，特異性を担う（細胞表面の）免疫グロブリン・T細胞抗原受容体の発現は，やはり転写因子によって支えられている。そこで当研究分野では，免疫担当細胞の増殖・分化・癌化を遺伝子発現調節機構の面から解明することを，研究目的としている。

現在行なっているプロジェクトとしては，

1. Tリンパ球特異的な遺伝子発現・Tリンパ球の分化を担う，転写因子の機能の解析
2. ヒト急性骨髄性白血病の発症に関わる，核内オンコジン産物の機能の解析
3. 幹細胞分化の種々の局面（血球幹細胞，神経幹細胞，精原細胞，筋芽細胞，肝細胞など）を，特定の転写因子発現と関連づけるサーベイ的研究

が挙げられるが解析手段としては，通常の遺伝子操作・蛋白化学のみならず，改変を施した遺伝子の細胞・動物個体への導入により，細胞分化・癌化を積極的に制御する技術をも援用している。

### 研究成果

ポリオーマウイルス・エンハンサー結合因子 PEBP2 は， $\alpha \cdot \beta$  2つのサブユニットのヘテロダイマーとして存在し，PuACC PuCA の塩基配列を認識する転写制御因子である。我々はこれまでに PEBP2 $\alpha$ ・PEBP2 $\beta$  各々の遺伝子を単離し，その構造を解析してきた。当研究分野ではそれらの転写因子としての



機能を解析するとともに、細胞分化・癌化との関連を解明することを目的として研究を行い、以下の結論を得た。

(1) PEBP2 $\beta$  遺伝子のターゲティング・マウスにみられた definitive な造血能の欠損。

PEBP2 $\alpha$ B (= AML1), PEBP2 $\beta$  遺伝子の各々の、遺伝子欠損マウスを作製した。両者ともにホモ個体は脳室内への出血を伴い、12.5 日令で胎生致死となる。また primitive な赤血球は認められるが、肝における definitive な造血像は殆ど認められない。PEBP2 転写因子は  $\alpha$ ・ $\beta$  サブユニットのヘテロダイマーとして存在する。各々のサブユニットの遺伝子破壊が類似の表現型を示すことにより、definitive な造血を担う転写因子機能にとって、各サブユニットが必須かつ等価であることが示唆された。なお本研究は癌研究所、細胞生物部の野田哲生・岡田 斉両博士との共同研究である。

(2) PEBP2 $\beta$  プロトオンコジン産物の筋細胞分化における発現様式。

PEBP2 $\beta$  遺伝子はヒト AML の M<sub>4</sub>E<sub>0</sub> サブタイプにみられる inv(16)(p13q22) の切断点に存在する、プロトオンコジンであるが、その転写産物は調べられた全ての組織で検出されている。よって血球系細胞の増殖・分化の制御はもちろん、生体各組織の発生・分化においても PEBP2 $\beta$  遺伝子は重要な役割を担っていると考えられる。今回我々は胎生期から成体マウスまでの、*in vivo* における PEBP2 $\beta$  蛋白の発現様式について免疫組織染色により検討した。もともと普遍的な因子であるため殆どの組織で発現が認められたが、筋組織の細胞質で特に強い発現が認められた。なかでも骨格筋においては、筋芽細胞から筋管細胞への分化に伴い発現強度が増強し、さらに成体マウスでは Z-line に一致した局在を示した。以上により PEBP2 $\beta$  は、転写因子として機能するのみならず、細胞骨格に関連した蛋白であることが、組織レベルで示唆された。

## 2. 研究報告

### 1) 著書

1. 渡邊利雄：すくすく育て細胞培養。細胞工学(別冊)「バイオ実験イラストレイテッド 6」秀潤社 1996.

### 2) 英文論文

1. Satake, M., Nomura, S., Yamaguchi-Iwai, Y., Takahama, Y., Hashimoto, Y., Niki, M., Kitamura, Y. and Ito, Y.: Expression of the runt domain-encoding PEBP2 $\alpha$  genes in T cells during thymic development. *Mol. Cell. Biol.* **15**: 1662-1670, 1995.
2. Lu, Jie., Maruyama, M., Satake, M., Bae, S.C., Ogawa, E., Kagoshima, H., Shigesada, K. and Ito, Y.: Subcellular localization of the  $\alpha$  and  $\beta$  subunits of acute myeloid leukemia-linked transcription

- factor PEBP2/CBF. *Mol. Cell. Biol.* **15**: 1651-1661, 1995.
3. Takahashi, A., Satake, M., Yamaguchi-Iwai, Y., Bae, S.C., Lu, J., Maruyama, M., Zhang, Y.W., Oka, H., Arai, N., Arai, K. and Ito, Y.: Positive and negative regulation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promoter activity by AML1-related transcription factor, PEBP2. *Blood* **86**: 607-616, 1995.
  4. Bae, S.C., Takahashi, E., Zhang, Y.W., Ogawa, E., Shigesada, K., Namba, Y., Satake, M. and Ito, Y.: Cloning, mapping and expression of PEBP2 $\alpha$ C, a third gene encoding the mammalian runt domain. *Gene* **159**: 245-248, 1995.
  5. Yamada, T., Hitomi, Y., Satake, M. and Oikawa, T.: Differential expression of the T cell receptor/CD3 genes and their lymphoid-specific transcription factor genes in murine T cell $\times$ fibroblast and T cell $\times$ B cell hybrids. *Eur. J. Immunol.* **25**: 2710-2713, 1995.
  6. Fujioka, M., Yusibova, G.L., Sackerson, M., Tillib, S., Mazo, A., Satake, M. and Goto, T.: Runt domain partner proteins enhance DNA binding and transcriptional repression in cultured *Drosophila* cells. *Genes to Cells* **1**: 741-751, 1996.
  7. Chida, D., Kume, T., Mukouyama, Y., Tabata, S., Nomura, N., Thomas, M.L., Watanabe, T. and Oishi, M.: Characterization of a protein tyrosine phosphatase (RIP) expressed at a very early stage of differentiation in both mouse erythroleukemia and embryonal carcinoma cells. *FEBS Lett.* **358**: 233-239, 1995.
  8. Mukouyama, Y., Watanabe, T., Kume, T. and Oishi, M.: Genetic mapping of *Ptprm* on mouse chromosome 17. *Mammalian Genome* **6**: 757-758, 1995.
  9. Watanabe, T., Mukouyama, Y., Rhodes, M., Thomas, M. and Oishi, M.: Chromosomal location of murine protein tyrosine phosphatase (*Ptprj* and *Ptpre*) genes. *Genomics* **29**: 793-795, 1995.
  10. Adachi, T., Kim, K.M., Watanabe, T., Schamel, W., Nielsen, P.J. and Reth, M.: The specificity of association of the IgD molecule with the accessory proteins BAP31/BAP29 lies in the IgD transmembrane sequence. *The EMBO J.* **15**: 1534-1541, 1996.
  11. Watanabe, T., Ohnishi, T.M., Kobayashi, T., Oishi, M. and Tamura, S.: The mouse protein phosphatase 2Cb (*Ppmlb*) gene maps to the distal part of mouse chromosome 17. *Genomics* **33**: 147-148, 1996.
  12. Yanagisawa, M., Mukouyama, Y., Watanabe, T., Obinata, M. and Matsui, Y.: A novel serine/threonine kinase gene, *Gek1*, is expressed in meiotic testicular germ cells and primordial germ cells. *Mol. Reprod. Dev.*, **45**: 411-420, 1996.
  13. Kume, T., Watanabe, T., Sanokawa, R., Chida, D., Nakamura, T. and Oishi, M.: Expression of a specific protein tyrosine phosphatase (PTP $\beta$ 2) triggers terminal differentiation of mouse erythroleukemia (MEL) cells. *J. Biol. Chem.*, **271**: 30916-30921, 1996.
  14. Matsubara, N., Takahashi, Y., Nishina, Y., Mukouyama, Y., Yanagisawa, M., Watanabe, T., Nakano, T., Nomura, K., Arita, H., Nishimune, Y., Obinata, M. and Matsui, Y.: A tyrosine kinase receptor Sky and its ligand Gas 6 are expressed in gonads and support primordial germ cell growth in culture. *Dev. Biol.*, in press, 1996.

### 3) 和文論文

1. 渡邊利雄：亞種間交配法 (Interspecific Backcross 法) を用いたマウス遺伝子の染色体マッピング。細胞工学 **14**, 449-455, 1995.
2. 佐竹正延：PEBP2/CBF/AML1 遺伝子の機能—ヒト急性骨髄性白血病と T リンパ球分化。蛋白質核酸酵素 **41**, 997-1007, 1996.
3. 佐竹正延：血球細胞の発生・分化および白血病発症における PEBP2/CBF 転写因子の役割。最新医学 **51**, 2169-2174, 1996.

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) 一般演題

1. Watanabe T, Kume T, Sanokawa R, Chida D, Nakamura T, Oishi M: Expression of a specific protein tyrosine phosphatase (PTP $\beta$ 2) triggers terminal differentiation of mouse erythroleukemia (MEL) cells. EMBO-FMi Workshop on Protein Dephosphorylation. St. Moritz, Switzerland March 30-April 4, 1996.
2. Tanaka Y, Satake M: Subcellular Localization of the PEBP2 $\beta$  protein examined by an immunocytological method. Transcriptional Regulation by Runt Domain Proteins in Development and Oncogenesis. Stony Brook, USA August 18-20, 1996
3. Watanabe T, Kume T, Chida D, Oishi M: Expression of a specific protein tyrosine phosphatase (PTP $\beta$ 2) triggers terminal differentiation of mouse erythroleukemia (MEL) cells. TMIN Symposium "Protein Phosphatases & Cellular Regulation", Tokyo, Japan Sep. 26-27, 1996.
4. Chiba N, Watanabe T, Nomura S, Tanaka Y, Niki M, Knamaru R, Satake M: Expression of the protooncogene product, PEBP2 $\beta$ /CBF $\beta$ , in muscle development. International Symposium on Molecular Mechanisms of Myofibril Assembly, Chiba, Japan Nov. 7-9, 1996

### 4. 国内学会での発表

#### 1) シンポジウム

1. 渡邊利雄, 久米 努, 向山洋介, 黒柳秀人, 大石道夫: 細胞分化を引き起こすチロシンホスファターゼ. 第 19 回日本分子生物学会年会, 「プロテインホスファターゼと生理機能—遺伝子・酵素・調節」 p 46, 札幌, 1996 年 8 月

#### 2) 一般演題

1. 向山洋介, 白沢卓二, 黒柳秀人, David Saffen, 大石道夫, 渡邊利雄: Protein tyrosine phosphatase

- $\epsilon$  の神経系への関与について. 第 19 回日本分子生物学会年会, p 198, 札幌, 1996.
2. 黒柳秀人, 向山洋介, 白沢卓二, 大石道夫, 渡邊利雄: 脳特異的に発現する新規 protein tyrosine phosphatase (PTPase). 第 19 回日本分子生物学会年会, p 628, 札幌, 1996.
  3. 桜井敬之, 宮戸健二, 渡邊利雄, Davor Solter, Barbara Knowles, 木村 稔: マウス初期胚に発現される遺伝子, SSEC-D の解析. 第 19 回日本分子生物学会年会, p 678, 札幌, 1996.
  4. 仁木 賢, 岡田 斉, 高野洋志, 久野淳子, 伊藤嘉明, 佐竹正延, 野田哲生: ジーンターゲットイング法による PEBP2 $\beta$  遺伝子機能の解析. 第 19 回日本分子生物学会年会, p 792, 札幌, 1996.
  5. 岡田 斉, 高野洋志, 仁木 賢, 久野淳子, 伊藤嘉明, 佐竹正延, 野田哲生: ヒト白血病原因遺伝子 AML-1 ノックアウトマウスの作成と解析. 第 19 回日本分子生物学会年会, p 840, 札幌, 1996.
  6. 仁木 賢, 岡田 斉, 高野洋志, 久野淳子, 伊藤嘉明, 佐竹正延, 野田哲生: ジーンターゲットイング法による PEBP2 $\beta$  遺伝子機能の解析. 第 55 回日本癌学会総会, p 125, 横浜, 1996.
  7. 菅藤 哲, 仁木 賢, 佐竹正延: 生殖細胞・体細胞系列における, PEBP2 遺伝子の分別的な発現制御. 第 55 回日本癌学会総会, p 154, 横浜, 1996.
  8. 千葉奈津子, 佐竹正延: PEBP2 $\beta$  プロトオンコジン産物の筋発生における発現様式. 第 55 回日本癌学会総会, p 144, 横浜, 1996.
  9. 田中裕太, 仁木 賢, 佐竹正延: PEBP2 $\beta$  プロトオンコジン産物と細胞質マイクロフィラメントとの共局在について. 第 55 回日本癌学会総会, p 443, 横浜, 1996.
  10. 岡田 斉, 高野洋志, 仁木 賢, 久野淳子, 伊藤嘉明, 佐竹正延, 野田哲生: ヒト白血病原因遺伝子 AML-1 ノックアウトマウスの作成とその解析. 第 55 回日本癌学会総会, p 150, 横浜, 1996.

## 5. 学会主催

なし

## 分子発生研究分野

担当教授 帯 刀 益 夫

### 1. 研究分野紹介

当研究分野では、細胞生物学と分子生物学の手法を用い、発生・分化といった細胞の運命決定（転換）を支配する遺伝子を中心とする細胞内の遺伝的プログラムの実体を明らかにすることを当面の目的としている。そして、癌、老化、特定疾患を、細胞が本来もつ正常な遺伝的プログラムの破綻したものとして捉え、その原因を分子レベルで明らかにするとともに、このような細胞の増殖や機能制御に関わる遺伝子を細胞へ導入し、細胞を人為的に制御できる方法を開発し、遺伝子治療、細胞移植などによる癌や特定疾患の治療のための基礎研究を目指している。具体的には以下のような研究を行なっている。

#### 1) 赤血球分化の決定の遺伝的制御機構の研究

造血細胞は、多能性をもつ幹細胞から赤血球、白血球など多様な血液細胞へと増殖・分化する。この増殖・分化がどのような遺伝的制御を受けるかを、赤血球分化を中心に研究をすすめている。とくに、培養系で赤血球へと分化誘導できる白血病細胞を用いて、分化の決定に働く *c-myc* 癌遺伝子を始めとする遺伝子の役割を解析し、これら遺伝子が分化の決定の段階と、分化特異的遺伝子などの発現制御にも関与することを見出した。そして、これら分化決定に働く遺伝子産物は他の制御因子と直接の相互作用を介して特定遺伝子の発現制御をするものと考え、その詳細な分子機構を解明するとともに、その制御下にあるターゲット遺伝子の探索を行っている。これらの解析を通して細胞の運命決定を支配する遺伝的ネットワークの実体を解明したい。

#### 2) 造血微小環境の分子・細胞生物学的研究

生体内の造血組織では、組織を構成する間質細胞により造血に好適な微小環境がつけられている。この生体内微小環境を *in vitro* で再現し、造血制御に関与する重要な分子を同定するため、マウスの造血組織である骨髄、脾臓、胎児肝臓より多数の間質細胞株を樹立した。とくに、脾臓、胎児肝臓からの間質細胞株は、生体内の造血能を反映して、*in vitro* でも赤血球造血を著名に促進をし、生体内の微小環境を一つの間質細胞株で *in vitro* で再現することに成功した。この細胞系を用いて、間質細胞と血液細胞の間の情報伝達に働くいくつかの因子を明らかにした。

また、骨髄間質細胞を用いて、多能性幹細胞の増殖・分化系を構築した。この造血幹細胞の増殖・分

化の制御を支配する幹細胞の遺伝子と、間質細胞側の因子を明らかにし、これら間質細胞株を用いて、骨髄や脾臓に匹敵する人工造血組織の構築を行い、骨髄移植などの医学的応用への道を拓きたいと考えている。

### 3) 始原生殖細胞の増殖・分化の遺伝的制御

始原生殖細胞の増殖と生殖細胞への分化成熟は、造血微小環境と同様、SI 因子や LIF などの作用により制御されている。これら因子を発現する間質細胞系を用いて *in vitro* で始原生殖細胞の培養法を確立し、この細胞の増殖・分化の制御因子の解析および始原生殖細胞から精子、卵子への分化の制御についての解析を行っている。

### 4) 分化機能をもつ細胞株の樹立の研究

生体内組織の固有の分化機能は、これを構成する細胞の分化形質により発揮されている。これらの組織機能の研究は、それぞれの分化機能をもつ細胞を *in vitro* で培養し、その分化の制御を解析することによって可能になると思われるが、分化機能を有する細胞の培養は極めて困難である。我々は、細胞培養の伝統をもつ当部門の歴史を考え、分化機能を有する細胞株の樹立を目指し、不死化遺伝子や癌遺伝子 (SV40T アンチゲン, c-myc 遺伝子など) を導入したトランスゲニックマウスを用いて、増殖・分化を制御できる形で培養を試みた。現在までに、肝実質細胞、細尿管細胞、血管平滑筋、内皮細胞などを容易に株化でき、それぞれ分化形質を保持し、増殖の制御も可能であることが判った。

### 5) 新しい胚工学, 発生工学技術の開発

培養始原生殖細胞から生ずる胚性生殖細胞は全能性を持つことが示されたので、新しい胚工学・発生工学への応用技術の開発をすすめている。

## 2. 研究報告

### 1) 著書

1. Obinata M, Inoue T, Yamamoto T, Shoji W: Regulation of erythroleukemia cell differentiation by Id and its associated proteins. Challenges of Modern Medicine, Vol. 10, Differentiation Therapy (ed by Waxsmann S), Ares-Sereno Symposia Publications, Rome, Italy). 25-30, 1995.
2. Obinata M, Okuyama R, Koguma M, Matsuda K, Yanai N: Bone marrow stromal cells induce myeloid and lymphoid development of the sorted hematopoietic stem cells. Challenges of Modern Medicine, Vol. 10, Differentiation Therapy (ed by Waxsmann S), Ares-Sereno Symposia publica-

- tions, Rome, Italy). 257-262, 1995.
3. 根本靖久, 帯刀益夫: 組織特異的遺伝子発現, グロビン遺伝子. *臨床医学* **31**, 795-766, 1995.
  4. 帯刀益夫: トランスジェニックマウスを用いた分化機能保持細胞株の樹立. *生化学* **67**, 1391-1396, 1995.
  5. 矢内信昭: トランスジェニックマウスを用いた細胞株の樹立. 「組織培養の技術」朝倉書店 543-545, 1995.
  6. 松居靖久: SI/cKit「用語ライブラリー・細胞内シグナル伝達」(山本 雅編) 羊土社 36-37, 1995.
  7. 帯刀益夫: 特集 組織機能保持細胞の培養 特集によせて. *組織培養* **22**, 1-3, 1996.
  8. 帯刀益夫: 特集 細胞分化 細胞分化の分子機構. *生体の科学* **47**, 166-170, 1996.
  9. 帯刀益夫: 特集 発生・分化におけるがん遺伝子の役割 序論. *最新医学* **51**, 2143-2146, 1996.
  10. 帯刀益夫: 骨髄間質細胞の間葉系細胞への分化誘導. *実験医学* **14**, 1333-1336, 1996.
  11. 松居靖久: 生殖幹細胞「生殖細胞一形態から分子へー」(岡田益吉, 長濱嘉孝編) 共立出版 45-59, 1996.
  12. 松居靖久: 生殖細胞の性質と発生工学への応用の可能性. *ET ニュースレター* **18**, 38-42, 1996.
  13. 松居靖久: c-Kit 遺伝子と生殖細胞の増殖・生存・分化の制御. *最新医学* **617**, 66-72, 1996.
  14. 矢内信昭: 骨髄間細胞株の樹立と造血微小環境の構築. *組織培養* **22**(12), 464-467, 1996.
  15. 帯刀益夫: 造血幹細胞の複製はどのようにして行われるか (造血幹細胞の自己複製のメカニズム) mebio 特集 造血幹細胞 (1997年3月10日)

## 2) 英文論文

1. Tsuji K, Copeland NG, Jenkins NA, Obinata M: Mammalian antioxidant protein complements ankyloperoxidase reductase (ahpC) mutation in E. coli. *Biochem J* **307**, 377-381, 1995.
2. Kameoka J-I, Yanai N, Obinata M: Bone marrow stromal cells selectively stimulate the rapid expansion of lineage-restricted myeloid progenitors. *J Cell Physiol* **164**, 55-64, 1995.
3. Kato S, Terasawa T, Kobayashi T, Ohnishi M, Sasahara Y, Kusuda K, Yanagawa Y, Hiraga A, Matsui Y, Tamura S: Molecular cloning and expression of mouse Mg-dependent protein phosphatase  $\beta$ -4 (type 2C $\beta$ -4). *Arch Biochem Biophys* **318**, 387-393, 1995.
4. Nagata Y, Shoji W, Obinata M, Todokoro K: Phosphorylation of helix-loop-helix proteins Id1, Id2 and Id3. *Biochem Biophys Res Commun* **207**, 916-926, 1995.
5. Okuyama R, Yanai N, Obinata M: Differentiation capacity towards mesenchymal cell lineages of bone marrow stromal cells established from temperature-sensitive SV40 T-antigen transgenic mouse. *Exp Cell Res* **218**, 424-429, 1995.
6. Matsumoto NH, Tamura M, Denhardt DT, Obinata M, Noda M: Establishment and characterization of bone marrow stromal cell lines that support osteoclastogenesis. *Endocrinol* **136**, 4084-4091, 1995.
7. Matsubara N, Yanagisawa M, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y: Murine polo like kinase 1 gene is expressed in meiotic testicular germ cells and oocytes. *Mol Reprod Dev* **41**, 407-415, 1995.

8. Taher A, Yanai N, Obinata M: Properties of incompletely immortalized cell lines generated from the line established from temperature-sensitive SV40 T-antigen transgenic mice. *Exp Cell Res* **219**, 332-338, 1995.
9. Terajima M, Nemoto Y, Obinata M: Inducible expression of erythroid-specific mouse glycoprotein gene is regulated by proximal elements and locus control region-like sequence. *J Biochem* **118**, 593-600, 1995.
10. Okuyama R, Koguma M, Yanai N, Obinata M: Bone marrow stromal cells induce myeloid and lymphoid development of the sorted hematopoietic stem cells in vitro. *Blood* **86**, 2590-2597, 1995.
11. Shoji W, Yamamoto T, Inoue T, Obinata M: MIDA 1, a protein associated with Id, regulates cell growth. *J Biol Chem* **270**, 24818-24825, 1995.
12. Nemoto Y, Terajima M, Shoji W, Obinata M: Regulatory function of delta/YY-1 on the locus control region (LCR)-like sequence of mouse glycoprotein gene in erythroleukemia cells. *J Biol Chem* **271**, 13542-13548, 1996.
13. Furuchi T, Masuko K, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y: Inhibition of testicular germ cell apoptosis and differentiation in mice misexpressing Bcl-2 in spermatogonia. *Development* **122**, 1703-1709, 1996.
14. Yanai N, Shimizu A, Koguma M, Obinata M: v-Src interferes with the in vitro erythropoietic stimulatory ability of the spleen stromal cells through repression of VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) and SCF (Stem Cell Factor). *Exp Hematol* **24**, 883-887, 1996.
15. Mataga N, Tamura M, Yanai N, Shimomura T, Kimata K, Obinata M, Noda M: Establishment of a novel chondrocyte-like cell line derived from transgenic mice harboring temperature sensitive Simian Virus 40 large T-antigen gene. *J Bone and Mineral Res* **11**, 1646-1654, 1996.
16. Kodaira K, Takahashi R, Hirabayashi M, Suzuki T, Obinata M, Ueda M: Overexpression of c-Myc induces apoptosis at prophase of rat primary spermatocytes. *Mol Reprod Dev* **45**, 403-410, 1996.
17. Yanagisawa M, Mukoyama Y, Watanabe T, Obinata M, Matsui Y: A novel serine/threonine kinase gene, Gek1, is expressed in meiotic testicular germ cells and primordial germ cells. *Mol Reprod Dev* **45**, 411-420, 1996.
18. Matsubara N, Takahashi Y, Nishina Y, Mukoyama Y, Yanagisawa M, Watanabe T, Nakano T, Nomura K, Arita H, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y: A tyrosine kinase receptor Sky and its ligand Gas 6 are expressed in gonads and support primordial germ cell growth in culture. *Dev Biol* **180**, 499-510, 1996.
19. Watanabe T, Yanagisawa M, Matsubara N, Obinata M, Matsui Y: Assignment of the murine protein kinase gene DLK to Chromosome 15 in the vicinity of bt/Koa locus by genetic linkage analysis. *Genomics* **40**, 375-376, 1997.

### 3) 和文論文

1. 松居靖久: 生殖細胞の増殖, 生存の制御機構. *Human Cell*, in press, 1997.



### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) 特別講演

1. Obinata M: Regulation of growth and differentiation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. TARA International Symposium "Regulation of Hematopoiesis". Tsukuba, Japan. February, 1997.

#### 2) シンポジウム

1. Obinata M: Gene regulation in erythropoiesis. Molecular basis of cellular signaling and transcription. International Tsukuba Life Science Symposium. Tokyo, Japan. February 6, 1995.
2. Yanai N, Okuyama R, Koguma M, Obinata M: Roles for, Stroma Cell in Blood Cell Differentiation. The 35th NIBB Conference on Mechanisms of Cell Commitment in Differentiation. National Institute for Basic Biology, Okazaki, Japan. March 22-24, 1995.
3. Obinata M, Matsuda K, Koguma M, Okuyama R, Yanai N, Obinata M: Regulation of self-renewal and differentiation of B-lymphoid stem cells by a bone marrow stromal cell line TBR31-1. The 18th Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. "Leukemia and Lymphoma, Pathogenesis and Treatment, Molecular Aspects". Kyoto, Japan. October-November, 1995.
4. Yanai N, Satoh Y, Obinata M: A new type II membrane protein in erythropoietic organs enhances erythropoiesis. The 18th Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. "Leukemia and Lymphoma, Pathogenesis and Treatment, Molecular Aspects". Kyoto, Japan. October-November, 1995.
5. Matsui, Y: Growth and survival of primordial germ cells and spermatogonia. The International Congress on Human Cell and Cell Culture. Tokyo, Japan. August 26-28, 1996.
6. Matsui, Y: Factors involved in germ cell growth and survival. International Symposium for Stem Cell Regulation. Tokyo, Japan. September 26-27, 1996.
7. Yanai N, Matsuda K, Obinata M: Establishment of Lin<sup>-</sup>/Sca1<sup>+</sup>/c-Kit<sup>+</sup> hematopoietic cell line from SV40 T-antigen gene transgenic mice depending on the established bone marrow stromal cells. International Symposium for Stem Cell Regulation. Tokyo, Japan. September, 1996.

#### 3) 一般演題

1. Obinata M, Inoue-Nishida T, Shoji W: Regulation of erythropoietic cell differentiation by Id and its associated protein. The 6th International Conference on Differentiation Therapy. Herzliya, Israel. June, 1995.
2. Obinata M, Okuyama R, Koguma M, Matsuda K, Yanai N: Bone marrow stromal cells induced

- myeloid and lymphoid development of the sorted hematopoietic stem cells in vitro. The 6th International Conference on Differentiation Therapy. Herzliya, Israel. June, 1995.
3. Ohno H, Obinata M, Matsui Y : Expression patterns of genes obtained from subtracted cDNA cloning using EG (embryonic germ) and ES (embryonic stem) cells. The 6th Naito Conference "Morphogenesis program : Patterning of multicellular organisms". Gifu, Japan. November 1-4, 1995.
  4. Furuchi T, Masuko K, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y : Inhibition of spermatogenesis and accumulation of spermatogonia in male transgenic mice expressing a bcl-2 transgene. The 6th Naito Conference "Morphogenesis program : Patterning of multicellular organisms". Gifu, Japan. November 1-4, 1995.
  5. Furuchi T, Masuko K, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y : Inhibition of testicular germ cell apoptosis and differentiation in mice misexpressing Bcl-2 in spermatogonia. 9th European Testis Workshop on Molecular and Cellular Endocrinology. Geilo, Norway. April 14-19, 1996.
  6. Obinata M, Terajima M, Shoji W, Nemoto Y : Regulation of LCR-like region of mouse glycophorin gene by YY-1 and the E-box binding protein. The 10th Conference on Hemoglobin Switching. Rosario, Orcas Island, U. S. A. June, 1996.
  7. Matsui Y : Involvement of a receptor tyrosine kinase Sky and its ligand Gas6 in germ cell and gonad development. Gordon Conference on Mammalian Gametogenesis and Embryogenesis. New London, USA. August 11-16, 1996.
  8. Noce T, Yamazaki Y, Takahashi Y, Matsui Y, Rassoulzadegan M, Cuzin F, Fujimoto H : Differentiation of germ-line cells in the culture system detected by mouse vasa homolog protein. Gordon Conference on Mammalian Gametogenesis and Embryogenesis. New London, USA. August 11-16, 1996.
  9. Matsui Y, Matsubara N, Takahashi Y, Nakano T, Obinata M : A receptor tyrosine kinase Sky and its ligand Gas 6 are expressed in gonads and support primordial germ cell growth or survival in culture. The Twelfth International Symposium in Conjunction with Award of the International Prize for Biology-Biology of Reproduction. Hayama, Japan. November 26-29, 1996.
  10. Obinata M, Zhao JH, Inoue T, Shoji W, Nemoto Y : Functional Role of Direct Association of c-Myc and YY-1 in Regulation of Glycophorin Gene Expression. AACR Special Conference on "Disrupted transcription factors in cancer" San Diego, U.S.A. January, 1997.
  11. Yanai N : The established bone marrow stromal cells maintain immature stage of hematopoietic cells and support the establishment of Lin<sup>-</sup>/Sca-1<sup>+</sup>/c-Kit<sup>+</sup> hematopoietic cell lines from SV40T-antigen gene transgenic mice. Keystone Symposia on Molecular & Cellular Biology. Denver, U. S.A. February, 1997.
  12. Matsui Y : A receptor tyrosine kinase Sky its ligand Gas 6 are expressed in gonads and support primordial germ cell growth in culture. Keystone Symposia on Molecular & Cellular Biology. Frisco, U.S.A. March, 1997.

## 4) セミナー

1. Obinata M: In vitro reconstruction of hematopoietic microenvironment by the established bone marrow stromal cells. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center Houston, U.S.A. February, 1996.
2. Obinata, M: Regulation of hematopoietic stem cells by the established stromal cells in vitro. Vanderbilt University Medical School, Nashville, U.S.A. February, 1996.
3. Matsui Y: Regulation of growth and survival of mouse germ cells. INRA (National Institute for Agricultural Research). Jouy en Josas cedex, France. March, 1996.
4. Matsui Y: Regulation of growth and survival of mouse germ cells. CNRS/ENS (Ecole Normale Supérieure). Lyon, France. March, 1996.
5. Matsui Y: Regulation of growth and survival of mouse germ cells. EMBL (European Molecular Biology Laboratory). Heidelberg, Germany. March, 1996.
6. Matsui Y: Regulation of growth and survival of mouse germ cells. NCI (National Cancer Institute). Frederick, USA. August, 1996.
7. Obinata M: In vitro reconstruction of the tissue function with the established cell lines with differentiated phenotypes from SV40 ts-T-antigen transgenic mice. LICR/UCL Breast Cancer Laboratory. London, England. November, 1996.
8. Obinata M: Establishment of the tissue cell lines with differentiated phenotypes from SV40 ts-T-antigen transgenic mice. INRA (National Institute for Agricultural Research). Jouy en Josas cedex, France. November, 1996.
9. Obinata M: In vitro reconstruction of hematopoietic microenvironment by the established stromal cells. Unit of Multistage Carcinogenesis, IARC (International Agency for Cancer Research). Lyon, France. November, 1996.
10. Obinata M: Regulation of commitment of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal cells. Università Degli Studi di Milano. Dipartimento di Genetica e di biologia dei Microorganismi. Milan, Italy. November, 1996.
11. Obinata M: Function of MIDA 1, a protein associated with Id, on regulation of cell differentiation and growth. University of California. Berkeley, U.S.A. January, 1997.

## 4. 国内学会での発表

## 1) 特別講演

1. 松居靖久: 生殖細胞の起源とその特異性の維持機構. 第 36 回哺乳動物卵子学会大会教育講演(仙台) 1995. 5.

## 2) シンポジウム

1. 松居靖久：始原生殖細胞の移動，増殖，分化．日本組織培養学会（東京）細胞工学シンポジウム 1995. 1.
2. 松居靖久：マウス始原生殖細胞の生成と増殖の制御機構．第 47 回日本動物学会関東支部大会（筑波）シンポジウム 1995. 3.
3. 松居靖久：始原生殖細胞の性質と発生工学への応用．日本動物細胞工学会第 5 回大会（山形）シンポジウム 1995. 7.
4. 松居靖久：始原生殖細胞の増殖と分化の制御．第 48 回日本細胞生物学会大会（仙台）シンポジウム 1995. 7.
5. 松居靖久：始原生殖細胞の増殖と分化の制御．第 48 回日本細胞生物学会大会（仙台国際センター）シンポジウム「幹細胞システムの成り立ち」1995. 10.
6. 松居靖久：生殖細胞の増殖，生存と分化の分子機構．第 18 回日本分子生物学会年会（名古屋）シンポジウム 1995. 12.
7. 松居靖久：生殖細胞の増殖，生存の制御機構．京都大学医学部がんミニシンポジウム（京都）1996. 3.
8. 帯刀益夫：血液細胞分化の制御機構．大阪大学蛋白質研究所 COE セミナー「生体情報伝達と蛋白質構造」（大阪）1996. 3. 21.
9. 帯刀益夫：細胞分化決定を制御する転写因子の相互作用．大阪大学蛋白質研究所セミナー「細胞分化制御する転写因子の構造と機能」（大阪）1996. 10. 2～3.
10. 帯刀益夫，松田賢一，Abu Taher，矢内信昭：骨髓間質細胞による造血幹細胞の分化決定の制御．第 69 回日本生化学会大会第 19 回日本分子生物学会年会合同年会（札幌）シンポジウム「造血幹細胞の自己再生と分化」1996. 8.
11. 松居靖久：マウス始原生殖細胞の増殖制御における Gas6-Sky の役割．国立遺伝学研究所研究集会（三島）1996. 12.
12. 松居靖久：マウス生殖細胞の起源と増殖，生存の制御．日本組織培養学会秋季公開シンポジウム（横浜）1996. 12.

## 3) 一般演題

1. 松原信行，柳沢雅弘，西宗義武，帯刀益夫，松居靖久：レセプター型チロシンキナーゼ Sky 遺伝子の生殖組織での発現．日本発生生物学会第 28 回大会（愛知県産業貿易館）1995. 5.
2. 小熊正人，矢内信昭，帯刀益夫：骨髓間質細胞による造血幹細胞の系列特異的分化の制御．日本癌学会第 54 回総会（京都）1995. 10.
3. 井口淳子，矢内信昭，帯刀益夫：間質細胞依存性の顆粒球造血．日本癌学会第 54 回総会（京都）1995. 10.
4. 柳沢雅弘，渡邊俊雄，帯刀益夫，松居靖久：新しいセリン/スレオニンキナーゼ遺伝子，GCK1，GCK2 の生殖細胞における分化段階特異的な発現．日本癌学会第 54 回総会（京都）1995. 10.

5. 加藤俊介, 小林孝安, 大西素子, 笹原洋二, 千田尚毅, 柳川右千夫, 平賀 章, 松居靖久, 西宗義武, 田村眞理: プロテインホスファターゼ 2C $\beta$  新アイソフォームのマウス精巢における特異的発現. 日本癌学会第 54 回総会 (京都) 1995. 10.
6. 佐藤 陽, 矢内信昭, 帯刀益夫: 赤血球増殖分化を支持する新規遺伝子のクローニングと機能解析. 第 48 回日本細胞生物学会大会 (仙台国際センター) 1995. 10.
7. 松田賢一, 小熊正人, 奥山隆平, 矢内信昭, 帯刀益夫: 骨髄間質細胞株 TBR31-1 による B リンパ系幹細胞の自己複製と分化の特異的制御. 第 48 回日本細胞生物学会大会 (仙台国際センター) 1995. 10.
8. 松谷 豊, 柴田清孝, 工藤史行, 矢内信昭, 帯刀益夫: 細胞致死因子を分泌するマウス脾臓間質細胞株の細胞死. 第 48 回日本細胞生物学会大会 (仙台国際センター) 1995. 10.
9. 中林利克, 伊丹千佐子, 木村行男, 池沢宏郎, 矢内信昭, 帯刀益夫: PI ホスホリパーゼ C によるマウス骨芽細胞からのアルカリ性ホスファターゼの遊離. 第 48 回日本細胞生物学会大会 (仙台国際センター) 1995. 10.
10. Ji He Zhao, Wataru Shoji, Masuo Obinata: c-Myc Regulates DNA Binding Activity of YY-1 through Direct Association in vivo. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
11. 井上敏昭, 東海林互, 帯刀益夫: 増殖を正に制御する Id 結合蛋白, MIDA1 の DNA 結合活性の解析. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
12. 松田賢一, 小熊正人, 奥山隆平, 矢内信昭, 帯刀益夫: 骨髄間質細胞株 TBR31-1 による B リンパ系幹細胞の自己複製と分化の特異的制御. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
13. 古地壮光, 益子和恵, 西宗義武, 帯刀益夫, 松居靖久: Bcl-2 トランスジェニックマウスにおける精原細胞の細胞死と分化の抑制. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
14. 荒川絵美, 長谷川一英, 松田 譲, 矢内信昭, 帯刀益夫: 癌遺伝子導入トランスジェニックマウスより樹立した株化血管平滑筋細胞におけるカルポニンの発現. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
15. 大野裕子, 帯刀益夫, 松居靖久: EG 細胞と ES 細胞とで差違的に発現する遺伝子のクローニングとその発現の解析. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
16. 子平邦彦, 高橋利一, 平林真澄, 鈴木高成, 帯刀益夫, 上田正次: c-myc 遺伝子導入ラットに見られた精子形成不全の解析. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
17. 佐藤 陽, 矢内信昭, 帯刀益夫: 赤血球増殖分化を支持する新規遺伝子 (SMAP-1) のクローニングと機能解析. 第 18 回日本分子生物学会年会 (名古屋国際会議場) 1995. 12.
18. 松原信行, 高橋善彦, 中野 亨, 野村浩二, 有田 斉, 帯刀益夫, 松居靖久: 受容体チロシンキナーゼ Sky とそのリガンド Gas6 の生殖隆起での発現と始原生殖細胞の増殖制御への関与. 日本発発生物学会第 29 回大会 (京都会館) 1996. 5.
19. 高橋善彦, 橋本光一郎, 西宗義武, 帯刀益夫, 松居靖久: マウス始原生殖細胞株 (EG 細胞) の精子への分化能. 日本発発生物学会第 29 回大会 (京都会館) 1996. 5.
20. 山崎由起子, 高橋善彦, 松居靖久, 野瀬俊明: マウス VASA ホモログ蛋白質を指標とした生殖細胞培養系での分化制御の検討. 日本発発生物学会第 29 回大会 (京都会館) 1996. 5.

21. 松田賢一, 矢内信昭, 帯刀益夫: 骨髄間質細胞株 TBR31-1 による未分化リンパ球造血の制御. 第 69 回日本生化学会大会第 19 回日本分子生物学会年会合同年会 (札幌) 1996. 8.
22. 井上一西田俊昭, 東海林互, 帯刀益夫: 増殖を正に制御する Id 結合蛋白, MIDA1 は Id により制御される二つの DNA 結合ドメインを持つ. 第 69 回日本生化学会大会第 19 回日本分子生物学会年会合同年会 (札幌) 1996. 8.
23. 酒井 直, 東海林互, 帯刀益夫: ジーントラップ法を用いた転写因子標的遺伝子の探索. 第 69 回日本生化学会大会第 19 回日本分子生物学会年会合同年会 (札幌) 1996. 8.
24. 松田賢一, 矢内信昭, 帯刀益夫: 骨髄間質細胞による未分化リンパ球造血の制御. 第 49 回日本細胞生物学会大会 (京都市サーチパーク) 1996. 10.
25. Abu Taher, 古澤 軌, 矢内信昭, 帯刀益夫: 顆粒球・リンパ球造血を支持する膜蛋白質の検索. 第 49 回日本細胞生物学会大会 (京都市サーチパーク) 1996. 10.

## 5. 学会主催など

1. 帯刀益夫: 第 68 回日本生化学会大会 プログラム委員長 1995. 9. 15~18.
2. 帯刀益夫: 第 48 回日本細胞生物学会大会 大会委員長 1995. 10. 18~20.
3. 帯刀益夫: 大阪大学蛋白質研究所セミナー「細胞分化を制御する転写因子の構造と機能」世話人 1996. 10. 2~3.

# 発達病態研究分野

担当教授 今野多助

## 1. 部門紹介

前任の新津泰孝教授の時代は小児結核、サルコイドーシス、マイコプラズマ肺炎などの小児肺疾患の臨床的、基礎的研究が主要研究テーマであった。しかし、1984年5月に現職の教授が就任して以来、小児悪性腫瘍ならびに骨髄移植に関わる臨床的、基礎的研究をテーマとし、さらに免疫不全症候群の病態と治療に関する研究、ウイルスに関する研究を加えている。

### 現在の主な研究

#### 1) 白血病の診断と治療に関する研究

白血病は小児悪性腫瘍の約 1/3 を占める。近年、化学療法の進歩によりその治療成績は著しく改善しており、いわゆる危険因子の高くない“standard risk”グループでは 80~90% の“治癒”が望まれる。他方、臨床的、あるいは細胞学的に危険因子を含む“high risk”グループにおける予後は著しく悪い。このような現状から、白血病の細胞学的診断は重要な課題である。当部門ではフローサイトメトリーを用いた白血病細胞の性状の解析や分子遺伝学的手法を用いたがん遺伝子などの解析などを進めており、これらの研究成果に基づいた治療法の開発、治療成績の向上を目指している。また、白血病治療のグループスタディーを行い、実績を積んでいる。

#### 2) 白血病細胞株の樹立と特異抗原の発現

培養白血病細胞株の樹立はその形質の解析のみならず、属する細胞系の発生や分化の解析に重要である。当部門ではすでにいくつかの興味ある白血病細胞株を樹立してきた。また、それらの細胞株に対する特異的モノクローナル抗体を作成し、興味ある抗原を検出している。例えば、がん化 T 細胞特異的モノクローナル抗体の作成に成功しており、この抗原の発現のメカニズムを検索している。また、得られた抗体は白血病の診断や治療に応用する道を探る。

#### 3) 骨髄移植の確立とそのがん治療への応用

予後不良グループの白血病を含む難治性小児がんの治療成績の改善に骨髄移植は重要な治療手段となっている。HLA 一致ドナーからの骨髄移植は比較的問題は少ないが、しばしば遭遇する HLA 一致ドナーのない場合の問題は大きい。この隘路を克服する方法の確立を目指した研究をテーマとしている。また、がん患者、特に骨髄浸潤のある場合の自己骨髄移植における残存がん細胞の特異的検出法やその

除去が大きな課題である。このような微量がん細胞の特異的検出法や除去の方法について研究を行っている。

#### 4) 小児固形がんの診断と治療

外科的に完全摘除が出来ない進行性固形腫瘍の治療成績の向上を目指した研究を進めている。特に、最も治療成績の悪い神経芽細胞腫の進行例の治療のグループスタディーを行うと共に、残存微少腫瘍細胞の検出とそれを除去した自己幹細胞の移植を併用した治療を実施している。また、神経芽細胞腫の乳児例の早期発見にマス・スクリーニングが実施されており、その最終診断やその後の治療を小児外科のグループと協同で行い、成果をあげている。さらに、神経芽細胞腫における N-myc などのがん遺伝子の関与について研究している。

#### 5) 免疫不全症の病態と治療に関する研究

原発性免疫不全症候群に属する疾患は多種であり、その診断は必ずしも容易ではなく、またその病態も多様である。しかし、重症複合免疫不全症のような重篤な疾患では早期診断と早期の骨髄移植のような根本的治療が必須である。また、“experiment of nature”である種々の免疫不全症における病因解明、病態の解析を行うと共に、それらの疾患の診断や骨髄移植ならびに遺伝子療法を含めた治療法の確立を目指した研究を行っている。

#### 6) ウイルス病の研究

骨髄移植や免疫不全症における EB ウイルスやサイトメガロウイルス感染症の研究を行う。

## 2. 研究報告

### 1) 著者

#### 和文, 分担

1. 今野多助: ウイルス性脳炎. 今日の治療指針 1995, (稲垣義明他編集) p 133, 医学書院, 東京, 1995.
2. 今野多助: 小児の瘵疾患. 小児の消化器疾患 (白木和夫編) pp 236-41, 永井書店, 大阪, 1995.
3. 今野多助: 先天性心疾患 (左心室形成不全, 大動脈縮窄) にみられる肝内胆汁うっ滞症. 別冊日本臨床領域症候群シリーズ No. 7 肝・胆道系症候群—その他の肝・胆道系疾患を含めて—肝臓編上巻 pp 571-573, 日本臨床社, 大阪, 1995.
4. 今野多助: ピコルナウイルス. レオウイルス. 微生物学 (竹田美文編集) pp 460-467, 468-471, 医歯薬出版, 東京, 1996.
5. 今野多助: 酸性リパーゼ欠損症. 最新内科学大系 11 巻 (井村裕夫他編集) pp 281-287, 中山書店, 東京, 1996.
6. 今野多助: 麻疹 (はしか). 今日の治療指針 1996. (稲垣義明他編集) p 134, 医学書院, 東京, 1996.



## 2) 英文論文

1. Takagi S, Fujikawa K, Imai T, Furukawa N, Fukudome K, Minegishi M, Tsuchiya S, Konno T, Hinuma Y, Yoshie O: Identification of highly specific surface marker of T-cell acute lymphoblastic leukemia and neuroblastoma as a new member of the trans-membrane 4 superfamily. *Int. J. Cancer* **61**: 706-715, 1995.
2. Hayashi Y, Ohi R, Yaoita S, Nakamura M, Kikuchi Y, Konno T, Tsuchiya S, Shiraishi H: Problems of neuroblastoma screening for 6 month olds and results of second screening for 18 month olds. *J. Pediatr. Surg.* **30**: 467-470, 1995.
3. Ohashi Y, Tsuchiya S, Konno T: A new point mutation involving a highly conserved leucine in the BTK SH2 domain. *J. Med. Gen.* **32**: 77-79, 1995.
4. Kimura Y, Takeshita T, Kondo M, Ishii N, Nakamura M, Snick JV, Sugamura K: *Int. Immunol.* **7**: 115-120, 1995.
5. Itano M, Tsuchiya S, Minegishi N, Fujie H, Minegishi M, Morita S, Yambe T, Ohashi Y, Masuda T, Koike T, Konno T: Establishment and characterization of a novel human immature megakaryoblastic leukemia cell line, M-MOK, dependent on fibroblasts for its viability. *Exp. Hematol.* **23**: 1301-1309, 1995.
6. Minegishi M, Minegishi N, Yanagisawa T, Tsuchiya S, Tezuka H, Kaji M, Nakamura M, Hayashi Y, Konno T: A human CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> T-cell Receptor  $\alpha\beta$ <sup>+</sup> T leukemic cell line undergoing phytohemagglutinin-induced apoptosis. *Leukemia Res.* **19**: 433-442, 1995.
7. Minegishi M, Ohashi Y, Tsuchiya S, Fujie H, Ichinohasawa R, Nakagawa H, Konno T: Disseminated nasal T cell lymphoma with a partial deletion of the LMP1 onco-gene in a patient with chronic active Epstein-Bar virus infection. *Leukemia* **9**: 1595-1598, 1995.
8. Kato S, Kobayashi T, Terasawa T, Ohnishi M, Sasahara Y, Kanamaru R, Tamura S: The cDNA sequence encoding mouse Mg<sup>2+</sup>-dependent protein phosphatase  $\alpha$ . *Gene*, **145**: 311-312, 1994.
9. Morita S, Tsuchiya S, Fujie H, Itano M, Ohashi Y, Minegishi M, Konno T: Isolation and characterization of two monoclonal antibodies that recognize different epitopes of human c-kit receptor. *Tohoku J. Exp. Med.* **178**: 187-198, 1996.
10. Morita S, Tsuchiya S, Fujie H, Ohashi Y, Minegishi M, Imaizumi M, Endo M, Takano N, Konno T: Cell surface c-kit receptors in human leukemic cell lines and pediatric leukemia: selective preservation of c-kit adaptation to in vitro culture. *Leukemia*, **10**: 102-105, 1996.
11. Itano M, Tsuchiya S, Morita S, Fujie H, Ishii N, Yanagisawa T, Ohashi Y, Minegishi M, Sugamura K, Konno T: IL-2 receptor  $\gamma$ -chain expression on CD34 positive hemopoietic progenitor cells from bone marrow and cord blood. *Tohoku J. Exp. Med.* **178**: 389-398, 1996.
12. Ohashi Y, Minegishi M, Fujie H, Tsuchiya S, Ichinohasawa R, Konno T: Mutations of Epstein-Bar virus LMP-1 oncogene in a 10-year-old Japanese girl with naso-pharyngeal carcinoma. *Acta Pediatr.* **85**: 76-79, 1996.
13. Kazawa T, Miyazawa M, Tsuchiya S, Horii A: Proliferation of macrophage-lineage cells in the

- bone marrow, severe thymic atrophy, and extramedullary hematopoiesis of possible donor origin in an autopsy case of post-transplantation graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl.* **18**: 437-411, 1996.
14. Ohnishi M, Nakagawara K, Mori M, Kobayashi T, Kato S, Sasahara Y, Kusuda K, Chida N, Kobayashi T, Yanagawa Y, Hiraga A, Takeuchi T, Tamura S: Localization of the chromosome 17E4-5. *Genomics*, **32**: 134-136, 1996.
  15. Sasahara Y, Kobayashi T, Onodera H, Onoda M, Ohnishi M, Kato S, Kusuda K, Shima H, Nagao M, Abe H, Yanagawa Y, Hiraga A, Tamura S: Okadaic acid suppresses neural differentiation-dependent expression of neurofilament-C gene in P19 embryonal carcinoma cells by post transcriptional modification. *J. Biol. Chem.* **271**: 25950-25957, 1996.
  16. Minegishi M, Tachibana K, Sato T, Iwata S, Nojima Y, Morimoto C: Structure and function of cas-L, a 105-kD Crk-associated substrate-related protein that is involved in  $\beta 1$  integrin-mediated signaling in lymphocytes. *J. Exp. Med.* **184**: 1365-1375, 1996.

### 3) 和文論文

1. 今野多助: 胸部疾患と腹痛. 小児内科 **27**: 104-115, 1995.
2. 今野多助: 抗ウイルス剤. 小児科診療, **58** (増刊号) 制御 77-80, 1995.
3. 柳沢隆昭, 森田 成, 大橋芳之, 峯岸正好, 藤江弘美, 板野正敬, 土屋 滋, 今野多助: DIC にたいし低分子ヘパリン投与が有効であった小児急性骨髄生白血病の1例. 血液・腫瘍科, **31**: 347-350, 1995.
4. 白木和夫, 松本修三, 熊田博光, 今野多助, 田沢雄作, 藤沢知雄, 森島恒雄, 杉山幸八郎, 寺澤 総介, 沢田 淳, 田尻 仁, 小池通夫, 木村昭孝, 中島光好: 小児のC型肝炎慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$  (BALL-1) の臨床効果について, 小児科臨床, **48**: 2067-2094, 1995.
5. 菊田芳克, 坂本 修, 峯岸正好, 土屋 滋, 今野多助: 寛解導入早期の血液透析が有効であった腹部 Burkitt リンパ腫の1例. 小児科診療, **58**: 317-321, 1995.
6. 岡本真一郎, 原田実根, 加藤俊一, 森島泰雄, 今村雅寛, 土屋 滋, 山田芳嗣, 幸道秀樹, 星 順隆, 土田昌宏, 森山美昭, 堀部敬三, 塩原信太郎, 柴田宏俊, 秋山祐一, 金丸昭久, 土肥博雄, 権藤久司, 岡村 純, 浅野茂隆, 小寺良尚: 非血縁者関骨髄移植の現状と成績. 臨床血液, **36**: 524-529, 1995.
7. 今野多助, 大橋芳之, 土屋 滋: 伴性無ガンマグロブリン血症の分子遺伝学的解析. 厚生省特定疾患原発性免疫不全症候群調査研究班平成6年度研究報告書 pp 50-54, 1995.
8. 今野多助: ウイルス性下痢. 小児科診療 (増刊号), **56**: 458-460, 1996.
9. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助: DNA フィンガープリンティング法を応用した細胞株の識別. 加齢医学研究所雑誌, **47**: 89-93, 1996.
10. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助: 細胞凍結保存液の検討. 加齢医学研究所雑誌, **47**: 95-98, 1996.
11. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助: 癌細胞保存施設10年の歩み—細胞供給数の推移, 保存細胞の汚染検査状況, 凍結法の改良. 加齢医学研究所雑誌 **47**: 137-142, 1996.

12. 今野多助, 土屋 滋, 石井直人: 抗サイトカイン共通受容体  $\gamma c$  鎖抗体を用いた X 連鎖重症複合免疫不全症の診断法の確立. 厚生省特定疾患「原発性免疫不全症候群調査研究班」平成 7 年度研究報告書 pp 76-79, 1996.
13. 今野多助, 土屋 滋, 笹原洋二: 本邦自験 Wiskott-Aldrich 症候群における WASP 遺伝変異の解析. 厚生省特定疾患「原発性免疫不全症候群調査研究班」平成 7 年度研究報告書 pp 99-102, 1996.
14. 今野多助: 原発性免疫不全症の診断法の進歩. 臨床科学, **32**: 143-151, 1996.
15. 虻川大樹, 今野多助: 小児急性白血病の化学療法終了後の寛解持続例における C 型肝炎合患者の実態調査. 小児内科, **28**: 1301-1305, 1996.
16. 土屋 滋: 重症複合免疫不全症と IL-2 レセプター  $\gamma$  鎖の異常. 臨床科学, **32**: 197-204, 1996.
17. 土屋 滋, 大橋芳之今野多助: 原発性免疫不全症の遺伝子診断. 臨床病理, **44**: 126-132, 1996.
18. 土屋 滋: Wiskott-Aldrich 症候群. Molecular Medicine. **33**: 214-215, 1996.

### 3. 国外発表

#### 一般演題

1. Kodera Y, Morisaha Y, Kato S, Harada M, Dohi H, Okamoto S, Imamura M, Tsuchiya S, Moriyama Y, Kondo H, Tsuchida H, Hoshi M, Shiobara Y, Horibe K, Shibata H, Kanamaru A, Akiyama Y, Gondo H, Okamura J, Asano S, Juji T, Sasazuki T, Takaku F: Analysis of 313 transplantations from unrelated donors facilitated by Japan Marrow Donor Program, 25th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology, New York, 1996, 8.
2. Sasahara Y: Okadaic Acid suppresses neural afferentiation dependent expression of neurofilament-L gene in p19 embryonal carcinoma cells by posttranscriptional modification, 36th American Society for Cell Biology Annual Meeting, , 1996, 12.

### 4. 国内学会での発表

#### 1) 特別講演

今野多助: 小児がんの治療の現状, 日本薬学会東北支部大会, 仙台, 1996, 10.

#### 2) 一般演題

1. 峯岸正好, 柳澤隆昭, 大橋芳之, 藤江弘美, 土屋 滋, 今野多助, 一迫 玲: 神経芽細胞腫における T 細胞腫瘍特異抗原 B2D の発現. 第 98 回日本小児科学会, 岐阜, 1995, 3.
2. 森田 成, 土屋 滋, 板野正敬, 藤江弘美, 大橋芳之, 峯岸正好, 今野多助: C-KIT 蛋白上の異なったエピトープを認識する 2 つの単クローン抗体の作成と性状. 第 57 回日本血液学会総会, 名古屋, 1995, 4.
3. 板野正敬, 土屋 滋, 森田 成, 藤江弘美, 大橋芳之, 峯岸正好, 今野多助, 小池 正: ヒト未

- 分化巨核芽急性白血病細胞株 M-MOK の樹立と巨核芽球への分化誘導. 第 57 回日本血液学会総会, 名古屋, 1995, 4.
4. 石井直人, 笹原洋二, 森田 成, 板野正敬, 柳澤隆昭, 藤江弘美, 大橋芳之, 峯岸正好, 土屋 滋, 今野多助, 一迫 玲, 菊田芳克: TCR $\gamma\delta$  陽性 T 細胞リンパ腫の 1 例. 第 37 回日本小児血液学会, 甲府, 1995, 9.
  5. 藤江弘美, 土屋 滋, 板野正敬, 大橋芳之, 笹原洋二, 石井直人, 森田 成, 峯岸正好, 今野多助, 横山新吉: 巨核芽球性白血病細胞株の増殖分化に関するトロンボポエチン (TPO) の影響. 第 37 回日本小児血液学会, 甲府, 1995, 9.
  6. 大橋芳之, 藤江弘美, 石井直人, 峯岸正好, 森田 成, 板野正敬, 土屋 滋, 今野多助, 林 富, 大井竜司: NWTS-4-regimen L-4 (stage 1) による化学療法中に VOD 類似の重篤な肝障害を来たしたウィルムス腫瘍の 1 例, 第 11 回日本小児がん学会, 新潟, 1995, 12.
  7. 藤江弘美, 森田 成, 板野正敬, 笹原洋二, 石井直人, 大橋芳之, 峯岸正好, 土屋 滋, 今野多助: 頻回の輸血歴を有する再生不良性貧血患者に ATG, cyclophosphamide を前処置として同種骨髄移植を施行した 1 例. 第 47 回北日本小児科学会, 福島, 1995, 9.
  8. 笹原洋二: 胚性腫瘍細胞の神経分化のプラインホスファターゼによる抑制機構, 第 68 回日本生化学会, 1995, 9.
  9. 笹原洋二: 重篤な肺炎を繰り返した Wiskott-Aldrich 症候群の一乳児例, 第 180 回日本小児科学会宮城地方会, 1995, 11.
  10. 大橋芳之, 峯岸正好, 藤江弘美, 板野正敬, 土屋 滋, 今野多助: ステロイド・サイクロスポリン (CYA) 低抗性急性 GVHD に FK506 が奏効した 2 例, 第 18 回日本骨髄移植学会, 東京, 1995, 12.
  11. 笹原洋二: 神経分化依存性 Neurofilament-L 鎖発現のオカダ酸による調節機構, 第 180 回日本分子生物学会, 1995, 12.
  12. 石井直人, 菊田 敦, 平田知滋, 土屋 滋, 今野多助: 抗サイトカイン共通受容体  $\gamma$  鎖モノクローナル抗体による X 連鎖重症複合免疫不全症 (XSCID) の診断. 第 99 回日本小児科学会, 熊本, 1996, 4.
  13. 森田 成, 土屋 滋, 板野 正, 敬大橋芳, 峯岸正好, 今野多助: 細胞増殖関連抗原を認識すると思われたクローン抗体 MTK30 の性状. 第 58 回日本血液学会, 都宮, 1996, 4.
  14. 藤江弘美, 大橋芳之, 笹原洋二, 板野正敬, 森田 成, 浅田洋司, 川井 伸, 峯岸正好, 土屋 滋, 今野多助: 初回寛解導入療法期間中に CD10/CD19/CD33/CD34 陽性細胞が骨髄中に出現した急性リンパ性白血病の 1 例. 第 38 回日本小児血液学会, 三重, 1996, 9.
  15. 笹原洋二: 胚性腫瘍細胞の神経細胞への分化とプロラインホスファターゼ, 第 55 回日本癌学会, 1996, 10.
  16. 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群における WASP 遺伝子変異の解析. 第 182 回日本小児科学会宮城地方会, 1996, 11.
  17. 笹原洋二, 大橋芳之, 土屋 滋, 今野多助, 一迫 玲: LMP1 陽性の Hodgkin 病を合併した Wiskott-Aldrich 症候群の 1 例. 第 12 回日本小児がん学会, 東京, 1996, 12.
  18. 浅田洋司, 藤江弘美, 大橋芳之, 石井直人, 笹原洋二, 森田 成, 川井 伸, 板野正敬, 峯岸正

好, 土屋 滋, 今野多助, 星野 敦, 佐々木毅: CD10, CD19, CD20 抗体によるパーズング後に自己末梢血幹細胞移植を行った急性リンパ性白血病の 1 例と微小残存腫瘍の検出. 第 48 回北日本小児科学会, 札幌, 1996, 12.

19. 藤江弘美, 土屋 滋, 峯岸正好, 大橋芳之, 久間木悟, 浅田洋司, 川井 伸, 笹原洋二, 森田 成, 板野正敬, 今野多助: 組織学的に Columnar Epidermal Necrosis が認められた皮膚慢性 GVHD の 1 例. 第 19 回日本造血幹細胞移植学会, 岡山, 1996.

## 5. 学会主催など

1. 第 17 回東北小児がん研究会 (世話人). 仙台, 1995. 3.
2. 第 26 回東北小児白血病研究会 (世話人). 1995. 4.
3. 第 8 回東北 BMT 研究会 (世話人). 仙台, 1995. 7.
4. 第 12 回日本小児肝臓研究会 (会長). 仙台, 1995. 8.
5. 第 27 回東北小児白血病研究会 (世話人). 1995. 10.
6. 第 18 回東北小児がん研究会 (世話人). 仙台, 1996. 3.
7. 第 28 回東北小児白血病研究会 (世話人). 仙台, 1996. 4.
8. 第 9 回東北 BMT 研究会 (世話人). 仙台, 1996. 7.
9. 第 19 回東北小児白血病研究会 (世話人). 仙台, 1996. 10.

# 遺伝子導入研究分野

担当教授 宮崎 純一

## 1. 研究分野紹介

当研究分野は平成5年4月に設置され、平成6年3月に宮崎を教授に迎え、今日に至っている。当研究室は、疾患に関係した遺伝子の働きを生体内で解明することを目指している。そのために、主としてマウスの発生工学技術、すなわちトランスジェニックマウス技術や胚幹細胞(ES細胞)を用いた遺伝子の標的破壊(ジーンターゲットング)法などのより、遺伝子操作を加えたマウスの作製を行っている。これらの技術は、種々の疾患モデルマウスの作製を可能にし、疾患原因を個体レベルで解明し、さらに治療法を開発する道を拓くものである。

### 現在の主な研究

当研究室では、発生工学技術の改良を研究の中心に置くとともに、実際にヒト疾患に関連した遺伝子を選んで、遺伝子操作を加えたマウスを作製し解析している。

具体的なテーマとしては以下のようなものがある。

- 1) I型糖尿病の発症における主要組織適合抗原やサイトカインなどの遺伝子の役割の解析
- 2) 遺伝子の機能のトランスジェニックマウスを用いた解析
- 3) 遺伝子の役割のジーンターゲットングによる解析
- 4) 組織や発生時期特異性をもたない強い発現ベクターの開発
- 5) トランスジェニック技術を用いて樹立した膵 $\beta$ 細胞株におけるインスリン分泌制御機構の解析

これら以外にも、幾つかの研究室との共同研究が行われている。他の研究室の大学院生や研究生にも基礎・臨床を問わず、発生工学技術の指導を希望に応じて行っている。

## 2. 研究報告

### 1) 著書(英文・和文)

1. Komagata Y, Masuko K, Yamamoto K & Miyazaki J: T cell clonotype analysis of the pancreatic infiltrates of NOD mice. *In Diabetes 1994*, S. Baba & T. Kaneko eds. (Elsevier, Amsterdam), 146-151, 1995

2. Itakura M, Moritani M, Tashiro F, Hashimoto C, Miyazaki J, Ii S, Kudo E, Iwahana H, Hayashi Y, Sano T & Yoshimoto K: Paracrine IL-10 accelerates autoimmune insulinitis and diabetes in transgenic mice. *In Diabetes 1994*, S. Baba & T. Kaneko eds. (Elsevier, Amsterdam), 540-549, 1995
3. Itakura M, Moritani M, Yoshimoto K, Hashimoto C, Otsuka S, Sano T & Miyazaki J: Immunostimulatory versus immunosuppressive roles of IL-10 in IDDM: Analysis with IL-10-producing transgenic NOD mice. *In Lessons from Animal Diabetes VI*. Shafritz, E. ed. (Birkhauser, Boston), 149-173, 1996
4. 宮崎純一, 田代 文: トランスジェニックマウスと糖尿病学. '95糖尿病学 (小坂樹徳, 赤沼安夫編) 68-78, 1995
5. 宮崎純一: トランスジェニックマウス. 糖尿病研究ストラテジー (岡 芳知, 清野 進編) 409-412, 1995
6. 宮崎純一: 多因子病. 臨床 DNA 診断法 (古庄敏行, 井村裕夫編) 13-15, 1995

## 2) 英文論文

1. Katagiri H, Terasaki J, Murata T, Ishihara H, Ogihara T, Inukai K, Fukushima Y, Anai M, Kikuchi M, Miyazaki J, Yazaki Y & Oka Y: A novel isoform of syntaxin-binding protein homologous to yeast Sec1 expressed ubiquitously in mammalian cells. *J Biol Chem* **270**: 4963-4966, 1995
2. Kasuga A, Nakaki T, Takei I, Takayama S, Ozawa Y, Maruyama T, Miyazaki J, & Saruta T: Nitric oxide is important for mouse beta-cell line killing by peritoneal exudate cells obtained from cyclophosphamide treated non-obese diabetic mice. *Endocrine J* **42**: 259-263, 1995
3. Yagui K, Yamaguchi T, Kanatsuka A, Shimada F, Huang CI, Tokuyama Y, Ohsawa H, Yamamura K, Miyazaki J, Mikata A, Yoshida S & Makino H: Formation of islet fibrils in beta-secretory granules of transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide/amylin. *Eur J Endocrinol* **132**: 487-496, 1995
4. Ohgawara H, Miyazaki J, Karibe S, Tashiro F, Akaike T & Hashimoto Y: Embedded-culture of pancreatic b-cells derived from transgenic mouse insulinoma as a potential source for xenotransplantation using a diffusion chamber. *Cell Transpl* **4**: 307-313, 1995
5. Matsumoto K, Fukunaga K, Miyazaki J, Shichiri M & Miyamoto E: Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II and synapsin I-like protein in mouse insulinoma MIN6 cells. *Endocrinology* **136**: 3784-3793, 1995.
6. Yagi N, Yokono K, Amano K, Nagata M, Tsukamoto K, Hasegawa Y, Yoneda R, Okamoto N, Moriyama H, Miki M, Tominaga Y, Miyazaki J, Yagita H, Okumura K, Mizoguchi A, Miki A, Ide C, Maeda S & Kasuga M: Expression of intracellular adhesion molecule-1 on pancreatic b-cells accelerates b-cell destruction by cytotoxic T-cells in murine autoimmune diabetes. *Diabetes* **44**: 744-752, 1995
7. Hagiwara S, Sakurai T, Tashiro F, Hashimoto Y, Matsuda Y, Nonomura Y & Miyazaki J: An

- inhibitory role for phosphatidylinositol 3-kinase in insulin secretion from pancreatic b cell line MIN6. *Biochem Biophys Res Commun* **214**: 51-59, 1995
8. Ishihara H, Tashiro F, Ikuta K, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y & Miyazaki J: Inhibition of pancreatic b-cell glucokinase by antisense RNA expression in transgenic mice: mouse strain dependent alteration of glucose tolerance. *FEBS Letters* **371**: 329-332, 1995
  9. Hashido K, Arai Y, Kajihara S, Joh K, Yatsuki H, Hori K, Miyazaki J, Yamamura K & Mukai T: Copy-dependent and position-independent expression of rat aldolase A gene. *J Biochem* **118**: 601-606, 1995
  10. Sakuma N, Ishikawa S, Okada K, Miyazaki J & Saito T: Glucose induces calcium-dependent and calcium-independent insulin secretion from the pancreatic beta cell line MIN6. *Eur J Endocrinol* **133**: 227-234, 1995
  11. Sakai K, Mitani K & Miyazaki J: Efficient regulation of gene expression by adenovirus-mediated delivery of the Cre recombinase. *Biochem Biophys Res Commun* **217**: 393-401, 1995
  12. Ohgawara H, Miyazaki J, Karibe S, Katagiri N, Tashiro F & Akaike T: Assessment of pore size of a semipermeable membrane for immunoisolation on xenotransplantation of pancreatic B cells using a diffusion chamber. *Transpl Proc* **27**: 3319-3320, 1995
  13. Ishihara H, Asano T, Tsukuda K, Katagiri H, Inukai K, Anai M, Yazaki Y, Miyazaki J, Kikuchi M & Oka Y: Human GLUT-2 overexpression does not affect glucose-stimulated insulin secretion in MIN6 cells. *American J Physiol* **269**: E897-902, 1995
  14. Hayashi H, Inoue K, Aung T, Tun T, Echigo Y, Gu YJ, Shinohara S, Kaji H, Kato M, Imamura M, Maetani S, Morikawa N, Iwata H, Ikada Y & Miyazaki J: Xenotransplantation of a novel B cell line (MIN6) in mesh reinforced polyvinyl alcohol hydrogel bag. *Transpl Proc* **27**: 3358-3361, 1995
  15. Wang WJ, Inoue K, Hayashi H, Aung T, Tun T, Gu YJ, Kaji H, Echigo Y, Kato M, Doi R, Setoyama H, Kawakami Y, Imamura M, Maetani S, Morikawa N, Iwata H, Ikada Y & Miyazaki J: Efficacy of microencapsulation of pancreatic B cell line (MIN6) in an agarose/PSSa microbead as a bioartificial pancreas. *Transpl Proc* **28**: 1094-1096, 1996
  16. Kodaira Y, Yokomuro K, Tanaka S, Miyazaki J & Ikuta K: Developmental heterogeneity of V $\beta$ 1 T cells in the mouse liver. *Immunology* **87**: 213-219, 1996
  17. Shimada A, Kasatani T, Takei I, Maruyama T, Nomaguchi H, Ozawa Y, Ishii M, Kasuga A, Tashiro F, Miyazaki J, Yamamura K & Saruta T: Immune response to heat shock protein correlates with induction of insulinitis in I-Ead transgenic NOD mice. *Diabetes* **45**: 165-169, 1996
  18. Kiwaki K, Kanegae Y, Saito I, Komaki S, Nakamura K, Miyazaki J, Endo F & Matsuda I: Correction of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in adult spfash mice and in OTC deficient human hepatocytes with recombinant adenoviruses bearing the CAG promoter. *Hum Gene Ther* **7**: 821-830, 1996
  19. Ishiyama N, Shibata H, Kanazaki M, Shiozaki S, Miyazaki J, Kobayashi I & Kojima I: Calcium as a second messenger of the action of transforming growth factor- $\beta$  on insulin secretion. *Mol Cell*



- Endocrinol* **117**: 1-6, 1996
20. Kayo T, Sawada Y, Suzuki Y, Suda M, Tanaka S, Konda Y, Miyazaki J & Takeuchi T: Proprotein-processing endoprotease furin decreases regulated secretory pathway-specific proteins in the pancreatic b-cell line MIN6. *J Biol Chem* **271**: 10731-10737, 1996
  21. Yoshida T, Ikuta K, Sugaya H, Maki K, Takagi M, Kanazawa H, Sunaga S, Kinashi T, Yoshimura K, Miyazaki J, Takaki S & Takatsu K: Defective B-1 cell development and impaired immunity against *Angiostrongylus cantonensis* in IL-5Ra-deficient mice. *Immunity* **4**: 483-494, 1996
  22. Komagata Y, Masuko K, Tashiro F, Kato T, Ikuta K, Nishioka K, Ito K, Miyazaki J & Yamamoto K: Clonal prevalence of T cells infiltrating into the pancreas of prediabetic non-obese diabetic mice. *Int Immunol* **8**: 807-814, 1996
  23. Shibata H, Kanazaki M, Takeuchi T, Miyazaki J & Kojima I: Two distinct signal pathways activated by activin A in glucose-responsive pancreatic b-cell lines. *J Mol Endocrinol* **16**: 249-258, 1996
  24. Aoe T, Okamoto Y, Arase H, Ikuta K, Miyazaki J, Ono S, Otuji M, Ohno H, Miyatake S & Saito T: Preferential requirement of CD3z-mediated signals for development of immature rather than mature thymocytes. *Int Immunol* **8**: 1055-1066, 1996
  25. Maki K, Sunaga S, Komagata Y, Kodaira Y, Mabuchi A, Karasuyama H, Yokomuro K, Miyazaki J & Ikuta K: Interleukin 7 receptor deficient mice lack gd T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**: 7172-7177, 1996
  26. Hayashi H, Inoue K, Aung T, Tun T, Wang WJ, Gu YJ, Shinohara S, Echigo Y, Kaji H, Kato M, Setoyama H, Kawakami Y, Imamura M, Morikawa N, Iwata H, Ikada Y & Miyazaki J: Prolongation of a xenografted bioartificial pancreas with a mesh-reinforced polyvinyl alcohol hydrogel bag employing B-cell line (MIN6). *Transpl Proc* **28**: 1097-1098, 1996
  27. Inada S, Kaneko S, Suzuki K, Miyazaki J, Asakura H & Fujiwara M: Rectification of diabetic state in C57BL/KsJ-db/db mice by the implantation of pancreatic beta cell line MIN6. *Diab Res Clin Pract* **32**: 125-133, 1996
  28. Ishihara H, Nakazaki M, Kanegae Y, Inukai K, Asano T, Katagiri H, Yazaki Y, Kikuchi M, Miyazaki J, Saito I & Oka Y: Effect of mitochondrial and/or cytosolic glycerol 3-phosphate dehydrogenase overexpression on glucose-stimulated insulin secretion from MIN6 and HIT cells. *Diabetes* **45**: 1238-1244, 1996
  29. Kikuchi H, Kato H, Mizuno M, Hossain A, Ikawa S, Miyazaki J & Watanabe M: Differences in inducibility of CYP1A1-mRNA by benzimidazole compounds between human and mouse cells: evidences of a human-specific signal transduction pathway for CYOIA1 induction. *Arch Biochem and Biophys* **334**: 235-240, 1996
  30. Ohgawara H, Miyazaki J, Nakagawa Y, Sato S, Karibe S & Akaike T: Xenotransplantation using a diffusion chamber with a B-cell line (MIN6) as a bioartificial endocrine pancreas (Bio-AEP). *Cell Transpl* **5**: S71-S73, 1996
  31. Ozawa Y, Kasuga A, Nomaguchi H, Maruyama T, Kasatani T, Shimada A, Takei I, Miyazaki J &

- Saruta T: Detection of autoantibodies to the pancreatic islet heat shock protein 60 in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Autoimmunity* in press
32. Yamato E, Ikegami H, Miyazaki J & Ogihara T: Identification of a novel XPB/ERCC-3 homologue by means of a new method for subtraction of mRNA. *Diabetologia* in press
33. Sunaga S, Maki K, Komagata Y, Ikuta K & Miyazaki J: Efficient removal of loxP-flanked sequences in a gene targeted locus by transient expression of Cre recombinase in fertilized eggs. *Mol Reprod & Dev* in press
34. Ishii S, Nagase T, Tashiro F, Ikuta K, Sato S, Waga I, Kume K, Miyazaki J & Shimizu T: Bronchial hyperreactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* in press
35. Ohgawara H, Miyazaki J, Karibe S & Akaike T: Treating diabetes with a bioartificial endocrine pancreas. *Cell Transpl* in press
36. Sunaga S, Maki K, Lagasse E, Blanco JCG, Ozato K, Miyazaki J & Ikuta K: Myeloid differentiation is impaired in transgenic mice with targeted expression of a dominant negative form of retinoid X receptor b. *Br J Haematol* in press
37. Watada H, Kajimoto Y, Kaneto H, Matsuoka T, Fujitani Y, Miyazaki J & Yamasaki Y: Involvement of the homeodomain-containing transcription factor PDX-1 in islet amyloid polypeptide gene transcription. *Biochem Biophys Res Commun* in press
38. Tomonari A, Yoshimoto K, Tanaka M, Iwahana H, Miyazaki J & Itakura M: GGAAAT motifs play a major role in transcriptional activity of the human insulin gene in a pancreatic islet beta cell line of MIN6. *Diabetologia* in press

### 3) 和文論文

1. 宮崎純一: ノックアウトマウス—基礎と応用. 疾患モデル学会記録号 1994 26-28, 1994
2. 宮崎純一, 浜口和之: トランスジェニック動物の糖尿病学への貢献. 糖尿病記録号 1994 263-269, 1994
3. 石原寿光, 菊池方利, 岡 芳知, 宮崎純一: インスリン分泌制御におけるグルコーストランスポーターとグルコキナーゼの役割. 糖尿病記録号 1994 275-276, 1994
4. 西山敏彦, 七里元亮, 宮崎純一, 山村研一, 蛭名洋介: チロシンキナーゼ活性のないヒトインスリンレセプターを発現するトランスジェニックマウスの解析. 糖尿病記録号 1994 277-279, 1994
5. 駒形嘉紀, 宮崎純一: トランスジェニックマウス. *Modern Physician* **14**: 1473-1475, 1994
6. 宮崎純一: マウス発生工学とその疾患研究への応用. *東北医学雑誌* **107**: 189-191, 1994
7. 石井昌俊, 武井 泉, 宮崎純一: I型糖尿病発症における MHC クラス II 抗原多型部位の関与. *臨床免疫* **27**: 544-548, 1995
8. 駒形嘉紀, 山本一彦, 宮崎純一: NOD マウスの膵島浸潤 T 細胞のクローナリティー. *臨床免疫* **27**: 556-563, 1995
9. 宮崎純一: トランスジェニックマウスと医学研究. *日本産婦人科学会雑誌* **32**: 84-88, 1995

10. 宮崎純一：発生工学を用いた糖尿病成因解明のアプローチ。内科 **76**: 142-146, 1995
11. 石井昌俊, 武井 泉, 田代 文, 宮崎純一：NOD マウスへの I-A $\beta^{d/k}$  (Asp<sup>57</sup>→ Ser) 導入による膵島炎および糖尿病の抑制効果。分子糖尿病学 **1995** 57-62, 1995
12. 駒形嘉紀, 宮崎純一：自己免疫疾患治療への応用—インスリン依存型糖尿病 (IDDM)—。医学のあゆみ **177**: 414-416, 1996
13. 宮崎純一：トランスジェニックマウスの糖尿病学への貢献。日本内科学会雑誌 **85**: 131-136, 1996
14. 大河原久子, 宮崎純一, 苅部幸代, 佐藤純彦, 中川芳彦, 広谷紗千子, 寺岡 慧, 太田和夫, 赤池敏宏：Diffusion Chamber 型人工膵島における免疫隔離膜としての高分子膜の孔径の評価。人工臓器 **25**: 794-797, 1996

### 3. 国内学会での発表

#### 1) 特別講演

1. 宮崎純一：遺伝子導入による NOD マウスの糖尿病発症の制御と治療 第 8 回分子糖尿病学シンポジウム, 仙台, 1996, 12

#### 2) シンポジウム

1. 桑 和彦, 石井 聡, 和泉孝志, 清水孝雄, 長瀬隆英, 福地義之助, 桑木共之, 熊田 衛, 田代文, 生田宏一, 宮崎純一：PAF Receptor Transgenic and Knock-Out Mouse 第 24 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 1996, 9
2. 三崎義堅, 川畑仁人, 駒形嘉紀, 間藤 卓, 宮崎純一, 山本一彦：全身性自己免疫疾患における自己抗原特異的 T 細胞の役割 第 24 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 1996, 9
3. 三崎義堅, 川畑仁人, 駒形嘉紀, 間藤 卓, 瀬戸口京吾, 恒川伸二, 宮崎純一, 山本一彦：全身性自己免疫疾患における自己抗原特異的 T 細胞の役割とその制御機構 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
4. 石井昌俊, 田代 文, 徳井幹也, 武井 泉, 宮崎純一：NOD マウスへの I-A $\beta^{d/k}$  (Asp<sup>57</sup>→ Ser) および (Pro<sup>56</sup>Asp<sup>57</sup>→ His Ser) 導入の膵島炎および糖尿病に対する効果 第 8 回分子糖尿病学シンポジウム, 仙台, 1996, 12
5. 徳井幹也, 武井 泉, 島田 朗, 春日 明, 石井昌俊, 田代 文, 猿田享男, 宮崎純一：GAD 及び IL-4 発現プラスミド DNA の筋肉内注射による NOD マウス糖尿病発症抑制効果の検討 第 8 回分子糖尿病学シンポジウム, 仙台, 1996, 12
6. 綿田裕孝, 梶本佳孝, 松岡孝昭, 金藤秀明, 宮川潤一郎, 山本浩司, 花房俊昭, 浜口和之, 宮崎純一, 山崎義光：IPF1 の膵  $\beta$  細胞特異的遺伝子発現における重要性 第 8 回分子糖尿病学シンポジウム, 仙台, 1996, 12
7. 倭 英司, 池上博司, 宮崎純一, 萩原俊男：PCR 法を用いた新たなサブトラクションクローニン

グ法の開発と応用：膵  $\beta$  細胞株 MIN6 細胞におけるグルコースにより発現が制御される遺伝子の解析 第 8 回分子糖尿病学シンポジウム, 仙台, 1996, 12

### 3) 一般演題

1. 上野博久, 柱本 満, 仁木敏晴, 坂上元祥, 川崎英二, 森内良三, 長滝重信, 宮崎純一, 春日雅人: 培養膵  $\beta$  細胞株における *SECI/Munc18* ファミリーの発現についての検討 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
2. 寺前純吾, 浅野知一郎, 片桐秀樹, 村田富保, 荻原健英, 石原寿光, 菊池方利, 宮崎純一, 岡 芳知, 矢崎義雄: 膵  $\beta$  細胞や骨格筋に発現する新しい *Sec1* 相同蛋白 *muSec1* のクローニング 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
3. 駒形嘉紀, 増子佳世, 伊藤幸治, 山本一彦, 宮崎純一: NOD マウスの膵島および唾液腺浸潤 T 細胞のクローナリティーの PCR-SSCP 法による解析 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
4. 稲田勢介, 金子栄浩, 朝倉 均, 宮崎純一, 藤原道夫: 膵  $\beta$  細胞株 (MIN6) の移植によるマウス糖尿病治療の試み 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
5. 穴井元暢, 浅野知一郎, 佃 克則, 片桐秀樹, 石原寿光, 船木真理, 菊池方利, 宮崎純一, 岡芳知, 矢崎義雄: マウスグルコキナーゼ活性調節タンパクの MIN6 細胞への発現とグルコキナーゼ活性への影響 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
6. 佐久間伸子, 石川三衛, 岡田耕治, 宮崎純一, 斉藤寿一: 膵  $\beta$  細胞株 MIN6 の高グルコースによるインスリン分泌持続相における Ca 非依存性と細胞内 pH の役割 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
7. 夏目秀彦, 田港朝彦, 千 正鎬, 加藤裕子, 胡 鳳楠, サルアール G, 吉見輝也, 宮崎純一: 膵 B 細胞毒による細胞内遊離カルシウム上昇作用とその意義 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
8. 田港朝彦, 夏目秀彦, 千 正鎬, 加藤裕子, 胡 鳳楠, サルアール G, 吉見輝也, 宮崎純一: CD38 抗原 (ADP-ribosyl cyclase) はインスリン分泌の重要な刺激伝達系である 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
9. 村田富保, 浅野知一郎, 片桐秀樹, 寺前純吾, 穴井元暢, 犬飼浩一, 菊池方利, 宮崎純一, 岡 芳知, 矢崎義雄: 膵  $\beta$  細胞株 MIN6 における PI3 キナーゼのインスリン分泌に及ぼす効果 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
10. 笠谷知宏, 武井 泉, 野間口博子, 小沢ゆか子, 徳井幹也, 石井昌俊, 春日 明, 丸山太郎, 宮崎純一, 猿田享男: IDDM における 30 kDa 抗体の検出 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
11. 石井昌俊, 田代 文, 春日 明, 武井 泉, 宮崎純一: NOD マウスへの I-A $\beta^{d/k}$  (Asp<sup>57</sup>→ Ser) 導入による膵島炎および糖尿病の抑制効果 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
12. 荻原健英, 浅野知一郎, 石原寿光, 片桐秀樹, 菊池方利, 宮崎純一, 岡 芳知, 矢崎義雄: 膵 B

- 細胞株 MIN6 への GLUT2 グルコーストランスポーターの過剰発現 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
13. 片桐秀樹, 浅野知一郎, 寺前純吾, 村田富保, 佃 克則, 石畑寿光, 菊池方利, 宮崎純一, 岡芳知, 矢崎義雄: 膵  $\beta$  細胞に発現する ATP 感受性 K チャネルのクローニングとその役割の検討 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
  14. 黄 重毅, 金塚 東, 八木一夫, 山口卓秀, 島田典生, 倉本充彦, 天野喜美子, 宮崎純一, 西村正彦, 牧野英一: C57BL/6J ob/ob・ヒト IAPP トランスジェニックマウスの作成とその耐糖能異常について 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
  15. 石原寿光, 中崎満浩, 浅野知一郎, 片桐秀樹, 矢崎義雄, 宮崎純一, 岡 芳知, 菊池方利: マウスミトコンドリア型グリセロール 3 リン酸脱水素酵素 cDNA のクローニングと解析 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
  16. 水野展寿, 黒見 担, 宮崎純一, 清野 進: 膵  $\beta$  細胞株 (MIN6) における apoptosis 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
  17. 八木一夫, 金塚 東, 山口卓秀, 黄 重毅, 倉本充彦, 島田典生, 大澤春彦, 宮崎純一, 牧野英一: ヒト IAPP トランスジェニックマウスにおけるインスリン分泌能の障害 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
  18. 森谷眞紀, 吉本勝彦, 宮崎純一, 佐野壽昭, 菊谷 仁, 板倉光夫: IL-10 遺伝子を導入したリンパ球を用いる I 型糖尿病の体細胞遺伝子治療への取り組み 第 38 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大宮, 1995, 5
  19. 吉田年美, 生田宏一, 宮崎純一, 金澤裕子, 木梨達雄, 高木 智, 高津聖志: IL-5 レセプター遺伝子欠損マウスにおける B 細胞活性化異常 第 25 回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 1995, 11
  20. 須永真司, 真木一茂, 宮崎純一, 生田宏一: 骨髄球系細胞の分化におけるレチノイド X 受容体 (RXR) のはたらき 第 25 回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 1995, 11
  21. 稲田勢介, 鈴木健司, 成田忠臣, 油井竜五, 伊藤進一, 木村武志, 朝倉 均, 宮崎純一, 豊永哲至, 藤原道夫: MHC クラス II GVHR マウスにおける自己免疫疾患の発現機序: IFN $\gamma$  トランスジェニックマウスを用いた解析 第 25 回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 1995, 11
  22. 駒形嘉紀, 田代 文, 生田宏一, 宮崎純一: トランスジェニックマウスを用いた核内レセプターの胸腺細胞分化における役割の解析 第 25 回日本免疫学会総会・学術集会, 福岡, 1995, 11
  23. 杵築信明, 石原寿光, 片桐秀樹, 宮崎純一, 岡 芳知, 菊池方利, 浅野知一郎, 矢崎義雄: インスリン分泌細胞のグルコース濃度認識機構における上位解糖系の役割の解析 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
  24. 片桐秀樹, 浅野知一郎, 佃 克則, 石原寿光, 犬飼浩一, 穴井元暢, 船木真理, 荻原健英, 菊池方利, 宮崎純一, 岡 芳知, 矢崎義雄: シンタキシンと Sec1 関連蛋白の MIN6 細胞株におけるインスリン分泌に関する役割についての検討 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
  25. 夏目秀彦, 田港朝彦, 伊東武志, 加藤裕子, 吉見輝也, 宮崎純一: CD38 抗原のインスリン分泌機構における役割: CD38 抗原フラグメント抗体を用いる研究 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5

術集会, 福岡, 1996, 5

26. 石井昌俊, 田代 文, 駒形嘉紀, 徳井幹也, 武井 泉, 宮崎純一: NOD マウスへの I-A $\beta^{dk}$  (Asp<sup>57</sup> → Ser) および (Pro<sup>56</sup>Asp<sup>57</sup> → His Ser) 遺伝子導入の糖尿病に対する効果 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
27. 森谷真紀, 吉本勝彦, 岩花弘之, 菊谷 仁, 宮崎純一, 板倉光夫: NOD/scid マウスを用いる膵ラ島 B 細胞の破壊機序を検討する動物モデルの開発 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
28. 徳井幹也, 武井 泉, 春日 明, 石井昌俊, 猿田享男, 宮崎純一: GAD 及び IL-4 発現プラスミド DNA の筋肉内注射による NOD マウス糖尿病発症抑制効果の検討 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
29. 斉藤寿一, 藤田延也, 藤沢元郎, 佐久間伸子, 宮崎純一, 岡田耕治: 膵  $\beta$  細胞株 MIN6 におけるによる MAP キナーゼに対する Cyclic AMP 系賦活の効果 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
30. 藤田延也, 岡田耕治, 藤沢元郎, 佐久間伸子, 宮崎純一, 斉藤寿一: 膵  $\beta$  細胞株 MIN6 におけるカルバコールによる MAP キナーゼ賦活化の機序 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1996, 5
31. 岡田耕治, 藤田延也, 藤沢元郎, 佐久間伸子, 宮崎純一, 斉藤寿一: 膵  $\beta$  細胞株 MIN6 における MAP キナーゼに対する SU 剤の効果 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1996, 5
32. 石原寿光, 杵築信明, 片桐秀樹, 宮崎純一, 岡 芳知, 菊池方利, 浅野知一郎, 矢崎義雄: インスリン分泌細胞のグルコース濃度認識機構における下位解糖系の役割の解析 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1996, 5
33. 友成 章, 吉本勝彦, 岩花弘之, 宮崎純一, 板倉光夫: GGAAAT モチーフ (GG1 と GG2) によるヒトインスリン遺伝子 (INS) の転写調節 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 1996, 5
34. 田港朝彦, 伊東武志, 夏目秀彦, 加藤裕子, 吉見輝也, 宮崎純一: Alloxan, Nynhidrin は細胞内遊離カルシウムの上昇を介して膵 B 細胞を障害する 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
35. 水流添寛, 荒木栄一, 西山敏彦, 本島寛之, 近藤竜也, 堺 弘治, 宮村信博, 宮崎純一, 七里元亮: Differential Display PCR 法を用いたブドウ糖濃度依存性に発現調節を受ける遺伝子の同定 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
36. 大河原久子, 宮崎純一, 苅部幸代, 片桐展子, 赤池敏宏: 細胞療法: トランスジェニックマウスより樹立された膵細胞 (MIN6-cells) の移植 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
37. 宮口修一, 佐藤 譲, 相良幹雄, 福沢正光, 武藤 元, 武藤嘉子, 西村祥子, 強 暁玲, 坂田芳之, 中沢哲也, 池端史子, 宮崎純一, 豊田隆謙: リンホトキシンによる NOD マウスの IDDM 発症抵抗性誘導の機序の解析 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
38. 綿田裕孝, 梶本佳孝, 浜口和之, 宮崎純一, 山本浩司, 宮川潤一郎, 花房俊昭, 山崎義光: 転写因子 IPF1 による膵  $\beta$  細胞特異的遺伝子発現誘導の試み: IPF1 発現  $\alpha$ TC1 細胞の構築 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5

39. 宮崎純一：モデルマウスの MHC 遺伝子-NOD トランスジェニックマウスを用いた解析—第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会, 福岡, 1996, 5
40. 須永真司, 真木一茂, 駒形嘉紀, 宮崎純一, 生田宏一：標的遺伝子組換えによる T 細胞抗原受容体  $\gamma$  鎖遺伝子の V-J 組換え機構の解析 第 69 回日本生化学大会・第 19 回日本分子生物学会年会, 札幌, 1996, 8
41. 石井 聡, 糸 和彦, 和泉孝志, 清水孝雄, 長瀬隆英, 福地義之助, 桑木共之, 熊田 衛, 田代文, 生田宏一, 宮崎純一, 野間正名：発生工学による PAF 受容体の機能の解析 第 69 回日本生化学大会・第 19 回日本分子生物学会年会, 札幌, 1996, 8
42. 徳井幹也, 武井 泉, 島田 朗, 春日 明, 石井昌俊, 田代 文, 石井寿晴, 猿田享男, 宮崎純一：IL-5 発現プラスミド DNA の筋肉内注射による全身性効果の検討 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
43. 宮口修一, 佐藤 護, 福沢正光, 武藤 元, 武藤嘉子, 西村祥子, 坂田芳之, 中沢哲也, 池端史子, 宮崎純一, 豊田隆謙：リンホトキシンによる NOD マウス糖尿病発症抵抗性の誘導と機序解析 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
44. 相原裕之, 駒形嘉紀, 田代 文, 佐藤健人, 垣生園子, 宮崎純一：トランスジェニックマウスを用いた核内レセプターRXR の胸腺細胞分化と選択における役割の解析 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
45. Eri HAGIWARA, Takashi TSUJI, Tadanobu OKUBO, Kenji OKUDA, Ichiro AOKI, Yoshiro NITTA, Jun-ichi MIYAZAKI, Shigeru OHNO, Akira SHIRAI, Yoshiaki ISHIGATSUBO, Takao OKUBO: Beneficial effect of cytokine (IL-12) gene therapy on the spontaneous autoimmune disease in MRL/MP-1pr/1pr mice 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
46. 新田能郎, 田代 文, 宮崎純一：サイトカイン発現プラスミド DNA 筋注法による NOD マウスの自己免疫性糖尿病発症の制御 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
47. 島田 朗, 武井 泉, 徳井幹也, 春日 明, 石井昌俊, 田代 文, 猿田享男, 宮崎純一：GAD 及び IL-4 発現プラスミド DNA の筋肉内注射による NOD マウス糖尿病発症抑制効果の検討 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
48. 吉田年美, 菅谷博子, 安江徳太郎, 菊池雄士, 長坂 愛, 生田宏一, 宮崎純一, 吉村堅太郎, 高津聖志：IL-5R $\alpha$  鎖遺伝子欠損マウスでみられる抗体産生と寄生虫排除 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
49. 善本隆之, 米戸敏彦, 王 崇任, 光山正雄, 須永真司, 駒形嘉紀, 宇津山正典, 宮崎純一, 成内秀雄：IL-12p40 トランスジェニックマウスの解析 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
50. 須永真司, 真木一茂, 駒形嘉紀, 宮崎純一, 生田宏一：V $\gamma$ 4 遺伝子欠失マウスにおける TCR $\gamma$  鎖遺伝子の V-J 組み換え機構の解析 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
51. 石井昌俊, 田代 文, 徳井幹也, 武井 泉, 宮崎純一：NOD マウスへの I-A $\beta^{d/k}$  (Asp<sup>57</sup>→Ser) および (Pro<sup>56</sup>Asp<sup>57</sup>→His Ser) 導入の膵島炎および糖尿病に対する効果 第 26 回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11
52. 坂口教子, 伊藤みさ子, 森泉栄子, 戸田雅昭, 宮崎純一, 坂口志文：新生仔期胸腺摘出によって

誘導される臓器特異的自己免疫病の疾患感受性遺伝子の解析 第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11

53. 川畑仁人, 三崎義堅, 駒形嘉紀, 瀬戸口京吾, 恒川伸二, 宮崎純一, 山本一彦: ヒトUI-A蛋白発現トランスジェニックマウスを使った核内自己抗原に対する免疫応答の解析 第26回日本免疫学会総会・学術集会, 横浜, 1996, 11

#### 4. 学会主催など

1. 第24回日本臨床免疫学会総会シンポジウム「gene targeting」(世話人) 東京, 1996, 9



## 病態臓器構築研究分野

担当教授

(助手 八重樫 弘 編集)

### 1. 研究報告

#### 1) 著書 (英文・和文)

1. 高橋 徹: 肺・気道. 大西義久ほか編「エッセンシャル病理学」(分担) 316-356, 医歯薬出版, 東京, 1995.
2. 高橋 徹: 肺のモルフォメトリー. 「現代病理学大系」補遺第1巻, 119-135, 中山書店, 東京, 1995.
3. 手塚文明: 画像解析. 細胞診のベーシックサイエンスと臨床病理(坂本穆彦編), 327-331, 医学書院, 東京, 1995.
4. 高橋 徹, 岩間憲行: 肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease). 循環器症候群, 日本臨床社, 東京, 1996.
5. 手塚文明: 細胞診用語解説集 (日本臨床細胞学会編), 医学書院, 東京, 1996.

#### 2) 英文論文

1. Minegishi M, Minegishi N, Yanagisawa T, Tsuchiya S, Tezuka F, Kaji M, Nakamura M, Hayashi Y, Konno T. A human CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T-cell receptor ab<sup>+</sup> T leukemic cell line undergoing phytohemagglutinin-induced apoptosis. *Leukemic Res* **19**, 433-442, 1995.
2. Takahashi T, Chiba R, Mori M, Furukawa T, Suzuki M, Tezuka F. Computer-assisted pathology of intraepithelial adenocarcinoma and related lesions: 3-D distribution, structural aberration and discrimination. *J Cell Biochem (Suppl)* **23**, 25-32, 1995.
3. Tezuka F, Shuki K, Oikawa H, Higashiiwai H. Numerical counts of epithelial cells collected, smeared and lost in the conventional Papanicolaou smear preparation. *Acta Cytol* **39**, 837-838, 1995.
4. Tezuka F, Chiba R, Takahashi T. Quantitative cytopathology of endometrial lesions. *J Cell Biochem (Suppl)* **23**, 147-150, 1995.
5. Yoshida K, Kaji M, Takahashi T, van den Berg TK, Dijkstra CD. Host origin of follicular dendritic cells induced in the spleen of SCID mice after transfer of allogenic lymphocytes. *Immunol* **84**, 117-126, 1995.
6. Nakaizumi H, Sasano H, Maehara I, Ozaki M, Tezuka F, Orikasa S. Estrogen metabolism and

- impaired spermatogenesis in germ cell tumors of the testis. *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 1289-1295, 1996.
7. Kikuchi T, Saijo Y, Sakai T, Abe T, Ohnuma K, Tezuka F, Terunuma H, Ogata K, Nukiwa T. Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carrier with clinical manifestations characteristic of diffuse panbronchiolitis. *Internal Med* **35**, 305-309, 1996
  8. Miura H, Ohi R, Shang Wen Tseng, Takahashi T. The structure of the transitional and aganglionic zones of Auerbach's plexus in patients with Hirschsprung's disease: A computer-assisted three-dimensional reconstruction study. *J Pediat Surg* **31**, 420-426, 1996.
  9. Mori M, Tezuka F, Chiba R, Funae Y, Watanabe M, Nukiwa T, Takahashi T. Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung: Their heterology in form and analogy in immunohistochemical characteristics. *Cancer* **77**, 665-674, 1996.
  10. Mori M, Chiba R, Tezuka F, Kaji M, Kokubo T, Nukiwa T, Takahashi T. Papillary adenoma of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virchows Arch* **428**, 195-200, 1996.
  11. Nagase S, Sato S, Tezuka F, Wada Y, Yajima A, Horii A. Deletion mapping on chromosome 10q25-q26 in human endometrial cancer. *B J Cancer* **74**, 1979-1983, 1996.
  12. Nara M, Sasaki T, Shimura S, Tezuka F, Shirato K. Diffuse alveolar hemorrhage caused by lung metastasis of ovarian angiosarcoma. *Internal Med* **35**, 653-656, 1996.
  13. Takahashi T, Mori M, Chiba R. Adenocarcinoma and related lesions of the lung: Cellular morphometry correlated with immunocytochemistry. Proceedings of 2nd international congress on lung cancer, Monduzzi Editore, 95-102, 1996.
  14. Tezuka F, Oikawa H, Shuki H, Higashiiwai H. Diagnostic efficacy and validity of the ThinPrep method in cervical cytology. *Acta Cytol* **40**, 513-518, 1996.
  15. Watanabe I, Tezuka F, Yamaguchi M, Sagawa J, Kaise N. Thymic carcinoma of the thyroid. *Pathology International* **46**, 450-456, 1996.
  16. Akahane T, Yaegashi H, Kurokawa Y, Satomi S, Takahashi T. Systemic-to-pulmonary vascular malformation of lung visualized by computer-assisted 3-D reconstruction. *Histopathology*, in press.
  17. Endoh M, Chiba R, Takahashi T: The distribution of HBcAg-positive hepatocytes in cirrhosis and its significance in cirrhogenesis: Morphometry using 2-D distance distribution analysis. *Tohoku J Exp Med*, in press.
  18. Mori M, Kurane I, Janus J, Ennis FA. Cytokine production by dengue virus antigen-responsive human T lymphocytes in vitro examined using a double immunocytochemical technique. *J Leuko Biol*, in press.
  19. Mori M, Kohli A, Baker SP, Savas L, Fraire AE. Laminin and cathepsin B as prognostic factors in stage I (T1N0, T2N0) non-small cell lung cancer Are they useful? *Mod Pathol*, in press.
  20. Reibhardt MJ, Kubota K, Yamada S, Iwata R, Yaegashi H: Assessment of cancer recurrence in residual tumors after fractionated radiotherapy: A comparison of fluolodeoxyglucose, L-methionine and thymidine. *J Nucl Med*, in press.

21. Sterner DJ, Mori M, Roggli VL, Fraire AE. Prevalence of pulmonary atypical alveolar cell hyperplasia in an autopsy population: A study of 100 cases. *Mod Pathol*, in press.
22. Watanabe T, Yaegashi H, Koizumi M, Toyota T, Takahashi T. The lobular architecture of the normal human pancreas. A computer-assisted three-dimensional reconstruction study. *Pancreas*, in press.

### 3) 和文論文

1. 斎木茂樹, 伊藤春海, 岩田政敏, 高橋 徹: 間質性肺炎 —— 肺線維症における肺のリモデリングをめぐる。呼吸 **14**: 588-596, 1995.
2. 鈴木謙一, 木崎 徳, 高橋 徹: 嚢胞性尿管炎 —— 尿管鏡下生検により診断された1例。泌尿紀要 **41**: 379-381, 1995.
3. 高橋光浩, 千場良司, 大熊恒郎, 森 昌造, 高橋 徹: 中膜平滑筋の発達度からみた動脈反応様式の臓器差 —— 剖検材料を用いた計量組織学的研究。加齢研誌 **46**: 73-92, 1995.
4. 高野正彦, 金井 浩, 中鉢憲賢, 小岩善郎, 手塚文明, 高橋光浩: 動脈硬化の局所診断のための血管壁上微小振動の計測と解析。日本音響学会誌 **51**: 174-181, 1995.
5. 手塚文明, 八重樫弘: 画像解析と病理組織診断: *medicina* **32**: 373-376, 1995.
6. 星川 康, 箕輪宗生, 鈴木 聡, 佐藤雅美, 小野貞文, 谷田達男, 岡庭群二, 手塚文明, 藤村重文: 臓側胸膜から発生した localized fibrous tumor の1切除例。日呼外会誌 **9**: 703-707, 1995.
7. 三浦博光, 大井竜司, 曾 尚文, 高橋 徹: Hirschsprung 病における Auerbach 神経叢の3次元形状。病理と臨床 **13**: 719-725, 1995.
8. 三浦博光, 大井竜司, 曾 尚文, 高橋 徹: Auerbach 神経叢の計量解析 —— とくに Hirschsprung 病の移行帯について。病理と臨床 **13**: 1447-1454, 1995.
9. 山並秀章, 千場良司, 高橋 徹, 小針雅男, 松野正紀: 肝転移巣の粒径分布に基づく癌の転移能のパラメーター化と因子解析。病理と臨床 **13**: 243-254, 1995.
10. 赤羽 勉, 黒川良望, 高橋 徹, 里見 進, 佐々木英忠: 肋間動脈を流入動脈とした肺動静脈奇形の1症例。日本胸部外科学会誌 **44**: 2196, 1996.
11. 大沼一也, 菊地 暢, 酒井俊彦, 阿部達也, 貫和敏博, 手塚文明, 高橋 徹, 照沼 裕, 尾形和夫: 慢性の経過で進行し, 開胸肺生検で DPB と診断された HTLV-1 キャリアーの1例: 第21回びまん性汎細気管支炎研究会, 厚生省びまん性肺疾患調査研究報告書平成7年版。
12. 菊地 亮, 武沢良明, 渡辺 至, 渡部信之, 手塚文明: ホルモン療法および瀕回の腫瘍摘除術により長期にわたり観察し得た benign metastasizing leiomyoma 症例。呼吸 **15**: 538-539, 1996.
13. 千場良司, 古川 徹, 高橋 徹: 形態計測の最新の方法 —— 新しいステレオロジーと多変量解析を中心に。検査と技術 **24**: 329-336, 1996.
14. 手塚文明, 鍛冶光司, 峰岸正好: アポトーシスにおける細胞核の分子形態学的変化の検出。病理と臨床 **14**: 369-377, 1996.
15. 中村 潤, 千場良司, 大井竜司, 手塚文明, 林 富, 高橋 徹: 肝癌における異型度のパラメータ化と分類 —— とくに構造異型の取り扱いについて。病理と臨床 **14**: 369-377, 1996.

16. 中村泰行, 高橋 徹: ヒト急性クレゾール中毒肝における带状壊死の三次元形態 —— 「細葉」概念の見直しを中心に. 病理と臨床 **14**: 93-98, 1996.
17. 中村泰行, 高橋 徹: ヒト肝臓における带状壊死の三次元構造解析 —— 接点計数法の応用を中心に. 病理と臨床 **14**: 1295-1306, 1996.
18. 内山哲之, 鈴木正徳, 福原賢治, 海野倫明, 松野正紀, 岩崎隆雄, 赤羽武弘, 遠藤希之: 急速増大を来した低分化型肝細胞癌の一例 —— MIB-1 モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討. 日本消化器病学会雑誌 (印刷中)
19. 高橋 徹: 病理学におけるトポロジー. 形の科学会報 **11**(3): 32-35, 1996.
20. 海老名雅仁, 高橋 徹: 気管支平滑筋の morphometry. 喘息 **9**: 77-80, 1996.

## 2. 国際学会・海外での講演およびセミナー

### 1) 特別講演・シンポジウム

1. Takahashi T: Computer-assisted pathology of intraepithelial neoplasms. NCI Workshop on Prospects for Chemoprevention of Cancers. Oxnard, CA, February 1995.
2. Tezuka F, Chiba R, Takahashi T: Quantitative pathology of endometrial lesions. NCI-sponsored Workshop on Prospects for Chemoprevention of Cancers of the Cervix, Endometrium and Ovary. Oxnard, February 1995.
3. Takahashi T: Analysis of 3-D organ structure: Computational geometry and visualization. (Keynote lecture) 9th International Congress for Stereology. Copenhagen, August 1995.
4. Takahashi T: Pathology of adenocarcinoma and related lesions from a 3-D distribution point of view. An analysis of organ structure by computerized mapping. Lecture at China-Japan Friendship Hospital, Beijing, August 1995.
5. Takahashi T, Iwama N: The skeleton of adenocarcinoma visualized by computer-assisted 3-D reconstruction: differentiation of tumors defined in architectural terms. The 4th International Conference on Computerized Cytology and Histology Laboratory. (Invited) Chicago, March 1996.
6. Takahashi T, Endoh M, Nakamura Y. Computer-assisted three-D reconstruction and morphometry: An application to the study of cirrhogenesis. 10th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. (Invited) Kyoto, August 1996.
7. Takahashi T: Topology of cirrhogenesis: An essential aspect of liver pathology. (Keynote lecture) 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology. Sendai, October 1996.
8. Takahashi T, Mori M, Chiba R: Adenocarcinoma and related lesions of the lung: Cellular morphometry correlated with immunocytochemistry. (Invited) 2nd International Congress on Lung Cancer. Crete, Greece, November 1996.
9. Tezuka F, Kaji M, Yaegashi H, Chiba R, Takahashi T, Minegishi M. Morphologic analysis of

apoptosis using a human leukemic cell line. (Invited) 12th International Congress of Cytology. Madrid, May 1995.

## 2) 一般演題

1. Endoh M, Takahashi T: Fatal cholestasis in fulminant hepatitis. Failure of bile drainage by injured ductules visualized by computer-assisted 3D reconstruction. 9th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Heidelberg, October 1995.
2. Ohnuma K, Yaegashi H, Chiba R, Nukiwa T, Takahashi T. The difference between the outer and the inner parts of the lung in terms of bronchial architecture. A 3-D morphometry of mouse lung. 9th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Heidelberg, October 1995.
3. Tezuka F, Chiba R, Iwama N, Takahashi T. Unclassifiability of adenoma and adenocarcinoma of the colon as determined by morphometric and multivariate-statistical analysis. 9th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Heidelberg, October 1995.
4. Yaegashi H, Mori M, Takahashi T. Abnormal pattern of airways and arteries in lung sequestration. A 3-D reconstruction study. 9th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Heidelberg, October 1995.
5. Akahane T, Yaegashi H, Kurokawa Y, Satomi S, Takahashi T. Visualization of systemic-to-pulmonary vascular malformation of lung by 3-D reconstruction. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October, 1996.
6. Endoh M, Nakamura Y, Takahashi T: A Model of cirrhogenesis from chronic hepatitis B. Microvasculature changes of the liver visualized by computer-assisted 3DR and correlated with the distribution of hepatocellular necrosis and that of Hbc antigen. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October, 1996.
7. Furuta A, Ohuchi N, Ishida T, Takahashi T, Tezuka F, Satomi S. Grading of intraductal spread of carcinoma in breast using a computer-assisted 3-D reconstruction. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October, 1996.
8. Mori M, Kohli A, Baker S, Fraire AE. Laminin and cathepsin B expression in stage I (T1N0, T2N0) human non-small cell lung cancer. XXI International Congress of the International Academy of Pathology and 12th World Congress of Academic and Environmental Pathology. Budapest, October, 1996.
9. Ohnuma K, Chiba R, Yaegashi H, Nukiwa T, Takahashi T. The significance of irregular branching of airways. "Recurrent" and "Daughter" branchings defined by 3-D morphometry of mouse lung and correlated with the grade of alveolitis after bleomycin administration. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October, 1996.
10. Sasaki K, Nakamura Y, Endoh M, Takahashi T. Reversal of lobular structure of the liver grown under purely arterial supply. 3-D structural analysis of hepatic vasculature in a juvenile patient with patent ductus venosus. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology,

Sendai, October, 1996.

11. Sterner DJ, Roggli VL, Mori M, Fraire AE. Prevalence of pulmonary atypical alveolar cell hyperplasia in an autopsy population: A study of 100 cases. 1996 Annual meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC, March 1996
12. Tezuka F, Suzuki H, Namiki T. Quantitative analysis of nuclear distribution pattern differentiating carcinoma from hyperplasia in endometrial cytology. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October, 1996.
13. Yaegashi H, Tezuka F, Zhang YD, Takahashi T. Computer-aided 3D mapping and morphometry of atypical zones in colonic adenomas. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October, 1996.

### 3. 国内学会での発表

#### 1) 特別講演・シンポジウム

1. 高橋 徹. 臓器血管構築の三次元的解析. 異分野研究者交流フォーラム「血管系の科学技術」箱根, 1995. 2.
2. 高橋 徹. 臓器の三次元構造から病気を考える. 三次元映像フォーラム第34回研究会. 仙台, 1995.
3. 手塚文明. 癌細胞の形態診断とその客観化. 多変量解析を用いて. 第24回日本婦人科病理コロボスコピー学会シンポジウム, 盛岡, 1995. 7.
4. 高橋 徹. 病気の形を科学する. 平成7年日衛協東北支部記念教育講演「病理学的検査の新展開」仙台, 1995. 11.
5. 高橋 徹. 人体における静脈の役割と病態. 第16回日本静脈学会総会教育講演. 神戸, 1996. 5.
6. 高橋 徹. 臓器血管構築と組織の循環——肝臓を中心に. 第2回東北血管作動薬研究会特別講演. 秋田, 1996. 9.
7. 高橋 徹. 三次元構造解析とその病理学への応用. 慢性肝病変の形態形成について. 第16回加齢研シンポジウム「形と画像の医学」. 仙台, 1996. 7.

#### 2) 一般演題

1. 赤羽 勉, 黒川良望, 貝羽義弘, 高橋 徹: 肺気腫ラットに対する Nd: YAG レーザー照射による肺の生理学的, 形態学的検討. 第16回日本レーザー医学会大会, 横浜, 1995.
2. 赤羽 勉, 黒川良望, 貝羽義弘, 高橋 徹: 肺気腫ラットに対する Nd: YAG レーザー照射による肺の変化の形態学的検討. 第25回創傷治癒研究会, 東京, 1995.
3. 大沼一也, 千場良司, 八重柏政宏, 貫和敏博, 高橋 徹: Bleomycin による実験的肺線維症と HGF の線維化抑制効果. 第84回日本病理学会総会, 名古屋, 1995.
4. 高橋育子, 佐々木繁子, 山崎寿美子, 石黒典子, 手塚文明, 武田鐵太郎, 東磐井久: ヘルペス感

- 染細胞と思われる細胞の出現を伴った尋常性天疱瘡の1例。第36回日本臨床細胞学会総会，千葉，1995。
5. 手塚文明，鍛冶光司，八重樫弘，千場良司，峰岸正好，高橋 徹：Apoptosisにおける細胞核の形態変化。第84回日本病理学会総会，名古屋，1995。
  6. 八重樫弘，森 益子，前島一仁，加藤温中，高橋 徹：ディーゼル排気長期吸入によるマウス肺の変化。第84回日本病理学会総会，名古屋，1995。
  7. 赤羽 勉，黒川良望，貝羽義弘，里見 進，高橋 徹：肺気腫ラットに対するNd：YAGレーザー照射による肺の変化の形態学的検討と生理学的変化。閉塞性肺疾患研究会，東京，1996。
  8. 赤羽 勉，貝羽義浩，安藤健二郎，黒川良望，八重樫弘，千葉良司，里見 進，高橋 徹：肺気腫ラットモデルに対するNd：YAGレーザー照射の効果。第17回日本レーザー医学会大会，神戸，1996。
  9. 赤羽 勉，八重樫弘，黒川良望，高橋 徹：肺異常血管支配の計算機支援による三次元解析——右肋間気管支動脈流入異常例——。第85回病理学会総会，東京，1996。
  10. 遠藤希之，高橋 徹：胆汁鬱滞型劇症肝炎——門脈域周囲における細胆管傷害とその三次元再構成による可視化。第85回日本病理学会総会，東京，1996。
  11. 遠藤希之，中村泰行，佐々木潔子，高橋 徹：B型慢性肝炎における小葉改築モデル——三次元マッピングによる壊死域およびHBcAgの肝組織内分布の解析。第85回日本病理学会総会，東京，1996。
  12. 大沼一也，千場良司，八重樫弘，貫和敏博，高橋 徹：The structural principle of airway branching and its pathological significance. A 3-D morphometry of mouse lung. 第85回日本病理学会総会，東京，1996。
  13. 佐々木潔子，中村泰行，遠藤希之，高橋 徹。肝動脈支配下に成長した肝での小葉構造の逆転現象——静脈管開存症における肝血管構築と結節性病変の解析。第85回日本病理学会総会，東京，1996。
  14. 八重樫弘，森 益子，貝森光大，高橋 徹：肺分画症における気道・動脈の肺内分布様式——三次元再構成による解析。第85回日本病理学会総会，東京，1996。
  15. 海老名雅仁，星 幸子，西條康夫，阿部達也，貫和敏博，近藤 丘，藤村重文，高橋 徹：肺内出血を伴う肺線維症がみられた神経線維腫症の1症例。第54回間質性肺疾患研究会，東京，1996。

#### 4. 学会主催など

1. Takahashi T, Yaegashi H. Lectures and Training Course in Basic Stereology and 3-D Structural Analysis. Chungchun, August, 1995.
2. Takahashi T, Tezuka F, Yaegashi H, Chiba R. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology, Sendai, October-November, 1996.
3. Takahashi T, Tezuka F, Yaegashi H. Training Course in Basic Stereology and 3-D Structural Analysis. Sendai, October, 1996.
4. 手塚文明，八重樫弘：加齢医学研究所びまん性肺疾患カンファランス(世話人)仙台，1995-1996。

5. 高橋 徹. 第 16 回加齢研シンポジウム「形と画像の医学」. 仙台, 1996 年, 7 月.



# 病態計測制御研究分野

担当教授 仁 田 新 一

## 1. 研究分野紹介

当分野は旧抗酸菌病研究所内科学部門の ME 研究室が発展して設置されたもので、昭和 54 年、電子医学部門として誕生した。初代教授として世界で初めて超音波心臓断面法を開発したことで知られる田中元直教授が着任した。発足と同時に医学部胸部外科から人工心臓の開発研究を担当していた仁田を割愛し、田中教授が計測診断面を、仁田助教授が人工臓器等治療面から主に循環器疾患の診断治療に関する臨床研究体制が整った。その後、加齢医学研究所への改組に伴い、臓器病態部門病態計測制御研究分野に変更された。平成 8 年 3 月第 2 代教授として仁田新一が着任し、加齢疾患における病態の計測と制御を主目標に研究を行っている。

### 現在の主たる研究

- 1) 循環器疾患における病態の制御に関する研究
  - a) 補助人工心臓の開発と臨床応用に関する研究
  - b) 空気圧駆動式全人工心臓の開発
  - c) 電磁駆動式振動流ポンプを用いた完全埋込み型人工心臓の開発
  - d) 完全埋込み型人工心肺の開発
  - e) 人工循環における自動制御システムの開発
  - f) 神経活動電位による人工心臓制御
- 2) 加齢医学的疾患における病態の計測
  - a) 加齢に伴う生体のゆらぎの変化
  - b) カオス理論を応用した循環動態の非線形解析
  - c) 交感神経活動電位の計測とその病態生理学的検討
  - d) 超音波顕微鏡の開発並びに臨床応用に関する研究
  - e) ドップラー法の信号処理による生体内の流れの分布測定法の開発
  - f) 超長時間循環動態デジタル記録システムの開発
- 3) 心臓血管系の疾患の病態生理学の究明
  - a) 生体のカオスのダイナミクスの成因の追求

- b) 非線形数学理論を応用したゆらぎ現象の解明
- 4) 臨床医学的研究
  - a) 虚血性心疾患に関する研究
    - 心筋虚血の核医学的検討
    - 心血管インターベンションの手術手技に関する研究
    - バーチャルリアリティの技術を応用したインターベンション教育支援システム
    - インターネットに構築したバーチャル PTCA
    - 冠動脈のシールド工法による新しいインターベンション
  - b) 人工心臓の臨床応用に関する研究
    - 補助人工心臓臨床応用時の病態の多変量解析
    - 心臓移植と人工心臓の適応に関する研究
  - c) 超音波心臓診断法
    - 超音波顕微鏡による組織性状診断
    - 新しいドップラー法による心血管診断法の開発
    - 負荷心エコー図法による冠動脈疾患の早期発見法に関する研究
    - 骨、運動器の超音波診断法に関する研究
- 5) 医用工学的研究
  - a) インターネットを介したテレオペレーションシステムの開発
  - b) バーチャルリアリティが自律神経機能に与える影響
    - 超音波スペクトロスコーピーによる生体組織音響特性に関する研究

## 2. 研究報告

### 1) 著書 (英文・和文)

1. Yambe T, Nanka S, Sonobe T, Naganuma T, Kobayashi S, Akiho H, Kakinuma Y, Yukita K, Mitsuoka M, Chiba S, Ohsawa N, Haga Y, Idutsu K, Nitta S, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Tabayashi K, Tanaka A, Yoshizumi N, Abe K, Takeda H, Takayasu M, Yoshizawa M, and Takayasu H: Fractal dimension analysis of the chaos in hemodynamics with artificial heart. In: Koyanagi H, Akutsu T, eds. *Heart replacement-Artificial Heart* 5, 317-320, Tokyo: Springer-Verlag, 1995.
2. Nitta S, Yambe T, Naganuma S, Kobayashi S, Matsuki H, Yoshizawa M, and Hashimoto H: Tohoku university totally implantable ventricular assist system. *Progress in the artificial heart*, 173-180, 1995.

3. Yamamoto M, Nakao M, Koshikawa Y, Nakamura K, Ikuta N, Hondou T, Mizutani Y, Ando R, Nitta S, Yambe T, and Sei H : Further study on 1/f fluctuations in cat's inter-heartbeat Intervals. In : V. Bareikis & R. Katilus, eds, Noise in physical systems and 1/f fluctuations, 651-655, 1995.
4. Yoshizawa M, Iemura S, Abe K, Sato D, Takeda H, Yambe T, and Nitta S : Less invasive method for estimating Emax under cardiac assistance. In : Akutsu T & Koyanagi H, eds, Heart Replacement-Artificial Heart 5, 289-292, Springer-Verlag, Tokyo, 1996.
5. Dunn F, Tanaka M, Ohtsuki S, Saijo Y ed. : Ultrasonic Tissue Characterization. Springer-Verlag, Tokyo, 1996.
6. Tanaka M, Okawai H, Chubachi N, Suganuma R, Honda K : Acoustic microscope for the tissue characterization in medicine and biology. Ultrasonic Tissue Characterization, Springer. : 171-197, 1996.
7. Saijo Y and Sasaki H : High frequency acoustic properties of tumor tissue. Ultrasonic Tissue Characterization, Springer : 217-229, 1996.

## 2) 英文論文

1. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Izutsu K, Akiho H, Kobayashi S, Ohsawa N, Nanka S, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Tabayashi K, Koide S, Abe K, Takeda H, and Yoshizawa M : Deterministic chaos in the hemodynamics of an artificial heart. *ASAIO Journal* **41**, 84-88, 1995.
2. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Nanka S, Ohsawa N, Akiho H, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Mohri H, Yoshizawa M, Koide S, Abe K, and Takeda H : Chaotic behavior of the hemodynamics with ventricular assist device. *Int J Artif Organs* **18**, 17-21, 1995.
3. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Nanka S, Ohsawa N, Akiho H, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Mohri H, Yoshizawa M, Koide S, Abe K, Takeda H : Fractal dimension analysis of the oscillated blood flow with vibrating flow pump. *Artif Organs* **19**, 729-733, 1995.
4. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Nanka S, Ohsawa N, Akiho H, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Mohri H, Yoshizawa M, Koide S, Abe K, and Takeda H : Can the artificial heart make the circulation become fractal ? *Int J Artif Organs* **18**, 317-320, 1995.
5. Yambe T, Nitta S, Nanka S, Yoshizawa M, Takayasu H, Iwase S, Sugiyama Y., T. Mano : Fractal dimension analysis of the muscle sympathetic nerve activity. *Pathophysiology* **2** : 173-176, 1995.
6. Nitta S, Yoshizawa M, Yambe T, Tanaka M, and Takeda H : A less invasive Emax Estimation method for weaning from cardiac assistance. *IEEE trans Biomed Eng* **42**, 1165-1173, 1995.
7. Nitta S, Yambe T, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Tanaka M, Matsuki H, Abe K, Yoshizawa M, Kasai T, and Hashimoto H : Totally implantable ventricular assist system using

- vibrating flow pump. *Artif Organs* **19**, 676-679, 1995.
8. Kobayashi S, Nitta S, Yambe T, Naganuma S, Hashimoto H, Fukuju T, and Tabayashi K : Experimental study of physiological advantages of assisted circulation using oscillated blood Flow. *Artif Organs* **19** : 704-707, 1995.
  9. Naganuma S, Nitta S, Yambe T, Kobayashi S, Tanaka, and Hashimoto H : Gas exchange efficiency of a membrane oxygenator with use of a vibrating flow pump. *Artif Organs* **19** : 747-749, 1995.
  10. Saijo Y, Sasaki H, Naganuma T, and Tanaka M : Ultrasonic tissue characterization of three-layered layered structure of coronary artery by scanning acoustic microscopy. *J Heart Failure* **2**, 558, 1995.
  11. Saijo Y, Tanaka M, Takahashi K, Chiba S, Mitsuoka M, Naganuma T : Visualization of intracardiac local flow states by two-dimensional stream line distributions. *J Heart Failure* **2**, 622, 1995.
  12. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Tanaka M : Development of ultrasonic spectroscopy for biomedical use. *Acoustical Imaging* **22**, 335-340, 1995.
  13. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Tanaka M : Frequency dependent characteristics of ultrasonic attenuation in liver tissue. *Proc 1st World Congress on Ultrasonics*, 1059-1062, 1995.
  14. Saijo Y, Chubachi N : Acoustic microscopy in medicine and biology. *Proc 2nd Asian Conference on Computer Vision* **3**, 273-277, 1995.
  15. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Tanaka M and Dunn F : Intravascular ultrasound and scanning acoustic microscopy evaluation of aortic wall. *Acoustical Imaging* **21** : 423-432, 1995.
  16. Yambe T, Nitta S, Nanka S, Yoshizawa M, Takayasu H, Iwase S, Sugiyama Y, Mano T, Gouhara K : Fractal analysis of the sympathetic discharges. *IIAS reports 1996-01*, 71-86, 1996.
  17. Yambe T, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Nitta S, Fukuju T, Uchida N, Tabayashi K, Tanaka A, Abe K, Takayasu H, and Takeda H : Correlation dimension of the artificial Circulation. *Artif Organs Today* (in press).
  18. Yambe T, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Akiho H, Kakinuma Y, Ohsawa N, Nitta S, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Tabayashi K, Tanaka A, Yoshizumi N, Abe K, Takayasu M, Takayasu H, Yoshizawa M, Takeda H, Gouhara K : Fractal circulation of the total artificial heart. *IIAS Reports 1996-01*, 87-106, 1996.
  19. Yambe T, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Nitta S, Fukuju T, Uchida N, Tabayashi K, Tanaka A, Abe K, Takayasu H, and Takeda H : Extraction of the 1/f fluctuation in hemodynamics of an artificial heart. *Artif Organs* **20**, 777-782, 1996.
  20. Yambe T, Kobayashi S, Nanka S, Naganuma S, Nitta S, Matsuki H, Abe K, Yoshizawa M, Fukuju T, Tabayashi K, Takeda H, Hashimoto H : Spectral characteristics of the arterial blood pressure during left ventricular assistance using oscillated blood flow. *IIAS Reports 1996-2*, 1996 (in press).
  21. Yambe T, Kobayashi S, Nanka S, Naganuma S, Nitta S, M. Yoshizawa, Fukuju T, Uchida N, and Tabayashi K : Spectral analysis of the hemodynamics during left ventricular assistance. *Int J Artif Organs* **19**, 367-371, 1996.
  22. Yambe T, Kobayashi S, Nanka S, Naganuma S, Nitta S, M. Yoshizawa, Fukuju T, Uchida N, and

- Tabayashi K : Pneumatically driven ventricular assist device and heart rate variability. IIAS Reports 1996-02, 1996 (in press).
23. Yambe T, Kobayashi S, Nanka S, Naganuma S, Nitta S, Matsuki H, Yoshizawa M, Hashimoto H : Fluctuations of the hemodynamic derivatives during left ventricular assistance using oscillated blood flow. *Artif Organs* **20**, 637-640, 1996.
  24. Yambe T, Abe K, Yoshizawa M, Imachi K, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Gouhara K, and Nitta S : Strange hemodynamic attractor parameter with 1/R total artificial heart automatic Control algorithm. *Int J Artif Organs* **19**, 302-306, 1996.
  25. Yoshizawa M, Iemura S, Abe K, Takeda H, Kakinuma Y, Akiho H, Yambe T, and Nitta S : Parameter optimization method for less-invasive and beat-by-beat estimation of Emax. Proceed 18th ann Int Conf IEEE Eng Med Biol, 1996.
  26. Yambe T, Nanka S, Shizuka K, Sonobe T, Yoshizawa M, Nasukawa S, and Nitta S : Development of the virtual PTCA system. *Proceed for ICAT* **96**, 105-113, 1996.
  27. Yambe T, Yoshizawa M, Nanka S, Sugiyama Y, Mano T, Takayasu H, Takeda H, Nitta S : Responses of the autonomic nervous system to the virtual reality immersion. Proceed for VSMM 96 in Gifu, 274-277, 1996.
  28. Yambe T, Yoshizawa M, Yoshizumi M, Nanka S, Sonobe T, Takayasu H, Gouhara K, Takeda H, Abe K, Nitta S : Reconstruction of the chaos attractor of the left ventricular wall motion in the patients with myocardial infarction. Proceed for second IMIA/IFMBE Workshop on Biosignal Interpretation, 111-114, 1996.
  29. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Nitta S : Ultrasonic properties of myocardium in low Mhz frequencies assessed by acoustic microscopy. *Eur J Ultrasound in Med & Biol* **4**, s64, 1996.
  30. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Nitta S : Relationship between micro-and macro-acoustic properties of myocardium. Proc 18th IEEE EMBS, in CD ROM, 1996.
  31. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Yambe T, Nitta S : Visualization of inner surface morphology of artificial heart by scanning acoustic microscopy. Proc 2nd International Congress of Robotics, Vision, Parallel Processing for Industrial Automation, 51-54, 1996.
  32. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Yambe T, Nitta S : Evaluation of the material fatigue of artificial heart by a frequency domain analysis of pulsed ultrasound. Proc 2nd International Congress on Robotics, Vision, Parallel Processing for Industrial Automation, 108-111, 1996.
  33. Sasaki H, Tanaka M, Saijo Y, Okawai H, Terasawa Y, Nitta S, Suzuki K : Ultrasonic tissue characterization of renal cell carcinoma tissue. *Nephron* **74** : 125-130, 1996.
  34. Kobayashi S, Nitta S, Yambe T, Sonobe T, Naganuma S, and Hashimoto H : Hemolysis test of disposable type vibrating flow pump. *Artif Organs* (in press).
  35. Naganuma S, Yambe T, Sonobe T, Kobayashi S, and Nitta S : Development of a novel centrifugal pump : magnetic rotary pump (MRP). *Artif Organs* (in press).
  36. Nanka S, Nitta S, Yambe T, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Tabayashi K, Miura M, and Yoshizawa M : Fractal dimension analysis of heart rate variability with left ventricular assist device.

- In : Akustu T & Koyanagi H, eds, Heart Replacement-*Artificial Heart* 6, Tokyo : Springer-Verlag, 1997 (in press)
37. Yoshizawa M, Iemura S, Abe K, Kakinuma Y, Akiho H, Yambe T, Nitta S : Parameter optimization approach to estimation of Emax under cardiac assistance. In : Akustu T & Koyanagi H, eds, Heart Replacement-*Artificial Heart* 6, Tokyo : Springer-Verlag, 1997 (in press).
  38. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Yambe T, Nitta S : Application of adaptive pole assignment method to vascular-resistance-based control for total artificial heart. In : Akustu T & Koyanagi H, eds, Heart Replacement-*Artificial Heart* 6, Tokyo : Springer-Verlag, 1997 (in press).
  39. Kobayashi S, Nitta S, Yambe T, Sonobe T, Hashimoto H : Resonance of artery from the analysis of arterial impedance. In : Akustu T & Koyanagi H, eds, Heart Replacement-*Artificial Heart* 6, Tokyo : Springer-Verlag, 1997 (in press).
  40. Yambe T, Nanka S, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Shizuka K, Watanabe M, Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Miura M, Tabayashi K, Takayasu H, Gouhara K, Naitoh K, H. Takeda, S. Nitta : Sympathetic nerve adjustment to artificial circulation. In : Akustu T & Koyanagi H, eds, Heart Replacement-*Artificial Heart* 6, Tokyo : Springer-Verlag, 1997 (in press).
  41. Yambe T, Shizuka K, Izutsu K, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Nanka S, Hashimoto H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takeda H, Nitta S : Pulmonary arterial impedance analysis by the use of the oscillated flow. *Artif Organs* 21, 1997 (in press).
  42. Yambe T, Gouhara K, Naitoh K, Nitta S : Nonlinear dynamical behavior of sympathetic nerve attractors with total artificial heart. IIAS reports (in press).
  43. Yambe T, Kobayashi S, Sonobe T, Naganuma S, Nanka S, Hashimoto H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, and Nitta S : Nonlinear mathematical analysis of the hemodynamic parameters during left ventricular assistance with oscillated blood flow. *Artif Organs* 21, 1997 (in press).

### 3) 和文論文

1. 山家智之, 南家俊介, 藺部太郎, 永沼 滋, 柿沼義人, 小林信一, 秋保洋, 井筒憲司, 永沼 徹, 大沢 上, 仁田新一, 福寿岳雄, 三浦 誠, 佐藤 尚, 内田直樹, 田林暁一, 田中 明, 吉住直彦, 阿部健一, 竹田 宏, 高安秀樹, 吉澤 誠 : フラクタル理論を用いた人工心臓による血行動態時系列曲線の非線形解析. *人工臓器* 24 : 852-857, 1995.
2. 山家智之, 南家俊介, 小林信一, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保洋, 井筒憲司, 永沼 徹, 西條芳文, 仁田新一, 吉住直彦, 田中 明, 阿部健一, 吉澤 誠, 高安美佐子, 高安秀樹 : 精神作業負荷における循環動態の非線形解析によるストレス評価. *疲労と休養の科学* 10 : 93-99, 1995.
3. 山家智之, 仁田新一, 吉澤 誠, 高安秀樹 : 加齢に伴う循環制御系のフラクタル次元の変動. *カシオ科学振興財団年報* : 84-85, 1995.
4. 山家智之, 仁田新一, 南家俊介, 藺部太郎, 永沼 滋, 小林信一, 井筒憲司, 田中元直, 吉澤 誠, 高安秀樹, 岩瀬 敏, 杉山由樹, 松川俊義, 間野忠明 : 心拍変動と交感神経活動のフラクタル次

- 元解析. 心電図 **15** (suppl) : 1995.
5. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 柿沼義人, 秋保 洋, 雪田かおり, 菌部太郎, 井筒憲司, 仁田新一, 福寿岳雄, 三浦 誠, 内田直樹, 佐藤 尚, 田林暁一, 田中 明, 阿部健一, 吉澤 誠, 高安秀樹, 竹田 宏: 人工心臓を用いた循環動態のゆらぎの成因の検討. 医用電子と生体工学 **33** (suppl) : 364, 1995.
  6. 山家智之, 仁田新一, 永沼 徹, 目黒泰一郎, 吉澤 誠: 虚血性心疾患における左室収縮時系列曲線のフラクタル次元解析. 超音波医学 **22** (suppl) : 168, 1995.
  7. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 柿沼義人, 秋保 洋, 仁田新一, 茂泉善政, 福寿岳雄, 三浦 誠, 内田直樹, 田林暁一, 田中 明, 阿部健一, 吉澤 誠: 補助人工心臓臨床例における循環動態のゆらぎの解析の試み. 生体信号処理・解釈研究会研究報告集 **1** (3) : 444-448, 1995.
  8. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 仁田新一, 吉澤 誠, 郷原一寿, 高安美佐子, 高安秀樹, 福寿岳雄, 田林暁一: 人工心臓制御をどう評価するか? 医用電子と生体工学 **33** (suppl-2) : 173, 1995.
  9. 仁田新一, 山家智之, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 井筒憲司, 小林信一, 南家俊介, 福寿岳雄, 三浦 誠, 内田直樹, 田林暁一, 福留 晃, 茂泉善政: 純国産型補助人工心臓の開発と臨床応用. 人工臓器 **24** : 265-270, 1995.
  10. 柿沼義人, 仁田新一, 山家智之, 菌部太郎, 永沼 滋, 秋保 洋, 井筒憲司, 小林信一, 南家俊介, 福寿岳雄, 三浦 誠, 佐藤 尚, 田林暁一, 竹田 宏, 吉澤 誠: 可逆性心筋虚血における収縮末期点と拡張末期点の変動から見た左心補助の効果. 人工臓器 **24** : 1995.
  11. 小林信一, 仁田新一, 山家智之, 菌部太郎, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 永沼 徹, 井筒憲司, 南家俊介, 福寿岳雄, 田林暁一, 橋本弘之, 吉沢 誠: 体血管インピーダンスより検討した振動流型補助人工心臓の慢性実験による評価. 人工臓器 **24** : 13-17, 1995.
  12. 井筒憲司, 仁田新一, 山家智之, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 南家俊介, 福寿岳雄, 三浦 誠, 佐藤 尚, 橋本弘之, 吉沢 誠, 阿部健一: 電磁駆動式振動流ポンプを用いた右心バイパスが肺循環に与える影響に関する実験的検討. 人工臓器 **24** : 919-923, 1995.
  13. 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一, 竹田 宏, 鎮西恒雄, 藤正 巖, 阿部裕輔, 井街 宏: 完全置換型人工心臓の適応制御システムの開発. 人工臓器 **24** : 976-981, 1995.
  14. 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一, 竹田 宏, 阿部裕輔, 井街 宏: 末梢血管抵抗を用いた完全人工心臓制御装置の一設計法, 第10回生理生体工学シンポジウム論文集, 1995.
  15. 木佐貫誠, 吉澤 誠, 阿部健一, 竹田 宏, 山家智之, 仁田新一, 鎮西恒雄, 阿部裕輔, 井街 宏: 人工心臓制御のための血行力学的パラメータ推定. 人工臓器 **24** : 1099-1106, 1995.
  16. 西條芳文, 大川井宏明, 山家智之, 仁田新一, 田中元直: 超音波顕微鏡による冠動脈組織の音響特性の検討. 医用電子と生体工学 **33** (suppl. 405) : 1995.
  17. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 医学・生物学用超音波スペクトロスコピーの開発. 超音波医学 **22** (suppl. 1) : 52, 1995.
  18. 西條芳文, 佐々木英彦, 永沼 徹, 田中元直: 病的な心筋組織における超音波組織性状の基礎的検

- 討. *J Cardiol* **25**, 1995.
19. 西條芳文: 超音波を用いた生体組織の定量的評価—超音波顕微鏡による計測とその問題点の解決. *医用電子と生体工学* **33** (suppl. 2): 111-112, 1995.
  20. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 肝組織音響特性に対する組織固定の影響. *超音波医学* **22** (suppl. 2): 249, 1995.
  21. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 超音波顕微鏡による心筋組織音響特性の検討. *超音波医学* **22**: 787-798, 1995.
  22. 山家智之, 南家俊介, 小林信一, 永沼 滋, 秋保 洋, 仁田新一, 茂泉善政, 福寿岳雄, 内田直樹, 田林暁一, 田中 明, 吉住直彦, 阿部健一, 吉澤 誠, 高安秀樹: 心拍変動の解析による左心補助人工心臓臨床応用時の自律神経機能評価. *心電図* **16** (suppl): S-1-27, 1996.
  23. 山家智之, 仁田新一, 吉澤 誠: 脈波の情報量エントロピー計測による加齢現象の定量化. *カシオ科学振興財団年報*: 12-13, 1996.
  24. 山家智之, 吉澤 誠, 杉山由樹: 人工現実感が自律神経機能に与える影響. 文部省科学研究費重点領域研究平成7年度研究成果報告集—人工現実感に関する基礎的研究: 109-110, 1996.
  25. 山家智之, 仁田新一, 小林信一, 菌部太郎, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 南家俊介, 福寿岳雄, 田林暁一, 松木英敏, 吉澤 誠, 橋本弘之: 完全体内埋込み型振動流型人工心臓が循環制御系に与える影響. *医用電子と生体工学* **34** (suppl): 149, 1996.
  26. 山家智之, 仁田新一, 吉澤 誠, 杉山由樹, 郷原一寿: 神経・循環アトラクターの情報量エントロピー解析によるストレス負荷の定量化. *テルモ科学技術振興財団研究成果報告 1996* (In press)
  27. 山家智之, 吉澤 誠, 南家俊介, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 高安秀樹, 高安美佐子, 田中 明, 阿部健一, 杉山由樹, 岩瀬 敏, 間野忠明: ヘッドマウンテッドディスプレイによるバーチャルリアリティにおける心拍変動の非線形解析. *日本バーチャルリアリティ学会論文集* **1**: 10-15, 1996.
  28. 山家智之, 吉澤 誠, 杉山由樹: 医療福祉分野へのバーチャルリアリティの応用と生体における反応. 文部省科学研究費重点領域研究 [265] 人工現実感に関する基礎的研究—仮想空間の育成と人間の相互作用に関する研究. 平成8年度第1回研究成果発表会論文集 61-66, 1996.
  29. 山家智之, 仁田新一, 永沼 滋, 菌部太郎, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 南家俊介, 福寿岳雄, 田林暁一, 松木英敏, 橋本弘之, 吉澤 誠: 電磁駆動式の振動流ポンプを用いた埋込み型補助人工心臓と自律神経機能. *人工臓器* **25**: 744-748, 1996.
  30. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 福寿岳雄, 田林暁一, 田中 明, 阿部健一, 吉澤 誠, 高安秀樹, 仁田新一: 高次元位相空間内に再構築した補助人工心臓駆動下における血行動態時系列曲線アトラクターの相関次元解析. *人工臓器* **25**: 798-803, 1996.
  31. 山家智之, 菌部太郎, 仁田新一, 吉澤 誠: 人工心臓の生理学. *BME* **10**: 60-69, 1996.
  32. 山家智之, 仁田新一, 永沼 滋, 菌部太郎, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 南家俊介, 福寿岳雄, 田林暁一, 松木英敏, 橋本弘之, 吉澤 誠: 心拍変動のパワースペクトル解析による補助人工心臓駆動下の自律神経機能評価. *自律神経* **33**: 459-463, 1996.
  33. 山家智之, 吉澤 誠, 那須川慎助, 仁田新一: バーチャル PTCA システムの試作. *日本バーチャルリアリティ学会論文集* **1**: 225-228, 1996.



34. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 吉澤 誠, 高安秀樹, 高安美佐子, 田中 明, 吉住直彦, 阿部健一, 杉山由樹, 岩瀬 敏, 間野忠明, 小山田宏, 日下部正宏, 仁田新一: 種々のソフトウェアによるバーチャルリアリティにおける循環動態のカオスのダイナミクスの解析. *Therap Res* **17**: 1113-1116, 1996.
35. 山家智之, 佐々木英彦, 南家俊介, 菌部太郎, 仁田新一, 吉澤 誠, 目黒泰一郎: 心内膜自動解析による左室収縮のゆらぎの解析. 第11回生体生理工学シンポジウム論文集: 533-536, 1996.
36. 仁田新一, 小林信一, 山家智之, 永沼 滋, 菌部太郎, 柿沼義人, 秋保 洋, 南家俊介, 福寿岳雄, 田林暁一, 橋本弘之, 福留 明, 青木正則: 振動流ポンプを用いたディスプレイ型人工心肺用人工心臓の開発. *人工臓器* **25**: 13-17, 1996.
37. 仁田新一, 山家智之, 西條芳文, 仁田桂子, 片平美明, 武田久尚, 高橋和彦: 本態性高血圧症に対する血管拡張性 $\beta$ 遮断薬セレクトールの臨床的有用性の検討. *診療と新薬* **33**: 167-174, 1996.
38. 仁田新一, 菌部太郎, 山家智之: 新しいコンセプトの人工心臓. *BME* **10**: 14-20, 1996.
39. 菌部太郎, 永沼 滋, 山家智之, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 南家俊介, 片平美明, 仁田桂子, 仁田新一: 冠動脈内接着剤局所注入法—その基本原理と臨床応用への可能性. *人工臓器* **25**: 448-454, 1996.
40. 柿沼義人, 山家智之, 菌部太郎, 永沼 滋, 秋保 洋, 井筒憲司, 小林信一, 南家俊介, 仁田新一, 内田直樹, 福寿岳雄, 三浦 誠, 田林暁一, 吉澤 誠: 可逆性心筋虚血の回復過程における左心補助の効果. *人工臓器* **25**: 18-24, 1996.
41. 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一, 竹田 宏, 山家智之, 仁田新一, 阿部裕輔, 井街宏: 人工心臓の制御—循環制御系の制御工学的設計—. *BME* **10**: 21-28, 1996.
42. 吉澤 誠, 阿部健一, 竹田 宏, 柿沼義人, 秋保 洋, 山家智之, 仁田新一: 生成エネルギーに基づいた左心室エラストランス波形推定の可能性. 第11回生体生理工学シンポジウム論文集: 537-540, 1996.
43. 那須川慎介, 吉澤 誠, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一, 阿部康二: バーチャルリアリティを応用した運動失調検査システム. 第11回生体生理工学シンポジウム論文集: 29-32, 1996.
44. 小林康宏, 吉澤 誠, 阿部健一, 竹田 宏, 山家智之, 仁田新一: 瞬時値波形解析による人工心臓監視システムの開発. 第11回生体生理工学シンポジウム論文集: 541-544, 1996.
45. 石川 晃, 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一: 人工心臓制御における新しい最適動作点決定アルゴリズム. *人工臓器* **25**: 527-533, 1996.
46. 白井 敦, 川野聡恭, 橋本弘之, 仁田新一: 毛細血管内における赤血球周囲の流動場と物質電動特性の数値的解析. *医用電子と生体工学* **34**: 49-58, 1996.
47. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 心筋組織内における超音波の減衰メカニズムに関する検討—低周波領域と高周波領域の比較検討—. *超音波医学* **23** (suppl. 1): 271, 1996.
48. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 仁田新一, 田中元直: 超音波顕微鏡による生きている細胞の可視化. *超音波医学* **23** (suppl. 2): 290, 1996.

## 3. 国際学会, 海外での講演およびセミナー

## 1) 国際シンポジウム・パネルディスカッション・ワークショップ

1. Yambe T, Nanka S, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Akiho H, Kakinuma Y, Yukita K, Mitsuoka M, Chiba S, Ohsawa N, Haga Y, Idutsu K, Nitta S, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Tabayashi K, Tanaka A, Yoshizumi N, Abe K, Takeda H, Takayasu M, Yoshizawa M, Takayasu H: Fractal dimension analysis of the chaos in hemodynamics with artificial heart. The 5th International Symposium on Artificial Heart and Assist Devices. Tokyo, January, 27, 1995.
2. Yambe T, Nanka S, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Shizuka K, Watanabe M, Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Miura M, Tabayashi H, Gouhara K, Naitoh K, Takeda H, Nitta S: Sympathetic nerve adjustment to artificial heart circulation. The 6th International Symposium on Artificial Heart and Assist Devices. Tokyo, July 30, 1996.
3. Yambe T, Yoshizawa M, Yoshizumi N, Nanka S, Sonobe T, Takayasu H, Gouhara K, Takeda H, Abe K, Nitta S: Reconstruction of the chaos attractor of the left ventricular wall motion in the patients with myocardial infarction. 2Nd IMIA-IFMBE International Workshop on Biosignal Interpretation. Hayama, September 25, 1996.

## 2) 国際学会講演

1. Yambe T, Naganuma S, Kobayashi S, Nitta S, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Tabayashi K, Yoshizawa M: Chaotic behavior of Sympathetic nerve discharges with artificial heart. 41st Annual meeting of American Society for Artificial Internal Organs. Chicago, May, 1995.
2. Yambe T, Kobayashi S, Naganuma S, Nanka S, Nitta S, Matsuki H, Yoshizawa M, Hashimoto H: Fluctuations in the hemodynamic derivatives during left ventricular assistance using oscillated blood flow. 3rd Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps Houston, Aug, 1995.
3. Yambe T, Nitta S, Naganuma T, Nanka S, Kobayashi S, Saijoh Y, Tanaka M, Yoshizumi N, Yoshizawa M: Detecting deterministic chaos in cardiac doppler flow pattern. 8Th Congress of the International Cardiac Doppler Society. Sapporo, July, 1995.
4. Yambe T, Kobayashi S, Naganuma S, Nanka S, Nitta S, Yoshizawa M, Tabayashi K, Fukutome A: Spectral analysis of the hemodynamics during left ventricular assistance. XXII Congress of European Society for Artificial Organs. Berlin, Oct, 1995.
5. Yambe T, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Nitta S, Fukuju T, Uchida N, Tabayashi K, Yoshizawa M: Quantitative analysis of fractal component in hemodynamics of an artificial Heart. X World Congress of the International Society for Artificial Organs, Taipei, Nov, 1995.
6. Yambe T, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Nitta S, Yoshizawa M: Fractal dimension analysis of the chaotic behavior with left ventricular contraction. The fifth Antwerp-La Jolla-Kyoto Research Conference on Cardiac Function, kyoto, 1995.

7. Saijo Y, Sasaki H, Naganuma T, Tanaka M: Ultrasonic tissue characterization of three-layered structure of coronary artery by scanning acoustic microscopy. 3Rd International Congress on Heart Failure-Mechanisms and Management. Geneva, Switzerland, May, 1995.
8. Saijo Y, Tanaka M, Takahashi K, Chiba S, Mitsuoka M, Naganuma T: Visualization of intracardiac local flow states by two-dimensional stream line distributions. 3Rd International Congress on Heart Failure-Mechanisms and Management. Geneva, Switzerland, May, 1995.
9. Saijo Y, Sasaki H, Naganuma T, Tanaka M: Ultrasonic properties of the tissue elements of coronary artery by scanning acoustic microscopy. 8th Conference of International Cardiac Doppler Society. Sapporo, July, 1995.
10. Saijo Y, Tanaka M, Takahashi K, Chiba S, Mitsuoka M, Naganuma T: Estimation of local blood flow volume by stream line distributions. 8th Conference of International Cardiac Doppler Society. Sapporo, July, 1995.
11. Saijo Y, Sasaki H, Naganuma T, Tanaka M: New aspects of evaluation of atherosclerosis by scanning acoustic microscopy. New Trends in Atherosclerosis, Vascular Diseases and Cardiovascular Therapy. 3rd International Joint Workshop Organized by IASACO. Monte-Carlo, July, 1995.
12. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Tanaka M: Development of ultrasonic spectroscopy for biomedical use. 22Nd International Symposium on Acoustical Imaging. Florence, September, 1995.
13. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Tanaka M: Frequency dependent characteristics of ultrasonic attenuation in liver tissue. 1St World Congress on Ultrasonics. Berlin, September, 1995.
14. Yambe T, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Shizuka K, Abe Y, Imachi K, Nitta S, Yoshizawa M: Is the hemodynamics without the natural heart make chaos? 7th International Congress on Ambulatory Monitoring. Makuhahi, 1996.
15. Yambe T, Shizuka K, Izutsu K, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Nanka S, Hashimoto H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takeda H, Nitta S: Pulmonary arterial impedance analysis by the use of the oscillated assist flow. The 4th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps. Tokyo, August, 1996.
16. Yambe T, Kobayashi S, Sonobe T, Naganuma S, Nanka S, Hashimoto H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Nitta S: Nonlinear mathematical analysis of the hemodynamic parameters during left ventricular assistance with oscillated blood flow. The 4th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps. Tokyo, August, 1996.
17. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Nanka S, Naganuma S, Kobayashi S, Nitta S: Monitoring system for the totally implantable artificial heart by the use of the sensors for virtual reality. Waseda International Congress of Modeling and Simulation Technology for Artificial Organs. Tokyo, August 1996.
18. Yambe T, Yoshizawa M, Nanka S, Sugiyama Y, Mano T, Takayasu H, Takeda H, Nitta S: Responses of the autonomic nervous system to the virtual reality immersion. International Conference on Virtual Systems and Multimedia '96 in Gifu. Gifu, September, 1996.

19. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Yoshizawa M, Fukutome A : Development of total artificial heart having advantages in economy and the durability. XXIII Congress of European Society for Artificial Organs. Warsaw, October, 1996.
20. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kobayashi S, Yoshizawa M, Fukutome A : Monitoring system for the totally implantable artificial heart using virtual reality sensor. XXIII Congress of European Society for Artificial Organs. Warsaw, October, 1996.
21. Yambe T, Nanka S, Shizuka K, Sonobe T, Yoshizawa M, Nasukawa S, Nitta S : Development of the Virtual PTCA system. The sixth International Conference on Artificial Reality and Tele-Existence. Makuhari, November, 1996.
22. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Nitta S : Ultrasonic properties of myocardium in low Mhz frequencies assessed by acoustic microscopy. 9th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Budapest, October, 1996.
23. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Nitta S : Relationship between micro- and macro-acoustic properties of myocardium. 18th IEEE EMBS. Amsterdam, The Netherlands, November, 1996.
24. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Yambe T, Nitta S : Visualizaion of inner surface morphology of artificial heart by scanning acoustic microscopy. 2nd International Congress on Robotics, Vision, Parallel Processing for Industrial Automation. Ipoh, November, 1996.
25. Saijo Y, Sasaki H, Okawai H, Yambe T, Nitta S : Evaluation of the material fatigue of artificial heart by a frequency domain analysis of pulsed ultrasound. 2nd International Congress on Robotics, Vision, Parallel Processing for Industrial Automation. Ipoh, November, 1996.
26. Sugawara S, Katahira Y, Nitta K, Tanaka M, Ohtsuki S, Nitta S : Analysis of blood flow in the heart chambers by the stream function method based on the ultrasonic Doppler technique. Third Joint Meeting of Acoustical Society of America. December, 1996.

### 3) 国際学会特別講演

1. Saijo Y, Chubachi N : Acoustic microscopy in medicine and biology. Invited lecture, 2nd Asian Conference on Computer Vision. Singapore, December, 1995.
2. Nitta S : New Approach. The 6th International Symposium on Artificial Heart & Assist Devices. Tokyo, July, 1996.

## 4. 国内学会での発表

### 1) 特別講演

1. 山家智之 : 招待講演「心臓血管系のカオスのダイナミクスはどこからくるのか？」第2回行動循環器研究会, 1996.

## 2) シンポジウム・パネルディスカッション・座長

1. 山家智之：小血管の臨床，異分野研究者フォーラム，箱根，1995. 2.
2. 山家智之：M側からBME教育への提言，第33回日本ME学会夜の談話会「魅力あるME教育を進めるには」，東京1995. 5.
3. 山家智之：複雑系としての心臓血管系と人工心臓，国際高等研究所・数理科学ワークショップ「複雑系の科学」，京都1995. 9.
4. 山家智之：座長，国際高等研究所・数理科学ワークショップ「複雑系の科学」，京都1995. 9.
5. 山家智之：座長，第9回日本ME学会秋季大会シンポジウム「血管特性に注目した人工循環の設計」山形1995. 9.
6. 山家智之：人工心臓制御をどう評価するか？ シンポジウム「循環系の制御と適応」第9回日本ME学会秋季大会，山形1995. 9.
7. 山家智之：座長，一般講演2，第29回日本ME学会東北地方会，山形，1995. 10
8. 山家智之：電磁駆動式の振動流ポンプを用いた埋め込み型補助人工心臓システムと自律神経機能，第33回日本人工臓器学会シンポジウム「わが国における電磁駆動式完全埋め込み型人工心臓の開発の現状と将来への課題」，東京，1995. 11.
9. 山家智之：第3回心不全研究会シンポジウム「心不全の機械的治療」仙台1995. 11
10. 山家智之：人工心臓循環の生理学的解析，第24回人工心臓と補助循環懇話会シンポジウム「完全人工心臓の進歩」，岡山，1996.
11. 山家智之：座長，Session-1. 第11回日本超音波医学会東北地方会，仙台，1996. 3.
12. 山家智之：完全体内埋め込み式振動流型人工心臓が循環制御系に与える影響，第35回日本ME学会シンポジウム「完全体内埋め込み式人工心臓開発の現状と将来展望」，東京，1996.
13. 山家智之：座長，V「自律神経活動解析法」，第9回ニューロプログラム研究会
14. 山家智之：心臓と人工心臓の非線形ダイナミクスと脳神経系，国際高等研究所・数理科学ワークショップ「複雑系の科学」，京都，1996.
15. 山家智之：座長，人工心臓(4)制御法，第34回日本人工臓器学会，東京，1996.
16. 山家智之：座長，生体計測1(4)，第11回生体生理工学シンポジウム，大阪，1996.
17. 山家智之：心内膜自動解析による左室収縮のゆらぎの解析，第11回生体生理工学シンポジウム，大阪，1996.
18. 佐々木英彦，西條芳文，大川井宏明，寺沢良夫，田中元直，仁田新一：腎腫瘍組織性状に関する音響学的検討，第67回日本超音波医学会研究発表会，日超医論文集67，1996. 6.
19. 仁田新一：座長，組織診断，第67回日本超音波医学会，横浜，1996.6.
20. 仁田新一：座長，第7回心不全治療研究会，仙台，1997. 7.
21. 仁田新一：座長，心血管，第12回日本超音波医学会東北地方会，福島，1996. 7.
22. 仁田新一：座長，Mechanical Trauma, Thrombogenesis 1. The 4th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps. Tokyo, August, 1996.
23. 仁田新一：座長，弁膜症，第44回日本心臓病学会，東京，1996. 9.
24. 仁田新一：座長，人工臓器とME研究会，第10回日本ME学会終期大会，熊本，1996. 10. 1.

## 3) 学会講演

1. 山家智之, 仁田新一, 南家俊介, 小林信一, 目黒泰一郎: 心筋梗塞症例における左室収縮動態のゆらぎの解析」第5回日本病態生理学会, 名古屋, 1995.
2. 山家智之, 南家俊介, 菌部太郎, 永沼 滋, 小林信一, 柿沼義人, 秋保 洋, 井筒憲司, 雪田かおり, 仁田新一, 吉澤 誠, 福寿岳雄, 内田直樹, 佐藤 尚, 田林暁一, 田中 明, 吉住直彦, 阿部健一, 高安秀樹: 補助人工心臓臨床例におけるゆらぎの解析の試み」第4回生体信号処理解釈研究会, 東京, 1995.
3. 山家智之, 南家俊介, 小林信一, 西條芳文, 仁田新一: 補助人工心臓は交感神経活動の情報量エントロピーを低下させる, 第59回日本循環器学会, 名古屋, 1995.
4. 山家智之, 南家俊介, 菌部太郎, 永沼 滋, 小林信一, 柿沼義人, 秋保 洋, 井筒憲司, 雪田かおり, 仁田新一, 吉澤 誠, 福寿岳雄, 内田直樹, 佐藤 尚, 田林暁一, 田中 明, 吉住直彦, 阿部健一, 高安秀樹: 人工心臓を用いた循環動態のゆらぎの成因の検討」第33回日本ME学会, 東京, 1995.
5. 山家智之, 仁田新一, 永沼 徹, 目黒泰一郎: 虚血性心疾患における左室収縮時系列曲線アトラクターのフラクタル次元解析, 第65回日本超音波医学会, 福岡, 1995.
6. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 仁田新一, 吉澤 誠, 永沼 徹, 西條芳文, 小林信一, 目黒泰一郎: 左心機能の情報量エントロピー解析による心筋 viability の評価」第4回日本心血管インターベンション学会, 名古屋, 1995.
7. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 秋保 洋, 仁田新一, 吉澤 誠, 茂泉義政, 福寿岳雄, 内田直樹, 田林暁一, 田中 明, 吉住直彦, 阿部健一, 高安秀樹: 心拍変動の解析による左心補助人工心臓臨床応用時の自律神経機能評価, 第16回日本ホルター心電図研究会, 東京 1995.
8. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 仁田新一, 吉澤 誠: 補助人工心臓による交感神経ニューログラムの情報量エントロピーの変動, 第8回ニューログラム研究会 東京, 1995.
9. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 仁田新一, 吉澤 誠, 茂泉義政, 福寿岳雄, 内田直樹, 田林暁一: 左心補助人工心臓臨床例における自律神経機能評価, 第43回日本心臓病学会, 横浜, 1995.
10. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 仁田新一, 吉澤 誠, 茂泉義政, 福寿岳雄, 内田直樹, 田林暁一: 補助人工心臓による長期循環補助における自律神経機能解析, 第33回日本人工臓器学会, 大阪, 1995. 11.
11. 山家智之: 精神的ストレス負荷における循環動態のゆらぎ, 第1回行動循環器研究会, 東京, 1995.
12. 大川井宏明, 仁田桂子, 高橋和彦, 武田久尚, 田中元直, 仁田新一: 超音波を用いた心筋壁運動と心拍出量の複合情報による局所新機能の新しい評価法, 日超医論文集 65, 1995. 5.
13. Okawai H, Tanaka M, Saijo Y, Sasaki H, Nitta S, Dunn F and Chubachi N: Studies on the multiplication in dimensions in the acoustic microscopy. 東北大学電気通信研究所第278回音響工学研究会 278-2, 第8回メディカルエンジニアリング研究会 8-2, 第3回超音波エレクトロニクス研究会 3-2. 1995. 7.

14. 西條芳文, 佐々木英彦, 永沼 徹, 田中元直: 超音波顕微鏡による動脈硬化病変の定量的評価, 第 59 回日本循環器学会学術集会, 千葉, 1995. 4.
15. 西條芳文, 大川井宏明, 山家智之, 仁田新一, 田中元直: 超音波顕微鏡による冠動脈組織の音響特性の検討, 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 1995. 5.
16. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 医学・生物学用超音波スペクトロスコピーの開発, 日本超音波医学会第 65 回研究発表会, 福岡, 1995. 5.
17. 西條芳文, 佐々木英彦, 永沼 徹, 田中元直: 超音波による心筋組織の定量的評価—3.5 Mhz および 200 Mhz の超音波を用いた検討, 第 43 回日本心臓病学会, 横浜, 1995. 9.
18. 西條芳文, 菊地雄一: 虚血性心疾患に対する最近の戦略, 石巻市・桃生郡医師会合同学術講演会, 石巻, 1995. 9.
19. 西條芳文: 超音波を用いた生体の定量的評価—超音波顕微鏡による計測とその問題点の解決, 第 9 回日本 ME 学会, 山形, 1995. 10.
20. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 肝組織音響特性に対する組織固定の影響, 日本超音波医学会第 66 回研究発表会, 横浜, 1995. 11.
21. 佐々木英彦, 西條芳文, 大川井宏明, 寺沢良夫, 田中元直: 透析患者における腎細胞癌組織の微細音響特性の計測, 日超医論文集 65, 1995. 5.
22. 佐々木英彦, 西條芳文, 大川井宏明, 寺沢良夫, 田中元直: 腎組織の微細音響特性に関する試料作成法による影響, 日超医論文集 66, 1995. 11.
23. 仁田桂子, 大川井宏明, 片平美明, 菌部太郎, 菅原重生, 田中元直, 藤田雅史, 中島博行, 仁田新一: M モード法およびドプラ法の複合情報を用いたストレスエコーによる局所運動の新しい評価法, 第 66 回日本超音波医学論文集, 1995. 11.
24. 山家智之, 吉澤 誠, 杉山由樹: バーチャルリアリティが自律神経機能に与える影響, 文部省重点領域研究班会議「人工現実感」, 東京, 1996.
25. 山家智之, 南家俊介, 永沼 滋, 小林信一, 仁田新一, 吉澤誠: 心臓のない脈管のゆらぎ, 第 48 回東北脈管研究会, 仙台, 1996.
26. 山家智之, 仁田新一, 南家俊介, 菌部太郎, 永沼 滋, 小林信一, 田中 明, 阿部健一, 吉澤 誠: カオス理論によるバーチャルリアリティが自律神経機能に与える影響の解析, 第 106 回加齢医学研究所集談会, 仙台, 1996.
27. 山家智之, 南家俊介, 小林信一, 永沼 滋, 静 和彦, 仁田新一, 福寿岳雄, 三浦 誠, 田林暁一, 高安秀樹, 吉澤 誠: 人工心臓における交感神経のカオスの遍歴, 第 9 回ニューログラム研究会, 東京, 1996.
28. 山家智之, 佐々木英彦, 南家俊介, 菌部太郎, 永沼 徹, 吉澤 誠, 仁田新一, 遠藤閑夫, 目黒泰一郎: 左室収縮のゆらぎの解析, 第 44 回日本心臓病学会, 東京, 1996.
29. 山家智之, 仁田新一, 永沼 滋, 菌部太郎, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 南家俊介, 静 和彦, 福寿岳雄, 三浦 誠, 田林暁一, 吉澤 誠, 福留 明: 経済性と耐久性を考慮した胸腔内埋込み型完全人工心臓ポンプの試作, 第 34 回日本人工臓器学会, 東京, 1996.
30. 山家智之, 仁田新一, 永沼 滋, 菌部太郎, 柿沼義人, 秋保 洋, 小林信一, 南家俊介, 静 和彦, 福寿岳雄, 三浦 誠, 田林暁一, 吉澤 誠, 福留 明: バーチャルリアリティのセンサを応

- 用した埋込み型補助人工心臓モニタリングシステムの試作, 第 34 回日本人工臓器学会, 東京, 1996.
31. 山家智之, 吉澤 誠, 那須川慎介, 目黒泰一郎, 仁田新一: バーチャル PTCA システムの試作, 第 1 回日本バーチャルリアリティ学会, 東京, 1996.
  32. 山家智之, 仁田新一, 吉澤 誠, 三浦 誠, 田林暁一: バーチャルリアリティのセンサを応用した術後心機能計測, 第 49 回日本胸部外科学会, 京都, 1996.
  33. 山家智之, 仁田新一, 南家俊介, 菌部太郎, 静 和彦, 吉澤 誠: 心拍出量のゆらぎの解析, 第 49 回日本自律神経学会, 甲府, 1996.
  34. 山家智之, 仁田新一, 南家俊介, 菌部太郎, 静 和彦, 吉澤 誠: 仮想現実空間内の三次元アミューズメントにおける立体視が心拍変動に与える影響, 第 49 回日本自律神経学会, 甲府, 1996.
  35. 山家智之, 仁田新一, 南家俊介, 菌部太郎, 静 和彦, 吉澤 誠: 心拍変動と左室収縮のゆらぎの解析, 第 49 回日本自律神経学会, 甲府, 1996.
  36. 山家智之, 佐々木英彦, 南家俊介, 菌部太郎, 仁田新一, 吉澤 誠, 目黒泰一郎: 心拍変動と左室収縮のゆらぎの解析, 第 10 回ゆらぎ現象研究会, 川崎, 1996.
  37. 山家智之, 那須川慎介, 吉澤 誠, 仁田新一: バーチャル PTCA システムの試作, 第 10 回冠疾患学会, 東京, 1996.
  38. 大川井宏明, 仁田桂子, 高橋和彦, 片平美明, 菌部太郎, 菅原重生, 藤田雅史, 中島博行, 田中元直, 山家智之, 仁田新一: 心筋壁動態と血行導体の複合情報による壁運動異常の検出法, 第 30 回日本 ME 学会東北支部大会, 1996, 6.
  39. 大川井宏明, 仁田桂子, 高橋和彦, 片平美明, 菌部太郎, 菅原重生, 藤田雅史, 中島博行, 田中元直, 山家智之, 仁田新一: 心筋壁動態と血行導体の複合情報による局所心機能の評価法, 第 12 回日本超音波医学会東北地方会, 1996. 9.
  40. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 永沼 徹, 田中元直: 心筋組織内における超音波の減衰メカニズムに関する検討—低周波領域と高周波領域の比較検討—, 日本超音波医学会第 67 回研究発表会, 横浜, 1996. 6.
  41. 西條芳文, 大川井宏明, 佐々木英彦, 田中元直, 仁田新一: 梗塞心筋の数 MHz 帯と 100 MHz 帯超音波による音響特性, 第 12 回日本超音波医学会東北地方会, 福島, 1996. 9.
  42. 西條芳文, 菊地雄一: 心膜液貯留の診断と治療, 石巻市・桃生郡医師会合同学術講演会, 石巻, 1996. 9.
  43. 西條芳文, 佐々木英彦, 大川井宏明, 仁田新一, 田中元直: 超音波顕微鏡による生きている細胞の可視化, 日本超音波医学会第 68 回研究発表会, 奈良, 1996. 11.
  44. 佐々木英彦, 西條芳文, 大川井宏明, 仁田新一: オンコサイトーマと腎細胞癌組織の微細音響特性に関する比較検討, 第 68 回日本超音波医学会論文集, 1996. 11.
  45. 千葉茂樹, 高橋和彦, 密岡幹夫, 永沼 徹, 田中元直, 仁田新一: 2 次元流線分布図法による陳旧性心筋梗塞における左室腔無い血流性状及び壁運動の解析, 第 12 回日本超音波医学会東北地方会, 1996, 6.
  46. 菅原重生: 収縮期左室内血流の流速立ち上がり部位とその時間変化—健常例と拡張型心筋症の比較, 第 67 回日本超音波医学会, 横浜, 1996. 6



47. 菅原重生, 菌部太郎, 片平美明, 仁田桂子, 田中元直, 仁田新一, 大槻繁雄: 収縮期流軸上血流分布勾配と左室収縮性との関連, 第 67 回日本超音波医学会, 1996
48. 菅原重生, 秋保 洋, 永沼 滋, 片平美明, 仁田桂子, 田中元直, 中島博行, 藤田雅史, 仁田新一, 大槻茂雄, 大庭和夫: 梗塞心における収縮極期左室内流線分布と流軸上流分布の特徴, 第 1 回東北心臓病研究会, 1996, 7.
49. 菅原重生, 田中元直, 片平美明, 仁田桂子, 仁田新一, 大槻茂雄: 左室流出路および左室中央部における収縮期通過血流量の分布からみた左室収縮能の評価, 第 44 回日本心臓病学会学術集会, 1996, 9.
50. 菅原重生, 仁田桂子, 片平美明, 菌部太郎, 秋保 洋, 田中元直, 仁田新一: 収縮期左室内血流流線分布の特徴(健常例, 前壁及び下壁心筋梗塞例の比較), 第 7 回日本心 エコー図学会, 1996, 7.
51. 秋保 洋, 仁田桂子, 片平美明, 永沼 滋, 菅原重生, 静和彦: 心原性水腫におけるアムリノンの使用経験, 第 7 回心不全治療研究会, 1996, 7.
52. 田中元直: 位相差トラッキング心エコー図法による心筋機能評価, 第 1 回東北心臓病研究会, 仙台, 1996. 7.

# 呼吸器再建研究分野

担当教授 藤 村 重 文

## 1. 研究分野紹介

呼吸器再建研究分野は現在 27 名の在局医局員 (2 名海外留学中) が診療と研究に励んでいる。診療においては、腫瘍性疾患と非腫瘍性疾患を含む総合的な呼吸器疾患を対象とし、研病と仙台厚生病院 (教育病院) で年間 400-500 例の手術を行っている。

平成 8 年に行った手術総数は 421 例でその内訳は、肺癌手術 163 例、他の気管・気管支・肺・縦隔疾患 136 例、その他 122 例である。年々手術例数も増加傾向にあり、特に肺癌手術はわが国最多にランクされる症例数である。このような多数の肺癌症例の手術成績の向上をめざして、肺癌の早期発見、術式及び術前術後管理の改良、化学療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療の確立は当研究分野が一貫して進めている臨床研究のテーマのひとつである。また、心、肺、肝などの臓器移植は最近社会的にもその臨床応用の要請が増しつつあるが、肺移植は過去 30 年以上にわたって当部門で最も力を入れている研究テーマの一つである。基礎的、臨床的研究に関しては現在大きく 4 つの研究グループに分かれてそれぞれが研究を進めている。以下に各研究グループで現在進めている主要な研究内容とそれらの成果の概略を紹介する。

第 2 研究室は気管支鏡診断、内視鏡治療、腫瘍細胞診、細胞病理、遺伝子病理、臨床腫瘍疫学を主たるテーマとして臨床および基礎研究を進めている。肺癌切除例の多角的な解析、肺癌切除後補助療法の無作為化比較試験、細胞診併用による肺癌集検の確立、気管支原発扁平上皮癌、境界病変の病態解析、肺癌の生物学的悪性度、増殖速度の検討等を従来より引き続き行っている。さらに最近では、分子生物学的手法を用いた癌研究を重要なテーマの一つと位置づけ、胸部 x 線無所見肺扁平上皮癌をはじめとした早期肺癌および境界病変の切除標本、生検標本を用いて現在殆ど未知の状態である肺癌発生過程の解明に向け、種々の増殖因子、癌遺伝子、癌抑制遺伝子の解析をおこなっている。早期肺癌における LOH 解析、血管新生因子と予後との関連、in situ PCR 法による遺伝子の局在同定などを最近の成果として報告している。なおこれまでに蓄積した x 線無所見肺扁平上皮癌例は 250 余例におよび、世界一の症例数となっている。

第 3 研究室は肺移植をメインテーマとして、臨床応用をめざした研究を行っている。基礎的研究の主たるものは肺移植の生理学的変化(肺循環動態や除神経)、肺移植手技の開発、肺保存、拒絶反応の早期診断などで様々な研究成果を上げている。なかでも細胞外液組成のリン酸緩衝液を用いたドナー肺の保

存液を開発し、最長で96時間肺保存の実験成果は世界的にも大きな業績である。最近では日本ザルを用いた一期的両肺移植モデルで、脳死後心停止したドナーから摘出した肺を24時間保存し移植する実験に成功した。さらに肺胞II型細胞のナトリウムチャンネルやナトリウム・カリウムATPaseによる水分移動機能からみた保存肺のviability評価を可能にした。我々は、この成果をもとにして脳死ドナーを前提としない(いまだ脳死の認められていない本邦でも施行できる)、心停止後のドナー肺を用いた肺移植の臨床応用を目指して更に研究を積み重ねている。また第3研究室の臨床面の研究としては、縦隔腫瘍(特に胸腺腫)・転移性肺腫瘍・気管気管支形成術などが主要課題となっている。

第4研究室では急性および慢性呼吸不全の病態生理を主たる研究テーマとしている。臨床面では、肺癌手術の安全性の向上をはかるために一側肺動脈閉塞試験(UPAO)を用いた肺切除術の機能的適応限界の追求を研究の軸とし、ARDSや原因不明の間質性肺炎等の術後合併症の発症機序解明およびその治療法の確立を目指している。また、慢性肺気腫症例に対するVolume Reduction Surgeryの実施にむけて準備中である。基礎では、低酸素およびモノクロタリンモデルを用いた慢性期肺高血圧症の成立機序についての研究、肺胞上皮を介した水分輸送および細胞内シグナリング機構の研究、肺血管透過性におよぼす活性化白血球と接着因子の影響についての研究、低酸素性肺障害の治療機転についての研究、術後胸腔内炎症メカニズムについての研究等を行っている。これらの研究結果については国内外を問わず積極的に学会報告し、その方面では常に最先端に位置している。

第5研究室は培養肺癌細胞を利用した肺癌集学治療の基礎、臨床応用を進めている。近年、肺癌細胞の安定継代培養、株化樹立が比較的容易に行えるようになり、肺小細胞癌では感受性試験を術前、術後の化療にルーチンに導入してきたことにより、Stage III肺小細胞癌でも40%近い3生率が得られるようになった。薬剤耐性、DNA解析、培養細胞が産生する生理活性物質の解析および癌特異免疫療法やモノクロナール抗体作製の研究も行っている。ヒト癌の病態を複雑にし、治療を困難にしている大きな要因の一つがヒト癌の持つHeterogeneity、特に同一腫瘍内のHeterogeneityの存在であるが、最近、初期継代時に増殖動態の相違によるSublineを樹立することにより同一腫瘍内のHeterogeneityの実態を検討している。

## 2. 研究報告

### 1) 著書(英文・和文)

1. Fujimura S, Kondo T, Handa M: The Development of a Flush Solution for Lung Preservation: Assessment and Experimental Application of Extracellular Type Phosphate Buffered Solution (EP4), Lung Transplantation (G.A. Patterson, L. and Couraud), PP. 143-146, 1995.
2. 佐久間勉, 田畑俊治, 鈴木 聡, 薄田勝男, 半田政志, 岡庭群二, 仲田祐, 藤村重文: 肺切除術

- 後における硫酸セフピロムの胸腔内移行, 化学療法の領域, PP. 98-103, 1995.
3. 谷田達男, 藤村重文: ARDS を各科はどう考えるか—外科の立場から, 呼吸器 NEWS & VIEWS, PP. 19, 1995.
  4. 堀越 章, 近藤 丘, 斎藤 亮, 松村輔二, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文: 肺移植後早期の肺水腫発生における自立神経遮断の影響に関する研究, 心及び心肺移植の臨床応用に関する総合的研究 (文部省科学研究費総合 A 研究報告集), PP. 46-47, 1995.
  5. 斎藤 亮, 近藤 丘, 藤村重文: 胸腔鏡を用いた肺気腫の治療, 今日の治療 (総合医学社), 1995.
  6. 堀越 章, 近藤 丘, 斎藤 亮, 松村輔二, 大浦裕之, 岡田克典, 広瀬正秀, 佐渡 哲, 杉田 真, 箕輪宗生, 藤村重文: 肺移植後早期の肺水腫発生における自立神経遮断の影響に関する研究, びまん性肺疾患調査研究班 1994 年度報告書, PP. 142-146, 1995.
  7. 近藤 丘, 藤村重文: 腫瘍性疾患 胸膜・胸壁・横隔膜, 臨床呼吸器外科 (渡辺洋宇, 藤村重文, 加藤治文編集) 医学書院, PP. 236-240, 1995.
  8. 藤村重文: 腫瘍性疾患—縦隔, 臨床呼吸器外科 (渡辺洋宇, 藤村重文, 加藤治文編集) 医学書院, PP. 241-259, 1995.
  9. 藤村重文: 春の医学会, 第 13 回日本呼吸器外科学会総会, The Doctor (薬事ニュース社発行), 1996.
  10. 藤村重文他: 派遣委員の宮城県における意見聴取に関する記録, 第 36 回国会衆議院構成委員会議録, PP. 1-15, 1996.
  11. 小池加保児, 藤村重文: 肺切除術 外科病棟医のための術前・術後管理 (小澤和恵, 杉町圭蔵, 松野正紀, 編集), 金原出版, PP. 318, 1996.
  12. 佐渡 哲, 近藤 丘, 松村輔二, 斎藤 亮, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 藤村重文: サルを用いた脳死後心停止ドナーからの一期的両側肺移植に関する研究, 平成 7 年度びまん性肺疾患調査研究報告書, PP. 160-163, 1996.
  13. Kobayashi S, Okada S, Yoshida H, Fujimura S: Combined Modality Therapy in Stage III Small Cell Lung Cancer on the Basis of the Sensitivity Test in Vitro, 2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON LUNG CANCER (G.Antypas), PP. 419-422, MONDUZZI EDITORE, Bologna, Italy, PP. 419-422, 1996.
  14. 小林俊介: 感受性試験を基盤とした肺小細胞癌の外科治療, 肺癌に対する集学的治療は進歩したか (第 10 回肺癌ワークショップ記念講演集) (渡辺洋宇, 森田皓三, 大熨泰亮, 池田 恢 編集), 中山書店, 東京, pp. 19-31, 1996.
  15. 谷田達男: 超高齢者 (80 歳以上) に対する治療法の選択, 内科 78 巻 5 号, 1996.

## 2) 英文論文

1. Tsuyuoka R, Takahashi T, Sasaki Y, Taniguchi Y, Fukumoto M, Suzuki A, Nakamura K, Kobayashi S, Kudo T, Nakao K: Colony-Stimulating Factor-Producing Tumors; Production of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Interleukin-6 is Secondary to Interleukin-1 Production. *Eur. J. Cancer* **30A**: 2130-2136, 1994.

2. Isemura M, Satoh K, Narumi K, Shimooka T, Mori M, Saito Y, Nukiwa T : Immunohistochemical Detection of the Laminin Receptor Polypeptide a Putative Precursor of 67 kDa-laminin Receptor in Human Lung Cancer. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* **7**: 123-126, 1995.
3. Okada Y, Kondo T, Horikoshi A, Saito R, Matsumura Y, Ohura H, Hirose M, Sado T, Sugita M, Minowa M, Handa M, Shimada K, Fujimura S : Effect of Post-Operative PGI<sub>2</sub> Analogue Treatment for Reimplantation Response After Lung Transplantation in Rat Models. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **1**: 93-97, 1995.
4. Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, Fujimura S : Effects of Hypothermia and Hyperpotassium on Alveolar Fluid Clearance in the Resected Human Lung. *Surgery-Today Japan Journal Surgery* **25**: 694-700, 1995.
5. Matsumura Y, Zuo X J, Prehn J, Linsley P, Marchevsky A, Kass R, Matloff J, Jordan S C : Soluble CTLA4Ig Modifies Acute Rejection of Rat Lung Allografts Without Blocking Accumulation of Key Cytokine Transcripts. *Transplantation Proceedings* **27**: 406-408, 1995.
6. Matsumura Y, Zuo X, Prehn J, Linsley P, Marchesvsky A, Kass R, Matoloff J, Jordan S : Soluble CTLA4Ig Modifies Parameters of Acute Inflammation in Rat Lung Allograft Rejection Without Altering Lymphocytic Infiltration or Transcription of Key Cytokines. *Transplantation* **59**: 551-558, 1995.
7. Sato N, Kudo T, Saeki H, Saijo S, Hasumi T, Yoshida H, Kobayashi S, Fujimura S : A New and Efficient Method to Generate Human IgG Monoclonal Antibodies Reactive to Cancer Cells Using SCID-hu Mice. *Immunology Letters* **47**: 113-119, 1995.
8. Matsumura Y, Marchevsky A, Zuo X J, Kass R, Matoloff J, Jordan S : Assessment of Pathological Changes Associated with Chronic Allograft Rejection and Tolerance in Two Experimental Models of Rat Lung Transplantation. *Transplantation* **59**: 1509-1517, 1995.
9. Ohura H, Kondo T, Handa M, Saito R, Matsumura Y, Okada Y, Shimada K, Hirose M, Horikoshi A, Sugita M, Sado T, Fujimura S : Functional and Histopathologic Studies of Preserved for 24 Hours with a Form of Modified Extracellular Solution. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **14**: 493-504, 1995.
10. Suzuki S, Zuego D, Berthiaume Y : Sodium-Independent Modulation of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase Activity  $\beta$ -Adrenergic Agonist in Alveolar Type II Cells. *American Journal Physiology* **12**: 983-990, 1995.
11. Kubo H, Tanita T, Koike K, Ono S, Fujimura S : Adhesion Molecule CD18 on Polymorphonuclear Cells Correlates to the Lung Injury Caused by Continuous Infusion of Endotoxin in Sheep. *Tohoku J. Exp. Med.* **177**: 213-222, 1996.
12. Sugita M, Fujimura S, Hasumi T, Kondo T, Sagawa M : Sleeve Superior Segmentectomy of the Right Lower Lobe for Endobronchial Neuroinoma. *Respiration* **63**: 191-194, 1996.
13. Sakuma T, Suzuki S, Usuda K, Handa M, Okaniwa G, Nakada T, Fujimura S, Michael AM : Preservation of Alveolar Epithelial Fluid Transport Mechanisms in Rewarmed Human Lung After Severe Hypothermia. *J. Appl. Physiol.* **80**: 1681-1686, 1996.
14. Kubota K, Yamada S, Kondo T, Yamada K, Fukuda H, Fujimura S, Ito M, Ido T : PET Imaging

- of Primary Mediastinal Tumours. *British Journal of Cancer* **73**: 882-886, 1996.
15. Chida M, Voelkel NF: Effects of Acute and Chronic Hypoxia on Rat Lung Cyclooxygenase. *Am. J. Physiol* **270**: 872-878, 1996.
  16. Tanita T, Koike K, Ono S, Fujimura S: Simultaneous Estimation of Filtration Variables in Isolated Rat Lungs in Zone 3 Conditions. *Tohoku J. Exp. Med.* **179**: 193-203, 1996.
  17. Fujimura S, Kondo T, Handa M, Ohura H, Saito R, Sugita M, Suzuki S: Development of Low Potassium Solution (EP4 Solution) for Long-Term Preservation for a Lung Transplant: Evaluation in Primate and Murine Lung Transplant Model. *Artificial Organs* **20**: 1137-1144, 1996.
  18. Ono S, Ueda S, Sakuma T, Tanita T, Koike K, Fujimura S: Relaxation of Human Isolated Pulmonary Arteries by Amrinone. *The Journal of Cardiovascular Surgery* **37**: 177-181, 1996.
  19. Kondo T, Handa M, Saito R, Hirose M, Sugita M, Sado T, Okaniwa G, Fujimura S: Assessment of Predisposing Factors Affecting Bronchial Anastomotic Complication in Bronchoplastic Surgery. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2**: 275-279, 1996.
  20. Sugita M, Aikawa H, Fujimura S, Kondo T, Okaniwa G: Usefulness of Ultrasonography in Operation for Pulmonary Arteriovenous Fistula. *Ann. Thorac. Surg.* **61**: 1821-1823, 1996.

### 3) 和文論文

1. 鈴木 聡, Yves Berthiaume, 佐久間勉, 小池加保児, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: ラット肺胞 2 型上皮細胞 Na-K-ATPase 活性の測定. 加齢医学研究所雑誌 **46**: 65-71, 1995.
2. 薄田勝男, 斎藤泰紀, 岡庭群二, 佐久間勉, 半田政志, 桜田 晃, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 永元則義, 藤村重文: 気管支異形成上皮・胸部 X 線写真無所見扁平上皮癌の核小体形成部位 (Ag-NORs) の検討. 日本胸部外科学会雑誌 **43**: 836-840, 1995.
3. 宇月美和, 一迫 玲, 斎藤泰紀, 澤井高志: ヒアルロン酸結合蛋白 (HABP) を利用した胸膜中皮腫と肺腺癌の組織化学的鑑別方法. 病理と臨床 **13**: 741-747, 1995.
4. 千田雅之, Voelkel NF, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺エイコサイド産生における肺血管内白血球の関与とカルシウム拮抗薬の効果. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 1198-1203, 1995.
5. 佐久間勉, 田畑俊治, 岡庭群二, 藤村重文: 肺切除症例に対する清肺湯の臨床効果. 漢方診療 **14**: 16-18, 1995.
6. 星川 康, 小野貞文, 谷田達男, 佐久間勉, 野田雅史, 田畑俊治, 植田信策, 芦野有悟, 藤村重文: 低酸素性肺高血圧症への酸化的ストレスの関与. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 1165-1176, 1995.
7. 斎藤泰紀, 高橋里美, 佐藤雅美, 佐川元保, 菅間敬治, 薄田勝男, 遠藤千頭, 陳 炎, 桜田 晃, 相川広一, 岡庭群二, 藤村重文: 肺癌切除後の再発様式の検討と再切除成績一肺野病変の臨床的意義を含めて一. 胸部外科 **48**: 47-50, 1995.
8. 薄田勝男, 斎藤泰紀, 佐久間勉, 半田政志, 岡庭群二, 仲田 祐, 遠藤千頭, 佐川元保, 佐藤雅美, 藤村重文: 原発性肺癌患者の生存期間の予測と治療効果の検討. 肺癌 **35**: 17-22, 1995.
9. 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 佐川元保, 遠藤千頭, 薄田勝男, 高橋里美, 菅間敬治, 佐藤 博, 佐藤博

- 俊, 藤村重文: 男性集検喀痰細胞診 C 判定群とその後の癌発生リスクからみた喀痰細胞診 C 判定の意義. 肺癌 **35**: 1-6, 1995.
10. 佐久間勉, 西村俊彦, 薄田勝男, 半田政志, 岡庭群二, 仲田 祐, 田畑俊治, 星川 康, 藤村重文: 好中球エラスターゼ活性を指標としたヒト肺切除後の胸腔内炎症の評価. 日本胸部外科学会雑誌 **43**: 7-11, 1995.
  11. 芦野有悟, 小野貞文, 谷田達男, 千田雅之, 舟田 仁, 西村俊彦, 植田信策, 星川 康, 藤村重文: 肺水腫時における臓側胸膜透過性. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 120-126, 1995.
  12. 岩淵 悟, 岡部 健, 小池加保児: 左肺動脈異常分岐 (A5+8) の 1 例. 日本呼吸器外科学会誌 **9**: 39-43, 1995.
  13. 近藤 丘, 大浦裕之, 斎藤 亮, 大谷嘉己, 桜田 晃, 松村輔二, 広瀬正秀, 堀越 章, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文: 縦隔内甲状腺由来の甲状腺癌に対する気管合併切除による治験. 日本呼吸器外科学会誌 **9**: 218-222, 1995.
  14. 岩淵 悟, 小野貞文, 舟田 仁, 星川 康, 植田信策, 芦野有悟, 小池加保児, 谷田達男, 藤村重文: ラット摘出灌流肺における Vasoactive Intestinal Peptide の肺血管拡張作用と EDRF/NO の関与. 日本胸部疾患学会誌 **33**: 262-267, 1995.
  15. 斎藤 亮, 藤村重文: 肺葉移植の現況と将来—日本でも肺葉移植は可能か. 医学のあゆみ **172**: 656-657, 1995.
  16. 斎藤 亮, 藤村重文, 庄司 聡, 一ノ瀬高志, 佐山恒夫: 開胸肺生検にて診断した Necrotizing Sarcoid Granulomatosis の 1 例. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 463-467, 1995.
  17. 近藤 丘, 藤村重文: 肺・縦隔の悪性腫瘍における胸腔鏡手術の適応. 医学のあゆみ **173**: 111-113, 1995.
  18. 鈴木 聡, 芦野有悟, 植田信策, 小野貞文, 谷田達男, 小池加保児, 佐久間勉, 藤村重文: 一側および選択的肺動脈閉塞試験による肺血流量一圧関係の解析. 日本呼吸器外科学会雑誌 **9**: 27-31, 1995.
  19. 田畑俊治, 佐久間勉, 小野貞文, 野田雅史, 星川 康, 植田信策, 芦野有悟, 谷田達男, 藤村重文: 肺切除術後のピークフロー値の変化と硬膜外麻酔の影響. 日本呼吸器外科学会雑誌 **9**: 2-7, 1995.
  20. 岩淵 悟, 小野貞文, 舟田 仁, 野田雅史, 田畑俊治, 星川 康, 植田信策, 西村俊彦, 渋谷丈太郎, 芦野有悟, 小池加保児, 谷田達男, 藤村重文: 肺血管反応性に対する vasoactive intestinal peptide の効果—ラット摘出灌流肺における検討—. 呼吸 **14**: 553-557, 1995.
  21. 谷田達男, 田畑俊治, 渋谷丈太郎, 野田雅史, 星川 康, 植田信策, 羽隅 透, 佐久間勉, 芦野有悟, 小野貞文, 藤村重文: 80 歳以上高齢者肺癌に対する外科療法の問題点—術後合併症の検討—. 胸部外科 **48**: 354-355, 1995.
  22. 佐川元保, 斎藤泰紀, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 薄田勝男, 菅間敬治, 高橋里美, 陳 炎, 桜田 晃, 相川広一, 藤村重文: PCR 法による 1 期 (pT1N0M0) 肺扁平上皮癌組織中の HPV16, 18, 33 型の検出. 胸部外科 **48**: 360-362, 1995.
  23. 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 中島隆太郎, 相川広一, 桜田 晃, 遠藤千頭, 薄田勝男, 白鳥まゆみ, 佐藤博俊, 藤村重文: 喀痰細胞診にて発見された肺癌例の既往標本の検討. 日臨細胞誌 **34**: 403-

- 408, 1995.
24. 松村輔二, 近藤 丘, 藤村重文: 開胸・開心術の術後管理 肺癌拡大手術. 外科治療 **72**: 673-675, 1995.
  25. 佐々木寛, 岡田克典, 半田政志, 一ノ瀬高志, 松村輔二, 大浦裕之, 島田和佳, 近藤 丘, 藤村重文: 自家肺移植後の肺内神経の経時的変化に関する免疫組織学および超微形態学的観察. 移植 **30**: 240-245, 1995.
  26. 鈴木 聡, Yves Berthiaume, 佐久間勉, 小池加保児, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺胞上皮細胞 Na-K-ATPase 活性の調整における cAMP の役割. 呼吸 **13**: 753-757, 1995.
  27. 谷田達男: 高濃度酸素投与の影響. 臨床医 **21**: 84-85, 1995.
  28. 鈴木 聡, 佐久間勉, 藤村重文: 肺胞上皮細胞のイオントランスポートとシグナリング. Molecular Medicine **32**: 846-851, 1995.
  29. 岡田克典, 近藤 丘, 堀越 章, 斎藤 亮, 松村輔二, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 箕輪宗生, 藤村重文, 半田政志, 島田和佳: 肺移植後 reimplantation response に対する PGI2 analogue の効果に関する実験的研究—移植後投与の有効性について—. 移植 **30**: 335-342, 1995.
  30. 岡田克典, 近藤 丘, 堀越 章, 斎藤 亮, 松村輔二, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 箕輪宗生, 藤村重文, 半田政志, 島田和佳: 肺移植後 reimplantation response に対する PGI2 analogue の効果に関する実験的研究—抗血小板作用の役割について—. 移植 **30**: 343-348, 1995.
  31. 大浦裕之, 近藤 丘, 松村輔二, 斎藤 亮, 岡田克典, 広瀬正秀, 堀越章, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文, 半田政志, 島田和佳: EP4 Solution を用いたサル 24 時間保存移植肺の機能評価に関する研究. 移植 **30**: 350-358, 1995.
  32. 谷田達男, 植田信策, 小野貞文, 星川 康, 田畑俊治, 野田雅史, 鈴木聡, 千田雅之, 芦野有悟, 藤村重文: 機械的刺激による白血球の接着能亢進と肺血管透過性亢進—CD18 の関与—. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 868-872, 1995.
  33. 小野貞文, 谷田達男, 星川康, 宋 純, 前田寿美子, 田畑俊治, 野田雅史, 植田信策, 芦野有悟, 藤村重文: モノクロタリンによる肺高血圧, 肺血管再構築に対する PGE1 の効果. 日本胸部疾患学会雑誌 **22**: 862-867, 1995.
  34. 大谷嘉己, 近藤 丘, 斎藤 亮, 松村輔二, 大浦裕之, 広瀬正秀, 堀越章, 佐渡 哲, 杉田 真, 岡庭群二, 森下靖雄, 藤村重文: 大腸原発の転移性肺腫瘍に関する検討. 胸部外科 **48**: 735-740, 1995.
  35. 今 充, 佐治重豊, 小山研二, 幕内雅敏, 高井新一郎, 三浦 馥, 斎藤和好, 峠 哲哉, 川田志明, 宮本巍, 加藤逸夫, 田中 勸, 杉山 貢, 古賀保範, 前田昌純, 藤村重文: 第 95 回日本外科学会パネルディスカッション司会者のまとめ. 日本外科学会雑誌 **96**: 604-619, 1995.
  36. 星川 康, 箕輪宗生, 鈴木 聡, 佐藤雅美, 小野貞文, 谷田達男, 岡庭群二, 手塚文明, 藤村重文: 臓側胸膜から発生した localized fibrous tumor の 1 切除例. 日本呼吸器外科学会雑誌 **9**: 37-41, 1995.
  37. 佐久間勉, 鈴木 聡, 薄田勝男, 半田政志, 岡庭群二, 仲田 祐, 藤村重文: ヒト切除肺における肺胞上皮細胞を介するイオン輸送. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 966-971, 1995.
  38. 芦野有悟: 透過係数の測定結果からみた臓側胸膜の胸水動態における役割に関する研究. 加齢医



- 学研究所雑誌 **47**: 54-66, 1995.
39. 大浦裕之: ニホンザル 24 時間保存肺の機能評価に関する実験的研究—Ep4 solution の臨床応用の可能性について—. 加齢医学研究所雑誌 **47**: 13-29, 1995.
  40. 堀越章: 自立神経作動薬の効果からみた肺移植後早期の肺水腫発生病因に関する研究. 加齢医学研究所雑誌 **47**: 32-41, 1995.
  41. 山内篤, 松田 堯, 佐藤正弘, 藤村重文: 自律神経作動薬の効果からみた肺移植後早期の肺水腫発生病因に関する研究. 加齢医学研究所雑誌 **47**: 32-41, 1995.
  42. 千田雅之, Chang SW, Sporn PHS, Warner AE, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肝硬変ラットにおける肺血管洗浄による肺血管内白血球の分離とその検討. 呼吸 **14**: 1087-1092, 1995.
  43. 斎藤泰紀, 高橋里美, 薄田勝男, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 桜田 晃, 高橋博人, 陳 炎, 相川広一, 阿部二郎, 佐川元保, 岡庭群二, 藤村重文: 肺癌における多発癌と重複癌—診断と治療の進歩—. 癌の臨床 **41**: 1289-1294, 1995.
  44. 谷田達男, 植田信策, 小野貞文, 星川 康, 田畑俊治, 野田雅史, 鈴木聡, 千田雅之, 芦野有悟, 藤村重文: 白血球接着亢進による肺血管透過性亢進—cyclooxygenase 代謝産物の関与—. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 1093-1098, 1995.
  45. 田畑俊治, 半田政志, 芦野有悟, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 右手の握力低下を来した右真性内胸動脈瘤の 1 例. 日本胸部疾患学会誌 **32**: 1330-1333, 1995.
  46. 近藤 丘, 藤村重文, 松村輔二, 半田政志, 岡庭群二: 気道再建術における吻合部合併症の検討. 気管支学 **17**: 732-737, 1995.
  47. 吉田浩幸, 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 小野貞文, 杉田 真, 小林俊介, 岡庭群二, 藤村重文: 筋萎縮性側索硬化症の経過中に発見された胸腺脂肪腫の 1 例. 胸部外科 **48**: 1092-1095, 1995.
  48. 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 菅間敬治, 阿部二郎, 桜田 晃, 佐川元保, 相川広一, 陳 炎, 遠藤千頭, 薄田勝男, 高橋里美, 高橋博人, 岡庭群二, 藤村重文: 胸部 X 線無所見肺扁平上皮癌例における術前気管支鏡下進展距離測定と切除標本の比較検討. 気管支学 **17**: 767-771, 1995.
  49. 半田政志, 薄田勝男, 佐久間勉, 岡庭群二, 近藤 丘: 広範囲胸壁切除における再建—プレートの応用とその有用性について—. 胸部外科 **49**: 48-52, 1996.
  50. 小野貞文, 野田雅史, 谷田達男, 星川 康, 田畑俊治, 植田信策, 西村俊彦, 芦野有悟, 小池加保児, 藤村重文: モノクロタリンによる肺血管再構築におけるペプチドロイコトリエンの関与. 日本胸部疾患学会雑誌 **33**: 1415-1420, 1996.
  51. 田畑俊治, 谷田達男, 小野貞文, 前田寿美子, 野田雅史, 星川 康, 千田雅之, 鈴木 聡, 岡庭群二, 藤村重文: 75 歳以上高齢者肺癌切除例の術後喀痰喀出障害の発生予防における硬膜外麻酔の効果. 胸部外科 **49**: 347-352, 1996.
  52. 鈴木 聡, 野田雅史, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文, 小池加保児, 佐久間勉: 心房性ナトリウム利尿ペプチドによる肺胞 II 型上皮細胞  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  の活性調節. 日本臨床生理学会雑誌 **26**: 185-190, 1996.
  53. 小野貞文, 谷田達男, 星川康, 宋 純, 前田寿美子, 田畑俊治, 野田雅史, 植田信策, 芦野有悟, 南部俊之, 代谷 務, 仲 正夫, 藤村重文: モノクロタリンによる肺高血圧に対する  $\text{PGE}_1$ ,  $\alpha\text{-CD}$  の効果. 現代医療 **128**: 57-63, 1996.

54. 薄田勝男, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 佐久間勉, 相川広一, 高橋博人, 岡庭群二, 半田政志, 高橋里美, 藤村重文: 肺内転移を有する肺癌切除例における UICC 新 TNM 分類の妥当性と手術適応. 日本胸部外科学会雑誌 **44**: 35-39, 1996.
55. 谷田達男, 宋 純, 小野貞文, 植田信策, 舟田 仁, 藤村重文: 機械的刺激による好中球の Mac-1 の発現と肺血管透過性亢進. 日本臨床生理学学会雑誌 **26**: 231-236, 1996.
56. 藤村重文, 渡辺洋宇: N2, N3 肺癌の治療. 日本臨床外科学会誌 **57**: 1785-1796, 1996.
57. 陳 炎, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 佐川元保, 高橋博人, 遠藤千頭, 桜田晃, 相川広一, 薄田勝男, 藤村重文: 非小細胞肺癌における Bcl-2 蛋白, アポトーシスおよび p53 蛋白の免疫組織学的検討. 肺癌 **36**: 785-790, 1996.
58. 吉田浩幸, 小林俊介, 岡田信一郎, 羽隅 透, 佐藤伸之, 鈴木聡, 斎藤泰紀, 藤村重文: ヒト肺小細胞肺癌培養細胞における接着因子の発現の検討. 日本胸部疾患学会雑誌 **34**: 1077-1083, 1996.
59. 鈴木 聡, 星川 康, 小野貞文, 佐久間勉, 小池加保児, 谷田達男, 藤村重文: 低酸素曝露が肺胞上皮のイオントランスポートに及ぼす影響. 日本胸部疾患学会雑誌 **34**: 52-56, 1996.
60. 鈴木 聡, 佐久間勉, 小池加保児, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文:  $\beta$  アゴニストが培養ラット肺胞 II 型上皮細胞の  $\text{Na}^+$  イオン取り込みに及ぼす長期的効果. 日本胸部疾患学会雑誌 **34**: 297-303, 1996.
61. 植田信策: 低酸素曝露による肺障害発症機序への好中球接着因子の関与. 加齢医学研究所雑誌 **47**: 107-117, 1996.
62. 植田信策, 薄田勝男, 岡庭群二, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 若年女性の右胸壁に発症した Hemangiopericytoma の一手術例. 日本呼吸器外科学会雑誌 **10**: 63-68, 1996.
63. 中嶋隆太郎, 白鳥まゆみ, 佐藤博俊, 東岩井久, 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 藤村重文: 肺癌集検における喀痰細胞診 C 判定に対する再塗抹の有用性とその細胞. 日本臨床細胞学会雑誌 **35**: 65-70, 1996.
64. 鈴木 聡, 相川広一, 佐渡 哲, 前田寿美子, 羽隅 透, 小野貞文, 藤村重文, 岡庭群二, 本田芳宏, 高橋 徹: 肺 Benign Clear Cell Tumor の 2 例. 胸部外科 **49**: 337-340, 1996.
65. 芦野有悟, 谷田達男, 小野貞文, 鈴木 聡, 千田雅之, 舟田 仁, 植田信策, 西村俊彦, 星川 康, 田畑俊治, 野田雅史, 宋 純, 前田寿美子, 小池加保児, 藤村重文: 透過性肺水腫における胸水動態の解明—胸膜透過係数からみた胸膜中皮の役割—. 呼吸 **15**: 436-442, 1996.
66. 藤村重文: 第 13 回日本呼吸器外科学会総会の開催にあたって呼吸器外科学の臨床と研究の調和をめざす. Medicament News **1508**: 18, 1996.
67. 鈴木 聡, 佐久間勉, 小池加保児, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: ラット培養肺 II 型上皮細胞  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  活性調節における培養時間の影響. 日本胸部疾患学会雑誌 **34**: 506-510, 1996.
68. 斎藤泰紀, 高橋里美, 薄田勝男, 佐藤雅美, 佐川元保, 遠藤千頭, 藤村重文: 肺癌集検による早期癌スクリーニング. 日本臨床 **54**: 216-220, 1996.
69. 佐久間勉, 薄田勝男, 半田政志, 岡庭群二, 仲田祐, 田畑俊治, 星川康, 藤村重文: 対側肺一秒量 500 ml 未満の低肺機能肺癌症例に対する肺切除術. 日本呼吸器外科学会雑誌 **10**: 12-17, 1996.
70. 藤村重文: 化学療法に尽くした人々 鈴木千賀志博士. 化学療法の領域 **12**: 98-99, 1996.

71. 大浦裕之, 佐川元保, 吉田浩幸, 近藤 丘, 松村輔二, 斎藤 亮, 岡田克典, 岡庭群二, 藤村重文: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した肺癌の手術例. 胸部外科 **49**: 484-486, 1996.
72. 藤村重文: まい・てくにつく. 胸部外科 **49**: 483, 1996.
73. 太田伸一郎, 長島康之, 稲葉浩久, 伊藤 靖, 綾部公懿, 谷田達男: Poor Risk 肺癌患者に対する縮小手術ならびに単純肺葉切除術の検討. 胸部外科 **49**: 519-525, 1996.
74. 薄田勝男, 斎藤泰紀, 高橋里美, 岡庭群二, 半田政志, 佐久間勉, 相川広一, 陳 炎, 佐藤雅美, 藤村重文: 複数個の肺病変を有する肺癌例の診断および外科治療成績. 肺癌 **36**: 359-364, 1996.
75. 藤村重文: 論説 肺移植について考える. 仙台市医師会報 **387**: 3-5, 1996.
76. 鈴木 聡, Yves Berthiaume, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文, 佐久間勉: 培養血清がラット肺胞 II 型上皮細胞  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  の活性調節に及ぼす影響. 呼吸 **15**: 1040-1045, 1996.
77. 斎藤亮, 近藤 丘, 松村輔二, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文: 手術を行った胸腺癌 18 例の臨床病理学的検討. 胸部外科 **49**: 797-803, 1996.
78. 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 佐川元保, 高橋里美, 薄田勝男, 菅間敬治, 藤村重文, 佐藤 博: 検診発見肺癌の臨床的特徴と画像所見. 呼吸 **15**: 986-991, 1996.
79. 松村輔二, 近藤 丘, 藤村重文: 肺高血圧症と肺塞栓症 肺移植. 循環科学 **16**: 852-855, 1996.
80. 近藤 丘, 羽鳥正二, 藤村重文, 斎藤 亮, 松村輔二, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲: 骨肉腫転移における外科治療成績と予後因子の検討. 胸部外科 **49**: 1996.
81. 鈴木 聡, 野田雅史, 杉田 真, 小野貞文, 佐久間勉, 小池加保児, 谷田達男, 藤村重文: ラット摘出肺の肺胞上皮を介した水分輸送における  $\text{Na}^+$ -グルコース共輸送の関与. 日本胸部疾患学会雑誌 **34**: 1109-1114, 1996.
82. 遠藤千顕, 斎藤泰紀, 藤村重文: 肺癌関連の遺伝子変化—臨床応用を踏まえて. 臨床医 **122**: 1996.
83. 遠藤千顕, 佐藤雅美, 陳 炎, 桜田 晃, 相川広一, 高橋博人, 藤村重文: 胸部 X 線写真無所見肺扁平上皮癌における p53 遺伝子異常の検出. 胸部外科 **149**: 1996.
84. 相川広一, 斎藤泰紀, 平野春人, 藤村重文: 術前に肺原発 MALT type リンパ腫を診断した 2 切除例. 気管支学 **18**: 717-722, 1996.
85. 田畑俊治, 小野貞文, 谷田達男, 前田寿美子, 野田雅史, 星川康, 西村俊彦, 千田雅之, 鈴木 聡, 佐久間勉, 岡庭群二, 藤村重文: 肺切除後喀痰喀出障害の発生予防における硬膜外麻酔の効果. 日本呼吸器外科学会雑誌 **10**: 748-753, 1996.
86. 千田雅之, 谷田達男, 藤村重文, 片山正文: 高所において NO donor が酸素飽和度に及ぼす影響. 登山医学 **16**: 85-88, 1996.

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

1. Ohura H, Kondo T, Handa M, Matsumura Y, Saito R, Okada Y, Shimada K, Hirose M, Horikoshi A, Sugita M, Sado T, Fujimura S: Functional and Pathological Assessments of the Primate Lung Allografts Preserved for 24 Hours. ATS International Conference, USA, May, 1995.
2. Matsumura Y, Zuo XJ, Marchevsky A, Matloff JM, Jordan SC, Kondo T, Fujimura S: Pathologi-

- cal and Cytokine Studies of Chronic Allograft Rejection and Tolerance in Two Experimental Models of Rat Lung Transplantation. ATS International Conference, USA, May, 1995.
3. Chida M, Westcott JY, Fujimura S, Voelkel NF: Endotoxin Induces Thromboxane Synthesis and Cyclooxygenase-2 Gene Expression in Pulmonary Intravascular Polymorphonuclear Leukocyte, ATS International Conference, USA, May, 1995.
  4. Iwabuchi S, Koike K, Okabe T, Koinumaru S, Matsuda T, Sakuma T, Nakada T: Phosphodiesterase Inhibitor III (Amrinone) Reduced Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Human. ATS International Conference, USA, May, 1995.
  5. Sakuma T, Suzuki S, Usuda K, Handa M, Okaniwa G, Nakada T, Fujimura S, Matthay MA: ATP-Sensitive Potassium Channel Opener Increases Potassium Secretion into the Alveolar Spaces and Alveolar Fluid Clearance in the Resected Human Lung. ATS International Conference, USA, May, 1995.
  6. Hoshikawa Y, Ono S, Tanita T, Noda M, Tabata T, Ueda S, Iwabuchi S, Ashino Y, Chida M, Suzuki S, Koike K, Fujimura S: Generation of Oxidative Stress Contributes to Pulmonary Hypertension Induced by Chronic Hypoxia. ATS International Conference, USA, May, 1995.
  7. Ueda S, Tanita T, Ono S, Hoshikawa Y, Suzuki S, Chida M, Ashino Y, Soh J, Noda M, Tabata T, Fujimura S: PMNs Adhesion Alters Pulmonary Vascular Permeability in Isolated Perfused Rat Lungs Under Hypoxic Condition. ATS International Conference, USA, May, 1995.
  8. Sato M, Saito Y, Aikawa H, Sakurada A, Chen Y, Takahashi H, Endo C, Usuda K, Sagawa M, Sato H, Higashiiwai H, Nakajima R, Kaneko I, Fujimura S: Sputum Cytology in Cases with Dysplasia or Carcinoma in Situ of the Bronchus in lung Cancer Mass Screening. The 17th International Congress of Cytology, Madrid, May, 1995.
  9. Fujimura S, Kondo T, Matsumura Y, Handa M, Ohura H, Saito R, Sugita M, Suzuki S: Development of Low Potassium Flush Solution EP4 for Long-Term Preservation of the Lung Transplant-Evaluation in Primate and Murine Models. Joint Meeting of International Faculty of Int. Soc. Artif. Organs and 3rd World Artificial Organ Immunology and Transplantation Symposium, Sapporo, Japan, July, 1995.
  10. Ono S, Usuda K, Sakuma T, Tanita T, Hoshikawa Y, Tabata T, Maeda S, Noda M, Nishimura T, Ashino Y, Chida M, Suzuki S, Fujimura S: Effect of Amrinone on Human Pulmonary Circulation; In Vivo and in vitro Studies. International Society of Cardio-Thoracic Surgeons World Congress-The 8th Annual Meeting, Akita, Japan, July, 1995.
  11. Suzuki S, Sugita M, Sakuma T, Kondo T, Handa M, Horikoshi A, Hoshikawa Y, Ono S, Tanita T, Fujimura S: Ion Transport Properties Across Alveolar Epithelial Cells and Its Adaptation for an Evaluation of Viability in Preserved Lungs. International Society of Cardio-Thoracic Surgeons World Congress-The 8th Annual Meeting, Akita, Japan, July, 1995.
  12. Suzuki S, Y Berthiaume, J Gutkowska, J Tremblay, Ono S, Tanita T, Fujimura S: Atrial Natriuretic Peptide Inhibits Beta-Adrenergic Enhancement of Na-K-ATPase Activity in Cultured Rat Alveolar Type II Cells. Third International Shock Congress, Hamamatsu, Japan, October,

- 1995.
13. Hoshikawa Y, Suzuki S, Ono S, Abe T, Tanita T, Fujimura S: Xanthine Oxidase Modulates Platelet-Derived Growth Factor Gene Expression in Hypoxia-Exposed Rat Lung. Third International Shock Congress, Hamamatsu, Japan, October, 1995.
  14. Chida M, Voelkel NF, Westcott JY, Ono S, Tanita T, Fujimura S: The Induction of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Pulmonary Intra-Vascular PMNs Accounts for Thromboxane Synthesis in Endotoxin-Primed Rat Lungs. Third International Shock Congress, Hamamatsu, Japan, October, 1995.
  15. Ono S, Tanita T, Hoshikawa Y, Son C, Maeda S, Tabata T, Ueda S, Nishimura T, Ashino Y, Chida M, Suzuki S, Fujimura S: Beneficial Effects of Prostaglandin E1 (PGE1) on Pulmonary Hypertension in a Rat Monocrotaline Model. Third International Shock Congress, Hamamatsu, Japan, October, 1995.
  16. Tanita T, Song C, Ono S, Ueda S, Maeda S, Noda M, Hoshikawa Y, Funata J, Nishimura T, Ashino Y, Suzuki S, Chida M, Fujimura S: Increase in the Pulmonary Vascular Permeability Caused by Mechanically Activated Polymorphonuclear Cells is Mediated by Oxygen Radicals. Third International Shock Congress, Hamamatsu, Japan, October, 1995.
  17. Ono S, Hoshikawa Y, Tanita T, Suzuki S, Fujimura S: Combination of Endotoxin and Hypoxic Exposure Causes Right Ventricular Failure in Rats. Third International Shock Congress, Hamamatsu, Japan, October, 1995.
  18. Kobayashi S, Okada S, Hasumi T, Sato N, Yoshida H, Nakada T, Fujimura S: Combined Modality Therapy for Stage III Small Cell Carcinoma of the Lung.—The Role of Surgical Treatment —. 12th Asia Pacific cancer Congreence, Singapore, October, 1995.
  19. Sagawa M, Jones JE, Ebina M, Jensen S, Martinez A, Linnoila RI: Detection of Mutation in the K-ras Codon 12 by Indirect in Situ PCR in Cell Suspensions. The 87th Annual Meeting, American Association for Cancer Research, Washington, DC, April, 1996.
  20. Okada Y, Marchevsky A, Zuo X-J, Toyoda M, Pass J, Kass R, Matloff J, Jordan SC: Accumulation of Platelets in Rat Syngeneic Lung Transplants: A Potential Factor Responsible for Preservation-Reperfusion Injury. 15th Annual Meeting Scientific Sessions & Business Meeting, Texas, May, 1996.
  21. Okada Y, Zuo X-J, Marchevsky A, Toyoda M, Matloff J, Jordan SC: Pre-Transplant Donor-Specific Blood Transfusions Induce Allograft Rejection and IL-2 Gene Expression in the Wky → F344 Functional Tolerance Model of Rat Lung Transplantation. 15th Annual Meeting Scientific Sessions & Business Meeting, Texas, May, 1996.
  22. Fujimura S, Kondo T: The Problems of Lung Transplantation in Asia. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
  23. Koike K, Ueda S, Iwabuchi S: Phosphodiesterase Inhibitor Reduced the Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Human After Thoracotomy. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.

24. Ashino Y, Koike K, Suzuki S, Ono S, Tanita T, Fujimura S: Hydraulic Conductivity of the Visceral Mesothelium Under Permeability Pulmonary Edema. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
25. Ono S, Hoshikawa Y, Tanita T, Chida M, Suzuki S, Fujimura S: Combination of Endotoxin and Hypoxic Exposure Causes Right Ventricular Impairment in Rats. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
26. Maeda S, Chida M, Sugita M, Usuda K, Handa M, Okaniwa G, Tanita T, Fujimura S: Experience with Lateral Chest Wall Reconstruction for Malignant Tumor Using Acrylic Resin Sandwich Report of Two Cases. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
27. Suzuki S, Ono S, Hoshikawa Y, Sugita M, Noda M, Tanita T, Fujimura S: Evidence of Decrease in Alveolar Epithelial Sodium Transport in the Hypoxia-Exposed Rats. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
28. Tanita T, Song C, Ono S, Ueda S, Maeda S, Noda M, Tabata T, Hoshikawa Y, Funata J, Nishimura T, Suzuki S, Chida M, Ashino Y, Koike K, Fujimura S: Increase in the Pulmonary Vascular Permeability Caused by Mechanically Activated Polymorphonuclear Cells is Blocked by Superoxide Dismutase. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
29. Chida M, Voelkel N F, Maeda S, Suzuki S, Ono S, Tanita T, Fujimura S: Acute Hypoxic Expression Induces Cyclooxygenase (COX)-2 Gene Expression in the Isolated Rat Lungs. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
30. Ueda S, Tanita T, Ono S, Suzuki S, Koike K, Fujimura S: PMN Adhesion Contributes to the Hypoxia Induced Acute Lung Injury. The 14th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bali, June, 1996.
31. Sagawa M, Saito Y, Sato M, Takahashi S, Usuda K, Endo C, Sakurada A, Chen Y, Takahashi H, Aikawa H, Sato M, Fujimura S: Clinical Significance of cN-Factor Evaluated by Chest CT Scan in Lung Cancer, XXX World Congress of the International College of Surgeons, Kyoto, Japan, November, 1996.
32. Ono S, Tanita T, Kondo T, Suzuki S, Chida M, Noda M, Tabata T, Maeda S, Fujimura S: Rapid Improvement of Lung Function After Resection of Giant Bulla by VATS, XXX World Congress of the International College of Surgeons. Kyoto, Japan, November, 1996.
33. Matsumura Y, Kondo T, Handa M, Saito R, Hirose M, Sugita M, Sado T, Okaniwa G: Bronchial Anastomotic Complications in Bronchoplastic Surgery: Which is the Contributing Factor?, XXX World Congress of the International College of Surgeons, Kyoto, Japan, November, 1996.
34. Kobayashi S, Okabe T, Yoshida H, Fujimura S: Combined Modality Therapy in Stage III Small Cell Lung Cancer on the Basis of the Sensivity Test in Vitro. 2nd International Congress on Lung Cancer, Crete, Greece, November, 1996.

## 4. 国内学会での発表

### 1) 特別講演

1. 藤村重文：肺癌の拡大手術と縮小手術。第4回山口県呼吸器外科研究会，宇部，1995，1.
2. 藤村重文：肺移植—1995年。第9回北海道呼吸生理懇話会，札幌，1995，6.
3. 藤村重文：肺癌に対する外科療法の進歩1995年。第28回日本胸部外科学会総会，大分，1995，7.
4. 小林俊介：感受性試験を基盤とした肺小細胞癌の外科治療，第10回日本肺癌学会ワークショップ，東京，1995，7.
5. 藤村重文：肺癌の外科と化学療法。第27回癌化学療法講演会，青森，1995，9.
6. 藤村重文：肺癌の最新外科療法。第24回山形肺癌懇話会，山形，1995，11.
7. 藤村重文：肺癌治療の現況。一関医師会学術講演会，一関，1996，1.
8. 藤村重文：肺移植の基礎的研究とその将来展望。第13回日本呼吸器外科学会総会，仙台，1996，5.
9. 藤村重文：肺癌の外科治療戦略（縮小術と拡大手術）。第14回肺癌懇話会，盛岡，1996，6.
10. 谷田達男：話題提供ハイポキシアと肺障害。第23回東北呼吸器談話会，仙台，1996，7.
11. 藤村重文：肺癌の外科治療。山口県呼吸器疾患学術講演会，山口，1996，9.
12. 藤村重文：肺癌治療の現状。長陵同窓会三八支部秋期学術講演会，八戸，1996，10.
13. 藤村重文：肺移植の臨床と基礎的問題点。第3回群馬ステロイドフォーラム，高崎，1996，11.

### 2) シンポジウム，ワークショップ，セミナー

#### シンポジウム

1. 小林俊介，岡田信一郎，吉田浩幸，羽隅透，佐藤伸之，仲田 祐，藤村重文：Induction Chemotherapyの導入によるStage III肺小細胞癌の手術成績。第12回日本呼吸器外科学会総会。高松，1995，5.
2. 佐藤雅美，斎藤泰紀，桜田 晃，佐川元保，相川広一，陳 炎，遠藤千頭，薄田勝男，高橋博人，岡庭群二，藤村重文：当科における若年者肺癌症例の検討。第20回日本外科系連合学会学術集会。東京，1995，6.
3. 遠藤千頭，斎藤泰紀，佐藤雅美，陳 炎，相川広一，高橋博人，桜田晃，藤村重文：胸部X線写真無所見肺扁平上皮癌の遺伝子異常。第15回加齢研シンポジウム，仙台，1996，3.
4. 小林俊介，岡田信一郎，吉田浩幸，藤村重文：感受性試験を基礎とした補助療法によるSage III進行肺小細胞肺癌に対する外科治療。第96回日本外科学会総会，千葉，1996，4.
5. 松村輔二，佐渡 哲，大浦裕之，杉田 真，広瀬正秀，斎藤 亮，近藤丘，藤村重文：脳死心停止ドナーからの肺移植は可能か？ 日本猿脳死心停止ドナーからの両側肺移植。第13回日本呼吸器外科学会総会，仙台，1996，5.
6. 千田雅之：高所においてNO donorが酸素飽和度に及ぼす影響。登山医学シンポジウム，1996，6.
7. 佐藤雅美，斎藤泰紀，桜田 晃，佐川元保，相川広一，陳 炎，遠藤千頭，高橋博人，藤村重

- 文, 薄田勝男, 岡庭群二, 菅間敬治, 高橋里美: 当科における肺門部早期肺癌診断の現況, 第 18 回日本気管支学会総会, 栃木, 1995, 6.
8. 松村輔二, 近藤 丘, 斎藤 亮, 白石裕治, 佐々木寛, 堀越 章, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 箕輪宗生, 横矢佳明, 藤村重文: 移植で得られた新しい知見……肺移植から見た呼吸生理の問題. 第 32 回日本移植学会総会, 鹿児島, 1996, 10.
  9. 小林俊介, 岡田信一郎, 吉田浩幸, 藤村重文: ヒト癌 Heterogeneity の基礎的知見に基づく肺小細胞癌の集学治療. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
  10. 遠藤千頭, 桜田 晃, 佐川元保, 佐藤雅美, 薄田勝男, 斎藤泰紀, 藤村重文: 組織型から見た肺癌の外科治療. 第 58 回日本臨床外科医学会総会, 京都, 1996, 10.
  11. 小林俊介, 岡田信一郎, 吉田浩幸, 藤村重文: (教育シンポジウム) Neoajuvant therapy の導入による Stage III 進行肺小細胞癌の集学治療. 第 34 回日本癌治療学会総会, 東京, 1996, 11.

#### ワークショップ

1. 桜田 晃, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 阿部二郎, 相川広一, 遠藤千頭, 陳 炎, 高橋博人, 佐川元保, 岡庭群二, 藤村重文: N2 非小細胞肺癌の治療方針—再発様式と Induction Therapy の効果から—, 第 13 回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
2. 近藤 丘, 半田政志, 斎藤亮, 松村輔二, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡哲, 岡庭群二, 藤村重文: 転移性肺腫瘍の切除成績と予後因子に関する検討. 第 13 回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
3. 高橋里美, 薄田勝男, 岡庭群二, 斎藤泰紀, 佐川元保, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 陳 炎, 桜田 晃, 相川広一, 藤村重文: 手術成績からみた再発例の治療方針. 第 13 回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
4. 斎藤亮, 近藤 丘, 松村輔二, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文: 手術を行った IVa 期胸腺腫 13 例の治療成績. 第 13 回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
5. 遠藤千頭, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 高橋博人, 陳 炎, 桜田 晃, 相川広一, 藤村重文, 高橋里美, 薄田勝男: 気管支鏡所見による胸部 X 線写真無所見肺扁平上皮癌深達度評価の検討. 第 19 回日本気管支学会総会, 東京, 1996, 5.
6. 小林俊介, 岡田信一郎, 吉田浩幸, 藤村重文: 化療後再発の難治性肺小細胞癌に対する Biochemical Modulation 療法. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
7. 遠藤千頭, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 佐川元保, 陳 炎, 相川広一, 高橋博人, 桜田 晃, 藤村重文: 早期肺扁平上皮癌の遺伝子異常. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
8. 佐藤雅美, 森ゆり子, 堀井 明, 神田暁郎, 相川広一, 陳 炎, 桜田晃, 遠藤千頭, 高橋博人, 佐川元保, 斎藤泰紀, 藤村重文, 貫和敏博, 石川雄一, 土屋永寿, 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二: 原発性ヒト肺癌例における第 16 番染色体上の高頻度 LOH 領域の検討. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
9. 佐藤雅美, 森ゆり子, 石川雄一, 土屋永寿, 斎藤泰紀, 藤村重文, 貫和敏博, 堀井 明: ヒト肺癌における第 16 番染色体長腕の高頻度の欠失. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996, 10.

#### セミナー

1. 藤村重文: (教育セミナー) 肺癌に対する縮小手術. 第 35 回日本胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995,



5.

## 4) 一般演題

1. 広瀬正秀, 斎藤 亮, 近藤 丘, 箕輪宗生, 杉田 真, 佐渡 哲, 堀越 章, 岡田克典, 大浦裕之, 松村輔二, 藤村重文: Rat 肺移植急性拒絶反応における TNF の発現とその意義. 第 11 回日本肺および心肺移植研究会, 東京, 1995, 1.
2. 堀越 章, 近藤 丘, 斎藤 亮, 松村輔二, 大浦裕之, 岡田克典, 広瀬正秀, 佐渡 哲, 杉田 真, 箕輪宗生, 藤村重文: 自立神経作動薬の効果からみた肺移植早期の肺水腫発生病因に関する研究. 第 11 回日本肺および心肺移植研究会, 東京, 1995, 1.
3. 斎藤 亮, 近藤 丘, 松村輔二, 大浦裕之, 堀越 章, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 大谷嘉巳, 藤村重文: 手術を行った胸腺癌 18 例の臨床病理学的検討. 第 14 回日本胸腺研究会, 東京, 1995, 2.
4. 植田信策, 谷田達男, 小野貞文, 野田雅史, 田畑俊治, 星川 康, 芦野有悟, 鈴木 聡, 千田雅之, 宋 純, 小池加保児, 藤村重文: 低酸素性肺障害における好中球の関与. 第 10 回 Critical Care Medicine 懇話会, 仙台, 1995, 2.
5. 岡田信一郎, 狩野寛治, 羽隅 透: 超高齢者の難治性気胸に対する胸腔鏡下 Fibrin Glue Spray 法および高周波焼灼治療. 第 6 回内視鏡外科フォーラム, 本荘, 1995, 4.
6. 斎藤 亮, 大浦裕之, 近藤 丘, 松村輔二, 大谷嘉巳, 広瀬正秀, 堀越章, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文: サル同種肺移植における胸腔鏡を用いた拒絶反応診断に関する研究. 第 6 回内視鏡外科フォーラム, 本荘, 1995, 4.
7. 鈴木 聡, Yves Berthiaume, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文, 小池加保児, 佐久間勉: ラット肺で型上皮細胞 Na-K-ATPase 活性に対する  $\beta$  刺激剤の急性効果. 第 35 回日本胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995, 5.
8. 半田政志, 薄田勝男, 佐久間勉, 岡庭群二, 仲田 祐, 近藤 丘, 斎藤泰紀, 藤村重文: Induction Therapy による気管支形成術 6 症例の検討. 第 12 回日本呼吸器外科学会総会, 高松, 1995, 5.
9. 野田雅史, 小野貞文, 谷田達男, 鈴木 聡, 佐久間勉, 半田政志, 岡庭群二, 近藤 丘, 藤村重文: 胸腔鏡下手術による術後肺機能の推移. 第 35 回日本胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995, 5.
10. 佐久間勉, 鈴木 聡, 薄田勝男, 半田政志, 岡庭群二, 仲田 祐, 藤村重文:  $K^+$  ATP チャンネルオープナーが肺胞内水分とカリウムの輸送に及ぼす影響. 第 35 回日本胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995, 5.
11. 田畑俊治, 小野貞文, 谷田達男, 野田雅史, 星川 康, 植田信策, 芦野有悟, 千田雅之, 鈴木 聡, 藤村重文: モノクロタリン肺高血圧症における特異的 LTB<sub>4</sub> 拮抗薬 ONO4057 の効果. 第 35 回日本胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995, 5.
12. 星川 康, 小野貞文, 谷田達男, 野田雅史, 田畑俊治, 植田信策, 芦野有悟, 鈴木 聡, 千田雅之, 藤村重文: 低酸素性肺高血圧症にキサンチンオキシダーゼを介した酸化ストレス発生が関与する. 第 35 回日本胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995, 5.
13. 植田信策, 谷田達男, 小野貞文, 野田雅史, 田畑俊治, 星川 康, 芦野有悟, 鈴木 聡, 千田雅之, 小池加保児, 藤村重文: 低酸素性曝露したラット摘出灌流肺における好中球一血管内皮細胞

- の接着と肺血管透過性亢進。第 35 回日本胸部疾患学会総会，名古屋，1995，5。
14. 佐久間勉，鈴木 聡，薄田勝男，半田政志，岡庭群二，仲田 祐，藤村重文：ヒト切除肺を用いた基礎的研究：肺胞内水分輸送における肺胞上皮細胞の役割について。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  15. 斎藤泰紀，佐藤雅美，遠藤千頭，桜田晃，相川広一，陳 炎，高橋博人，佐川元保，薄田勝男，岡庭群二，藤村重文：pN 1, 2 非小細胞癌治癒切除後の縦隔照射例の検討。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  16. 桜田 晃，斎藤泰紀，相川広一，陳 炎，遠藤千頭，高橋博人，佐川元保，薄田勝男，佐藤雅美，岡庭群二，藤村重文：再発様式からみた p3NO 非小細胞肺癌手術例の検討。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  17. 松村輔二，斎藤 亮，大浦裕之，堀越 章，広瀬正秀，杉田 真，佐渡 哲，大谷嘉己，半田政志，近藤 丘，藤村重文：ラット肺移植モデル（自然寛容と拒絶反応モデル）における肺内サイトカインの検討。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  18. 鈴木 聡，芦野有悟，小野貞文，谷田達男，藤村重文，佐久間勉，小池加保児：一側および選択的肺動脈閉塞試験による肺血流量圧関係の解析。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  19. 谷田達男，野田雅史，田畑俊治，星川 康，植田信策，芦野有悟，千田雅之，鈴木 聡，渋谷丈太郎，桜田 晃，斎藤泰紀，岡庭群二，佐久間勉，小野貞文，藤村重文：75 歳以上肺癌症例の術前後の肺機能検査値の変化。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  20. 植田信策，谷田達男，佐久間勉，小野貞文，野田雅史，田畑俊治，星川 康，芦野有悟，鈴木 聡，千田雅之，小池加保児，藤村重文：一側肺動脈閉塞時の低酸素血圧に対する酸素投与の効果。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  21. 小野貞文，谷田達男，芦野有悟，鈴木 聡，千田雅之，植田信策，星川 康，田畑俊治，野田雅史，佐久間勉，岡庭群二，藤村重文：呼吸補助筋温存が肺切除後肺機能に及ぼす影響。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  22. 斎藤 亮，近藤 丘，松村輔二，大浦裕之，堀越 章，広瀬正秀，杉田真，佐渡 哲，大谷嘉己，藤村重文：胸線癌と浸潤型胸腺腫手術例の臨床病理学的比較検討。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  23. 田畑俊治，谷田達男，小野貞文，佐久間勉，野田雅史，星川 康，植田信策，千田雅之，鈴木 聡，佐藤雅美，斎藤泰紀，岡庭群二，藤村重文：左スリーブ上葉切除後断端狭窄に対して金属ステントが著効した一例。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  24. 半田政志，岡庭群二，薄田勝男，佐久間勉，仲田 祐，植田信策，藤村重文：胸壁腫瘍に対するレジン板の Marlex Sandwich 法による胸壁再建。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  25. 薄田勝男，斎藤泰紀，岡庭群二，半田政志，佐久間勉，仲田 祐，高橋博人，相川広一，桜田 晃，陳 炎，遠藤千頭，佐川元保，佐藤雅美，菅間敬治，高橋里美，藤村重文：複数個の肺病変を有する肺癌例の手術適応。第 12 回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5。
  26. 大谷嘉己，近藤 丘，斎藤 亮，松村輔二，大浦裕之，広瀬正秀，堀越章，佐渡 哲，岡庭群二，

- 藤村重文：大腸原発の転移性肺腫瘍に関する検討。第12回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5.
27. 佐藤雅美，斎藤泰紀，桜田 晃，佐川元保，相川広一，陳 炎，遠藤千頭，薄田勝男，高橋博人，岡庭群二，藤村重文：原発性肺癌症例における原発肺葉別にみた縦隔リンパ節転移様式の検討。第12回日本呼吸器外科学会総会，高松，1995，5.
  28. 近藤 丘，藤村重文，松村輔二，半田政志，岡庭群二：気道再建術における吻合部合併症の検討。第18回日本気管支学会総会，栃木，1995，6.
  29. 松村輔二，大浦裕之，斎藤 亮，堀越 章，広瀬正秀，杉田 真，佐渡 哲，大谷嘉己，近藤 丘，藤村重文，半田政志：ニホンザル肺移植実験モデルにおける気管支吻合部と移植肺の病理組織学的検討。第18回日本気管支学会総会，栃木，1995，6.
  30. 高橋博人，斎藤泰紀，相川広一，桜田晃，陳 炎，遠藤千頭，佐藤雅美，藤村重文，薄田勝男，岡庭群二，磯上勝彦，今井 督：極細径プローブを用いた経気管超音波内視鏡の気管支内外病変診断応用への試み。第18回日本気管支学会総会，栃木，1995，6.
  31. 相川広一，斎藤泰紀，佐藤雅美，遠藤千頭，陳 炎，桜田 晃，高橋博人，藤村重文，八重柏政宏，薄田勝男，岡庭群二，平野春人，一迫 玲：肺原発B細胞リンパ腫3例についての検討。第18回日本気管支学会総会，栃木，1995，6.
  32. 杉田 真，近藤 丘，鈴木 聡，松村輔二，大浦裕之，斎藤 亮，大谷嘉己，広瀬正秀，堀越 章，佐渡 哲，谷田達男，藤村重文，佐久間勉，半田政志：Ep4保存液を用いた保存肺における肺胞上皮細胞機能評価。第31回日本移植学会総会，京都，1995，9.
  33. 佐渡 哲，近藤 丘，松村輔二，大浦裕之，斎藤 亮，大谷嘉己，広瀬正秀，堀越 章，杉田 真，藤村重文：サルを用いた一期的両側肺移植モデル作成に関する研究，第31回日本移植学会総会，京都，1995，9.
  34. 近藤 丘，斎藤 亮，松村輔二，大谷嘉己，広瀬正秀，杉田 真，佐渡哲，半田政志，岡庭群二，藤村重文：骨肉腫肺転移の外科治療とその遠隔成績。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
  35. 星川 康，小野貞文，鈴木 聡，千田雅之，谷田達男，藤村重文：低酸素曝露肺の血小板由来増殖因子 mRNA 発現における酸化ストレスの関与。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
  36. 大浦裕之，大浦裕之，近藤 丘，松村輔二，斎藤 亮，岡田克典，広瀬正秀，堀越 章，杉田真，佐渡哲，藤村重文：サル同種肺移植における胸腔鏡を用いた拒絶反応早期診断法の実験的研究。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
  37. 谷田達男，小野貞文，千田雅之，鈴木 聡，植田信策，星川 康，田畑俊治，芦野有悟，野田雅史，藤村重文：機械的刺激による活性化白血球による肺水腫の発生・接着能の亢進と活性酸素種の関与。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
  38. 佐渡 哲，近藤 丘，松村輔二，大浦裕之，斎藤 亮，大谷嘉己，広瀬正秀，堀越 章，杉田 真，藤村重文：サルを用いた脳死後心停止ドナーからの一期的両側肺移植に関する研究。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
  39. 斎藤泰紀，佐藤雅美，佐川元保，薄田勝男，高橋里美，遠藤千頭，陳 炎，高橋博人，桜田 晃，相川広一，岡庭群二，藤村重文：肺扁平上皮癌治療切除後の成績と再発様式の検討。第48回日本

胸部外科学会総会，東京，1995，10.

40. 半田政志，薄田勝男，佐久間勉，岡庭群二，堀越 章，千田雅之，近藤 丘，藤村重文：2重結合節縫合による気管支吻合法の開発。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
41. 相川広一，斎藤泰紀，高橋博人，桜田 晃，陳 炎，遠藤千頭，阿部二郎，高橋里美，佐藤雅美，藤村重文，薄田勝男，岡庭群二：肺癌におけるp21の発現に関する免疫組織学的検討。第36回日本肺癌学会総会，千葉，1995，10.
42. 佐藤雅美，斎藤泰紀，遠藤千頭，桜田 晃，相川広一，陳 炎，高橋博人，阿部二郎，佐川元保，藤村重文，小野修一，高橋里美，薄田勝男，岡庭群二：HRCTによる胸部X線無所見肺癌の深達度推定の検討。第36回日本肺癌学会総会，千葉，1995，10.
43. 薄田勝男，高橋里美，岡庭群二，半田政志，佐久間勉，斎藤泰紀，阿部二郎，高橋博人，相川広一，桜田晃，陳 炎，遠藤千頭，佐川元保，佐藤雅美，藤村重文，菅間敬治：pm肺癌および多発肺癌の診断と治療成績。第36回日本肺癌学会総会，千葉，1995，10.
44. 桜田 晃，斎藤泰紀，佐藤雅美，阿部二郎，相川広一，遠藤千頭，陳 炎，高橋博人，佐川元保，藤村重文，薄田勝男，高橋里美，岡庭群二：pN1・2原発非小細胞肺癌の再発様式の検討。第36回日本肺癌学会総会，千葉，1995，10.
45. 中井祐之，堀越理紀，本田芳宏，斎藤純一，手島建夫，薄田勝男，半田政志，佐久間勉，岡庭群二，山田健嗣：大細胞肺癌の臨床像と治療成績。第36回日本肺癌学会総会，千葉，1995，10.
46. 鈴木 聡，佐久間勉，小池加保児，杉田真，小野貞文，谷田達男，藤村重文：肺胞上皮細胞におけるNa-K-ATPase活性の調節とその意義。第32回日本臨床生理学会総会，札幌，1995，10.
47. 千田雅之，植田信策，芦野有悟，小野貞文，谷田達男，藤村重文：ラット肝肺症候群モデルにおける肺の遺伝子発現。第32回日本臨床生理学会総会，札幌，1995，10.
48. 谷田達男，小野貞文，千田雅之，植田信策，舟田 仁，芦野有悟，藤村重文：機械的刺激による好中球の接着能の亢進による肺水腫と活性酸素種の関与。第32回日本臨床生理学会総会，札幌，1995，10.
49. 植田信策，谷田達男，小野貞文，鈴木 聡，芦野有悟，千田雅之，小池加保児，藤村重文：低酸素曝露による急性肺障害発症機序への好中球-血管内皮細胞への接着の関与。第32回日本臨床生理学会総会，札幌，1995，10.
50. 芦野有悟，鈴木 聡，舟田 仁，植田信策，小野貞文，谷田達男，小池加保児，藤村重文：肺水腫時の臓側胸膜透過係数の測定。第32回日本臨床生理学会総会，札幌，1995，10.
51. 小池加保児，岩淵 悟，植田信策，杉山公利，佐藤 智，山室誠：肺切除療法の術中・術後における低酸素血症に対する肺循環動態のモニタリング。第32回日本臨床生理学会総会，札幌，1995，10.
52. 千田雅之，野田雅史，田畑俊治，星川 康，植田信策，芦野有悟，鈴木聡，小野貞文，谷田達男，藤村重文：肺血管内好中球によるエイコサイノド産生とシクロオキシナーゼ2遺伝子発現。第48回日本胸部外科学会総会，東京，1995，10.
53. 桜田 晃，斎藤泰紀，佐藤雅美，阿部二郎，相川広一，遠藤千頭，陳 炎，高橋博人，佐川元保，藤村重文，薄田勝男，高橋里美，岡庭群二：pN1・2原発性非小細胞肺癌の再発様式の検討。第36回日本肺癌学会総会，千葉，1995，11.

54. 吉田浩幸, 小林俊介, 藤村重文: 肺小細胞癌培養細胞における接着因子の発現の検討. 第 36 回日本肺癌学会総会, 千葉, 1995, 11.
55. 陳 炎, 斎藤泰紀, 高橋博人, 佐藤雅美, 佐川元保, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 阿部二郎, 藤村重文, 薄田勝男, 高橋里美: 肺非小細胞癌のアポトースおよび関連する遺伝子 Bcl-2, p53 の発現. 第 36 回日本肺癌学会総会, 千葉, 1995, 11.
56. 堀越理紀, 本田芳宏, 斉藤純一, 手島健夫, 中井祐之, 薄田勝男, 半田政志, 佐久間勉, 岡庭群二, 山田健嗣: 超高齢 (≥80) 肺癌患者の治療. 第 36 回日本肺癌学会総会, 千葉, 1995, 11.
57. 磯上勝彦, 今井 督, 箕輪宗生: E 判定後 4 年後に部位が同定し得た肺腺癌の 1 切除例. 第 36 回日本肺癌学会総会, 千葉, 1995, 11.
58. 高橋里美, 薄田勝男, 岡庭群二, 中井裕之, 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 藤村重文, 佐藤 博, 大久田和弘, 松田 堯: 宮城県肺癌集検 12 年間の発見成績. 第 36 回日本肺癌学会総会, 千葉, 1995, 11.
59. 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 陳 炎, 高橋博人, 阿部二郎, 佐川元保, 藤村重文, 高橋里美, 薄田勝男, 岡庭群二: 胸部 X 線写真無所見肺癌の治療成績. 第 36 回日本肺癌学会総会, 千葉, 1995, 11.
60. 藤村重文: 肺癌の治療. 日本外科学会公開市民講座, 福島, 1995, 11.
61. 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 陳 炎, 高橋博人, 佐川元保, 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二, 藤村重文: pN2 非小細胞肺癌治療切除後の再発と予後に関する検討. 第 57 回日本臨床外科医学会, 福島, 1995, 11.
62. 星川 康, 小野貞文, 鈴木 聡, 宋 純, 田畑俊治, 谷田達男, 藤村重文: 慢性低酸素曝露による肺高血圧の発症機序における Xanthine Oxidase の関与. 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第 19 回大会, 1995, 11.
63. 折笠精一, 吉川和行, 鈴木謙一, 伊藤明宏, 近藤 丘, 今井克忠, 木崎徳, 鈴木康義, 加藤正和: 腎癌肺転移に対する外科治療の検討. 第 33 回日本癌治療学会総会, 札幌, 1995, 11.
64. 杉田 真, 鈴木 聡, 近藤 丘, 松村輔二, 斎藤 亮, 広瀬正秀, 佐渡 哲, 藤村重文, 佐久間勉, 島田和佳: 肺胞水分クリアランスを用いたラット保存肺の機能評価. 第 12 回日本肺および心肺移植研究会, 東京, 1996, 1.
65. 佐渡 哲, 近藤 丘, 松村輔二, 大浦裕之, 斎藤 亮, 広瀬正秀, 杉田 真, 島田和佳, 藤村重文: サルを用いた脳死心停止ドナーからの一期的両肺移植後の肺機能評価. 第 12 回日本肺および心肺移植研究会, 東京, 1996, 1.
66. 斎藤 亮, 近藤 丘, 松村輔二, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 藤村重文: 胸腺腫手術 3 年後に両側肺転移をきたした一症例. 第 15 回日本胸腺研究会, 仙台, 1996, 2.
67. 星川 康, 小野貞文, 鈴木 聡, 千田雅之, 前田寿美子, 宋 純, 野田雅史, 田畑俊治, 西村俊彦, 岩淵 悟, 谷田達男, 藤村重文: 低酸素性肺高血圧肺での酸化的ストレス発生における xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase の関与. 第 11 回 Critical Care medicine 懇話会, 仙台, 1996, 2.
68. 近藤 丘, 大浦裕之, 斎藤 亮, 松村輔二, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡哲, 藤村重文: ニホンザル同種左肺移植モデルを用いた 24 時間保存肺の機能評価. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.

69. 星川 康, 小野貞文, 鈴木 聡, 千田雅之, 宋 純, 野田雅史, 田畑俊治, 前田寿美子, 谷田達男, 藤村重文: 低酸素曝露による肺組織キサンチオキシターゼ活性の経時的変化. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
70. 鈴木 聡, 佐久間勉, 谷田達男, 藤村重文: ラット培養肺胞 II 型上皮細胞 Na-K-ATPase の活性調節における肺胞培養時間の影響. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
71. 杉田 真, 鈴木 聡, 近藤 丘, 斎藤 亮, 松村輔二, 佐渡 哲, 野田雅史, 佐久間勉, 半田政志, 藤村重文: 肺胞水分クリアランスを指標とした保存肺の肺胞上皮 Na-K-ATPase 機能評価. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
72. 野田雅史, 鈴木 聡, 佐久間勉, 杉田 真, 千田雅之, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: ラット in vivo モデルを用いた肺胞上皮細胞 Na<sup>+</sup> チャネルの機能評価. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
73. 田畑俊治, 小野貞文, 谷田達男, 宋 純, 前田寿美子, 野田雅史, 星川 康, 千田雅之, 鈴木 聡, 藤村重文: モノクロタリン (MCT) 肺高血圧発症機序における好中球の関与. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
74. 谷田達男, 宋 純, 植田信策, 前田寿美子, 野田雅史, 田畑俊治, 千田雅之, 鈴木 聡, 岩淵悟, 西村俊彦, 舟田 仁, 小野貞文, 藤村重文: 好中球接着能の亢進による肺水腫と活性酸素種の関与. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
75. 内山美寧, 城倉栄史, 阿部由直, 阿部達也, 中井祐之, 岡庭群二, 大久田和弘, 藤村重文, 貫和敏博: 肺癌一転移性脳腫瘍に対する  $\gamma$ -knife 治療と全脳照射治療との比較考察. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
76. 田畑俊治, 谷田達男, 小野貞文, 宋 純, 前田寿美子, 野田雅史, 星川 康, 岩淵 悟, 千田雅之, 鈴木 聡, 佐久間勉, 藤村重文: 肺切除術後の無気肺発生に関与する因子(術後疼痛, 術前肺機能, 術式)の検討. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
77. 植田信策, 小池加保児, 岡部 健, 子犬丸貞裕, 松田 堯: 肺葉切除術後から長期遠隔期における肺機能の改善. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
78. 千田雅之, 宋 純, 前田寿美子, 野田雅史, 田畑俊治, 星川 康, 鈴木 聡, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺エイコサノイド産生における血管内白血球の役割. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
79. 鈴木 聡, 佐久間勉, 星川 康, 小野貞文, 野田雅史, 杉田 真, 谷田達男, 藤村重文: 低酸素曝露が肺胞上皮細胞を介するナトリウムイオン輸送に及ぼす影響. 第 36 回日本胸部疾患学会総会, 栃木, 1996, 4.
80. 千田雅之, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 胆汁性肝硬変ラットにおける肺血管内マクロファージ誘導と肺網内系機能の出現. 第 96 回日本外科学会総会, 千葉, 1996, 4.
81. 杉田 真, 鈴木 聡, 近藤 丘, 松村輔二, 斎藤 亮, 広瀬正秀, 佐渡 哲, 藤村重文, 佐久間勉, 半田政志: 肺保存に関する基礎的研究; 特に肺胞水分クリアランスを指標とした保存肺の肺胞上皮機能評価について. 第 96 回日本外科学会総会, 千葉, 1996, 4.
82. 鈴木 聡, 杉田 真, 野田雅史, 佐久間勉, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺胞水分クリアランスの調節における肺胞 II 型上皮細胞 Na-K-ATPase 活性の意義. 第 96 回日本外科学会総会,

- 千葉, 1996, 4.
83. 松村輔二, 近藤 丘, 半田政志, 斎藤 亮, 広瀬正秀, 杉田 真, 佐渡 哲, 岡庭群二, 藤村重文: びまん性肺疾患における胸腔鏡下肺生検の有用性について. 第7回内視鏡外科フォーラム, 弘前, 1996, 4.
  84. 谷田達男, 前田寿美子, 野田雅史, 田畑俊治, 佐久間勉, 岡庭群二, 星川 康, 西村俊彦, 岩淵 悟, 千田雅之, 鈴木 聡, 小野貞文, 藤村重文: ワークショップ 肺悪性腫瘍手術の術死症例の検討. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  85. 鈴木 聡, 小野貞文, 星川 康, 野田雅史, 杉田 真, 千田雅之, 谷田達男, 佐久間勉, 藤村重文:  $\beta$ -アゴニストによる肺胞水分クリアランスの増強効果と低酸素の影響. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  86. 陳 炎, 斎藤泰紀, 高橋博人, 佐藤雅美, 佐川元保, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 阿部二郎, 佐藤光春, 橋本博史, 薄田勝男, 高橋里美, 藤村重文: 非小細胞肺癌のアポトーシスおよび関連する遺伝子 Bcl-2, p53 の発現. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  87. 千田雅之, 宋 純, 前田寿美子, 野田雅史, 田畑俊治, 星川康, 西村俊彦, 岩淵 悟, 鈴木 聡, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺血管内好中球によるシクロオキシゲナーゼ2誘導とトロンボキサン産生. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  88. 広瀬正秀, 薄田勝男, 岡庭群二, 近藤 丘, 藤村重文: 気管支形成術により切除した肺過誤腫の一例. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  89. 小野貞文, 谷田達男, 鈴木 聡, 千田雅之, 岩淵 悟, 西村俊彦, 星川 康, 田畑俊治, 野田雅史, 前田寿美子, 佐久間勉, 岡庭群二, 藤村重文: 巨大肺嚢胞症の術後肺機能からみた手術適応と問題点. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  90. 島田和佳, 山根喜男, 池田道昭, 岩淵 悟, 野田雅史, 桜田 晃: 肺癌周術期における IL-6, 顆粒状エラスターゼの変化についての検討. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  91. 半田政志, 星川 康, 広瀬正秀, 西村俊彦, 薄田勝男, 佐久間勉, 岡庭群二, 藤村重文: (ビデオ・ハイビジョン) 気管・大動脈弓に進展した悪性上縦隔腫瘍の手術. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  92. 佐藤光春, 斎藤泰紀, 高橋博人, 佐藤雅美, 陳 炎, 遠藤千頭, 桜田 晃, 相川広一, 阿部二郎, 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二, 藤村重文: 抗 Single-Strand DNA 抗体を用いた免疫組織染色法による原発性小細胞肺癌の Apoptosis 細胞の検出. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  93. 薄田勝男, 斎藤泰紀, 高橋里美, 岡庭群二, 半田政志, 佐久間勉, 阿部二郎, 高橋博人, 相川広一, 桜田 晃, 陳 炎, 遠藤千頭, 佐川元保, 佐藤雅美, 藤村重文: 肺癌肺葉切除後の気管支瘻による膿胸に対する治療法の検討. 第13回日本呼吸器外科学会総会, 仙台, 1996, 5.
  94. 千田雅之, 前田寿美子, 鈴木 聡, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺血管内好中球によるトロンボキサン産生. 第11回日本ショック学会, 福島, 1996, 5.
  95. 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二, 半田政志, 佐久間勉, 斎藤泰紀, 阿部二郎, 高橋博人, 相川広一, 桜田 晃, 陳 炎, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 藤村重文: 気道狭窄に対するステント挿入の評価と問題点. 第19回日本気管支学会総会, 東京, 1996, 5.

96. 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二, 半田政志, 佐久間勉, 斎藤泰紀, 高橋博人, 相川広一, 桜田 晃, 陳 炎, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 藤村重文: 喀痰集検における気管支鏡検査の意義. 第 19 回日本気管支学会総会, 東京, 1996, 5.
97. 高橋博人, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 桜田 晃, 陳 炎, 相川広一, 佐藤光春, 藤村重文, 阿部二郎, 高橋里美, 薄田勝男, 岡庭群二: 経気管支超音波内視鏡による末梢性肺野病変の観察. 第 19 回日本気管支学会総会, 東京, 1996, 5.
98. 海老名雅仁, 西条康夫, 阿部達也, 貫和敏博, 近藤 丘, 藤村重文, 高橋 徹: 脳内出血をとまなう肺線維症がみられた神経線維腫症 1 型の 1 症例. 第 54 回間疾性肺疾患研究会, 東京, 1996, 6.
99. 鈴木 聡, 野田雅史, 杉田 真, 佐久間勉, 田畑俊治, 宋 純, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: ラット肺胞上皮を介した水分輸送における  $\text{Na}^+$  グルコース共輸送の寄与. 第 8 回肺循環研究会, 東京, 1996, 6.
100. 遠藤千頭, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 陳 炎, 相川広一, 高橋博人, 桜田 晃, 藤村重文: 早期肺扁平上皮癌および前癌病変の遺伝子異常, 第 49 回日本胸部外科学会総会, 京都, 1996, 10.
101. 田畑俊治, 谷田達男, 小野貞文, 野田雅史, 鈴木 聡, 西村俊彦, 佐久間勉, 岡庭群二, 藤村重文: COPD 合併肺切除症例における術後無気肺発生予防における硬膜外麻酔の効果. 第 49 回日本胸部外科学会総会, 京都, 1996, 10.
102. 鈴木 聡, 小野貞文, 杉田 真, 谷田達男, 近藤 丘, 千田雅之, 野田雅史, 田畑俊治, 藤村重文: 肺保存液によるヒト摘出肺動脈リングの収縮とその温度特性. 第 49 回日本胸部外科学会総会, 京都, 1996, 10.
103. 千田雅之, 前田寿美子, 野田雅史, 田畑俊治, 星川 康, 鈴木 聡, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺エイコサノイド産生におけるカルシウム拮抗薬 (Mibefradil) の抑制効果. 第 49 回日本胸部外科学会総会, 京都, 1996, 10.
104. 杉田 真, 鈴木 聡, 近藤 丘, 岡田克典, 佐渡 哲, 斎藤 亮, 松村輔二, 佐久間勉, 半田政志, 藤村重文: PGI<sub>2</sub> アナログの保存肺胞水分クリアランスに及ぼす影響. 第 32 回日本移植学会総会, 鹿児島, 1996, 10.
105. 鈴木 聡, 杉田 真, 小野貞文, 谷田達男, 近藤 丘, 藤村重文: 肺保存液によるヒト摘出肺動脈リングの収縮におよぼす温度の影響. 第 32 回日本移植学会総会, 鹿児島, 1996, 10.
106. 佐渡 哲, 近藤 丘, 松村輔二, 斎藤 亮, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田 真, 箕輪宗生, 半田政志, 島田和佳, 藤村重文: 脳死心停止後 24 時間肺保存のサル一期的両側肺移植による評価. 第 32 回日本移植学会総会, 鹿児島, 1996, 10.
107. 高橋博人, 神田暁郎, 相川広一, 陳 炎, 桜田 晃, 遠藤千頭, 佐川元保, 佐藤雅美, 藤村重文, 斎藤泰紀, 薄田勝男, 高橋里美: 原発性非小細胞肺癌患者の血清中 sCD44V6/s-CD44H は腫瘍マーカーとなりうるか?. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
108. 佐藤 研, 鳴海 晃, 田中昌史, 西條康夫, 貫和敏博, 藤村重文, 大久田和弘, 斎藤泰紀: ヒト切除肺癌における 37LRP/p40 発現と患者予後—術後 5 年間の経過観察を行って—. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
109. 内山美寧, 西條康夫, 大島美和子, 阿部達也, 佐藤 研, 貫和敏博, 藤村重文, 阿部由直, 城倉



- 英史, 中井祐之, 岡庭群二: 肺癌一脳転移巣に対する  $\gamma$ -Knife 治療とその適応指標に関する考察. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
110. 相川広一, 斎藤泰紀, 高橋博人, 神田暁郎, 遠藤千頭, 陳 炎, 桜田 晃, 佐藤雅美, 佐川元保, 藤村重文, 尾関雄一: 原発性肺癌における腫瘍血管新生因子の免疫組織学的検討. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
111. 桜田 晃, 佐藤雅美, 神田暁郎, 相川広一, 陳 炎, 遠藤千頭, 高橋博人, 佐川元保, 藤村重文, 斎藤泰紀, 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二: T 因子画像診断の正確さと問題点. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
112. 薄田勝男, 高橋里美, 岡庭群二, 半田政志, 佐久間勉, 斎藤泰紀, 神田暁郎, 高橋博人, 相川広一, 桜田 晃, 陳 炎, 遠藤千頭, 佐川元保, 佐藤雅美, 藤村重文: 気道狭窄に対するステント挿入の評価と問題点. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
113. 佐川元保, 佐藤雅美, 遠藤千頭, 桜田 晃, 陳 炎, 相川広一, 高橋博人, 神田暁郎, 藤村重文, 斎藤泰紀, 薄田勝男, 高橋里美, R.I. Linnoila: 肺癌細胞株を用いた K-ras 点突然変異の in situ PCR 法による検出の試み—indirect 法と direct 法の比較. 第 37 回日本肺癌学会総会, 神戸, 1996, 10.
114. 谷田達男, 小野貞文, 鈴木 聡, 田畑俊治, 野田雅史, 宋 純, 千田雅之, 前田寿美子, 藤村重文: 呼吸器手術が呼吸と肺循環に及ぼす影響. 第 10 回日本 ME 学会秋季大会, 熊本, 1996, 10.
115. 鈴木 聡, 小野貞文, 野田雅史, 杉田 真, 谷田達男, 藤村重文: ヒト摘出肺動脈リングの張力に及ぼす温度の影響. 第 33 回日本臨床生理学会総会, 倉敷, 1996, 10.
116. 千田雅之, 前田寿美子, 野田雅史, 田畑俊治, 星川 康, 鈴木 聡, 小野貞文, 谷田達男, 藤村重文: 肺トロンボキサン産生におけるカルシウム拮抗薬 (Mebefradil) の抑制効果. 第 33 回日本臨床生理学会総会, 倉敷, 1996, 10.
117. 小野貞文, 谷田達男, 星川 康, 鈴木 聡, 千田雅之, 芦野有悟, 田畑俊治, 藤村重文: Endotoxin + 低酸素刺激による肺傷害右心不全の招来. 第 33 回日本臨床生理学会総会, 倉敷, 1996, 10.
118. 野田雅史, 鈴木 聡, 杉田 真, 谷田達男, 小野貞文, 田畑俊治, 藤村重文: ラット in vivo model を用いた肺胞上皮の Na<sup>+</sup> チャネルと Na<sup>+</sup>-グルコース共輸送の機能評価. 第 33 回日本臨床生理学会総会, 倉敷, 1996, 10.
119. 近 京子, 白鳥まゆみ, 小野寺美枝, 中嶋隆太郎, 佐藤博俊, 佐藤信二, 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 藤村重文: 早期扁平上皮癌発見のための Papanicolaou 染色体の検討. 第 35 回日本臨床細胞学会秋季大会, 三重, 1996, 11.
120. 松村輔二, 近藤 丘, 半田政志, 斎藤 亮, 大浦裕之, 広瀬正秀, 杉田真, 佐渡 哲, 箕輪宗生, 横矢佳明, 藤村重文: 縦隔・胸壁腫瘍に対する胸腔鏡下手術施行例の検討. 第 9 回日本内視鏡外科学会総会, 東京, 1996, 12.

## 5. 学会主催など

1. 藤村重文: 第 15 回日本胸腺研究会 (会長). 仙台, 1996, 2.
2. 藤村重文: 第 62 回日本胸部疾患学会東北地方会 (会長). 仙台, 1996, 3.
3. 藤村重文: 第 13 回日本呼吸器外科学会総会 (会長). 仙台, 1996, 5.

## 腫瘍循環研究分野

担当教授 佐藤靖史

### 1. 研究分野紹介

本研究分野は、1958年“肺癌の発育本態研究分野”として設置され、1960年初代教授として佐藤春郎先生が着任し、発癌、増殖、浸潤、転移等に関して実験病理学的研究を推進し、1965年には名称を“肺癌研究部門”へと変更した。1985年鈴木磨郎先生が第2代教授として就任。特に腫瘍血管の形成と微小循環特性についての研究を展開し、抗癌剤を腫瘍組織に選択的に分布させる薬理的 drug delivery system を開発した。また1993年本研究所の改組にともなって名称を現在の“腫瘍制御部門腫瘍循環研究分野”へと変更した。

1994年12月第3代教授として佐藤靖史が就任。血管新生の分子機構の解明とその制御を主な目標に研究を行なっている。

#### 現在の主たる研究

血管新生の分子機構の解明とその制御を目標に細胞生物学、分子生物学的な手法を用いて研究している。現在の主な研究は以下の通りである。

##### 1) 血管新生の分子機構の解析とその制御

内皮細胞の遺伝子発現調節と血管新生との関連から、転写因子 *ets-1* に注目し、その発現様式、発現シグナルの伝達機構、標的遺伝子の解析、内皮細胞特性との関連などを解析している。また *ets-1* の活性を制御することで血管新生抑制を目指している。

##### 2) 血管壁における潜在型 TGF- $\beta$ 活性化の分子機構の解析

TGF- $\beta$  は常に不活性の潜在型 TGF- $\beta$  として分泌されるが、その活性化は、細胞膜のプロテアーゼ活性と潜在型 TGF- $\beta$  の細胞膜結合という2つの要素に依存していることを明らかにした。現在は、潜在型 TGF- $\beta$  の細胞膜結合の分子機構と、潜在型 TGF- $\beta$  の結合調節による活性化のコントロール法の開発を目指している。

##### 3) 腫瘍微小循環の特性の解析と癌治療への応用

癌の治療法(化学療法、放射線療法、温熱療法、免疫療法、photodynamic療法、遺伝子治療など)はいずれも直接的、間接的に腫瘍微小循環動態と関連している。特に抗癌剤、抗体、ベクターなどの腫瘍への到達量は、腫瘍組織血流量の増減に左右される。腫瘍微小循環を薬理的手法でコントロールする

ことにより、腫瘍に目的とする物質をより多量に到達させ、しかもより長く停留させて、癌の治療成績を向上させることを目指している。

## 2. 研究報告

### 1) 著書

1. 佐藤靖史 血管新生 循環器用語解説集 (永井良三編) 先端医学社 pp. 108-109, 1995.
2. 佐藤靖史 PTCA 後再狭窄の機序とその対策 実践臨床内科シリーズ 7 狭心症と気管支喘息 (和田攻, 大内尉義, 森田寛編) メディカル葵出版 pp. 49-52, 1995.
3. 佐藤靖史 内皮再生と血管新生 分子動脈硬化学 (森崎信尋, 佐藤靖史, 横出正之編) メディカルレビュー社 pp. 143-154, 1995.
4. 佐藤靖史 血管 (Tie, Tek) 細胞増殖因子療法 (宮園浩平編) pp. 263-272, メディカルレビュー社 1996.
5. 安部まゆみ, 佐藤靖史 ECM 関連酵素 血管新生のメカニズムと疾患 (室田誠逸, 井藤英喜編) pp. 117-130, 医薬ジャーナル社 1996.
6. 齋藤祥子 リボフラビン 最新栄養学 (第 7 版) (木村修一, 小林修平監訳) 建帛社 1996. (翻訳) 印刷中

### 2) 英文論文

1. Tanaka, K., Horita, M., Shibayama, H., Seike, M., Itoh, Y., Hamaguchi, K., Sato, Y., Sakata, T., and Ishida, T. Secondary amyloidosis associated with Castleman's disease. *Internal Medicine* **34**: 122-126, 1995.
2. Hara, M., Ito, K., Nawata, T., Tsunematsu, Y., Shimoyama, N., Maeda, T., Sato, Y., Saikawa, T., and Sakata, T. Plasma plasminogen activator inhibitor-1, tissue plasminogen activator and serum lipoprotein (a) after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: comparison between sequential and direct percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology* **86**: 407-410, 1995.
3. Sato, Y. Activation of latent TGF- $\beta$  at the vascular wall. Roles of endothelial cells and mural pericytes or smooth muscle cells. *J. Atheroscler. Thromb.* **2**: 24-29, 1995.
4. Hori, K., Zhang, Q.-H., Li, H.-C., Saito, S. Variation of growth rate of a rat tumour during a light-dark cycle: correlation with circadian fluctuations in tumour blood flow. *Brit. J. Cancer*, **71**: 1163-1168, 1995.
5. Hori, K. Microcirculatory mechanisms of change in tumor blood flow by vasopressor agents: implication for tumor vascularization. *Microcirculation annual 1995*, pp 13-15, 1995.
6. Ito, Y., Okeda, T., Sato Y., Ito, M. and Sakata, T. Plasminogen activator inhibitor-1 in nonobese

- subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *P. S. E. B. M.* **211**: 287-291, 1996.
7. Hori, K., Zhang, Q.-H., Li, H.-C., Saito, S., and Sato, Y. Timing of cancer chemotherapy based on circadian variation in tumor blood flow. *Int. J. Cancer* **65**: 360-364, 1996
  8. Ono, M., Kawahara, N., Goto, D., Wakabayashi, Y., Ushiro, S., Yoshida, S., Izumi, H., Kuwana, M., and Sato, Y. Inhibition of tumor growth and neovascularization by an anti-gastric ulcer agent, irsogladine. *Cancer Res.* **56**: 1512-1516, 1996
  9. Abe, H., Abe, M., Tanaka, K., Iwasaka, C., and Sato, Y. Simultaneous bindings of uPA and latent TGF- $\beta$  for the activation of latent TGF- $\beta$  in homotypic smooth muscle cells. *Tohoku J. Exp. Med.* **179**: 23-34, 1996.
  10. Ono, M., Izumi, H., Yoshida, S., Goto, D., Jimi, S., Kawahara, N., Shono, T., Ushiro, S., Ryuto, M., Kohno, K., Sato, Y., and Kuwano, M. Angiogenesis as a new target for cancer treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **38** (Suppl.): S78-S82, 1996.
  11. Iwasaka, C., Tanaka, K., Abe, M., and Sato, Y. Ets-1 regulates angiogenesis by inducing the expression of urokinase-type plasminogen activator and matrix metalloproteinase-1 and the migration of vascular endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* **169**: 522-531, 1996.
  12. Hori, K., Saito, S., Sato, Y. Daily changes in tumor blood flow after cancer chemotherapy. *Microcirculation annual 1996*, pp 215-216, 1996.
  13. Oda N., Yamasaki Y., Nozawa Y., Haruno A. and Matsuura N. Possible participation of angiotensin II receptor subtype I in development of hypertension. *Pathophysiology*, **3**: 111-115, 1996.
  14. Hori, K., Li, H.-C., Saito, S., Sato, Y. Increased growth and incidence of lymph node metastases due to the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Brit. J. Cancer*, (in press)

### 3) 和文論文

1. 田中克宏, 日高周次, 金田幸司: NIDDM 患者における尿細管障害と微量アルブミン尿への関与についての検討 大分県医学会雑誌 **13**(2): 113-117, 1995.
2. 織部安裕, 井上年夫, 坂田利家, 犀川哲典, 桶田俊光, 佐藤靖史, 前田利裕, 伊東康子, 浜口和之, 山口康平, 坂本啓二, 津田 薫, 田村雅道, 井上健, 浦上三郎, 原政英, 志手 哲, 高倉健, 小野英伸, 利光隆子: 腎機能障害を伴う高脂血症患者に対する Simvastatin の有用性の検討. 新薬と臨床 **44**: 502-513, 1995.
3. 佐藤靖史: 増殖因子による血管新生の調節 実験医学 **13**: 129-132, 1995.
4. 佐藤靖史: TGF- $\beta$  を介した血管新生の制御 細胞工学 **14**: 398-402, 1995.
5. 佐藤靖史: 血管新生—新しい展開—血管と内皮 **5**: 207-214, 1995.
6. 佐藤靖史: 血管新生の誘導因子と阻害因子 最新医学 **50**: 1133-1137, 1995.
7. 佐藤靖史: 血管新生と組織型プラスミノージェンアクチベーター 血液・腫瘍科 **31**: 54-59, 1995.
8. 佐藤靖史: 血管新生の細胞生物学的研究 Therapeutic Research **16**: 2937-2948, 1995.
9. 堀勝義: アンジオテンシン II 昇圧による腫瘍血管外物質移行の増強. 医学のあゆみ, **175**: 533-

536, 1995.

10. 佐藤靖史：骨格筋虚血と bFGF *BIO Clinica* **11**: 135-137, 1996.
11. 佐藤靖史：血管新生の調節因子 *日薬理誌* **107**: 109-117, 1996.
12. 佐藤靖史：Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF 動脈硬化 **23**: 673-677, 1996.
13. 佐藤靖史：血管新生の制御機構 *東北医誌* **108**: 55-57, 1996.
14. 佐藤靖史：Fibroblast Growth Factor (FGF) とその受容体 *組織培養* **22**: 248-251, 1996.
15. 佐藤靖史：血管新生と成長因子 内分泌・糖尿病科 **3**: 562-569, 1996.
16. 佐藤靖史：血管壁における潜在型 TGF- $\beta$  の活性化機構とその意義 *心臓* **28**: 617-625, 1996.
17. 佐藤靖史：血管新生因子 肝胆膵 **33**: 165-169, 1996.
18. 佐藤靖史：血管新生 血栓と循環 **4**: 301-305, 1996.
19. 佐藤靖史：血管新生抑制療法の現況 *Biotherapy* **10**: 972-978, 1996.
20. 佐藤靖史：血管新生の研究法 *実験医学 (増刊)* **14**: 1635-1638, 1996.
21. 佐藤靖史：内皮細胞と動脈硬化 *臨床科学* **32**: 1433-1438, 1996.
22. 上月正博, 丹田 滋, 堀 勝義, 金沢雅之, 神本昌宗, 阿部圭志, 佐藤徳太郎, 佐藤靖史, 鈴木磨郎—ラット LY-80 腫瘍組織中のアンジオテンシン II 結合部位の測定—Computerized in vitro receptor autoradiography を用いての検討—*脈管学* **36**: 175-181, 1996.
23. 岩坂知佳, 矢津 剛, 末広朋来, 赤嶺康夫, 日高 啓, 中村和夫, 宇都宮尚, 恒吉正澄：S 状結腸に発生した pyogenic granuloma の 1 例 *日本消化器病学会雑誌* **92**(5) : 885-888, 1995.
24. 田中克宏, 佐藤靖史：血管新生の抑制 (Fighting Cancer by Attacking Its Blood Supply) *日経サイエンス* **26**(12) : 160-163, 1996 (翻訳)
25. 安部まゆみ：TGF- $\beta$  と血管新生 炎症と免疫 **4**: 363-368, 1996.

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) シンポジウム, ワークショップ

1. Yasufumi Sato : Regulation of angiogenesis: Basis and clinical application US-Japan Cancer Seminar February 12-13, 1996 in Hawaii, USA.
2. Yasufumi Sato : Molecular mechanism of angiogenesis The 30th Lake Kawaguchi Conference of Cardiology July 6-7, 1996 in Yamanashi.
3. Yasufumi Sato : Molecular mechanism of angiogenesis September 18, 1996 in China.
4. Katsuyoshi Hori : Pathophysiology of solid tumor September 18, 1996 in China.
5. Yasufumi Sato : Role of ETS-1 in re-endothelialization and angiogenesis International Symposium on Nutrition and Atherosclerosis-Cellular and Molecular Mechanism- December 1-3, 1996 in Wakayama.

## 2) 一般演題

1. Kohzuki M, Tanda S, Hori K, Suzuki M, Kanazawa M, Abe K, Sato T: Usefulness of the systemic hypertension induced by transient angiotensin II infusion in tumor therapy. Congress of the International Society of Hypertension June 1996 in Glasgow, UK.
2. Iwasaka, C., Tanaka, K., Abe, M., and Sato, Y: Ets-1 regulates angiogenesis by inducing the expression of urokinase-type plasminogen activator and matrix metalloproteinase-1 and the migration of vascular endothelial cells. IX International Vascular Biology Meeting September 4-8, 1996 in Seattle, Washington, USA.

## 4. 国内学会

### 1) 特別講演

1. 佐藤靖史: 血管病変と TGF- $\beta$  第 8 回九州動脈硬化研究会 福岡 1995, 3.
2. 佐藤靖史: 血管新生の細胞生物学的研究 第 17 回動脈硬化進展抑制に関する血管壁 研究会 東京 1995, 4.
3. 佐藤靖史: 血管新生の制御機構 第 80 回東北医学会総会教授就任記念講演 仙台 1995, 5.
4. 佐藤靖史: 血管壁における TGF- $\beta$  の活性化機構とその意義 第 1 回東北 Vascular Cell Forum 仙台 1995, 6.
5. 佐藤靖史: 血管壁における TGF- $\beta$  の活性化機構とその意義 第 9 回蔵王カンファレンス 蔵王 1995, 7.
6. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構 第 14 回高峰カンファレンス 東京 1996, 2.
7. 佐藤靖史: TGF- $\beta$  作用発現の分子機構と血管病変との関連について 第 1 回神戸血管医学研究会 神戸 1996, 2.
8. 佐藤靖史: 血管新生の制御機構 第 52 回大分県内分泌同好会 大分 1996, 2.
9. 佐藤靖史: 血管新生とその制御 第 3 回蛋白分解酵素阻害研究会 京都 1996, 3.
10. 佐藤靖史: 腫瘍血管新生 (セミナー) 第 13 回日本呼吸器外科学会総会 仙台 1996, 5.
11. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構とその制御 第 2 回東京血管代謝研究会 東京 1996, 6.
12. 佐藤靖史: 血管新生と転写因子 ETS-1 (指定演題—State of Art) 第 1 回日本 Vascular Medicine 学会 神戸 1996, 7.
13. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構 第 2 回 Atherogenesis up-date 東京 1996, 8.
14. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構とその制御 第 34 回宮城県立がんセンターセミナー 仙台 1996, 9.
15. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構とその制御 第 4 回山形分子生物学セミナー 山形 1996, 10.
16. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構 第 1 回宮城県外科侵襲研究会 仙台 1996, 12.

## 2) シンポジウム, コロキウム, ワークショップ, セミナー

1. 佐藤靖史: 血管新生 異分野研究者フォーラム「現代科学は医療現場にニーズにどのように貢献できるかー血管系の科学技術ー」新技術事業団 箱根 1995, 2.
2. 堀 勝義: 悪性腫瘍における微小循環. 異分野研究者フォーラム「現代科学は医療現場のニーズにどのように貢献ができるかー血管系の科学ー」セッション4「循環系としての血管系ー循環系の構造とメカニズム」新技術事業団 箱根 1995, 2.
3. 堀 勝義: 腫瘍における血管新生と微小循環. シンポジウム「微小循環と血管新生」. 第20回日本微小循環学会総会. 東京 1995, 4.
4. 佐藤靖史: 糖尿病と内皮細胞障害ワークショップ4「糖尿病における粥状動脈硬化症」第36回日本糖尿病学会 大宮 1995, 5.
5. 佐藤靖史: 潜在型 TGF- $\beta$  活性化の分子機構 生化学会北陸支部会シンポジウム「細胞増殖因子研究の新しい展開」金沢 1995, 6.
6. 佐藤靖史: 血管新生とサイトカインワークショップ19「血管新生-慢性炎症の新しい視点」第16回日本炎症学会 東京 1995, 7.
7. 佐藤靖史: 血管病変と TGF- $\beta$  第6回阿蘇凝固線溶シンポジウム 湯布院 1995, 10.
8. 佐藤靖史: 血管新生とその制御 第6回組織培養シンポジウム 東京 1995, 11, 大阪 1995, 11.
9. 佐藤靖史: 血管壁における TGF- $\beta$  作用発現の分子機構 第9回肝類洞壁細胞研究会久留米シンポジウム 久留米 1995, 12.
10. 佐藤靖史: 血管新生のメカニズム (シンポジウム) 第13回眼微小循環研究会 富山 1996, 7.
11. 佐藤靖史, 高橋博人: 血管新生とその制御 第6回白布癌シンポジウム 山形 1996, 7.
12. 佐藤靖史: 血管新生の分子機構 Mt. Fuji Human Science Symposium 静岡 1996, 8.
13. 岩坂知佳, 田中克宏, 安部まゆみ, 佐藤靖史: 血管新生と転写因子 ets-1. 第37回日本脈管学会総会シンポジウム 京都 1996, 11.

## 3) 一般演題

1. 堀 勝義, 齋藤祥子, 佐藤靖史: 腫瘍血流量, 腫瘍増殖の日内変動に基づいた癌化学療法のタイミングの検討. 第54回日本癌学会総会 京都 1995, 10.
2. 堀 勝義, 齋藤祥子, 佐藤靖史: 癌化学療法後の腫瘍内同一部位の組織血流量の変化. 第21回日本微小循環学会総会 大阪 1996, 2.
3. 堀 勝義, 齋藤祥子, 佐藤靖史: 固形腫瘍の循環特性, 増殖特性に基づく抗癌剤投与のタイミング. 第29回制癌剤適応研究会 盛岡 1996, 3.
4. 岩坂知佳, 田中克宏, 安部まゆみ, 佐藤靖史: 転写因子 ets-1 による血管新生の制御. 第28回日本動脈硬化学会総会 大阪 1996, 6.
5. 堀 勝義, 齋藤祥子, 佐藤靖史: 癌化学療法後の腫瘍組織血流量の変化. 第55回日本癌学会総会 横浜 1996, 10.
6. 岩坂知佳, 田中克宏, 安部まゆみ, 佐藤靖史: 転写因子 ets-1 による血管新生の調節. 第55回日

本癌学会総会 横浜 1996, 10.

7. 高橋博人, 安部まゆみ, 田中克宏, 岩坂知佳, 斎藤泰紀, 藤村重文, 佐藤靖史: 抗真菌剤クロトリマゾールは血管新生を阻害する。第 55 回日本癌学会総会 横浜 1996, 10.



# 呼吸器腫瘍研究分野

担当教授 貫 和 敏 博

## 1. 研究分野紹介

本分野の前身は、昭和 16 年 12 月、内科学研究部門として、旧抗酸菌病研究所設立と同時に設置された。初代熊谷岱蔵教授、次いで昭和 17 年海老名敏明教授、昭和 24 年岡捨己教授、昭和 48 年今野淳教授、平成元年本宮雅吉教授と結核治療法の開発と確立、肺癌化学療法への展開、分子生物学的手法による肺線維化機序の研究へと、生化学的研究を基礎とした呼吸器病学の伝統をもって、数多くの業績と共に、研究所内外に多くの人材を送り出している。平成 5 年 4 月研究所改組に伴い、貫和(平成 5 年 3 月就任)を中心に、大部門の腫瘍制御研究部門に属し、悪性腫瘍死の第一原因へと患者数が急激に増加する肺癌に対して、その治療法の開発研究を目的とする呼吸器腫瘍研究分野へ改まり、難治呼吸器疾患の遺伝子治療の基礎研究を行うと共に、研究所附属病院にプロジェクト診療の呼吸器内科臨床(胸部腫瘍内科) 37 床を受け持っている。

### 現在の主たる研究

当研究分野は、呼吸器疾患の内、(1) 近年の患者数増加が問題となる肺癌、また (2) 難治性呼吸器疾患として厚生省特定疾患として研究対象になっている間質性肺炎(肺線維症)、さらに (3) 近年抗生物質に対する耐性獲得が問題である難治呼吸器感染症の 3 疾患を対象とするグループに分かれ、研究が進行している。

肺癌に関しては、まず肺癌に関連する遺伝子の発現や異常を検討対象として、癌抑制遺伝子である p53、核小体蛋白 p120、あるいは第 3 染色体短腕の FHIT 遺伝子などの解析を行い、ことに p53 に関しては *in situ* PCR 法による腫瘍内 clonality の検討を行っている。治療への応用としては、antisense oligonucleotide、あるいは laminin binding protein の antisense 遺伝子導入による細胞増殖の制御などの検討がなされ、一方腫瘍免疫に立脚した治療法開発を目指して、SCID による肺癌細胞株化、生着性の検討、また株化癌細胞に対する autologus な患者血球を用いた CTL 誘導(従来の LAK ではなく、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-6 による刺激誘導)に成功し、実地臨床応用も考慮している。現行の単遺伝子導入による方法から、多遺伝子導入発現による癌遺伝子治療の研究も開始している。

肺線維化に関しては、原因遺伝子検索の一環として、家族集積の検討を開始している。この分野は、従来家族歴聴取のみの不完全な研究であったが、兄弟の胸部 X 線を実際に見、必要な場合は機能的にも評

価するという地道な研究で、3割強の家系に複数の線維化肺個体が存在することを明らかにした。また治療と関連した研究として、従来の肺傷害抑制を主体とする治療法開発から、肺組織再生に視点を置き、肝再生因子として同定された HGF による線維化抑制、秩序ある肺胞上皮再生を検討している。これはさらに遺伝子発現による治療の可能性についても検討を進めている。また気道における蛋白分解酵素阻害物質である SLPI (secretory leukoprotease inhibitor) の機能を検討する目的でプロモーター領域の解析、さらにマウス肺より SLPI cDNA cloning に成功した。この結果を踏まえ、動物実験における SLPI 発現制御の検討をすすめ、本遺伝子 targeting も目標として、その生物学的意義の追求を行っている。

肺感染症研究に関しては、抗生物質耐性機序の解明、またステロイド治療に伴う CMV 感染症顕在化の機序、高齢者に特徴的な肺感染症の検討を行うとともに、厚生省の薬剤耐性菌に関する研究班の班研究にも参加している。

## 2. 研究報告

### 1) 著書(英文・和文)

1. Nukiwa T, Ogushi F, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin gene evolution. Alpha 1-antitrypsin deficiency (Ronald G. Crystal ed.) pp. 33-43, Marcel Dekker, New York, 1996.
2. Nukiwa T, Seyama K, Kira S: Alpha 1-antitrypsin deficiency: Prevalence out-side of USA and Europe. Alpha 1-antitrypsin deficiency (Ronald G. Crystal ed.) pp. 293-301, Marcel Dekker, New York, 1996.
3. 貫和敏博: 全身性疾患・他臓器疾患に伴う呼吸器障害, 内科学書 2 (島田馨編), pp. 1400-1403, 中山書店, 東京, 1995
4. 貫和敏博: BAL の臨床応用, 気管支肺胞洗浄 [BAL] 法の臨床ガイドライン (田村昌士編), pp. 6-13, 克誠堂出版, 東京, 1995.
5. 高橋 洋, 菊地宏明, 渡辺 彰: 治療, 化学療法の領域 vol. 12 1996 特集 緑膿菌感染症 (化学療法研究会編), pp. 1047-1052, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995.
6. 佐藤 研: 薬剤性肺臓炎・放射線性肺臓炎, 疾患別最新処方 (貫和敏博編), pp. 220-223, メディカルビュー社, 東京, 1995.
7. 渡辺 彰: 膿胸, 疾患別最新処方 (貫和敏博編), pp. 236-237, メディカルビュー社, 東京, 1995.
8. 渡辺 彰: ヘモフィルス感染症, 疾患別最新処方 (貫和敏博編), pp. 776-777, メディカルビュー社, 東京, 1995.
9. 佐藤 研, 植松史之: 肺癌発生の分子生物学, Annual Review 呼吸器 1995 (太田保世他編), pp. 199-211, 中外医学社, 東京, 1995.
10. 佐藤秀隆, 貫和敏博: 3. 呼吸器内科 受診にあたっての注意, 医師のための紹介状・返信の正しい書き方 (市村恵一編), pp. 71-77, 金原出版, 東京, 1995.
11. 瀬山邦明, 貫和敏博, 吉良枝郎: 4.  $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症, 遺伝子診断実践ガイド (中

- 井利昭他編), pp. 333-342, 中外医学社, 東京, 1995.
12. 渡辺 彰: Breakpoint から見た新しいニューキノロン薬の臨床評価, Pharma Review SPFX (嶋田甚五郎編), pp. 30-32, スタンダードマッキンタイヤ, 東京, 1995.
  13. 渡辺 彰: 3. 抗生物質療法の実際, A. 感染症から見た抗生物質療法の選択と使用のコツ, 市中肺炎, 抗生物質療法ガイド (和田攻他編), pp. 234-240, 文光堂, 東京, 1995.
  14. 渡辺 彰: Q7. 呼吸器感染症に対する薬物療法の基本について説明して下さい., 呼吸器感染症 Q & A (那須勝他編), pp. 38-40, 医歯薬ジャーナル社, 東京, 1995.
  15. 渡辺 彰: Q8. 呼吸器感染症の治療に用いられる抗微生物薬の種類, 作用機序, 副作用について説明して下さい., 呼吸器感染症 Q & A, (那須勝他編), pp. 41-46, 医歯薬ジャーナル, 東京, 1995.
  16. 貫和敏博: 肺の機能と  $\alpha 1$  アンチトリプシン欠損症による肺気腫形成の病態, 分子医科学シリーズ 4 システムとしての身体 (井村裕夫編), pp. 163-190, メディカルビュー社, 東京, 1996.
  17. 貫和敏博: 肺, 症例で学ぶ生化学, 分子生物学 (井廻道夫他編), pp. 186-190, Maruzen and Wiley, 東京, 1996.
  18. 貫和敏博:  $\alpha 1$  アンチトリプシン遺伝子型, Key Word 1996-97 (小倉剛他編), pp. 28-31, 先端医学社, 東京, 1996.
  19. 貫和敏博: マイクロサテライト, Key Word 1996-97 (小倉剛他編), pp. 204-205, 先端医学社, 東京, 1996.
  20. 貫和敏博: 気管支肺泡洗浄液検査, チャートによる内科診断学 (寺元民生他編), pp. 66-67, 中外医学社, 東京, 1996.
  21. 貫和敏博: 呼吸器疾患における臨床検査, 検査データの考え方, チャートによる内科診断学 (寺本民生他編), pp. 68-69, 中外医学社, 東京, 1996.
  22. 貫和敏博, 前門戸任: 咳・痰・咯血, 内科総論 3. 主要症候一症候から診断へ (井村裕夫他編), pp. 213-217, 中山書店, 東京, 1996.
  23. 佐藤 研:  $\alpha 1$  アンチトリプシン欠損症, 遺伝子病マニュアル (垂井清一郎他編), pp. 234-235, 中山書店, 東京, 1996.
  24. 阿部達也: 反復性肺炎, 細気管支炎, 遺伝子病マニュアル (垂井清一郎他編), pp. 236-237, 中山書店, 東京, 1996.
  25. 三木 誠, 貫和敏博: 胸痛, 症候. 異常値診断マニュアル (中井利昭他編), pp. 28-29, 中外医学社, 東京, 1996.
  26. 三木 誠, 貫和敏博: 呼吸困難, 症候. 異常値診断マニュアル (中井利昭他編), pp. 32-33, 中外医学社, 東京, 1996.
  27. 松原信行, 貫和敏博: 細胞内刺激伝達系をめぐって, Annual Review 呼吸器 1996 (工藤翔二他編), pp. 1-8, 中外医学社, 東京, 1996.
  28. 渡辺 彰: ネコ引っかき病, 今日の治療指針 (稲垣義明他編), pp. 154, 医学書院, 東京, 1996.
  29. 渡辺 彰: 野兔病, 今日の治療指針 (稲垣義明他編), pp. 154-155, 医学書院, 東京, 1996.
  30. 渡辺 彰: 2. 呼吸器疾患, 院内発症型肺炎, 標準処方ガイド (鈴木肇編), pp. 221-223, 南山堂, 東京, 1996.

31. 渡辺 彰：マイコプラズマ感染，基礎臨床からみた日常診療における感染症の現状と対策，（清水喜八郎編），p. 6-7，メディカルジャーナル社，東京，1996.
32. 渡辺 彰：耐性肺炎球菌感染症，感染症の病態と治療 INFECTION, pp. 4-5, 第一製薬，東京，1996.
33. 渡辺 彰：VIII. 感染症 寄生虫，4. ブドウ球菌感染症，300 疾患診療マニュアル（中井利明編），pp. 374-376，中外医学社，東京，1996.
34. 渡辺 彰：VIII. 感染症 寄生虫，5. その他のグラム陽性球菌感染症，300 疾患診療マニュアル（中井利昭編），pp. 377-379，中外医学社，東京，1996.

## 2) 英文論文

1. Homma S, Nagaoka I, Abe H, Takahashi K, Seyama K, Nukiwa T, Kira S: Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. *Am J Respir Crit Care Med*, **152**, 2084-2089, 1995
2. Isemura M, Satoh K, Narumi K, Shimo-Oka T, Ii I, Mori M, Saito Y, Motomiya M: Immunohistochemical detection of the laminin receptor polypeptide, a putative precursor of 67kDa-laminin receptor in human lung cancer. *Int J Oncology*, **7**, 123-126, 1995
3. Martinez A, Miller MJ, Quinn K, Unworth Ej, Ebina M, Cuttitta F: Non-radioactive localization of nucleic acids by direct in situ PCR and in situ RT-PCR. *J Histochem Cytochem.*, **43**, 739-747, 1995
4. Matsubara N, Yanagisawa M, Nishimune Y, Obinata M, Matsui Y: Polo like kinase I gene is expressed in meiotic testicular germ cells and oocytes. *Mol Rep Dev*, **41**, 407-415, 1995
5. Miki M, Isawa T, Teshima T, Anazawa Y, Mahmud AM, Nukiwa T: Establishment of a cell line from an adenocarcinoma of the lung producing carcinoembryonic antigen (CEA) and CA19-9. *Tohoku J Exp Med*, **175**, 269-278, 1995
6. Numasaki M, Fukuoka Y, Kudo T, Saeki H, Tachibana T, Motomiya M, Nukiwa T: A novel human monoclonal antibody, Tono-1, reactive with T-lymphocytic Leukemia cells. *Int J Cancer*, **62**, 42-47, 1995
7. Ogata K, Mukae N, Suzuki Y, Satoh K, Narumi K, Nukiwa T, Isemura M: Effects of catechins on the mouse tumor cell adhesion to fibronectin. *Planta Med*, **61**, 472-474, 1995
8. Sazuka M, Murakami S, Isemura M, Satoh K, Nukiwa T: Inhibitory effects of green tea infusion on in vitro invasion and in vivo metastasis of mouse lung carcinoma cells. *Cancer Lett*, **98**, 27-31, 1995
9. Seyama K, Nukiwa T, Souma S, Shimizu K, Kira S:  $\alpha$ 1-Antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser53[TCC] to Phe53[TTC] Phe53[TTC]) is prevalent in Japan. Status of  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency in Japan. *Am J Respir Care Med*, **152**, 2119-2126, 1995
10. Watanabe A, Kikuchi H, Shoji S, Nukiwa T, Motomiya M, Yoshida T, Takizawa S, Oizumi K: Identification of Mycobacterium avium complex isolated in eastern and central Japan by using DNA

- probes. *Tohoku J Exp Med*, **175**, 139-142, 1995
11. Watanabe A, Oizumi K, Matsuno K, Nishino T, Motomiya M, Nukiwa T : Antibiotic susceptibility of the sputum pathogens and throat swab pathogens from the patients undergoing treatment in twenty-one private clinics in Japan. *Tohoku J Exp Med*, **175**, 235-247, 1995
  12. Watanabe A, Oizumi K, Motomiya M, Nukiwa T : Daily single-dose regimen and alternate-two-week triple-dose/day regimen of oral ofloxacin for the prophylaxis and control of exacerbations of chronic respiratory tract infections. *Tohoku J Exp Med*, **176**, 25-33 1995
  13. Xu XM, Hajibeige A, Tazawa R, Loose-Mitchell D, Wang LH, Wu KK : Characterization of human prostagandin H synthase genes. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane & Leukotriene Research*, **23**, 105-107, 1995
  14. Abe K, Murakami S, Mukae N, Mita T, Hashimoto Y, Isemura M, Simooka M, Ii K, Kitamura K, Narumi K, Satoh K, Nukiwa T : Presence of atypical laminin on the surface of mouse Lewis lung carcinoma cells. *Tohoku J Exp Med*, **180**, 33-44, 1996
  15. Kikuchi T, Saijo Y, Sakai T, Abe T, Ohnuma K, Tezuka F, Terunuma H, Ogata K, Nukiwa T : Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) carrier with clinical manifestations characteristic of diffuse panbronchiolitis. *Internal Medicine*, **35**, 305-309, 1996
  16. Mahmud AM, Isawa T, Teshima T, Hirano T, Anazawa Y, Miki M, Nukiwa T : Radionuclide Venography and Its Functional Analysis in Superior Vena Cava Syndrome. *J Nucl Med*, **37**, 1460-1464, 1996
  17. Mori M, Chiba R, Tezuka F, Kaji M, Kobubo T, Nukiwa T, Takahashi T : Papillary adenoma of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virchows Arch*, **428**, 195-200, 1996
  18. Mori M, Tezuka F, Chiba R, Funae Y, Watanabe M, Nukiwa T, Takahashi T : Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung. Their heterology in form and analogy in immunohistochemical characteristics. *Cancer*, **77**, 665-674, 1996
  19. Nukiwa T, Shimada K, Hara K, Odagiri S, Hiroyuki H : Preliminary report on DU-6859a for lower respiratory tract infection. *J Infect Chemother*, **2**, 201-206, 1996
  20. Sato H, Miki M, Nakayama S, Abe T, Ohuchi H, I sawa T, Nukiwa T : Chronic solitary pulmonary nodule due to unsuspected pulmonary infarction from silent pulmonary embolism. *Respirology*, **1**, 303-3, 1996
  21. Tazawa R, Green ED, Ohashi K, Wu KK, Wang LH : Characterization of the complete genomic structure of human thromboxane synthase gene and functional analysis of its promoter. *Arch Biochem Biophys*, **334**, 349-356, 1996

### 3) 和文論文

1. 阿部達也 : 気道上皮細胞での細胞特異的転写調節. *Molecular Medicine* **32** : 828-863, 1995
2. 伊藤美津子, 大谷明夫, 中村泰行, 阿部達也, 能勢真人 : 顕微鏡的結節性多発性動脈炎に Segmental Mediolytic Arteritis を合併した 1 剖検例. 日本リウマチ学会誌 **35** : 693-698, 1995

3. 貫和敏博：特集 気道上皮細胞研究の進展 気道上皮細胞研究の現状。 *Molecular Medicine* **32**: 804-812, 1995
4. 貫和敏博： $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症と日本の症例。 *医学のあゆみ* **174**: 319-323, 1995
5. 貫和敏博：臨床遺伝子学'95 遺伝子治療の基礎と臨床  $\alpha$ 1AT 遺伝子導入—非腫瘍性呼吸器疾患における遺伝子治療の考え方。最新医学 **50** 増刊号： pp. 174-181, 1995
6. 貫和敏博：呼吸器疾患遺伝子治療の展開。日本胸部臨床 **54**: 1-11, 1995
7. 貫和敏博，阿部達也，富永泰之：慢性気道障害防御機序としての分泌型白血球蛋白分解酵素阻害物質の遺伝子工学的検討。平成6年度喫煙科学研究財団研究年報： pp. 467-469, 1995
8. 貫和敏博，大田 健：気道上皮細胞と肺胞上皮細胞。胸部疾患学会雑誌 **32**: 57, 1995
9. 貫和敏博，渡辺 彰，中井裕之，本田芳宏：細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験化学療法学会雑誌 **43**: 421-435, 1995
10. 貫和敏博，渡辺 彰，中井裕之，本田芳宏：慢性気道感染症に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。化学療法学会雑誌。 **43**: 436-450, 1995
11. 貫和敏博，渡辺 彰，中井裕之，本田芳宏：肺炎に対する azithromycin の薬効比較試験成績—Clarithromycin との二重盲検試験。化学療法学会雑誌。 **43**: 757-774, 1995
12. 高橋 洋，庄司 聡，菊地宏明，渡辺 彰，本田芳宏，徳江 豊，貫和敏博 臨床分離黄色ブドウ球菌株のニューキノロン薬を含む各種抗菌剤感受性の年次推移。日本化学療法学会雑誌 **43**: 547-550, 1995
13. 高橋 洋，庄司 聡，菊地宏明，渡辺 彰，本田芳宏，徳江 豊，貫和敏博，臨床分離黄色ブドウ球菌にみられる GyrA 蛋白 Serire-84 変異の検討。日本化学療法学会雑誌 **43**: 515-519, 1995
14. 佐藤 研：タバコと肺癌東北大学保健管理センター紀要： pp. 41-45, 1995
15. 沼崎宗夫，貫和敏博：ARDS の分子生物学的アプローチ。臨床医 **21**: 76-77, 1995
16. 森ゆり子，内山美寧，他：特発性間質性肺炎患者の家系調査の必要性。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班，平成6年度研究報告書： pp. 41-46, 1995
17. 渡辺 彰：最近の呼吸器感染症と薬剤の使い分け—経口剤を中心に—。名古屋内科医会報 **89**: 29-39, 1995
18. 渡辺 彰：MRSA 感染症の疫学・治療・予防—なぜ薬は効かなくなるのか？。宮城縣眼科医會報 **60**: 5-6, 1995
19. 渡辺 彰：薬剤感受性検査成績の解説，第1，第2世代セフェム系抗菌薬。 *The Current Clinical Technologist* **1**: 48-53, 1995
20. 渡辺 彰：新しい抗菌薬の特徴と使用上の留意点，セフェム系。 *Progress in Medicine* **1**: 556-562, 1995
21. 渡辺 彰：難治性感染症総合臨床。 **44**: 1610-1614, 1995
22. 渡辺 彰：「院内発症下気道感染症の診断と治療」(H.Lode, et al.) を読んで *Clinical Infection & Chemotherapy* **1**: 5-6, 1995
23. 渡辺 彰：呼吸器感染症における抗菌薬の選択。成人診断と治療 **83**: 1359-1366, 1995
24. 渡辺 彰：ブレイクポイントとは。実験治療 **640**: 56-58, 1995
25. 渡辺 彰：結核菌塗抹・培養陰性で PCR 法陽性が持続する場合の解釈。日本医事新報 **3727**:

111-112, 1995

26. 渡辺 彰：呼吸器感染症の起炎菌の最近の動向とその治療への応用。 *Medical Practice* **12**： 1396-1403, 1995
27. 渡辺 彰：抗菌薬の使い方と副作用—呼吸器感染症を中心に—。宮城県医師会報 **597**： 608-615, 1995
28. 渡辺 彰：抗菌薬治療における breakpoint, 呼吸器感染症について。 *臨床医* **21**： 2462-2467, 1995
29. 渡辺 彰, 菊地宏明, 庄司 聡, 高橋 洋, 藤村 茂, 貫和敏博：当科における喀痰分離菌の動向とニューロン薬の臨床適応, プレイクポイントを用いた適応判断。 *化学療法の領域* **11**： 968-976, 1995
30. 渡辺 彰, 菊地宏明, 庄司 聡, 高橋 洋, 徳江 豊, 本宮雅吉, 貫和敏博, 本田芳宏, 中井祐之, 新妻一直, 滝沢茂夫, 柳瀬賢次, 中村美加栄：Grepafloxacin の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と喀痰移行及び呼吸器感染症に対する臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* **43**： 206-216, 1995
31. 渡辺 彰, 高橋 洋：呼吸器感染症, 4. 肺化膿症・膿胸—*Eikenella corrodens* による肺化膿症の自験例を含めて—。 *化学療法の領域* **11**： 65-70, 1995
32. 渡辺 彰, 庄司 聡, 菊地宏明, 高橋 洋, 本宮雅吉, 貫和敏博, 佐藤和男, 武内健一, 長井弘策, 中村俊夫, 滝沢茂夫：Ritipenem acoxil の in vitro 抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* **43**： 121-133, 1995
33. 渡辺 彰, 庄司 聡, 高橋 洋, 菊地宏明, 貫和敏博, 佐藤和男, 武内健一, 平野春人, 中村俊夫：Pazufloxacin の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* **43**： 208-219, 1995
34. 渡辺 彰, 庄司 聡, 高橋 洋, 菊地宏明, 貫和敏博, 本田芳宏, 中井祐之, 滝沢茂夫：Azithromycin の in vitro 抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* **43**： 204-211, 1995
35. 渡辺 彰, 庄司 聡, 高橋 洋, 菊地宏明, 徳江 豊, 貫和敏博, 本宮雅吉, 本間光信, 今野 淳, 佐山恒夫, 柏木 誠, 麻生 昇, 新妻一直, 滝沢茂夫, 中村美加栄：Balofloxacin の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と喀痰内移行及び呼吸器感染症に対する臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* **43**： 190-201, 1995
36. 渡辺 彰, 徳江 豊, 高橋 洋, 庄司 聡, 菊地宏明, 本宮雅吉, 貫和敏博, 本田芳宏, 中井祐之, 佐藤和男, 長井弘策, 中村俊夫：Cefluprenam の in vitro の抗菌力及び呼吸器感染症に対する臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* **43** (Suppl. 4)： 27-33, 1995
37. 内山美寧, 貫和敏博：肺の線維化に遺伝素因は関与しているか—呼吸器専門医は胸部 X 線写真によって家族歴を構成すべきである。 *Mebio* **12**： 53-59, 1995
38. 八重柏政宏, 酒井俊彦, 貫和敏博：HGF と肺。 *呼吸* **14**： 1154-1161, 1995
39. 八重柏政宏, 大沼一也, 酒井俊彦, 森ゆり子, 阿部達也, 佐藤 研, 貫和敏博, 高橋 徹, 中村敏一：Hepatocyte growth factor (HGF) による薬剤誘起性肺傷害の抑制効果の検討。1994 年度びまん性肺疾患調査研究：pp. 150-152, 1995
40. 鈴木修治, 貫和敏博：肺癌の遺伝子治療。 *医学のあゆみ* **175**： 698-700, 1995

41. 阿部達也：臨床遺伝子学'96 SP-C プロモーターによる気道上皮特異的な導入遺伝子の発現。最新医学増刊号：pp. 187-195, 1996
42. 阿部達也：遺伝子転写調節の解析法。日本臨床 **54**：316-321, 1996
43. 阿部達也：SP-C プロモーターによる気道上皮特異的な導入遺伝子の発現。最新医学 **51**：2067-2075, 1996
44. 海老名雅仁，貫和敏博：肺癌分子腫瘍学の展望。日本臨床 **54**：299-303, 1996
45. 海老名雅仁，貫和敏博：Topographic genomapping；肺癌組織の in situ PCR。内科 **78**：900-903, 1996
46. 海老名雅仁，高橋 徹：気管支平滑筋の morphometry。喘息 **9**：77-80, 1996
47. 貫和敏博：健やかな老後は禁煙から—老年医学は 20 歳から始まる。Geriatric Medicine **34**：63, 1996
48. 貫和敏博： $\alpha$ 1-アンチトリプシン：欠損症の臨床とその蛋白分解酵素阻害物質としての生物学的な意義。加齢医学研究所雑誌 **47**：145-151, 1996
49. 貫和敏博：癌臨床の最前線に立った肺癌。内科 **78**：802-803, 1996
50. 貫和敏博，阿部達也，菊地利明，富永泰之：慢性気道障害防御機序としての分泌型白血球蛋白分解酵素阻害物質の遺伝子工学的検討。平成 7 年度喫煙科学研究財団研究年報：pp. 502-507, 1996
51. 貫和敏博，江口研二，宝来威，加藤治文：座談会 肺癌患者数増加の現状と治療成績停滞の打破を考える。内科 **78**：921-933, 1996
52. 貫和敏博，内山美寧：日常的呼吸器疾患における責任遺伝子解析—積極的な家族内疾患集積調査への展開。呼吸と循環 **44**：263-272, 1996
53. 菊地利明，阿部達也：Secretory leukoprotease inhibitor (SLPI) 遺伝子の発現調節機構。日本臨床 **54**：405-410, 1996
54. 菊地利明，阿部達也，佐藤 研，貫和敏博：気道上皮細胞由来の培養細胞 A549 における secretory leukoprotease inhibitor 遺伝子プロモーターの構造と機能。加齢医学研究所雑誌 **48**：41-47, 1996
55. 佐藤 研，三浦幸雄，貫和敏博，本宮雅吉：大学における肺結核の集団発生。結核 **71**：671-675, 1996
56. 森ゆり子，堀井 明：遺伝性非腺腫症性大腸癌。実験医学 **14**：584-585, 1996
57. 辛 紅，西條康夫，貫和敏博：肺癌細胞に対する CTL の誘導と解析。内科 **78**：915-917, 1996
58. 西條康夫，貫和敏博：特発性間質肺炎に対する遺伝子治療の可能性。内科 **77**：670-672, 1996
59. 大沼一也，菊地 暢，酒井俊彦，阿部達也，貫和敏博，手塚文明，高橋 徹，照沼 裕，尾形和夫：慢性の経過で進行し，開胸肺生検で DPB と診断された HTLV-1 キャリアーの 1 例。第 21 回びまん性汎細気管支炎をめぐる研究会：pp. 23-26, 1996
60. 田中昌史，佐藤 研，田中克宏，安部まゆみ，伊勢村護，堀 勝義，佐藤靖史，貫和敏博：ラミニン結合蛋白 37LBP/p40 の発現抑制は腫瘍血管新生に影響する。日本結合組織学会雑誌 **28**：237-245, 1996
61. 渡辺 彰：肺炎における薬剤耐性菌の成立機序とその対策。THE LUNG perspective **4**：31-36, 1996
62. 渡辺 彰：「臨床薬物講座」，呼吸器感染症の薬物療法。CLINIC magazine **289**：64-69, 1996



63. 渡辺 彰：シリーズ「開業医のための抗菌薬適正使用，プライマリ・ケアを中心に」，呼吸器感染症．化学療法の領域 **12**：1685-1692, 1996
64. 渡辺 彰，高橋 洋，菊地宏明，徳江 豊，貫和敏博，本宮雅吉，中川 潤，人見秀昭，佐藤和男，今野 淳，庄司 聡：NM441の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討．日本化学療法学会雑誌 **44**：249-255, 1996
65. 渡辺 彰，庄司 聡，高橋 洋，菊地 暢，藤村 茂，貫和敏博：抗酸菌を含む呼吸器由来の各種病原に対する DÚ-6859a の in vitro 抗菌力．日本化学療法学会雑誌 **44**：858-861, 1996
65. 内山美寧，五十嵐孝之，阿部達也，佐藤 研，中井祐之，貫和敏博：びまん性肺疾患の家族内集積解析：間質性肺炎家系と肺気腫家系．厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班，平成7年度研究報告書：pp. 117-120, 1996
66. 内山美寧，大島美和子，城倉英史，朴 永俊，貫和敏博：転移生脳腫瘍に対する  $\gamma$ -ナイフ治療の選択．内科 **78**：907-910, 1996
67. 八重柏政宏，中山昇一，酒井俊彦，森ゆり子，大沼一也，阿部達也，佐藤 研，高橋 徹，中村敏一，貫和敏博：Hepatocyte growth factor (HGF)後投与による Bleomycin 誘起性肺傷害の抑制効果の検討．1995年度びまん性肺疾患調査研究：pp. 157-159, 1996
68. 富永泰之，貫和敏博：Gene targeting と肺疾患モデル動物．最新医学 **51**：33-38, 1996

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) 特別講演

1. Watanabe A: Clinical experience with cefminox in respiratory infections in Japan. Meicellin Symposium, Seoul, 1995. 7.
2. Watanabe A: Clinical experience with cefminox in respiratory infections in Japan. Meicellin Symposium, Pusan, 1995. 7.

#### 2) セミナー

1. Satoh K: Lung cancer and 67-kDa laminin receptor. GTI Seminar, Gaithersburg, 1995. 12.

#### 3) 一般演題

1. Ebina M: Topographic mapping of p53 mutations in non-small cell lung cancer. Novel approach to carcinogenesis using in situ PCR, 1995 Annual Meeting of American Association of Cancer Research, Tronto, 1995.
2. Satoh K, Narumi K, Sakai T, Shindoh S, Abe S, Tanaka M, Kikuchi T, Kikuchi T, Abe T, Nukiwa T: 40-kDa LBP is not necessarily a precursor of 67-kDa LR in lung cancer cells. ALA/ATS 1995 International Conference, Seattle, 1995. 5.

3. Uchiyama B, et al. : Unexpectedly high incidence of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) among siblings of patients with IPF in Japan. ALA/ATS 1995 International Conference, Seattle, 1995. 5.
4. Yaekashiwa M, Onuma K, Sakai T, Mori Y, Abe T, Satoh K, Nakamura T, Nukiwa T : Hepatocyte growth factor (HGF) represses the inflammatory change in murine lung injury induced by bleomycin. Clinical Research Meeting, American Federation for Clinical Research, San Diego, 1995. 5.
5. Yaekashiwa M, Onuma K, Sakai T, Mori Y, Abe T, Satoh K, Nakamura T, Nukiwa T : Hepatocyte growth factor (HGF) represses the inflammatory change on lung injury induced by bleomycin in murine. ALA/ATS 1995 International Conference, Seattle, 1995. 5.
6. Ebina M, Steinberg S, Szabo E, Geradts J, Mulshine J, Linnoila R : Evidence for independent overexpression of p53, MDM2, and p21WAF1 and altered Rb expression in NSCLC : A clinicopathologic study. Cancer Genetics and Tumor Spresor Genes, Frederic, 1995. 6.
7. Ebina M, Nukiwa T, Steinberg S, Szabo E, Linnoila R : Abnormal expression of p53 and its down-regulation proteins in non-small cell lung cancer (NSCLC). A clinicopathological study. 1996 Annual Meeting of American Association of Cancer Research, Was hington D.C., 1996. 4.
8. Setoguchi Y, Iwakami S, Saijo Y, Noto K, Tamaki Y, Nukiwa T, Kira S : Induction of antitumor immunity for human lung cancer by using recombinant adenovirus expressing B7-1 (CD80) co-stimulatory molecule. ALA/ATS 1996 International Conference, New Orleans, 1996. 5.
9. Mahmud AM, I sawa T, Teshima T, Hirano T, Miki M, Nukiwa T : Radionuclide venography for functional assessment of superior vena cava syndrome patients. ALA/ATS 1996 International Conference, New Orleans, 1996. 5.
10. Nakayama S, Yaekashiwa M, Onuma K, Sakai T, Abe T, Satoh K, Nanamura T, Nukiwa T : Simultaneous or delayed administration of HGF equally suppressed the fibrotic changes of the lung induced by bleomycin in mice. ALA/ATS 1996 International Conference, New Orleans, 1996. 5.
11. Setoguchi Y, Iwakami S, Saijo Y, Noto K, Tamaki Y, Nukiwa T, Kira S : Induction of autologous tumor-specific CTL for lung cancer by adenovirus vector expressing B7-1 (CD80) co-stimulatory molucules. ALA/ATS 1996 International Conference, New Orilnns, 1996. 5.
12. Onuma K, Chiba R, Yaegashi H, Nukiwa T, Takahashi T : The significance of irregular branching of airways. "Recurrent" and "Daughter" branching defined by 3-D morphometry of mouse lung and correlated with the grade of alveolitis after bleomycin administration. 10th International Conference On Diagnostic Quantative Pathology, Sendai, 1996. 10.
13. Mahmud AM, Isawa T, Teshima T, Miki M, Nukiwa T : Functional assessment of superior vena cava syndrome patients by radionuclide venography. The 6th Asia & Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Kyoto, 1996. 10.
14. Xin H, Saijo Y, Tanaka M, Satoh K, Liu SO, Saijo K, Ohno T, Koike K, Hokuda K, Nukiwa T : Serial induction of cytotoxic T-lymphocytes for autologous adenocarcinoma of the lung, 1996 Annual Meeting of the Asian Pacific Society for Respirology, Beijing, 1996. 10.
15. Yaekashiwa M, Nakayama S, Onuma K, Abe T, Satoh K, Nakamura T, Nukiwa T : Simultaneous

or subsequent administration of HGF equally suppressed the fibrotic changes of the lung induced by blomycin in mice. 1996 Annual Meeting of the Asian Pacific Society for Respirology, Beijing, 1996. 10.

#### 4. 国内学会での発表

##### 1) 特別講演

1. 貫和敏博：呼吸器疾患の家系解析：その背景にある理念。第84回国際胸部医学会日本支部定期講演会，1996. 3.

##### 2) シンポジウム・ワークショップ・セミナー

1. 渡辺 彰：「各種呼吸器疾患の診断治療上の進歩—結核，非定型抗酸菌症・一般呼吸器感染症—」。第50回記念国立病院療養所総合医学会シンポジウム（一般呼吸器感染症），岡山，1995. 11.
2. 渡辺 彰：抗菌薬の体内動態と臨床効果。第7回臨床微生物学会関連学術講演会（内科の立場から），東京，1996. 1.
3. 貫和敏博：特発性間質性肺炎をめぐる：病因解明への新しい戦略。第36回胸部疾患学会，宇都宮，1996. 4.
4. 渡辺 彰：細菌感染症の化学療法。第44回化学療法学会総会公開シンポジウム（呼吸器感染症[肺炎]），鹿児島，1996. 5.
5. 八重柏政宏：HGFと肺傷害。第4回肺細胞の機能とリモデリングに関するシンポジウム，東京，1996. 10.
6. 佐藤 研，鳴海 晃，大久田和弘，斉藤泰紀，藤村重文，田中昌史，西條康夫，貫和敏博：ヒト切除肺癌における37LBP/p40の発現と患者予後。第37回肺癌学会，神戸，1996. 11.
7. 貫和敏博：IIPの病因をめぐる—内因性因子—。第5回広島肺線維症セミナー，広島，1996. 2.
8. 貫和敏博：呼吸生理学から分子呼吸器病学へ。Fuji Human Science Seminar, 1996. 8.
9. 渡辺 彰：適正抗菌化学療法。第44回化学療法学会西日本支部総会ランチョンセミナー（院内肺炎の鑑別診断と治療），岐阜，1996. 12.

##### 3) 一般演題

1. 大島美和子：インスリン抗体陽性であったCEPの一例。第53回間質性肺疾患研究会，東京，1995.
2. 内山美寧，西條康夫，熊野伸子，貫和敏博，斉藤泰紀，藤村重文，大久田和弘：肺癌組織における核小体蛋白p120の発現。第10回RMCB研究会，東京，1995. 1.
3. Mahmud AM, 井澤豊春, 手島建夫, 穴沢予識, 三木誠, 貫和敏博：上大静脈症候群とRI Venography. 第14回画像医学会，名古屋，1995. 2.

4. 松原信行, 柳沢雅弘, 西宗義武, 帯刀益夫, 松居靖久: レセプター型チロシンキナーゼ Sky の生殖組織での発現. 第 28 回発生生物学会, 名古屋, 1995. 4.
5. Saijo Y, Uchiyama B, Nakayama S, Suzuki S, Nukiwa T: C-myc antisense oligonucleotide inhibits cell growth of A549, a human lung cancer cell line. 第 1 回遺伝子治療学会, 東京, 1995. 5.
6. 佐藤 研, 鳴海 晃, 貫和敏博: Suppression of the 40-kDa laminin binding protein expression reduces tumorigenicity of murine lung cancer cells. 第 1 回遺伝子治療学会, 東京, 1995. 5.
7. 内山美寧, 森ゆり子, 酒井俊彦, 八重柏政宏, 阿部達也, 佐藤 研, 貫和敏博: 特発性間質性肺炎家系調査の必要性. 第 35 回胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995. 5.
8. 西條康夫, 内山美寧, 中山昇一, 貫和敏博: 肺癌細胞に対する c-myc アンチセンスオリゴの増殖抑制効果. 第 35 回胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995. 5.
9. Mahmud AM, 井澤豊春, 手島建夫, 三木 誠, 貫和敏博, 穴沢予識, 平野富男: 上大静脈症候群における RI VENOGRAPHY の特徴. 第 35 回胸部疾患学会, 名古屋, 1995. 5.
10. 八重柏政宏, 酒井俊彦, 森ゆり子, 大沼一也, 阿部達也, 佐藤 研, 貫和敏博, 中村敏一: Hepatocyte growth factor (HGF) による薬剤誘起性肺傷害の抑制効果の検討. 第 35 回胸部疾患学会総会, 名古屋, 1995. 5.
11. 菅原俊一, 植松史行, 麻生 昇, 西條康夫, 鈴木修治, 渡辺 彰, 貫和敏博: ホスホマイシンによる抗癌剤の感受性増強作用及びその修飾機構の検討. 第 43 回化学療法学会総会, 東京, 1995. 6.
12. 佐藤 研, 小岩喜郎, 福田一彦, 三浦幸雄: 大学における結核の集団発生. 第 33 回大学保健管理学会, 秋田, 1995. 10.
13. Mahmud AM, Isawa T, Teshima T, Hirano T, Miki M: Role of Radionuclide Venography in Superior Vena Cava Syndrome. 第 35 回日本核医学会, 横浜, 1995. 10.
14. 内山美寧, 西條康夫, 熊野伸子, 阿部達也, 鈴木修治, 貫和敏博: 肺癌細胞株における核小体蛋白 p120 の発現. 第 54 回癌学会総会, 京都, 1995. 10.
15. 佐藤讓治, 鈴木修治, 沼崎宗男, 西条康夫, 内山美寧, 佐藤 研, 小池加保児, 大久田和弘, 岡田全司, 田中文明, 貫和敏博: SCID マウスによる syngeneic ホスト/腫瘍系作製と評価: 第 54 回癌学会総会, 京都, 1995. 10.
16. Mahmud AM, 井澤豊春, 手島建夫, 三木 誠: 上大静脈症候群における RI Venography の有用性~治療前後の比較, 効果判定の検討~. 第 15 回画像医学会, 大阪, 1996. 2.
17. 五十嵐孝之, 西條康夫, 前門戸任, 鈴木修治, 阿部達也, 貫和敏博: 肺癌死亡患者における入院期間と在宅期間の検討: 第 36 回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
18. 内山美寧, 城倉英史, 阿部由直, 阿部達也, 中井祐之, 岡庭群二, 大久田和弘, 藤村重文, 貫和敏博: 肺癌-転移性脳腫瘍に対する  $\gamma$ -knife 治療と, 全脳照射治療との比較考察. 第 36 回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
19. 海老名雅仁, 貫和敏博: 非小細胞肺癌組織内における癌抑制遺伝子 p53 の変異の分布: In situ PCR の新手法. 第 36 回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
20. 大島美和子, 富永泰之, 内山美寧, 佐藤秀隆, 阿部達也, 佐藤 研, 貫和敏博, 新藤 哲, 中井祐之: 当科における好酸球性肺炎に対するステロイド治療の検討. 第 36 回胸部疾患学会, 宇都

- 宮, 1996. 4.
21. 田中昌史, 前門戸任, 阿部達也, 佐藤 研, 貫和敏博: 当科における肺癌の病名告知の実態. 第36回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
  23. 中山昇一, 八重柏政広, 大沼一也, 酒井俊彦, 阿部達也, 佐藤 研, 中村敏一, 貫和敏博: HGFは後投与においてもBLM惹起性マウス肺傷害抑制効果を示す. 第36回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
  24. 星 幸子, 秋山 修, 折津 愈: 当院における非定型抗酸菌陽性症例の臨床学的検討. 第36回日本胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
  25. Mahmud AM, 井沢豊春, 手島建夫, 三木 誠, 貫和敏博: 肺癌に合併した上大静脈症候群におけるRI Venographyの有用性~治療前後の比較, 効果判定の検討~. 第36回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
  26. 前門戸任, 西條康夫, 内山美寧, 五十嵐孝之, 貫和敏博: 家族歴既往歴からみた肺発癌個体背景. 第36回胸部疾患学会, 宇都宮, 1996. 4.
  27. 渡辺 彰, 庄司 聡, 高橋 洋, 菊地 暢, 貫和敏博: インフルエンザ流行時の呼吸器感染症症例のインターフェロン産生能推移と抗菌薬の影響. 第36回胸部疾患学会総会, 宇都宮, 1996. 4.
  28. 海老名雅仁, 貫和敏博: 肺癌組織内における癌抑制遺伝子 p53 の変異の分布: In situ PCRを用いた新手法. 第93回内科学会総会, 横浜, 1996. 4.
  39. 原 健二, 佐藤 研, 中山広樹, 井出宏之: ニワトリ肢芽における67 kDa ラミニンレセプター遺伝子の発現. 第29回発生生物学会, 京都, 1996. 4.
  30. 松原信行, 高橋義彦, 中野 亨, 野村浩二, 有田 斉, 帯刀益夫, 松居靖久: 受容体型チロシンキナーゼ Sky とそのリガンド Gas6 の生殖組織での発現と始原生殖細胞の増殖制御への関与. 第29回発生生物学会, 京都, 1996. 4.
  31. Setoguchi Y, Iwakami S, Saijo Y, Noto K, Tamaki Y, Nukiwa T, Kira S: Induction of antitumor immunity for human lung cancer by using recombinant adenovirus expressing B7-1 (CD80) co-stimulatory molecule. 第2回遺伝子治療学会, 東京, 1996. 5.
  32. Yaekashiwa M, Nakayama S, Saijuo Y, Abe T, Satoh K, Hamada H, Saito I, Nakamura T, Nukiwa T: Gene therapy for lung injury and fibrosis: assessment of adenovirus vector carrying hepatocyte growth factor gene. 第2回遺伝子治療学会, 東京, 1996. 5.
  33. 大沼一也, 千場良司, 八重樫弘, 貫和敏博, 高橋 徹: The structural principle of airway branching and its pathological significance. A 3-D morphometry of mouse lung. 第85回病理学会, 東京, 1996. 4.
  34. 新藤 哲, 内山美寧, 西條康夫, 大島美和子, 堀越理紀, 阿部達也, 中井祐之, 貫和敏博: HTLV-1 随伴性びまん性肺疾患 (HAB) 4例における気管支肺胞洗浄 (BAL) の検討. 第19回気管支学会総会, 東京, 1996. 5.
  35. 高橋 洋, 庄司 聡, 菊地宏明, 藤村 茂, 菊地 暢, 渡辺 彰, 貫和敏博: Eikenella carrodens が検出された呼吸器感染症の3例. 第44回日本化学療法学会総会, 鹿児島, 1996. 5.
  36. 海老名雅仁, 星 幸子, 西條康夫, 阿部達也, 貫和敏博, 近藤 丘, 藤村重文, 高橋 徹: 肺内出血をとまなう肺線維症がみられた神経線維腫症1型の1症例. 第54回間質性肺疾患研究会, 東

京, 1996. 6

37. 田中昌史, 田中克宏, 安部まゆみ, 伊勢村護, 佐藤 研, 佐藤靖史, 貫和敏博: 40 kDa ラミニン結合タンパク発現抑制がマウス肺癌細胞の腫瘍血管新生に及ぼす影響. 第 29 回結合組織学会, 金沢, 1996. 6.
38. 海老名雅仁, 貫和敏博: 非小細胞肺癌における癌抑制遺伝子 p53 の clonality: In situ PCR による topographic genomapping. 第 11 回 RMCB 研究会, 東京, 1996. 7.
39. 阿部達也, 富永泰之, 菊地利明, 貫和敏博: マウス SLPIcDNA のクローニング. 第 69. 19 回生化学会大会・分子生物学会年会合同年会, 札幌, 1996. 8.
40. 富永泰之, 阿部達也, 菊地利明, 渡辺 彰, 貫和敏博, 渡辺裕二: 実験的細菌性肺炎における肺組織の SLPI 遺伝子の発現. 第 69. 19 回生化学会大会分子生物学会年会合同年会, 札幌, 1996. 8.
41. 内山美寧, 西條康夫, 大島美和子, 城倉英史, 阿部由直, 阿部達也, 佐藤 研, 中井祐之, 岡庭群二, 大久田和弘, 藤村重文, 貫和敏博: 肺癌一転移性脳腫瘍に対する  $\gamma$ -knife 治療とその適応指標に関する考察. 第 37 回肺癌学会総会, 神戸, 1996. 10.
42. 磯上勝彦, 渋谷丈太郎, 大久田和弘, 麻生 昇, 菅原俊一, 永元則義: PN2 肺癌切除症例における長期生存例の検討. 第 37 回肺癌学会総会, 神戸, 1996. 10.
43. 佐藤讓治, 西條康夫, 鈴木修治, 沼崎宗男, 小池加保児, 大久田和弘, 岡田全司, 貫和敏博: SCID マウスにおける肺癌組織移植成績と臨床背景の解析. 第 37 回肺癌学会総会, 神戸, 1996. 10.
44. 瀬戸口靖弘, 岩神真一郎, 能戸幸司, 玉木ゆみ, 木戸健治, 佐藤 昇, 高橋英気, 壇原 高, 西條康夫, 貫和敏博: B7-1 遺伝子を用いた肺癌養子免疫遺伝子治療法の基礎的検討. 第 37 回肺癌学会総会, 神戸, 1996. 10.
45. 海老名雅仁, 貫和敏博: 非小細胞肺癌組織における癌抑制遺伝子 p53 とその標的遺伝子の産物 p21Waf1/Cip1, MDM2 の発現異常の病理学的比較及び臨床的意義. 第 55 回癌学会総会, 横浜, 1996. 10.
46. 西條康夫, 辛 紅, 田中昌史, 佐藤 研, 劉 書欽, 西條 薫, 大野忠夫, 小池加保児, 大久保和弘, 貫和敏博: ヒト自己肺腺癌に対する高活性細胞傷害性 T リンパ球(CTL)の誘導. 第 55 回癌学会総会 横浜, 1996. 10.
47. 森ゆり子, 佐藤雅美, 貫和敏博, 堀井 明: hMSH2 遺伝子の alternative splicing と正常組織における発現. 第 55 回癌学会総会, 横浜, 1996. 10.
48. 井上 彰, 小西一樹, 進藤百合子, 鈴木沢野, 猪岡 望, 高橋純司, 沢井高志, 宇月美和, 阿部達也, 牛込康文: 特発性間質性肺炎の経過中に発症した p-ANCA 陽性 Goodpasture 症候群の一症例. 第 55 回間質性肺疾患研究会, 東京, 1996. 11.
49. 前門戸任, 西條康夫, 蝦名昭男, 今井 督, 内山美寧, 佐藤 研, 貫和敏博: 家族内発癌個体と肺発癌個体の解析. 第 34 回癌治療学会総会, 東京, 1996. 11.

##### 5) 地方会および所内シンポジウム

1. 佐藤 研: 肺癌におけるラミニンとラミニン結合タンパクの発現. 第 7 回遺伝子治療研究会, 仙台, 1995. 1.

2. 貫和敏博：肺癌の分子生物学—その展開と問題点の整理。第1回肺癌治療研究会，1995. 6.
3. 佐藤 研：肺癌の遺伝子診断。第62回胸部疾患学会東北地方会，仙台，1996.
4. 佐藤 研：40 kDa ラミニン結合タンパクの発言抑制による肺癌遺伝子治療の試み。東北呼吸器談話会，仙台，1996.
5. 貫和敏博：呼吸器疾患における家族歴を再考する。第149回内科学会東北地方会，仙台，1996. 6.
6. 貫和敏博：固形癌研究の現状と肺癌。第64回兵庫県肺癌懇話会，神戸，1996. 6.
7. 貫和敏博：固形癌における免疫遺伝子療法は可能か。静岡県臨床免疫懇話会，静岡，1996. 7.
8. 貫和敏博：肺の線維化を考える。第38回胸部疾患学会北陸地方会，福井，1996. 11.
9. 海老名雅仁：肺癌組織における p53 変異の conality —In situ PCR による topographic genomapping—. 第15回加齢研シンポジウム，仙台，1996. 3.
10. 海老名雅仁，貫和敏博，Martinez A, Birrer M, Linnoila RI：肺癌組織切片上に示す p53 遺伝子の変異の分布。—In situ PCR の新手法，東北肺癌懇話会，仙台，1996. 4.

## 5. 学会主催など

1. 阿部達也：第8回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1995. 1
2. 阿部達也：第9回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1995. 3
3. 阿部達也：第10回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1995. 5
4. 阿部達也：第11回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1995. 7
5. 阿部達也：第12回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1995. 9
6. 阿部達也：第13回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1995. 11
7. 阿部達也：第14回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1996. 1
8. 阿部達也：第15回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1996. 3
9. 阿部達也：第16回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1996. 5
10. 阿部達也：第17回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1996. 7
11. 阿部達也：第18回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1996. 9
12. 阿部達也：第19回びまん性肺疾患カンファランス（世話人）仙台 1996. 11
13. 貫和敏博：第7回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1995. 2
14. 貫和敏博：第8回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1995. 5
15. 貫和敏博：第9回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1995. 7
16. 貫和敏博：第10回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1995. 9
17. 貫和敏博：第11回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1995. 11
18. 貫和敏博：第12回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1996. 2
19. 貫和敏博：第13回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1996. 5
20. 貫和敏博：第14回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1996. 7
21. 貫和敏博：第15回遺伝子治療研究会（世話人）仙台 1996. 9
22. 貫和敏博：第15回加齢研シンポジウム（世話人）仙台 1996. 3
23. 渡辺 彰：第11回 Sendai Chest Conference（世話人）仙台 1995. 1

24. 渡辺 彰：第 12 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1995. 3
25. 渡辺 彰：第 13 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1995. 5
26. 渡辺 彰：第 14 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1995. 7
27. 渡辺 彰：第 15 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1995. 9
28. 渡辺 彰：第 16 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1995.11
29. 渡辺 彰：第 17 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1996. 1
30. 渡辺 彰：第 18 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1996. 3
31. 渡辺 彰：第 19 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1996. 5
32. 渡辺 彰：第 20 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1996. 7
33. 渡辺 彰：第 21 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1996. 9
34. 渡辺 彰：第 22 回 Sendai Chest Conference (世話人) 仙台 1996. 11
35. 渡辺 彰：第 5 回宮城県臨床細菌研究会 (世話人) 仙台 1995. 5
36. 渡辺 彰：第 6 回宮城県臨床細菌研究会 (世話人) 仙台 1995. 11
37. 渡辺 彰：第 7 回宮城県臨床細菌研究会 (世話人) 仙台 1996. 11
38. 渡辺 彰：第 1 回東北院内感染対策研究会 (世話人) 仙台 1995. 10
39. 渡辺 彰：第 2 回東北院内感染対策研究会 (世話人) 仙台 1996. 10
40. 渡辺 彰：第 33 回東北化学療法研究会 (世話人) 仙台 1995. 1
41. 渡辺 彰：第 34 回東北化学療法研究会 (世話人) 仙台 1995. 9
42. 渡辺 彰：第 1 回東北感染症，化学療法フォーラム (世話人) 蔵王町 1995.11
43. 渡辺 彰：第 2 回東北感染症，化学療法フォーラム (世話人) 松尾町 1996. 5
44. 渡辺 彰：第 3 回東北感染症，化学療法フォーラム (世話人) 蔵王町 1996.11
45. 渡辺 彰：第 1 回東北感染症研究会 (世話人) 仙台 1996. 2
46. 渡辺 彰：第 13 回東北地区耐性菌研究会 (世話人) 仙台 1995. 2
47. 渡辺 彰：第 1 回南東北化学療法シンポジウム (世話人) 仙台 1996. 8



# 癌化学療法研究分野

担当教授 金丸 龍之介

## 1. 研究分野紹介

当分野は、平成5年4月1日の、研究所改組にともない、臨床癌化学療法部門から、腫瘍制御部門癌化学療法研究分野として、引き続きがんの制圧を目指して、臨床および基礎の両面からの研究を行っている。すなわち基礎的研究を臨床の場に取り入れ、展開して行き、また反対に臨床で生じた問題を基礎にもちかえり、検討しなおすという戦略を基本としている。

現在、当分野における研究課題は、主に、分子生学的な技法により、遺伝子診断、遺伝子治療、癌抑制遺伝子変異による癌化学療法に対する抵抗性の問題、血液疾患、固形腫瘍に対する末梢幹細胞輸血などを取り入れ、癌治療法の向上をはかっている。

### 現在の主な研究

#### 1) 抗癌剤の新しい作用機作

抗癌剤の作用機作は、一段と複雑さをまし、癌細胞中の標的分子も多種になってきている。TopoI, IIの阻害、マイクロツプルス脱重合にはたらく物質、癌遺伝子産物の阻害剤、分化誘導剤などがあるが、このような活性をもった化合物について研究を行う。

#### 2) 癌細胞におけるアポトーシス誘導と化学療法感受性

細胞にDNA damageが与えられた後、apoptotic pathway (cell death pathway) が活性化して細胞死にいたる現象が知られてきている。このsignal transductionにはp53をはじめとする癌抑制遺伝子産物、癌遺伝子産物が重要な役割を果たしているが、癌細胞においてこれらの遺伝子のgenetic stateとアポトーシス誘導能、抗癌剤感受性の関係を検討しアポトーシスの誘導という観点からみた合理的な癌化学療法の理論を構築する。

#### 3) 癌の遺伝子診断法および治療法開発のための基礎的研究とその臨床応用

正常細胞が悪性腫瘍になるまでの過程には、複数の遺伝子の変異が必要であり、その変異遺伝子を個々の腫瘍において検索することは悪性腫瘍の病態解明に重要であるばかりでなく、将来、新しい治療法選択のために重要な指標となりうる。このため、より効率的な遺伝子診断法を開発することを目的に、現在、癌関連遺伝子(p53, APC, BRCA1, BRCA2, p16<sup>INK4</sup>, mismatch repair genes)のスクリーニングに取り組んでいる。また、遺伝子機能解析によって得られた情報から新しい治療法の開発のための基礎的

研究を行っている。具体的には、ヒト p53 遺伝子を出芽酵母の系を用いて発現させ、化学療法の感受性と関係の解析や、遺伝子治療のための基礎研究として p53 変異細胞への正常 p53 遺伝子再導入により表現型の変化を検索している。

#### 4) 癌遺伝子産物の機能解析とその癌化学療法への応用

現在は様々な癌関連遺伝子が知られているが、その産物である蛋白質は様々な修飾によってその機能をコントロールされている。我々は蛋白質の修飾機構の中でリン酸化に注目し、その解析を行っている。具体的には、癌遺伝子産物をリン酸化する新たな蛋白質リン酸化酵素の同定や癌遺伝子産物のリン酸化・脱リン酸化による機能変化の解析を行い、新たな癌化学療法のターゲットとしての生化学的機構の解明を目指している。

#### 5) 血液疾患治療—骨髄移植を含めて—

当分野では以前より白血病、悪性リンパ腫などの血液疾患を精力的に治療してきた。1994 年末には高度無菌室が完備され、1995 年より自家、末梢血幹細胞 (PBSCT) を悪性リンパ腫を中心に行っている。末梢血幹細胞移植は悪性リンパ腫など血液系疾患に非常に有効であるとの報告が多く、強力化学療法における補助療法の一つとして治療戦略に加えたいと考えている。

#### 6) ポジトロン CT による癌の早期診断および治療効果判定に関する研究

これは「機能画像情報医学に関する研究」という研究所のプロジェクトの一つであり、ポジトロン CT を用いて癌の早期診断、特に膵癌の早期診断法の確立、薬物療法効果の判定についての研究を進めている。更にヒト癌組織における生存癌細胞量の検出法に関しても化学療法との関連において検討されている。

## 2. 研究報告

### 1) 著書

1. 金丸龍之介, 小西敏郎編集: BIOCHEMICAL MODULATION の基礎と臨床. 医学書院, 1995.
2. 金丸龍之介: 基礎総論. BIOCHEMICAL MODULATION の基礎と臨床: 3-9, 医学書院, 1995.
3. 神部真理子: アンチセンスオリゴヌクレオチド. KEY WORD1995-'96 癌: 22-23, 先端医学社, 1995.
4. 金丸龍之介: 養子免疫療法. KEY WORD1995-'96 癌: 248-249, 先端医学社, 1995.
5. 野田哲生, 柴田浩行, 他/訳: ジーンターゲットング (Gene Targeting, A Practical Approach). メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 1995.
6. 金丸龍之介: Chemoprotection. 今日の癌化学療法 3: 316-319, 鶴尾 隆, 西條長宏編集 中外医学社, 1996.
7. 金丸龍之介, 涌井 昭: 腫瘍—発癌と制癌の生化学. 病気を理解するための生理学・生化学(改

訂版) : 奥田拓道, 高田明和, 前田 浩編集 金芳堂. (in press)

## 2) 英文論文

1. Ishioka C, Ballester R, Engelstein M, Vidal M, Kassel J, The I, Bernards A, Gusella J.F, Friend S. H: A functional assay for heterozygous mutations in the GTPase activating protein related domain of the neurofibromatosis type 1 gene. *Oncogene* **10** : 841-847, 1995.
2. Ishioka C, Englert C, Winge P, Yan Y.-X, Engelstein M, Friend S.H: Mutational analysis of the carboxy-terminal portion of p53 using both yeast and mammalian cell assays in vivo. *Oncogene* **10** : 1485-1492, 1995.
3. Kato S, Terasawa T, Kobayashi T, Ohnishi M, Sasahara Y, Kusuda K, Yanagawa Y, Hiraga A, Matsui Y, Tamura S: Molecular cloning and expression of mouse Mg<sup>2+</sup>-dependent protein phosphatase  $\beta$ -4 (Type 2C $\beta$ -4). *Archives of Biochemistry and Biophysics* **318**(2) : 387-393, 1995.
4. Ikawa S, Uematsu F, Watanabe K, Kimpara T, Osada M, Hossain A, Sagami I, Kikuchi H, Watanabe M: Assessment of cancer susceptibility in humans by use of genetic polymorphisms in carcinogen metabolism. *Pharmacogenetics* **5** : 154-160, 1995.
5. Saijo S, Kodo T, Suzuki M, Katayose Y, Shinoda M, Muto T, Fukuhara K, Suzuki T, Matsuno S: Establishment of a new extrahepatic bile duct carcinoma cell line, TFK-1. *Tohoku J. exp. Med.* **177** : 61-71, 1995.
6. Iijima M, Mihara K, Kondo T, Tsuji T, Ishioka C, Namba M: Mutation in p53 and Dereglulation of p53-related gene expression in three human cell lines immortalized with 4-nitroquinoline 1-oxide or <sup>60</sup>Co gamma rays. *Int. J. Cancer* **66** : 698-702, 1996.
7. Kambe M, Ioritani N, Shirai S, Kambe K, Kuwahara M, Arita D, Funato T, Shimodaira H, Gamo M, Oriksa S, Kanamaru R: Enhancement of chemotherapeutic effects with focused shock waves: Extracorporeal shock wave chemotherapy (ESWC). *in vivo* **10** : 369-376, 1996.
8. Saijo S, Kudo T, Katayose Y, Saeki H, Chiba N, Suzuki M, Tominaga T, Matsuo S: A new in vitro model of specific targeting therapy of cancer: Retargeting of PWM-LAK cells with bispecific antibodies greatly enhances cytotoxicity to hepatocellular carcinoma. *Tohoku J. exp. Med.* **178** : 113-127, 1996.
9. Murata K, Murakawa Y, Kanamaru R: Mechanism of cytotoxic effects of taxotere in the K562 human premyelocytic leukemia line. *Int. J. Clin. Oncol.* **1**(2) : 80-86, 1996.
10. Sasahara Y, Kobayashi T, Onodera H, Onoda M, Ohnishi M, Kato S, Kusuda K, Shima H, Nagao M, Abe H, Yanagawa Y, Hiraga A, Tamura S: Okadaic acid suppresses neural differentiation-dependent expression of the neurofilament-L gene in P19 embryonal carcinoma cells by post-transcriptional modification. *J. Biol. Chem.* **271**(42) : 25950-25957, 1996.
11. Kato S, Kobayashi T, Kusuda K, Nishina Y, Nishimune Y, Yomogida K, Yamamoto M, Sakagami H, Kondo H, Ohnishi M, Chida N, Yanagawa Y, Tamura S: Differentiation-dependent enhanced expression of protein phosphatase 2C $\beta$  in germ cells of mouse seminiferous tubules. *FEBS Letters*

- 396 : 293-297, 1996.
12. Hossain A, Osada M, Ikawa S, Watanabe M, Kikuchi H : Characterization of the Ah receptor associated protein, p45. *Kareigaku Kenkyusyo Zassi* **48**(1), 1996.
  13. Kambe M, Arita D, Kikuchi H, Funato T, Tezuka F, Gamo M, Kanamaru R : Enhancing the effect of anticancer drugs against the colorectal cancer cell line with electroporation. *Tohoku J. exp. Med.* **180** : 161-171, 1996.
  14. Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H, Maeda S, Ido T, Akaizawa T, Fukuda H, Kanamaru R : Influence of chemotherapy on FDG uptake by human cancer xenografts in nude mice. *J. Nuc. Med.* (in press)
  15. Arita D, Kambe M, Ishioka C, Kanamaru R : Induction of p53-independent apoptosis associated with G<sub>2</sub>M arrest following DNA damage in human colon cancer cell lines. *Jpn. J. Cancer Res.* (in press)
  16. Kikuchi H, Ujiie S, Wakui A, Yokoyama A, Kanamaru R : Features of DNA oligonucleosomal fragmentation in human tumor cell lines and its detection by flow cytometry : utility and limitations. *Jap. J. Cancer Res.* (in press)
  17. Ishioka C, Suzuki T, FitzGerald M, Krainer M, Shimodaira H, Shimada A, Nomizu T, Isselbacher KJ, Haber D, Kanamaru R : Detection of heterozygous truncating mutations in the BRCA1 and APC genes using a rapid screening assay in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* (in press)
  18. Delia D, Goi K, Ishioka C, et al. : Dissociation between cell cycle arrest and apoptosis can occur in Li-Fraumeni cells heterozygous for p53 mutations. *Oncogene* (in press)
  19. Ishioka C, Shimodaira H, Englert C, Shimada A, Osada M, Jia L-Q, Suzuki T, Gamo M, Kanamaru R : Oligomerization is not essential for growth suppression by p53 in p53-deficient osteosarcoma Saos-2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (in press)
  20. Goi K, Takagi M, Iwata S, Mizutani S, Delia D, Asada M, Donghi R, Tsunematsu Y, Nakazawa S, Yamamoto T, Yokota J, Tamura K, Saeki Y, Utsunomiya J, Takahashi T, Ueda R, Ishioka C, Eguchi M, Kamata N : DNA damage-associated dysregulation of the cell-cycle and apoptosis control in cells with germ-line p53 mutation. *Cancer Res.* (in press)
  21. Krainer M, FitzGerald M, Ishioka C, MacDonald DJ, Finkelsetin DM, Isselbacher KJ, Arrieta SS, Shimada A, Kanamaru R, Unsal H, Bowcook A, Haber DA : Differential Contributions of BRCA1 and BRCA2 to Early-Onset Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* (in press)
  22. Suzuki T, Ishioka C, Kato S, Mitachi Y, Shimodaira H, Sakayori M, Shimada A, Asamura M, Kanamaru R : Detection of APC mutations using a yeast-based protein truncation test (YPTT). *Genes, Chromosomes & Cancer* (in press)

### 3) 和文論文

1. 高橋 弘, 及川博介, 吉岡孝志, 金丸龍之介, 前田俊一 : メチオニン欠如アミノ酸輸液処置ラット膝への <sup>11</sup>C-L-メチオニンの取り込み. *臨床薬理* **26**(1) : 361-362, 1995.

2. 小林孝安, 加藤俊介, 田村真理: プロテインホスファターゼ 2C の細胞における機能. 実験医学 (増刊) **13**(6): 41-46, 1995.
3. TNP-351 研究会: 田口鐵男, 仁井谷久暢, 古江 尚, 塚越 茂, 金丸龍之介, 長谷川浩一, 赤沢修吾, 米田修一, 富永 健, 佐々木常雄, 馬島 尚, 有吉 寛, 高木 弘, 福岡正博, 下山 孝, 木村郁郎, 杉町圭蔵: TNP-351 の臨床第 I 相試験. 癌と化学療法 **22**(2): 259-271, 1995.
4. 村田慶一, 金丸龍之介: ヒト多剤耐性白血病細胞株に対する新規抗癌剤 Taxotere (RP56976) の抗腫瘍効果. 日本化学療法学会雑誌 **43**(4): 494, 1995.
5. 金丸龍之介: 1. 基礎研究の面から 5-FU 代謝の Modulation. Therapeutic Research **16**(7): 25-30, 1995.
6. 鈴木貴夫, 石岡千加史, 下平秀樹, 蒲生真紀夫, 三田地泰司, 朝村光雄, 金丸龍之介: ヒト大腸癌およびヒト大腸癌培養細胞株における microsatellite instability と大腸癌関連遺伝子変異の臨床的意義について. 消化器癌の発生と進展 **7**: 403-405, 1995.
7. 村田慶一, 金丸龍之介: チュプリンを標的とする癌治療薬の研究. 癌治療と宿主 **7**(4): 39-45, 1995.
8. 金丸龍之介: 癌化学療法—最近の話題. 加齢医学研究所雑誌 **47**(1): 1-9, 1995.
9. 村田慶一: Taxotere の抗腫瘍効果と作用機序に関する基礎的検討. 加齢医学研究所雑誌 **47**(1): 43-51, 1995.
10. 神部真理子, 金丸龍之介: 養子免疫療法の基礎と臨床. Biotherapy **9**: 1230-1236, 1995.
11. 金丸龍之介, 古江 尚, 田口鐵男, 仁井谷久暢, 町田豊平, 赤阪雄一郎, 太田 潤, 住永雅司, 忽骨谷直孝: Carboplatin または Non-platinum 抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐における Tropisetron カプセルの臨床第 III 相試験. 癌と化学療法 **22**(9): 1235-1244, 1995.
12. 金丸龍之介: 学会記・癌学会. 日本醫事新報 **3737**: 32-34, 1995.
13. 山本和高, 石井 靖, 古館正從, 伊藤和夫, 塚本江利子, 金丸龍之介, 遠藤啓吾, 平野恒夫, 田中孝司, 荻野良郎, 他 21 名: <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreotide の消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした第 III 相臨床試験. 核医学 **32**(11): 1269-1280, 1995.
14. 柴田浩行, 野田哲生: ジーンターゲティングの新しい戦略—コンディショナルジーンターゲティング法—. 実験医学 **13**(1): 73-76, 1995.
15. 柴田浩行, 三浦成人, 野田哲生: 家族性大腸腺腫症モデルマウス. 血液・腫瘍科 **31**(6): 449-456, 1995.
16. 金丸龍之介: Biochemical Modulation—基礎と臨床—. 腫瘍循環病態研究会誌 **2**(1): 6, 1996.
17. 加藤俊介: プロテインホスファターゼ 2C $\beta$  アイソフォーム (PP2C $\beta$ -3, -4 および -5) の構造とマウス精巢生殖細胞における分化依存的発現. 加齢医学研究所雑誌 **47**(3-4): 165-179, 1996.
18. 鈴木貴夫, 有田大作, 下平秀樹, 三田地泰司, 朝村光雄, 金丸龍之介: RT-PCR 法を用いた大腸癌組織および培養細胞株における VEGF mRNA の発現と癌関連遺伝子変異について. 消化器の発生と進展 **8**: 165-169, 1996.
19. 野田哲生, 柴田浩行, 他: ジーンターゲティングファイル-'97. 実験医学増刊 **14**(20), 1996.
20. 柴田浩行, 野田哲生: コンディショナル・ジーンターゲティング—in vivo における新しい遺伝子機能解析法—BIO Clinica **11**(5): 78, 1996.

21. 賈 立群, 石岡千加史, 長田元伸, 蒲生真紀夫, 下平秀樹, 鈴木貴夫, 金丸龍之介: p53 癌抑制遺伝子の遺伝子機能診断系と, その応用. 癌と化学療法 **24**(4): 466-470, 1997.
22. 長田元伸, 石岡千加史, 村川康子, 一迫 玲, 金丸龍之介, 井川俊太郎: 非ホジキンリンパ腫における p53 癌抑制遺伝子の変異と予後. 癌と化学療法 **24**(4): 471-475, 1997.
23. 柴田浩行, 金丸龍之介, 野田哲生: コンディショナルジーンターゲット法による APC 機能解析. 癌と化学療法 **24**(4): 460-465, 1997.

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) シンポジウム

1. Shibata H, Noda T: Development of a novel strategy to establish a mouse model for human hereditary disease by targeted mutagenesis. ヒト遺伝子治療に関する国際シンポジウム. 犬山, Sep., 1996.
2. Osada M, Ikawa S, Ishioka C, Gamo M, Murakawa Y, Ichinohasama R, Watanabe M, Kanamaru R: Prognostic value of mutation status of the p53 gene in non-Hodgkin's lymphoma. 87th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. Washington D.C., April, 1996.

#### 2) 一般演題

1. Shibata H, Miura S, Shioya H, Itoh M, Takano H, Takahashi S, Kuno J, Noda T: Functional analysis of mouse APC gene by conditional gene targeting based on the CreloxP recombination system. 3rd Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. Maui, Hawaii, Feb., 1995.
2. Kanamaru R, Murata K, Ujiie S, Asamura M, Wakui A, Saito T: The effects of Taxotere on human leukemia cells with multi drug resistance. 19th International Congress of Chemotherapy. Montreal, Canada, July, 1995.
3. Majima H, Taguchi T, Kanamaru R, Hasegawa K, Niitani H, Horikoshi N, Furue H, Fujita M, Kinoshita H, Furuse K, Fukuoka M, Neguro S, U-73,975 Study Group: Clinical Pharmacokinetics of Adozelesin. 19th International Congress of Chemotherapy. Montreal, Canada, July, 1995.
4. Taguchi T, Majima H, Kanamaru R, Hasegawa K, The study group for UFT-1-LV: Phase I study of UFT plus 1-leucovorin, both given orally. 19th International Congress of Chemotherapy. Montreal, Canada, July, 1995.
5. Taguchi T, Majima H, Kanamaru R, Hasegawa K, Niitani H, Horikoshi N, Furuse H, Fujita M, Kinoshita H, Furuse K, Fukuoka M, Negoro S, U-73,975 Study Group: A phase I trial of Adozelesin. 19th International Congress of Chemotherapy. Montreal, Canada, July, 1995.
6. Ishioka C, Shimodaira H, Englert C, Osada M, Jia L-Q, Shimada A, Suzuki T, Gamo M, Friend S.H, Kanamaru R: Transactivation-independent tumor suppression by p53 with a mutation in the

- oligomerization domain. 87th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. Washington D.C., April, 1996.
7. Gamo M, Ishioka C, Jia L-Q, Osada M, Niitani T, Sakayori M, Kanamaru R: p53 function and chemosensitivities of colon cancer cell lines. 87th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. Washington D.C., April, 1996.
  8. Kambe M, Ioritani N, Kanamaru R: Extracorporeal shock wave chemotherapy. 第14回国際ヒト細胞・細胞培養会議. 東京, August, 1996.
  9. Shibata H, Kanamaru R, Toyama K, Ito M, Takano H, Kuno J, Saito I, Noda T: Functional analysis of APC gene in colorectal tumorigenesis based on a conditional gene targeting. 1st International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis. Hiroshima, October, 1996.
  10. Suzuki T, Ishioka C, Kato S, Mitachi Y, Kanamaru R: Genetic diagnosis of adenomatous polyposis coli gene (APC) in colorectal cancers using yeast. 1st International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis. Hiroshima, October, 1996.
  11. Gamo M, Ishioka C, Jia L-Q, Osada M, Niitani T, Sakayori M, Kanamaru R: p53 function, chemosensitivities and apoptosis of cultured cancer cell lines. 1st International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis. Hiroshima, October, 1996.
  12. Yoshioka T, Kanamaru R: Experimental study for monitoring chemotherapeutic effects with fluorine-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) and positron emission tomography (PET), using a human cancer xenograft. 1st International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis. Hiroshima, October, 1996.

#### 4. 国内学会

##### 1) 特別講演

1. 柴田浩行: コンディショナルジーンターゲティング法の開発とその応用—in vivoにおける新しい遺伝子機能解析法—。第14回遺伝子治療研究会, 仙台, 1996.
2. 金丸龍之介: 癌化学療法—最近の話題から—。日本内科学会東北地方会第21回生涯教育講演会, 秋田, 1996.
3. 石岡千加史: 出芽酵母を用いた癌抑制遺伝子の遺伝子診断とその応用。平成8年度日衛協東北支部検査月間大会, 仙台, 1996.
4. 金丸龍之介: 5-FUとその誘導体のモジュレーション。第1回栃木県フルツロン講演会, 宇都宮, 1996.

##### 2) シンポジウム

1. 金丸龍之介: Biochemical Modulation—理論と実際—。第1回名古屋 BCM シンポジウム, 名古屋, 1995.

2. 蒲生真紀夫：培養癌細胞株における p53 遺伝子機能と抗癌剤感受性。文部省科学研究シンポジウム・薬剤の分子標的と新しい癌治療の展開，福岡，1996。
3. 柴田浩行，金丸龍之介，野田哲生：コンディショナルジーンターゲティング法による APC 機能解析。第 6 回白布癌シンポジウム，米沢，1996。
4. 石岡千加史，賈立群，長田元伸，蒲生真紀夫，下平秀樹，鈴木貴夫，金丸龍之介：p53 の機能と遺伝子診断。第 6 回白布癌シンポジウム，米沢，1996。
5. 長田元伸，石岡千加史，蒲生真紀夫，金丸龍之介，井川俊太郎：悪性リンパ腫における p53 癌抑制遺伝子の変異と予後への影響。第 6 回白布癌シンポジウム，米沢，1996。
6. 野田哲生，柴田浩行，伊藤正紀：APC 遺伝子の機能と発癌への関与。第 55 回日本癌学会総会，横浜，1996。
7. 金丸龍之介：p53 遺伝子のスクリーニング—p53 status は抗がん剤感受性・予後の指標になり得るか—。文部省がん治療重点領域研究 (1)，福岡，1996。
8. 石岡千加史：出芽酵母を用いたヒトミスマッチ修復遺伝子の機能診断系開発。第 17 回加齢研シンポジウム，仙台，1996。

### 3) 一般演題

1. 有田大作，神部真理子，船渡忠男，金丸龍之介：ヒト大腸癌細胞株において抗癌剤で誘導される DNA fragmentation と癌関連遺伝子の変化。第 28 回制癌剤適応研究会，和歌山，1995。
2. 横山明子，村川康子，村田慶一，鈴木貴夫，金丸龍之介，斎木由利子，大谷明夫，名倉 宏，一迫 玲：胃原発 Burkitt's Lymphoma の一例。第 35 回日本網内系学会，新潟，1995。
3. 石岡千加史，長田元伸，鈴木貴夫，賈立群，金丸龍之介，Richard D. Kolodner，Stephen H. Friend：出芽酵母を用いた家族性腫瘍の遺伝子機能診断。第 1 回家族性腫瘍研究会学術集会，郡山，1995。
4. 石岡千加史，蒲生真紀夫，金丸龍之介：出芽酵母を用いた p53 の機能解析と臨床応用への展望。第 33 回日本癌治療学会，札幌，1995。
5. 鈴木貴夫，石岡千加史，蒲生真紀夫，三田地泰司，朝村光雄，金丸龍之介：大腸癌における microsatellite instability と大腸癌関連遺伝子変異の臨床的意義について。第 33 回日本癌治療学会，札幌，1995。
6. KRN8601 胃癌研究グループ；朝村光雄，栗原 稔，加藤俊幸，久保保彦，中川彦人，金丸龍之介，吉川順一，菊池寛昭，他 17 名：胃癌化学療法後の好中球減少症に対する KRN8601 の有用性に関する検討。第 33 回日本癌治療学会，札幌，1995。
7. 有田大作，神部真理子，石岡千加史，船渡忠男，阿部由直，金丸龍之介：ヒト大腸癌細胞株において DNA 傷害により誘導されるアポトーシスとその誘導機構。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
8. 石川 暁，加藤誠之，大内英郎，板東ゆかり，金丸龍之介：polyanion 活性化 DNA 結合性 protein kinase による癌抑制遺伝子 p53 のリン酸化の解析。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
9. 石岡千加史，井川俊太郎，鈴木貴夫，下平秀樹，金丸龍之介，Christoph Englert，Stephen H. Friend：変異導入による p53 の C 末端側の機能解析。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
10. 神部真理子，庵谷尚正，白井修一，有田大作，船渡忠男，折笠精一，金丸龍之介：衝撃波による



癌細胞内への薬剤および遺伝子導入の試み。第 54 回日本癌学会，京都，1995。

11. 金丸龍之介，神部真理子，氏家重紀，菊池寛昭，大内英郎，蒲生真紀夫，石川暁，涌井 昭：転移巣を有する大腸癌に対する CPT-11+5-FU 持続静注法の第 1-2 相臨床試験の成績。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
12. 蒲生真紀夫，長田元伸，賈 立群，石岡千加史，二井谷友公，金丸龍之介：大腸癌培養細胞株における p53 遺伝子機能と抗癌剤感受性。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
13. 工藤俊雄，片寄 友，佐伯久明，千葉奈津子，今野多助：ムチンコア蛋白 MUCI に対するヒト型 IgG モノクローナル抗体の作製。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
14. 片寄 友，工藤俊雄，鈴木正徳，西條 進，佐伯久明，千葉奈津子，松野正紀，今井造三：胆管癌細胞株に対する抗 MUCI 抗体 (MUSE II) を用いた Bispecific 抗体と CD56 陽性 PWM-LAK による抗腫瘍効果の検討。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
15. 柴田浩行，三浦成人，塩谷尚志，伊藤正紀，久野淳子，高野洋志，美野輪治，芝 清隆，斉藤 泉，野田哲生：Cre-loxP システムを応用した conditional gene targeting mouse の作成による APC 遺伝子機能解析。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
16. 中井茂康，小川 淳，野城孝夫，高野洋志，柴田浩行，久野淳子，斉藤 泉，野田哲生：ジーンターゲティング法により点変異を導入したマウスを作成する試み。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
17. 塩谷尚志，柴田浩行，三浦成人，伊藤正紀，久野淳子，今井高志，堀井 明，中村祐輔，野田哲生：YAC ベクターを用いた APC 遺伝子のマウス ES 細胞への導入。第 54 回日本癌学会，京都，1995。
18. 村川康子，横山明子，村田慶一，加藤誠之，鈴木貴夫，金丸龍之介：末梢血幹細胞採取不能のため自家骨髄移植を施行し完全寛解を得た悪性リンパ腫の一例。第 37 回日本臨床血液学会，京都，1995。
19. 有田大作，金丸龍之介：ヒト大腸癌細胞株において VP-16 によって p53 非依存的に誘導される آپトオーシスとその誘導機構。第 8 回日本 BRM 学会学術集会総会，岐阜，1995。
20. 柴田浩行，外山 馨，三浦成人，塩谷尚志，松本 浩，高野洋志，久野淳子，鐘ヶ江裕美，斉藤 泉，野田哲生：コンディショナルジーンターゲティング法の開発とその APC 遺伝子機能解析への応用。第 18 回日本分子生物学会，名古屋，1995。
21. 柴田浩行，外山 馨，三浦成人，塩谷尚志，松本 浩，高野洋志，久野淳子，斉藤 泉，野田哲生：Development of the conditional gene targeting and its application to the functional analysis of APC gene function. 第 1 回「先端がん」若手カンファランス・細胞増殖の制御，茅野，1995。
22. 石塚圭一，佐藤春彦，杉山克郎，金丸龍之介：昇圧化学療法と scirrhous 胃癌の臨床病理学的背景。第 66 回胃癌研究会，東京，1996。
23. 蒲生真紀夫，石岡千加史，賈 立群，長田元伸，酒寄真人，二井谷友公，金丸龍之介：大腸癌培養細胞株における p53 遺伝子機能と抗癌剤感受性。第 29 回制癌剤適応研究会，盛岡，1996。
24. 賈 立群，石岡千加史，長田元伸，蒲生真紀夫，下平秀樹，鈴木貴夫，二井谷友公，酒寄真人，島田 哲，黒木登志夫，金丸龍之介，JCRB 細胞バンク：各種ヒト腫瘍細胞株における p53 機能のスクリーニング。第 29 回制癌剤適応研究会，盛岡，1996。

25. 長田元伸, 井川俊太郎, 石岡千加史, 一迫 玲, 村川康子, 蒲生真紀夫, 渡辺民朗, 金丸龍之介: 悪性リンパ腫における p53 癌抑制遺伝子の変異と制癌剤感受性および予後への影響. 第 29 回制癌剤適応研究会, 盛岡, 1996.
26. 合井久美子, 岩田 敏, 浅田 稔, 水谷修紀, 石岡千加史, 恒松由記子, 他 5 名: p53 heterozygous mutant 株における機能解析. 第 58 回日本血液学会, 宇都宮, 1996.
27. 佐藤雄也, 岩田 敏, 山田孝之, 浅田 稔, 水谷修紀, 石岡千加史, 他 6 名: Li-Fraumeni syndrome における発癌機構に関する研究. 第 2 回家族性腫瘍研究会学術集会, 東京, 1996.
28. 蒲生真紀夫, 石岡千加史, 賈 立群, 酒寄真人, 二井谷友公, 金丸龍之介: 大腸癌培養細胞株における p53 遺伝子機能と抗癌剤感受性. 文部省がん重点研究第 3 回ワークショップ, 愛知, 1996.
29. 宮池光子, 菊池韶彦, 加藤誠之, 金丸龍之介: トポ II の細胞周期に依存した局在化シグナルの検討. 第 19 回日本分子生物学会・生化学会, 札幌, 1996.
30. 柴田浩行, 外山 馨, 松本 浩, 塩谷尚志, 伊藤正紀, 高野洋志, 久野淳子, 鐘ヶ江裕美, 斉藤泉, 野田哲生: Cre 発現アデノウイルスによるコンディショナルジーンターゲティング法の開発とその APC 遺伝子機能解析への応用. 第 19 回分子生物学会・生化学会, 札幌, 1996.
31. 外山 馨, 高野 洋, 柴田浩行, 久野淳子, 河口徳一, 野田哲生: ES 細胞におけるコンディショナル・ジーントラップによる新規遺伝子の有効なる系統的単離および変異体の樹立. 第 19 回分子生物学会・生化学会, 札幌, 1996.
32. 高橋成一, 三浦成人, 柴田浩行, 伊藤正紀, 高野洋志, 久野淳子, 河口徳一, 北川知行, 中村祐輔, 野田哲生: ジーンターゲティングによるミスマッチ修復遺伝子・MLH1 遺伝子の機能解析. 第 19 回分子生物学会・生化学会, 札幌, 1996.
33. 吉澤祥子, 塩谷尚志, 柴田浩行, 伊藤正紀, 久野淳子, 今井高志, 堀井 明, 中村祐輔, 野田哲生: YAC ベクターを用いて作成したヒトゲノム APC 遺伝子を持つトランスジェニックマウスの解析. 第 19 回分子生物学会・生化学会, 札幌, 1996.
34. 柴田浩行, 松本 浩, 三浦成人, 外山 馨, 伊藤正紀, 高野洋志, 久野淳子, 鐘ヶ江裕美, 斉藤泉, 野田哲生: Establishment of a conditional gene targeting method and its application to functional analysis of APC gene in colorectal tumorigenesis. 第 2 回日本遺伝子治療学会, 東京, 1996.
35. 石岡千加史, 鈴木貴夫, 下平秀樹, 長田元伸, 賈 立群, 金丸龍之介: 出芽酵母を用いた遺伝子診断系の開発とその応用. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
36. 賈 立群, 長田元伸, 石岡千加史, 蒲生真紀夫, 鈴木貴夫, 工藤俊雄, 秋山實利, 木村成道, 小山秀機, 田中憲穂, 難波正義, 水澤 博, 金丸龍之介, 黒木登志夫: 各種ヒト培養細胞株における p53 status のスクリーニング. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
37. 鈴木貴夫, 石岡千加史, 加藤誠之, 三田地泰司, 朝村光雄, 金丸龍之介: 酵母を用いた大腸ポリープの APC 遺伝子解析. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
38. 吉澤祥子, 塩谷尚志, 柴田浩行, 伊藤正紀, 久野淳子, 今井高志, 堀井 明, 中村祐輔, 野田哲生: YAC ベクターを用いた機能性ヒト APC 遺伝子導入トランスジェニックマウスの作成と解析. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
39. 柴田浩行, 外山 馨, 松本 浩, 塩谷尚志, 伊藤正紀, 高野洋志, 久野淳子, 鐘ヶ江裕美, 斉藤

- 泉, 金丸龍之介, 野田哲生: Adenovirus vector 系を応用した conditional gene targeting 法による直腸上皮特異的 APC 遺伝子産物欠損誘導と腫瘍形成. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
40. 長田元伸, 石岡千加史, 村川康子, 一迫 玲, 金丸龍之介, 渡辺民朗, 井川俊太郎: 悪性リンパ腫における p53 癌抑制遺伝子の変異と制癌剤感受性および予後への影響. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  41. 高橋成一, 三浦成人, 柴田浩行, 伊藤正紀, 高野洋志, 久野淳子, 河口徳一, 北川知行, 中村祐輔, 野田哲生: ジーンターゲットングによるミスマッチ修復遺伝子・MLH1 遺伝子の機能解析. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  42. 千葉奈津子, 佐竹正延: PEBP2 $\beta$  プロトオンコジン産物の筋発生における発現様式. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  43. 松本 浩, 柴田浩行, 伊藤正紀, 久野淳子, 高野洋志, 斉藤 泉, 野田哲生: 新しい APC 変異マウス 579D の作製による in vivo における APC 遺伝子機能解析の試み. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  44. 吉岡孝志, 赤井澤隆, 高橋 弘, 及川博介, 井戸達雄, 福田 寛, 金丸龍之介: <sup>18</sup>F-DG-PET 画像の癌化学療法効果評価への有用性に関する基礎的検討. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  45. 中井茂康, 小川 淳, 野城孝夫, 高野洋志, 柴田浩行, 久野淳子, 斉藤 泉, 野田哲生: ジーンターゲットング法により点変異を導入したマウスを作成する試み. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  46. 塩谷尚志, 柴田浩行, 三浦成人, 伊藤正紀, 久野淳子, 今井高志, 堀井 明, 中村祐輔, 野田哲生: YAC ベクターを用いた APC 遺伝子のマウス ES 細胞への導入. 第 55 回日本癌学会, 横浜, 1996.
  47. 柴田浩行, 三浦成人, 塩谷尚志, 伊藤正紀, 久野淳子, 高野洋志, 美野輪治, 芝 清隆, 斉藤 泉, 野田哲生: Cre-loxP システムを応用した conditional gene targeting mouse の作成による APC 遺伝子機能解析.
  48. 蒲生真紀夫, 石岡千加史, 賈 立群, 酒寄真人, 二井谷友公, 金丸龍之介: 大腸癌培養細胞株における P53 遺伝子機能と抗癌剤感受性. 第 34 回日本癌治療学会総会, 東京, 1996.
  49. 菊池寛昭, 氏家重紀, 涌井 昭, 金丸龍之介: ノードマウス可移植性ヒト癌株における抗腫瘍効果と DNA 障害との関係. 第 34 回日本癌治療学会総会, 東京, 1996.
  50. 庵谷尚正, 白井修一, 神部真理子, 折笠精一, 桑原正明: 水中衝撃波によるプレオマイシン細胞内導入による抗癌効果増強作用. 第 34 回日本癌治療学会総会, 東京, 1996.
  51. 村川康子, 石岡千加史, 横山明子, 加藤俊介, 吉岡孝志, 金丸龍之介: p53 germline mutation で Astrocytoma と Non-Hodgkin Lymphoma を合併した一例. 第 38 回日本臨床血液学会, 大宮, 1996.

## 5. 学会主催など

1. 金丸龍之介: 学術講演会 世話人. 1995. 2.

2. 金丸龍之介：第 44 回制癌剤臨床研究会 世話人。1995. 2.
3. 金丸龍之介，渡辺民朗：東北癌フォーラム 世話人。1995. 2.
4. 渡辺民朗，貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 7 回遺伝子治療研究会 世話人。1995. 3.
5. 渡辺民朗，貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 8 回遺伝子治療研究会 世話人。1995. 5.
6. 金丸龍之介：学術講演会 世話人。1995. 7.
7. 渡辺民朗，貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 9 回遺伝子治療研究会 世話人。1995. 7.
8. 渡辺民朗，貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 10 回遺伝子治療研究会 世話人。1995. 9.
9. 金丸龍之介：第 27 回癌化学療法講演会 世話人。1995. 9.
10. 金丸龍之介：第 10 回 UFT 研究会 世話人。1995. 11.
11. 渡辺民朗，貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 11 回遺伝子治療研究会 世話人。1995. 11.
12. 金丸龍之介：学術講演会 世話人。1996. 2.
13. 金丸龍之介：第 20 回東北・大腸癌研究会 世話人。1996. 2.
14. 金丸龍之介：第 45 回制癌剤臨床研究会 世話人。1996. 2.
15. 渡辺民朗，貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 12 回遺伝子治療研究会 世話人。1996. 2.
16. 金丸龍之介，渡辺民朗，松野正紀：東北癌フォーラム 世話人。1996. 2.
17. 貫和敏博，金丸龍之介，今野多助：第 13 回遺伝子治療研究会 世話人。1996. 5.
18. 金丸龍之介：学術講演会 世話人。1996. 7.
19. 今野多助，貫和敏博，金丸龍之介，帯刀益夫：第 14 回遺伝子治療研究会 世話人。1996. 7.
20. 金丸龍之介：第 6 回白布癌シンポジウム 主催者。1996. 7.
21. 金丸龍之介：第 28 回癌化学療法講演会 世話人。1996. 9.
22. 今野多助，貫和敏博，金丸龍之介，帯刀益夫：第 15 回遺伝子治療研究会 世話人。1996. 9.
23. 金丸龍之介：第 12 回 BMS 名古屋国際シンポジウム Organizing Committee. 1996. 10.
24. 金丸龍之介，安井 明：第 17 回加齢研シンポジウム 世話人。1996. 12.

## 分子神経研究分野

担当教授 仲村春和

### 1. 研究分野紹介

本研究分野は昭和19年8月に「抗酸菌病の薬理学的研究分野」として設立され、昭和38年4月に薬理学研究部門という名称に変更された。平成5年4月1日加齢医学研究所の改組に伴い、現在の分子神経研究分野として新しく生まれ変わった。初代の遠藤英夫教授は昭和19年から47年までの在任期間中に抗結核剤及び抗腫瘍剤の開発研究などを行った。2代目及川淳教授は昭和49年から平成5年3月まで担当され、培養メラニン細胞を用いて、メラニン合成の調節機構の研究を行った。分子神経研究分野に改組されて、平成6年3月に仲村が着任し現在に至っている。また長年 Positron Emission Tomography (PET) のための短寿命生陽電子放出核種標識生理活性有機化合物の合成研究にあたって来られた多田雅夫先生は平成7年12月に教授に昇任され、平成8年12月に退官された。

#### 現在の主な研究

神経回路形成の分子機構をニワトリ網膜視蓋投射系をモデルシステムとして研究している。投射が的確に形成されるためには視蓋で極性が形成され、神経細胞はその位置によるアイデンティティを獲得する必要があるが、その極性形成に関わる分子を追究している。現在までにホメオボックス遺伝子の *engrailed* が極性形成に重要であることがわかった。*engrailed* は転写制御因子として働くので、現在 *engrailed* の発現を調節する遺伝子、*engrailed* によって制御される遺伝子のスクリーニングを行っている。ニワトリ胚は実験的操作を施しやすいので、クローニングした遺伝子について、強制発現実験などを行って、視蓋の吻尾極性形成における遺伝子発現制御のカスケードを明らかにしていこうとしているところである。

### 2. 研究報告

#### 1) 著書 (英文・和文)

1. Developmental Mechanisms of Heart Disease. (eds. E.B. Clark, R.R. Markwald and A. Takao) Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY 1995.  
Sumida, H., Nakamura, H. and Yasuda, M.: Interactions between cardiac mesenchymal cells and the

extracellular matrix in rat and chick in vitro. pp 197-206.

Nakamura, H. and Itasaki, N.: Actin bundle and cardiac loop formation in chick embryos. pp 477-485.

## 2) 英文論文

1. Nakamura, H., Itasaki, N. and Funahashi, J.: Molecular mechanisms of neural circuit formation—A review. *Exp. Neurobiol.*, **4**, 1-5, 1995.
2. Satou, Y., Kusakabe, T., Araki, I. and Satoh, N.: Timing of the expression of muscle-specific genes in the ascidian embryo precedes that of developmental fate restriction in lineage cells. *Dev. Growth Differ*, **37**, 319-327, 1995.
3. Itasaki, N. and Nakamura, H.: A role of gradient expression in positional specification on the optic tectum. *Neuron*, **16**, 55-62, 1996.
4. Araki, I. and Satoh, N.: cis-regulatory elements conserved in the proximal promoter region of an ascidian embryonic muscle myosin heavy chain gene. *Dev. Genes Evol.*, **206**, 54-63, 1996.
5. Araki, I., Tagawa, K., Kusakabe, T. and Satoh, N.: Predominant expression of acytoskeletal actin gene in mesenchyme cells during embryogenesis of the ascidian *Halocynthia roretzi*. *Dev. Growth Differ*, **38**, 401-411, 1996.
6. Araki, I., Terazawa, K. and Satoh, N.: Duplication of an amphioxus myogenic bHLH gene; it is independent of vertebrate myogenic bHLH gene duplication. *Gene*, **171**, 231-236, 1996.
7. Satoh, N., Araki, I. and Satou, Y.: An intrinsic genetic program for autonomous differentiation of muscle cells in the ascidian embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 9315-9321, 1996.
8. Shigetani, Y., Funahashi, J. and Nakamura, H.: En-2 regulates the expression of the ligands for Eph type tyrosine kinases in chick embryonic tectum. *Neurosci. Res.*, **27**, 211-217, 1997.

## 3) 和文論文

1. 仲村春和: 神経回路形成因子—視蓋吻尾極性決定因子の解析—, 蛋白質核酸酵素, **40**, 715-723, 1995.
2. 舟橋淳一, 仲村春和: 網膜—視蓋投射の分子機構—中脳(視蓋)の極性の形成に関わる遺伝子たち, 実験医学, **14**, 544-550, 1996.

## 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

### 1) シンポジウム

1. Nakamura, H.: Mechanisms of the establishment of rostrocaudal polarity of the optic tectum. NEURAL GRAFTS: New Perspectives on the Development and Repair of the Nervous System.

May 9-14, 1995, Fondation des Treilles, France.

2. Funahashi, J. and Nakamura, H.: Crosstalk between vertebrate homologue of *Drosophila* segmentation genes in chick brain and their role in specification of positional specificity. Taniguchi International Symposium, Division of Biophysics, on Generation of neuronal diversity and specificity in the brain. March 11-14, 1996, Kyoto.

## 2) 一般講演

1. Funahashi, J., Iijima, N., B. Capito. and Nakamura, H.: cDNA subtraction and analysis of the genes expressed in mes-metencephalic boundary of chick embryos. Fourth IBRO World Congress of Neuroscience. July 9-14, 1995, Kyoto.
2. Funahashi, J. and Nakamura, H.: DNA subtraction and analysis of the genes expressed in mes-metencephalic boundary of chick embryo. 25th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov. 11-16, 1995, San Diego.

## 4. 国内学会での発表

### 1) 特別講演

1. 仲村春和：神経回路形成のメカニズム：網膜視蓋投射系を中心にして、味と匂の若手セミナー，1995年9月26日，東京

### 2) シンポジウム

1. 仲村春和：中枢神経系の神経回路形成の分子メカニズム，日本解剖学会第100回総会記念学術集会，シンポジウム「神経分化機序の解析のねらい」，1995年4月1-4日，東京
2. 舟橋淳一，仲村春和：中脳の位置特異性形成に関わる遺伝子群—ショウジョウバエとのアナロジーはどこまで通用するか，第68回日本生化学会大会，1995年9月16-18日，仙台
3. 仲村春和，板崎伸栄，舟橋淳一：ニワトリ視蓋吻尾極性形成の分子メカニズム，第18回日本分子生物学会年会，「モデル生物系を用いた神経系の発生・分化の解析」，1995年12月7日，名古屋
4. 仲村春和：視蓋吻尾極性決定の分子機構 文部省重点領域研究「神経回路の機能発達」公開シンポジウム，脳における分化と神経回路発達，1996年2月10日，東京
5. 仲村春和：脳の発生異常の解析，第36回日本先天異常学会学術集会，シンポジウムI「形態形成異常の分析—新しい技法を使って」，1996年7月25-27日，札幌
6. 仲村春和：神経回路形成の分子機構，第23回日本神経内分泌学会，シンポジウムII「神経回路形成の決定因子」，1996年10月25-26日，高松
7. 仲村春和：異分野研究者交流フォーラム「エピジェネティック過程と生命」行動制御のセッションで講演，1996年12月25-28日，京都

### 3) 一般演題

1. 隅田 寛, 仲村春和, 熊崎 努, 安田峯生: 「ニワトリ胚へのレチノイン酸投与が HSP90 と Src 遺伝子発現に与える影響」, 第 36 回日本先天異常学会学術集会, 1996 年 7 月 25-27 日, 札幌
2. 隅田 寛, 仲村春和, 松尾達博, 安田峯生: 「ニワトリ胚心間葉細胞における Con A 結合ニワトリ血清因子の遊走活性機構」, 第 35 回日本先天異常学会学術集会, 1995 年 7 月 27-29 日, 東京
3. 舟橋淳一, 杉山清佳, 原 知永, 仲村春和: 「ニワトリ胚中脳の吻尾極性に関わる遺伝子カスケードの解析」第 69 回日本生化学会大会 第 19 回日本分子生物学会年会合同年会, 1996 年 8 月 26-30 日, 札幌
4. 舟橋淳一, 仲村春和: 「ニワトリ胚中脳の尾側で特異的に発現する遺伝子 Pax-5 の解析」, 日本発生物学会第 28 回大会, 1995 年 5 月 29-30 日, 名古屋
5. 仲村春和, 板崎伸栄, 舟橋淳一: 「ニワトリ胚視蓋原基での Pleiotrophin 遺伝子の発現パターン」日本発生物学会第 29 回大会, 1996 年 5 月 23-25 日, 京都
6. 杉山清佳, 舟橋淳一, 板崎伸栄, 仲村春和: 「ニワトリ胚中脳後側に強く発現する遺伝子 wnt-1 と En の相互作用」日本発生物学会第 29 回大会, 1996 年 5 月 23-25 日, 京都

### 5. 学会主催など

1. 第 14 回加齢研シンポジウム「発生分化のメカニズム」(世話人仲村春和, 佐竹正延, 宮崎純一), 1995 年 6 月 5 日, 仙台
2. 第 35 回日本先天異常学会学術集会シンポジウム「形態形成の分子レベルにおける解明」(世話人江藤一洋, 仲村春和), 1995 年 7 月 27-29 日, 東京
3. 神経発生の分子細胞生物学, (世話人仲村春和, 御子柴克彦), 第 68 回日本生化学会大会, 1995 年 9 月 16-18 日, 仙台

## 多田雅夫教授研究報告

### 1. 研究分野紹介

#### 現在の主な研究

Positron Emission Tomography に使用する陽電子放出核種標識生理活性有機化合物の合成研究を行っている。



## 2. 研究報告

### 1) 著書

### 2) 英文論文

1. Kubota, R., Kubota, K., Yamada, S., Tada, M., Takahashi, T., Iwata, R., Tamaha, N : Methionine uptake by tumor tissue : A microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med*, **36**, 484-492, 1995.
2. Kubota, K., Kubota, R., Yamada, S., Tada, M. : Effects of radiotherapy on the cellular uptake of carbon-14 labeled L-methionine in tumor tissue. *Nucl Med Biol*, **22**, 193-198, 1995.
3. Iwata, R., Ido, T., Tada, M. : A column extraction method for rapid preparation of [<sup>11</sup>C] acetic and [<sup>11</sup>C] palmitic acids. *Appl Radiat Isot*, **46**, 117-121, 1995.
4. Iwata, R., Ido, T., Tada, M. : On-column preparation of l-aminocyclopentane-1-[<sup>11</sup>C] carboxylic acid. *Appl Radiat Isot*, **46**, 897-905, 1995.
5. Tada, M., Iwata, R., Sugiyama, H., Sato, K., Kubota, K., Kubota, R., Takahashi, H., Fukuda, H., Ido, T. : A concise one-pot synthesis of [<sup>18</sup>F] fluoromisonidazole from (2R)-(-)-glycidyltosylate. *J Labelled Compds Radiopharm*, **38**, 771-774, 1996.
6. Kubota, K., Kubota, R., Yamada, S., Tada, M., Takahashi, T., Iwata, R. : Reevaluation of myocardial FDG uptake in hyperglycemia. *J Nucl Med*, **37**, 1713-1717, 1996.
7. Kubota, K., Kubota, R., Yamada, S., Tada, M., Takahashi, T., Iwata, R. : Effect of hyperglycemia on myocardial FDG uptake. *CYRIC Ann Rep*, **1994**, 200-204, 1995.
8. Fukuda, H., Yamaguchi, H., Takahashi, J., Kiyosawa, M., Yoshioka, S., Fujiwara, T., Itoh, M., Tada, M., Iwata, R., Ido, T. : Imaging of hepatocellular carcinoma metastases with [F-18] fluorodeoxygalactose : A preliminary PET study, *CYRIC Ann Rep*, **1994**, 205-208, 1995.
9. Kubota, K., Tada, M., Yamada, S., Iwata, R., Sato, K., Fukuda, H., Ido, T. : In vivo distribution of 18F-fluoromisonidazole. *CYRIC Ann Rep*, **1995**, 95-97, 1996.
10. Kubota, K., Kubota, R., Yamada, S., Tada, M., Takahashi, T., Iwata, R. : Reevaluation of myocardial FDG uptake in hyperglycemia. *J Nucl Med*, **37**, 1713-1717, 1996.

### 3) 和文論文

## 3. 国際学会. 海外での講演およびセミナー

### 1) 特別講演

2) シンポジウム

1. Iwata, R., Ido, T., Tada, M.: On-column preparation of  $^{11}\text{C}$ -labeled amino acids, 11th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Vancouver, Canada, Aug., 1995.

3) 一般演題

1. Kubota, K., Tada, M., Yamada, S., Iwata, R., Sato, K.: "Can F-18 fluoromisonidazole detect radioresistant tumor in vivo?", The Society of Nuclear Medicine 43rd Annual Meeting, Denver, Colorado, USA, June, 1996.
2. Kubota, K., Tada, M., Yamada, S., Hori, K., Sato, S., Iwata, R., Sato, K., Fukuda, H., Ido, T.: Detection of radio-resistant tumor with F-18 fluoromisonidazole in vivo, The 6th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Kyoto, Japan, Sept., 1996

4) セミナー

4. 国内学会での発表

1) 特別講演・多田雅夫: PET 診断薬剤: 陽電子放出核種標識有機化合物の合成, 第 81 回東北医学会総会ならびに教授就任記念講演会, 仙台, 平成 8 年, 5 月, 1996.

2) シンポジウム・多田雅夫: 生理活性有機化合物の合成, 平成 8 年度退官教授最終講義, 仙台, 平成 9 年, 2 月, 1997.

3) 一般演題

1. 岩田 錬, 井戸達雄, 多田雅夫: オンカラム法による簡便な  $^{11}\text{C}$  アミノ酸の合成, 第 35 回日本核医学会, 総会, 横浜, 平成 7 年, 10 月, 1995.
2. 窪田和雄, 窪田朗子, 山田 進, 多田雅夫: 放射線治療による腫瘍内  $^{14}\text{C}$  メチオニン分布の変化: ミクロオートラジオグラフィによる研究, 第 35 回日本核医学会, 総会, 横浜, 平成 7 年, 10 月, 1995.
3. 窪田和雄, 山田 進, 福田 寛, 多田雅夫, 井戸達雄:  $^{18}\text{F}$  フルオロミゾールによる腫瘍診断の研究, 第 55 回日本医学放射線学会, 総会, 横浜, 平成 8 年, 4 月, 1996.

# 機能画像医学研究分野

担当教授 福田 寛

## 1. 研究分野紹介

当分野は1967年(昭和42年)に設置された。初代教授には抗酸菌病研究所内科学部門より菅野徹先生が就任され、放射線医学の研究が開始された。また、内科学部門から引き継がれた核医学的研究は伊藤安彦助教授を中心として行われ、特に腫瘍核医学の分野において世界的にも先駆的な研究がなされた。

1973年(昭和48年)、愛知県がんセンターより松沢大樹先生が二代教授に就任された。先生は「癌の制圧」と「加齢調整医学」を目標として掲げられ、17年間の在任期間中、势力的に研究を続けられた。この間に、積極的に最新の画像診断装置の導入に努められ、1977年には東北地区としては全身用X線CTを最も早く手掛けたグループのひとつとなった。また、1980年には、国立大学としては初めての(国内では2番目)のポジトロンCT施設をサイクロトロンラジオアイソトープセンター(CYRIC)に設置した。福田らを中心として当分野のほとんどすべてが(当時)、施設・設備の整備およびポジトロンCTによる癌診断、脳機能研究の基礎的研究に従事し、その後の東北大学におけるポジトロンCT研究の基礎となった。さらに、1983年には核磁気共鳴断層装置(MRI)をやはり、国立大学一号機として導入された。

これらの装置を駆使して、X線CTによる脳萎縮の定量をはじめとする「脳の老化」に関する研究およびポジトロンCTによる「癌の診断」に関する研究がなされた。この間に当分野は量的にも質的にも飛躍的な発展を遂げた。現在の当分野の研究活動の大部分はこの時期に形づくられたと言っても過言ではない。

1990年(平成2年)12月、放射線医学総合研究所より福田 寛が三代教授に就任し、現在に至っている。また1993年(平成4年)には研究所が加齢医学研究所に改組されたのに伴って、機能画像医学研究分野(加齢脳神経研究部門)と改め、新たな研究の再スタートを切った。

### 現在の主な研究

当分野においては、画像医学的観点から脳の生理機能とその老化の機構を解明することと、ヒト癌の増殖能や性質を明らかにすることを主な目標としている。X線CTやMRIなどの形態情報が得られる手段とポジトロンCTなどの機能情報が得られる手段を組み合わせ、形態と機能の両面から病態に迫

ることを基本的アプローチとしている。さらに、画像を形成する生物学的本質を基礎的に検討することも重要視している。

### 1) 脳の老化と痴呆に関する研究

当分野で開発した脳萎縮の定量法 (X線またはMRIを用いる) を用いて、加齢に伴う脳の萎縮の程度を測定したことが、この研究の出発点となった。さらにポジトロンCTを用いて脳局所の血流、グルコース消費量を測定して、両者の相関を見ると痴呆患者では、海馬、海馬傍回、扁桃核の萎縮とグルコース代謝能の低下との相関が高いことが示された。

これらの結果を踏まえて現在以下の研究が進行中である。

- a) ポジトロンCTによる脳の生理機能の研究(activation study)。脳に一定の仕事させた時の血流変化を指標として、脳の高次機能のmappingを行うことと、その痴呆の早期診断への応用。
- b) Single Photon Emission CT (SPECT) による各種脳疾患の病態解明
- c) 上記脳研究を行うための脳の形態標準化のプログラムの開発とその応用。および高速データ通信による画像ネットワーク・データベースシステムの構築。

### 2) 癌の診断に関する研究

ポジトロンCTによる癌診断研究は、サイクロトロンセンターでPET施設をたち上げたときからの当分野の研究テーマであり、世界的にも先駆的な仕事がなされている。これらの成果の集大成として、1985年仙台においてポジトロンCTによる癌診断の国際シンポジウム(PET-85)が松沢前教授の主催で開催されている。また1994年には第2回のポジトロンCTによる癌診断の国際シンポジウムが福田の主催で行われた。現在もこの分野では世界をリードしており、学会賞受賞、国際会議への招請、国際誌への多数の論文掲載など対外的にも評価されている。主な研究テーマは、

- a)  $^{11}\text{C}$ メチオニン、 $^{18}\text{F}$ -FDGによる肺癌の悪性度判定、および治療効果の判定
- b) ポジトロン核種によるマイクロオトラジオグラム法の開発とその応用
- c)  $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシガラクトースによる肝癌の分化度診断法の開発
- d) 癌集積性ポジトロン標識化合物の開発などである。

### 3) 癌の治療に関する研究

当分野では、腫瘍および正常組織の細胞増殖動態に基づく新しい放射線治療法の開発を目指して基礎的、臨床的研究を続けている。

- 1) 放射線照射中の腫瘍組織の細胞増殖加速について
- 2) 照射中の腫瘍細胞の増殖加速を考慮した非小細胞肺癌の放射線治療の臨床試行
- 3) 原子炉熱中性子を用いる悪性黒色腫の中性子捕捉治療の放射線医学的基礎的、臨床的研究(国際的にもこの治療法に関する感心が高まっているが、基礎的にも臨床的にも世界をリードしている。)

## 2. 研究報告

### 1) 著書 (英文・和文)

1. Kubota K, Yamada S, Ito M, Yamada K, Fujiwara T, Fukuda H, Ido T : Diagnosis and treatment evaluation of lung cancer. In : Brain, heart and tumor imaging : Updated PET and MRI. Ochi H, Konishi J, Yonekura Y, Fukuchi M, Nishimura T, Tamaki N (ed) pp 119-129, Elsevier Science B.V., Amsterdam, Excerpta Medica International Congress Series 1090 ; 1995
2. Itoh M, Yamaguchi S, Meguro K, Fujiwara T, Iwata R, Ido T, Sasaki H : Neuroreceptor PET ; Assessment of dopamine neurotransmission in dementia. In : Brain, heart and tumor imaging. Updated PET and MRI. Ochi H ed. Amsterdam, Elsevier, 101-105, 1995
3. 窪田和雄, 伊藤正敏, 福田寛 : 孤立性陰影 — PET による腫瘍診断. In : 胸部画像診断. 田辺正忠, 伊藤春海 (編) pp 254-268, 金芳堂, 京都, 1995
4. 川島隆太 : PET を用いた運動関連脳機能地図作成. ブレインサイエンス最前線'97, 61-72, 1995
5. Fukuda H, Mishima Y, Hiratsuka J, Honda C, Wadabayashi N, Kobayashi T, Yoshino K, Karashima H, Takahashi J, Abe Y, Kanda K and Ichihashi M : BNCT of malignant melanoma-radiobiological analysis and data comparison with conventional radiotherapy. Cancer Neutron Capture Therapy, edited by Mishima, Plenum Press, New York, 663-671, 1996
6. Abe Y, Ono S, Takahashi J, Sato T, Fukuda H : Assessment of radiation induced damage of mouse brain using  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-D-glucose and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropylene amine oxine. Cancer Neutron Capture Therapy, edited by Mishima, Plenum Press, New York, 585-590, 1996
7. Hiratsuka J, Fukuda H, Kobayashi T, Karashima H, Yoshino K, Honda C, Wadabayashi N, Mishima Y : Reevaluation of skin rbe for clinical BNCT of malignant melanoma. Cancer Neutron Capture Therapy, edited by Mishima, Plenum Press, New York, 673-677, 1996
8. Honda C, Wadabayashi N, Yoshiono K, Hiratsuka J, Karashima H, Kobayashi T, Fukuda H, Ichihashi M, Mishima Y : Boron analytical studies on  $^{10}\text{B}_1$ -BPA administration for neutron capture therapy of malignant melanoma. Cancer Neutron Capture Therapy, edited by Mishima, Plenum Press, New York, 679-683, 1996
9. 川島隆太, 木之村重男, 福田寛 (1996) PET によるヒト味覚関連領野の研究. 味覚の科学, 190-193, 1996
10. Itoh M, Watabe H, Miyake M, Hagsawa S, Fujiwara T, Iwata R, Ido, T, Nakamura T : Noninvasive determination of arterial input of  $^{15}\text{O}$  tracers, using a dual cutaneous  $\beta$ -detector set above the radial artery. In : Quantification of brain function using PET. Myers R et al. ed. California, Academic Press, 67-71, 1996
11. Kubota K, Yamada S, Ito M, Yamada K, Fujiwara T, Kubota R, Ishiwata K, Fukuda H, Matsuzawa T, Tada M, Ido T : Positron emission tomography in diagnosing lung tumors. In : Clinical PET. Bares R, Lucignani, G (ed) pp 55-66, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996

12. Kubota K : Cancer evaluation with PET-Tumor biology, PET tracers and clinical examples. In : Society of Nuclear Medicine Categorical Course Manual. pp 313-316, Society of Nuclear Medicine, New York, 1996
13. Kawashima R, Fukuda H : Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection : a PET study. In Recent Advantages in Clinical Neurophysiology. 436-440, 1996
14. Kawashima R, Itoh H, Ono S, Satoh K, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Yanagisawa T, Fukuda H : Fields in the human prefrontal cortex of the right hemisphere are engaged in NO-GO responses - A PET study-. In The association cortex -Structure and function-. Gordon and Breach, Lausanne, 1996, (in press)
15. Watabe H, Itoh M, Cunningham VJ, Lammertsma AA, Bloomfield PM, Mejiia M, Fujiwara T, Jones AKP, Jones T, Nakamura T : Noninvasive quantification of rCBF using positron emission tomography. In : Quantification of brain function using PET. Myers R et al. ed. California, Academic Press, 191-195, 1996
16. Mejiia M, Itoh M, Watabe H, Fujiwara T, and Nakamura T : Quantitative noninvasive estimation of rCBF by using [<sup>15</sup>O] water and PET. In : Quantification of brain function using PET. Myers R et al. ed. California, Academic Press, 206-208, 1996
17. Fujiwara T, Mejiia M, Itoh M, Yanai K, Meguro K, Sasaki H, Ono S, Itoh H, Fukuda H, Iwata R, Ido T, Watabe H, Cunningham VJ, Ashburner J, Jones T : Quantitative imaging of [<sup>11</sup>-C] benzotropine in the human brain with graphic analysis and spectral analysis. In : Quantification of brain function using PET. Myers R et al. ed. California, Academic Press, 317-320, 1996
18. Fukuda H, Mishima Y, Hiratsuka J, Honda C, Wadabayashi N, Kobayashi T, Yoshino K, Karashima H, Ichihashi M : Radiobiological Basis for Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Melanoma. 粒子線による癌治療シンポジウムプロシーディングス. 垣花秀武 (編) pp 10-18, 若狭湾エネルギー研究センター, 敦賀, 1996
19. 窪田和雄 : PET による胸部腫瘍の診断と治療評価. In : 粒子線による癌治療シンポジウム・プロシーディングス. 垣花秀武 (編) pp 33-39, 若狭湾エネルギー研究センター, 敦賀, 1996
20. 窪田和雄, 山田 進, 福田 寛, 藤原竹彦, 伊藤正敏 : 肺・縦隔腫瘍の PET. In : クリニカル PET. 鳥塚莞爾 (編) 印刷中, 先端医療技術研究所, 東京, 1996
21. 窪田和雄 : 核医学による癌の診断の進歩 - PET. In : 癌の新しい画像診断. 遠藤啓吾, 中村仁信 (編) pp 213-226, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1996

## 2) 英文論文

1. Kubota K, Kubota R, Yamada S, Tada M : Effects of radiotherapy on the cellular uptake of carbon-14 labeled L-methionine in tumor tissue. *Nucl Med Biol* **22**, 193-198, 1995
2. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R, Tamahashi N : Methionine uptake by tumor tissue : a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* **36**, 484-492, 1995

3. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N: High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* **36**, 1301-1306, 1995
4. Kawashima R, O'Sullivan BT, Roland PE: Positron-emission tomography studies of cross-modality inhibition in selective attention tasks: Closing the mind's eye. *Pros. Nat. Acad. Sci. USA* **92**, 5969-5972, 1995
5. Kawashima R, Itoh H, Ono S, Satoh K, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi T, Yanagisawa T, Fukuda H: Activity in the human primary motor cortex related to arm and finger movements. *Neuroreport* **6**, 238-240, 1995
6. Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT: Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: A positron emission tomography study. *Cereb. Cortex* **5**, 111-122, 1995
7. Ledberg A., O'Sullivan B.T., Kinomura S, Roland P.E.: Somatosensory activations of the parietal operculum of man. A PET study. *Eur J Neurosci*, **7**, 1934-1941, 1995
8. Kinomura S, Kawashima R, Yamada K, Ono S, Ito M, Yoshioka S, Yamaguchi T, Matsui H, Miyazawa H, Ito H, Goto R, Fujiwara T, Satoh K, Fukuda H: Functional anatomy of taste perception in human brain studied with positron emission tomography. *Brain Res* **659**: 263-366, 1995
9. Abe Y, Takahashi J, Fukuda H, Mariya Y: Potential doubling time assayed in mouse jejunum and mouse fibrosarcoma, bromodeoxyuridine and [<sup>3</sup>H]-thymidine. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol*, **7**: 195-200, 1995
10. Ito H, Iida H, Bloomfield PM, Murakami M, Inugami A, Kanno I, Fukuda H, Uemura K: Rapid calculation of regional CBF and distribution volume using N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] iodomphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) and dynamic SPECT. *J Nucl Med*, **36**, 531-536, 1995
11. Ito H, Ishii K, Atsumi H, Kinoshita T, Kawashima R, Ono S, Yoshioka S, Iida H, Uemura K, Fukuda H: Error analysis of Table look-up method for cerebral blood flow measurement by <sup>123</sup>I-IMP brain SPECT: Comparison with conventional microsphere model method. *Ann Nucl Med* **9**, 75-80, 1995
12. Ito H, Hatazawa J, Murakami M, Miura S, Iida H, Bloomfield PM, Kanno I, Fukuda H, Uemura K: Aging effect on neutral amino acid transport at the blood-brain barrier measured with L-(<sup>2</sup>-<sup>18</sup>F)-fluorophenylalanine and PET. *J Nucl Med* **36**, 1232-1237, 1995
13. Ito H, Ishii K, Atsumi H, Inukai Y, Abe S, Sato M, Kinoshita T, Kawashima R, Ono S, Fukuda H: Error analysis of autoradiography method for measurement of cerebral blood flow by <sup>123</sup>I-IMP brain SPECT: A comparison study with table look-up method and microsphere model method. *Ann Nucl Med* **9**, 185-190, 1995
14. Ito H, Koyama M, Goto R, et al: Cerebral blood flow measurement with iodine-123-IMP SPECT, calibrated standard input function and venous blood sampling. *J Nucl Med* **36**, 2339-2342, 1995
15. Shimosegawa E, Kanno I, Hatazawa J, Fujita H, Iida H, Miura S, Murakami M, Inugami A, Ogawa T, Itoh H, Okudera T, Uemura K: Photic stimulation study of changing the arterial partial pressure level of carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab*, **15**, 111-114, 1995

16. Tada M, Iwata R, Sugiyama H, Sato K, Kubota K, Kubota R, Takahashi H, Fukuda H, Ido T: A concise one-pot synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ] fluoromisonidazole from (2R)-(-)-glycidyl tosylate. *J Labelled Compds Radiopharm* **38**, 771-774, 1996
17. Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, Yamada S, Takahashi J, Abe Y, Fukuda H, Ido T: Feasibility of fluorine-18 fluorophenylalanine for body tumor imaging compared with L-methionine. *J Nucl Med* **37**, 320-325, 1996
18. Kubota K, Yamada S, Kondo T, Yamada K, Fukuda H, Fujiwara T, Ito M, Ido T: PET imaging of primary mediastinal tumors. *Br J Cancer* **73**, 882-886, 1996
19. Kubota K, Kubota R, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R: Reevaluation of myocardial FDG uptake in hyperglycemia. *J Nucl Med* **37**, 1713-1717, 1996
20. Klingberg T, Kawashima R, Roland PE: Activation of multi-modal cortical areas underlies short-term memory. *Eur J Neurosci*. **8**, 1965-1971, 1996
21. Kawashima R, Naitoh E, Matsumura M, Itoh H, Ono S, Satoh K, Gotoh R, Koyama M, Inoue K, Yoshioka S, Fukuda H: Topographic representation in human intraparietal sulcus of reaching and saccade. *Neuroreport* **7**, 1253-1256, 1996
22. Kawashima R, Satoh K, Itoh H, Ono S, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi T, Takahashi K, Yanagisawa T, Fukuda H: Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection - A PET study in man-. *Brain Res*. **728**, 79-89, 1996
23. Kawashima R, Itoh H, Ono S, Satoh K, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi T, Takahashi K, Yanagisawa T, Fukuda H: Changes in regional cerebral blood flow during self-paced arm and finger movements - A PET study-. *Brain Res* **716**, 141-148, 1996
24. Matsumura M, Kawashima R, Naito E, Satoh K, Takahashi T, Yanagisawa T, Fukuda H: Changes in rCBF during grasping in humans examined by PET. *Neuroreport* **7**, 749-752, 1996
25. Kinomura S., Lasson J., Gulyas B., Roland P. E.: Attention activates the midbrain reticular formation and thalamic intralaminar nuclei in man. *Science* **271**, 512-515, 1996
26. Abe Y, Takahashi J, Fukuda H: G2 arrest following fractionated irradiation in the mouse jejunal crypt. *Int. J. Radiat.Biol*, **69**, 757-761, 1996
27. Geyer S., Ledberg A., Schleicher A., Kinomura S., Schormann T., Burgel U., Klingberg T., Lasson J., Zilles K., Roland P. E.: Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* **382**, 805-807, 1996
28. Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Sato M, Fukuda H: Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standadization technique. *J Nucl Med* **37**, 410-414, 1996
29. Ito H, Goto R, Koyama M, Kawashima R, Ono S, Sato K, Fukuda H: A simple method for the quantification of benzodiazepine receptors using iodine-123 iomazenil and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* **23**, 782-791, 1996
30. Iida H, Akutsu T, Endo K, Fukuda H, Inoue T, Ito H, Koga S, Komatani A, Kuwabara Y, Momose T, Nishizawa S, Odano I, Ohkubo M, Sasaki Y, Suzuki H, Tanada S, Toyama H,



Yonekura Y, Yoshida T, Uemura K : A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantification using [ $^{123}\text{I}$ ] iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, **16**, 781-793, 1996

31. Sato T, Yoshioka S, Abe Y, Takahashi J, Yamada K, Fukuda H, Ogata Y, Tada M : The effect of cisplatin on kidney uptake of technetium-99m-MDP in rats. *J Nucl Med Technol* **24**, 132-135, 1996
32. Reinhardt MJ, Kubota K, Yamada S, Iwata R, Yaegashi H : Assessment of cancer recurrence in residual tumors after fractionated radiotherapy : a comparison of flujoro-deoxy-d-glucose, L-methionine, and thymidine. *J Nucl Med* **37**, 1997 (in press)
33. Koyama M, Kawashima R, Ito H, Ono S, Sato K, Goto R, Kinomura S, Yoshioka S, Sato T, Fukuda H : SPECT images with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD in normal subjects. *J Nucl Med* **38**, 587-592, 1997

### CYRIC Annual Report

1. Fukuda H, Yamaguchi K, Takahashi J, Kiyosawa M, Yoshioka S, Fujiwara T, Itoh M, Tada M, Iwata R, Ido T. : Imaging of hepatocellular carcinoma metastases with [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxygalactose : A preliminary PET study. *CYRIC Ann Rep* 205-208, 1995
2. Itoh M, Yamaguchi S, Meguro K, Fujiwara T, Iwata R, Ido T, Sasaki H. : Assessment of dopamine neurotransmission in dementia using positron emission tomography. *CYRIC Ann Rep* 185-190, 1995
3. Kubota K, Tada M, Yamada S, Iwata R, Sato K, Fukuda H, Ido T. : In vivo distribution of  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole. *CYRIC Ann Rep* : 95-97, 1995
4. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Tamahashi N, Ido T. : Effect of granulocyte-colony stimulating factor on  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in experimental inflammatory tissue. *CYRIC Ann Rep* : 98-99, 1995
5. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Tamahashi N, Ido T. : Double-tracer tissue distribution study of  $^3\text{H}$ -thymidine and  $^{18}\text{F}$ -FDG in experimental inflammatory tissue. *CYRIC Ann Rep* : 100-101, 1995
6. Fujiwara T., Watanuki S., Itoh M., Ishii K., Orihara H., Yamamoto S., Takahashi S : 3D PET system with Super-Computer. *CYRIC Ann Rep* 129-132, 1996
7. Ono S, Kawashima R, Itoh H, Koyama M, Goteau R, Inoue K, Sato K, Fujiwara T, Meguro K, Yanai K, Sasaki S, Ido T, Ito M, Fukuda H : Normal distribution of the muscarinic cholinergic receptors in the human brain studied with  $^{11}\text{C}$ -benztropine and the human brain atlas system. *CYRIC Ann Report* 152-154, 1996

### 3) 和文論文

1. 福田 寛 : ポジトロン CT. *臨床医*, **21** : 33-35, 1995

2. 福田 寛: MR と核医学の接点を求めて。腫瘍の代謝画像 PET の立場から望むもの。映像情報 MEDICAL 27: 448-453, 1995
3. 福田 寛: 画像診断。臨床と研究。72: 43-47, 1995
4. 福田 寛, 川島隆太: 脳の解剖学的標準化とその応用。東海核医学セミナー症例集。11: 42-47, 1995
5. 伊藤正敏, 谷内一彦, 山口 智, 藤原竹彦, 長沢治夫, 横山浩之, 飯沼一字, 井戸達雄: ヒト脳神経伝達の PET による画像化, 脳と発達, 27: 146-152, 1995
6. 伊藤正敏, 佐々木英忠, 藤原竹彦: 画像による痴呆の脳代謝解析, 老年精神医学雑誌 6(5): 565-570, 1995
7. 加藤隆司, 窪田和雄, 伊藤健吾, 石垣武男, 福田 寛, 松澤大樹: 脾臓の機能診断 — PET. 肝胆脾 29: 829-833, 1994
8. 窪田和雄: 特集核医学が開く新時代: PET の現況: PET による腫瘍診断。新医療 22: 62-65, 1995
9. 窪田和雄: 腫瘍の増殖と代謝マーカー: PET による腫瘍診断の研究。RADIOISOTOPES 44: 505-506, 1995
10. 窪田和雄, 山田 進: ポジトロン断層による腫瘍再発予知診断法の研究。INNERVISION 10: 75-76, 1995
11. 窪田和雄: ポジトロン断層 (PET) による腫瘍診断の研究。東北大学広報 167: 38-40, 1995
12. 山田 進, 窪田和雄: ポジトロン標識薬剤による炎症組織糖代謝の基礎研究。INNERVISION 10: 43, 1995
13. 粟田主一, 菅原幸恵, 吉田卓夫, 島袋 仁, 佐藤光源, 伊藤 浩, 小野修一, 福田 寛: 局所脳血流からみた老年期うつ病の病態研究—(I) 老年期うつ病の慢性化傾向と局所脳血流との関連性について—精神薬療基金研究年報 26: 135-143, 1995.
14. 小野修一, 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 福田 寛: 肺癌症例での胸部 3D-CT Angiography と MPR 像 臨床放射線 40(7): 831-839, 1995.
15. 小野修一, 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, モハammad・ババル・イムラン, 福田 寛: ポリュームスキャンを用いた縦隔血管構築の明瞭化の為のダイナミック・インクルメンタル CT 施行条件の検討 臨床放射線 40(12): 1441-1448, 1995.
16. 川島隆太, 福田 寛: PET による脳機能マッピング。医学のあゆみ 175, 185-188, 1995
17. 小山真道, 川島隆太, 伊藤 浩, 小野修一, 佐藤和則, 後藤了以, 赤井澤隆, 吉岡清郎, 佐藤多智雄, 福田 寛:  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT による平均脳血流像—解剖学的標準化による評価—核医学 32: 969-977, 1995
18. 後藤了以, 川島隆太, 吉岡清郎, 小野修一, 伊藤 浩, 佐藤和則, 赤井澤隆, 小山真道, 福田 寛: 新しい核医学用三次元的頭部固定装置の作製と評価。核医学 32: 689-694, 1995
19. 福田 寛: PET. Clinical Neuroscience, 14: 766-768, 1996
20. 福田 寛: 脳循環の測定に用いられるテクノロジーとその進歩 PET. Clinical Neuroscience, 14: 766-768, 1996
21. 伊藤正敏, 岩田 鍊, 三宅正泰, 藤原竹彦, 井戸達雄, 中村尚司: 簡便な [ $^{15}\text{O}$ ] 注射水製造装置

- の開発, 核医学 **33**(6) : 663-667, 1996
22. 窪田和雄: PET による早期癌の診断. 日本臨床 **54** : 1263-1267, 1996
  23. 窪田和雄: ポジトロン断層による腫瘍診断. 核医学, **33** : 207-212, 1996
  24. 粟田主一, 金野倫子, 菅原幸恵, 伊藤 浩, 小野修一, 川島隆太, 福田 寛, 佐藤光源: 局所脳血流からみた老年期うつ病の病態研究 (II) —慢性期の薬物治療と局所脳血流の変化について—精神薬療基金研究年報 **27** : 167-175, 1996.
  25. 小野修一, 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 井上健太郎, 佐藤和則, 藤原竹彦, 目黒謙一, 谷内一彦, 佐々木英忠, 井戸達雄, 伊藤正敏, 福田 寛:  $^{11}\text{C}$ -Benztropine によるムスカリン作動性アセチルコリン受容体の脳内分布の解析—解剖学的標準化を用いて—核医学 **33**(7) : 721-727, 1996.
  26. 小野修一, 赤井澤隆, 井上健太郎, モハammad・ノバール・イムラン, 木之村重男, 川島隆太, 福田 寛: ポリウムスキャンを用いたダイナミック・インクルメンタル CT による肺門・縦隔リンパ節腫大の検出 臨床放射線 **41**(7) : 753-760, 1996.
  27. 川島隆太, 佐藤和則, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 吉岡清郎, 小野修一, 佐藤多智雄, 福田寛: 脳血流 SPECT の客観的評価法の開発 核医学 **33** : 1359-1362, 1996
  28. 川島隆太, 福田寛: ポジトロン CT による随意運動の機能解剖. 体育の科学 **6** : 472-476, 1996
  29. 川島隆太, 岡田 賢, 福田 寛: 運動を遂行させる脳への血液循環. 体育の科学 **46** : 801-805, 1996
  30. 川島隆太, 福田寛: PET による脳機能地図作成. 臨床神経心理 **16** : 11-18, 1996
  31. 川島隆太, 小山真道, 伊藤 浩, 吉岡清郎, 佐藤和則, 小野修一, 後藤了以, 佐藤多智雄, 福田寛:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT による正常脳血流像の作成—解剖学的標準化による評価— 核医学 **33** : 69-72, 1996
  32. 木之村重男, Per E. Roland: ヒトにおける脳幹部網様体と視床髄板内核の活性化. ポジトロン断層装置による研究. 実験医学 **14**(15), 70-72, 1996
  33. 伊藤 浩, 石井 清, 木下俊文, 小山真道, 川島隆太, 小野修一, 福田 寛: IMP-ARG 法による局所脳血流量の正常値—マイクロスフェア法との比較— 核医学 **33** : 175-178, 1996
  34. 小山真道, 畑澤 順, 菅野 巖: Up Date 痴呆—アルツハイマー型痴呆を中心に. 画像診断. 現代医療 **28**(6) : 1395-1400, 1996.
  35. 佐藤多智雄, 吉岡清郎, 尾形優子, 阿部由直, 高橋寿太郎, 山田健嗣, 小野修一, 福田 寛: 化学療法剤シスプラチン投与後の骨シンチグラフィ腎異常集積に影響を与える因子の解析. 核医学 **33** : 1221-1226, 1996
  36. 佐藤多智雄, 尾形優子, 吉岡清郎, 高橋寿太郎, 阿部由直, 小野修一, 山田健嗣, 福田 寛: 骨シンチグラフィ時における  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP の腎集積—半定量解析について. 核医学技術 **16** : 2-8, 1996
  37. 木村良子, 濱本 研, 古舘正従, 福田 寛, 宍戸文男, 遠藤啓吾, 油井信春, 日下部きよ子, 鈴木謙三, 川上憲司, 石井勝巳, 小泉 潔, 横山邦彦, 久田欣一, 中川 毅, 笠木寛治, 小西淳二, 一矢有一, 増田康治, 中條政敬, 久保敦司, 鳥塚莞爾: 転移性骨腫瘍に伴う骨性疼痛に対する放射性ストロンチウム ( $^{89}\text{Sr}$ ) 製剤 SMS.2P の有用性—多施設における第 III 相臨床試験. 核医学 **33** :

1347-1358, 1996

### 3. 国際学会・海外での講演およびセミナー

#### 1) 特別講演

1. Fukuda H: Novel applications of PET in oncology. PET in Central and Eastern Europe, Debressen, May, 1996
2. Kubota K: Cancer imaging with PET: Clinical potential and scientific background. Special Lecture The Korean Society of Nuclear Medicine 35th meeting, Pusan, Republic of Korea, October, 1996

#### 2) シンポジウム

1. Fukuda H, Kubota K: Positron emission tomography in oncology: a diagnostic tool for the evaluation of cancer. 1995 US-Japan Radiation Oncology Meeting, San Francisco, February, 1995
2. Fukuda H, Mishima Y: Early clinical trial and related research for the development of BNCT. 1995 US-Japan Radiation Oncology Meeting, San Francisco, San Francisco, February, 1995
3. Kubota K: Tumor biology and PET tracers: clinical examples. Society of Nuclear Medicine 42th Annual Meeting, Categorical Seminars: Cancer evaluation with PET. Minneapolis, June, 1995
4. Kubota K: Cancer evaluation with PET, tumor biology, PET tracers and clinical examples. Society of Nuclear Medicine 43rd Annual Meeting Categorical Seminar, Denver, June, 1996
5. Fukuda H, Kubota K, Abe Y, Yoshikawa K: Current status and future aspects of positron emission tomography in oncology. 10th Pacific Basin Nuclear Conference 10-PBNC, Kobe, October, 1996
6. Fukuda H: Present status and future aspects of nuclear medicine in Japan. The sixth Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Kyoto, October, 1996
7. Kubota K. Cancer evaluation with PET. Symposium 6: Diagnostic Nuclear Oncology: Challenges to tumors. 6th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Kyoto, October, 1996

#### 3) 一般演題

1. Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, Yamada S, Takahashi J, Abe Y, Fukuda H, Ido T: F-18 Fluorophenylalanine, possibility for tumor imaging compared with L-methionine. Society of Nuclear Medicine 42th Annual Meeting, Minneapolis, June, 1995
2. Kawashima R, Itoh H, Ono S, Satoh K, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi T, Yanagisawa T, Fukuda H: Two spatially separate motor representations of arm and

- finger of humans. 1st International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Paris, June, 1995
3. Roland PE, Geyer S, Kinomura S, Kawashima R, Klingberg T, Zilles K : Primary motor cortex in man is functionally subdivided into an anterior area (4a) and posterior area (4p). 1st International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Paris, June, 1995
  4. Kinomura S., Kawashima R., Roland P.E. : The access of sensory information to the motor areas in the human brain : A PET study First International Conference on Human Brain Mapping, Paris, June, 1995
  5. Kinomura S., Gulyus B., Larsson J., Roland P.E. : Activation of midbrain reticular formation and intralaminar thalamic nuclei in task demanding sustained attention : A PET study. First International Conference on Human Brain Mapping, Paris, June, 1995
  6. Ledebert A, O'Sullivan B.T., S. Kinomura, Roland P.E. : Somatosensory activation of the parietal operculum in man : A PET study. First International Conference on Human Brain Mapping, Paris, June, 1995
  7. Klingberg T, Roland PE, Kawashima R : The neural correlates of the central executive function during working memory—A PET study. 1st International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Paris, June, 1995
  8. Kawashima R, Matsumura M, Naitoh E, Itoh H, Ono S, Satoh K, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi K, Takahashi T, Yanagisawa T, Fukuda H : Functional anatomy of reaching and grasping. —A PET study— 1st International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Paris, June, 1995
  9. Ito H, Kawashima R, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Fukuda H : Hypoperfusion of limbic system and prefrontal cortex in depression : A SPECT study using an anatomical standardization technique. The Society of Nuclear Medicine 42th Annual Meeting, Minneapolis, June, 1995
  10. Kawashima R, Itoh H, Ono S, Satoh K, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Fukuda H : Motor representations of arm and finger in human motor cortex. 4th IBRO World Congress of Neuroscience Kyoto, July, 1995
  11. Ito H, Kawashima R, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Fukuda H : Hypoperfusion of limbic, paralimbic and prefrontal areas in depression : A SPECT study using an anatomical standardization technique. XVII International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (Brain '95), Cologne, Germany July, 1995
  12. Koyama M, Kawashima R, Ito H, Sato K, Ono S, Gotoh R, Yoshioka S, Fukuda H : Anatomical standardization of SPECT images —A comparison between  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO and  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD in normal subjects— XVII International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (Brain '95), Cologne, Germany July, 1995
  13. Kawashima R, Itoh H, Ono S, Satoh K, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi K, Takahashi T, Yanagisawa T : Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination in man —A PET study. Society for Neuroscience 25th Annual Meeting, San Diego, November, 1995

14. Matsumura M, Kawashima R, Naito E, Ishihara A, Satoh T, Takahashi T, Yanagisawa T, Fukuda H : Cortical foci related to hand reaching and grasping in humans examined by regional cerebral blood flow. Society for Neuroscience 25th Annual Meeting, San Diego, November, 1995
15. Kinomura S., Roland P. E.: The activation of human brain by visual working memory paradigm with distractors (modified Schneider-Shiffrin test) studied with positron emission tomography. Nihon University International Symposium : Brain Process and Memory, November, 1995
16. Reinhardt M, Kubota K, Yamada S, Moser E :  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{14}\text{C}$ -Methionine in der Rezidivdiagnostik des hepatozellularen Karzinoms-ein autoradiographischer Vergleich in Tiermodell. 77 Deutscher Röntgenkongress, Wiesbaden, April, 1996
17. Reihardt M, Kubota K, Yamada S, Moser E : Spezifität von FDG, L-Methionine und Thymidine in der Rezidivdiagnostik nach Strahlentherapie. 34 Internationale Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Münster, May, 1996
18. Kubota K, Tada M, Yamada S, Iwata R, Sato K : Can F-18fluoromisonidazole detect radioresistant tumor in vivo ? Society of Nuclear Medicine 43rd Annual Meeting, Denver, USA, June, 1996
19. Reinhardt M, Kubota K, Yamada S, Moser E : Fluorodeoxyglucose and L-methionine in the assessment of cancer recurrence. Society of Nuclear Medicine 43rd Annual Meeting, Denver, June, 1996
20. Taira M, Kawashima R, Inoue K, Fukuda H : Two cortical visual systems for Axis-orientation discrimination in perception and hand movement. 2nd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Boston June, 1996
21. Roland P.E., O'Sullivan B.T., Kawashima R, Ledberg A : Somatosensory perception of microgeometry and macrogeometry activate different somatosensory association areas. 2nd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Boston June, 1996
22. Kawashima R, Matsumura M, Naito E, Ito H, Ono S, Yoshioka S, Fukuda H : Reaching to peripheral visual objects - A PET study- 2nd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Boston June, 1996
23. Kawashima R, Matsumura M, Naito E, Ito H, Ono S, Yoshioka S, Fukuda H : A PET study of reaching and grasping. 2nd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Boston June, 1996
24. Gulyas B., Roland P.E., Larsson J., Kinomura S., Vidnyanszky Z., Schormann T., Zilles K. : The macular representation in human striate cortex : a combined PET and cytoarchitectural study. 2nd International Conference on Human Brain Mapping, Boston, June, 1996
25. Geyer S., Ledberg A., Schleicher A., Kinomura S., Schormann T., Larsson J., Zilles K., Roland P. E : Structural and functional inhomogeneity of the primary motor cortex of man. An integrated study using observer-independent cytoarchitectonic mapping and positron emission tomography (PET). 2nd International Conference on Human Brain Mapping, Boston, June, 1996
26. Kinomura S., Kawashima R., Goto R., Ono S., Itoh H., Itoh M., Fujiwara T., Fukuda H : Recall process of 3-dimensional and 2-dimensional objects from long term memory studied with positron

- emission tomography. 2nd International Conference on Human Brain Mapping, Boston, June, 1996
27. Fujii T, Kawashima R, Okuda J, Yamadori A, Fukatsu R, Suzuki K, Ito M Goto R, Fukuda H : Different roles of the left and right hippocampal regions in verbal recognition : A PET Study 2nd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Boston June, 1996
  28. Girard F, Fukuda H, Nakamura H, Yamamoto K, Yoshida K : Rat tumor imaging with B-10 carbone Gadolinium complex. International Workshop on Biomedical Imaging: MR and PET/SPECT, Fukui, August, 1996
  29. Yamamoto Y, Cai J, Nemoto H, Nakamura H, Girard F, Yoshida K, Fukuda H : A new synthetic method of all carboxylate-free DTPA derivatives and its application to the synthesis of Gd-carborane complex. Seventh International Symposium on Neutron Capture Therapy for cancer, Zurich, September, 1996
  30. Girard F, Fukuda H, Nakamura H, Nakamura K and Yoshida K : MR imaging of rat tumor with <sup>10</sup>B carbone gadolinium complex. Seventh International Symposium on Neutron Capture Therapy for cancer, Zurich, September, 1996
  31. Kubota K, Tada M, Yamada S, Hori K, Saito S, Iwata R, Sato K, Fukuda H, Ido T. Detection of radioresistant tumor with F-18 fluoromisonidazole. 6th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Kyoto, October, 1996

#### 4. 国内学会での発表

##### 1) 特別講演

1. 伊藤 浩: 脳 SPECT 検査について. 宮城県放射線技師会, 第 4 会生涯教育講習会, 仙台, 1995. 3.
2. 窪田和雄: 腫瘍核医学における PET の役割. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995. 10.
3. 窪田和雄: 腫瘍と PET. 愛媛機能画像セミナー (PET をめぐる最近の話題), 松山, 1995. 7.
4. 福田 寛: 脳の解剖学的標準化とその応用. 第 41 回東海核医学セミナー, 名古屋, 1995. 12.
5. 福田 寛: PET による肺癌の画像診断法. 第 4 会胸部疾患学会東北地方会教育セミナー, 仙台, 1996. 3.
6. 窪田和雄: ポジトロン断層による腫瘍診断. 第 90 回画像診断研究会, 古川, 1996. 7.
7. 窪田和雄: PET による腫瘍診断, 第 43 回東海核医学セミナー, 名古屋, 1996. 10.
8. 福田 寛: ポジトロン CT による脳機能の画像化: 人脳の機能地図を作る. 第 7 回フォーラム・イン・ドージンいのちの画像化を求めて, 熊本, 1996. 11.
9. 福田 寛: 医学・医療におけるマルチメディア通信の現状と将来. 三菱ソシオテックシンポジウム, 仙台, 1996.11.
10. 福田 寛: PET によるヒト脳機能地図の作成. 国立遺伝学研究所共同利用研究会「脳神経系を構築する遺伝子システムの進化」, 三島, 1996.12.

## 2) シンポジウム

1. 川島隆太：PETによる脳機能地図作成。第6回東北神経心理懇話会，仙台，1995. 1.
2. 窪田和雄：PETによる腫瘍放射線治療の評価の研究。3次元PETに関するシンポジウム，仙台，1995. 2.
3. 川島隆太：ポジトロンCTによるヒト大脳運動野の機能解剖。第13回加齢研シンポジウム，仙台，1995. 7.
4. 福田 寛：画像診断としての核医学～これからどうする～核医学診断の将来展望稿」。第31回日本医学放射線学会秋季臨床大会，福井，1995. 10.
5. 川島隆太：相補的複合画像の現場と将来（脳）。第35回日本核医学会総会，横浜，1995. 10.
6. 窪田和雄：糖・アミノ酸代謝を利用したPET腫瘍診断。第54回日本癌学会総会ワークショップ（がん画像診断の進歩―新しい診断法の開発―），京都，1995. 10.
7. 福田 寛：中性子捕捉療法の放射線生物学的基礎。粒子線によるガン治療シンポジウム，敦賀，1995. 11.
8. 福田 寛：脳の加齢と痴呆の画像診断。医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構第21回研究開発動向セミナー，東京，1995. 11.
9. 窪田和雄：PETによる胸部腫瘍の診断と治療評価。粒子線によるガン治療シンポジウム，敦賀，1995. 11.
10. 窪田和雄：PETによる肺癌の診断と治療評価。日本ポジトロン医学会第1回シンポジウム，東京，1996. 1.
11. 川島隆太：ポジトロンCT（PET）による脳高次機能地図作成。重点領域研究「脳の高次情報処理」冬のワークショップ，山形，1996. 1.
12. 窪田和雄：ポジトロン断層による肺癌の治療評価。第15回日本画像医学会シンポジウム肺癌の治療効果判定ならびに経過観察のための画像診断，豊中市，1996. 2.
13. 窪田和雄：トレーサの腫瘍集積のメカニズム。第4回関東脳SPECT研究会，東京，1996. 3.
14. 川島隆太：ポジトロンCTによる脳高次機能地図作成。第1回浜松PET核医学セミナー，浜松，1996. 3.
15. 福田 寛：脳の解剖学的標準化とその応用。第16回加齢研シンポジウム，仙台，1996. 7.
16. 窪田和雄：ポジトロン断層による癌の診断と治療評価。第3回沖繩癌化学療法シンポジウム，那覇，1996. 7.
17. 川島隆太：ポジトロンCTによる脳高次機能研究の現状と将来の可能性，文部省重点領域研究「高次脳機能のシステム的理解」第1回夏のワークショップ，富士吉田，1996. 8.
18. 窪田和雄：PETによる腫瘍診断。第36回日本核医学会総会シンポジウムクリニカルPET，京都，1996. 9.
19. 福田 寛：脳老化の画像診断・生涯生活設計セミナー，仙台，1996. 10.
20. 福田 寛，川島隆太：大脳による随意運動の制御―ポジトロンCTによる研究。第26回日本脳波・筋電図学会学術大会，新潟，1996. 10



## 3) 一般演題

1. 川島隆太, 古本祥三, 福田 寛: ヒト一次運動野に指・腕の representation はそれぞれ 2ヶ所存在する. 第 72 回日本生理学会大会, 名古屋, 1995
2. 伊藤 浩, 川島隆太, 小山真道, 小野修一, 福田 寛: うつ病における脳血流 SPECT の検討—解剖学的標準化によるうつ病群と正常群の比較. 第 24 回日本神経放射線研究会, 東京, 1995
3. 伊藤 浩, 川島隆太, 小山真道, 小野修一, 後藤了以, 吉岡清郎, 福田 寛: 脳血流 SPECT 画像の解剖学的標準化 III—臨床への応用: うつ病患者群と正常群の比較—. 第 54 回日本医学放射線学会総会, 名古屋, 1995
4. 窪田和雄, 窪田朗子, 山田進, 多田雅夫: 放射線治療による  $^{14}\text{C}$  メチオニン分布の変化: ミクロオートラジオグラフィによる研究. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
5. 山田 進, 窪田和雄, 窪田朗子, 井戸達雄: 実験的炎症組織での  $^{67}\text{Ga}$  クエン酸と  $^{18}\text{F}$ -FDG の集積部位の組織学的比較検討. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
6. 藤原竹彦, 渡部浩司, メヒヤマルコ, 伊藤正敏, 岩田 錬, 井戸達雄, 谷内一彦, 目黒謙一, 佐々木英忠, 小野修一, 福田 寛: Spectral Analysis による  $^{11}\text{C}$ -Benztropine の脳内分布の定量化—Patlak Plot との比較—第 35 回日本核医学会総会 横浜 95. 10
7. 小野修一, 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 佐藤和則, 藤原竹彦, 谷内一彦, 中川琢磨, 伊藤正敏, 井戸達雄, 福田 寛:  $^{11}\text{C}$ -Benztropine の脳内分布の解析—解剖学的標準化を用いて—第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
8. 川島隆太, 伊藤 浩, 佐藤和則, 小野修一, 小山真道, 後藤了以, 吉岡清郎, 福田 寛: 脳血流 SPECT 画像 (PAO/ECD) の半定量的評価法の開発. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
9. Reinhardt M, Kubota K, Yamada S, Fukuda H, Moser E: Tumor monitoring after fractionated radiotherapy using  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^3\text{H}$ -thymidine and  $^{14}\text{C}$ -methionine. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
10. 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 川島隆太, 小野修一, 佐藤和則, 福田 寛:  $^{123}\text{I}$ -Iomazenil SPECT の定量評価—Graph Plot 法による解析および Table look-up 法の適用—. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
11. 小山真道, 川島隆太, 伊藤 浩, 後藤了以, 小野修一, 佐藤和則, 吉岡清郎, 福田 寛: 脳血流 SPECT 画像の解剖学的標準化— $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD による正常脳血流像の検討. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
12. 後藤了以, 川島隆太, 伊藤浩, 小山真道, 佐藤和則, 小野修一, 吉岡清郎, 福田 寛:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の脳血流 SPECT 画像の解剖学的標準化—健常人における加齢変化の検討. 第 35 回日本核医学会総会, 横浜, 1995
13. 小野修一, 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 井上健太郎, Muhammad Babar Imran, 福田 寛: 高速ラセン状 CT を用いた葉間胸膜所見の描出 第 24 回断層映像研究会, 大宮, 1995
14. 窪田和雄, 山田 進, 福田 寛, 藤原竹彦, 伊藤正敏, 井戸達雄, 山田健嗣: 原発性縦隔腫瘍の PET 診断. 第 54 回日本医学放射線学会総会, 名古屋, 1995
15. 小野修一, 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 後藤了以, 福田 寛: ポリウムダイナミックイン

- クルメンタル CT による縦隔・肺門リンパ節腫大の検出 第 54 回日本医学放射線学会総会, 名古屋, 1995
16. 川島隆太, 伊藤 浩, 小山真道, 小野修一, 後藤了以, 吉岡清郎, 福田 寛: 脳血流 SPECT 画像の解剖学的標準化 I—方法と意義: 脳画像データベース構築を目指して— 第 54 回日本医学放射線学会総会, 名古屋, 1995
  17. 小山真道, 川島隆太, 伊藤 浩, 小野修一, 後藤了以, 吉岡清郎, 福田 寛: 脳血流 SPECT 画像の解剖学的標準化—<sup>99m</sup>Tc-HMPAO による正常脳血流像の検討— 第 54 回日本医学放射線学会総会, 名古屋, 1995
  18. 川島隆太, 福田 寛: ポジトロン CT による周辺視野への reaching 運動の機能解剖. 第 73 回日本生理学会大会, 福井, 1996
  19. 川島隆太, 松村道一, 内藤栄一, 井上健太郎, 福田 寛: ヒト頭頂間溝の機能解剖—A PET study—第 19 回日本神経科学大会, 神戸, 1996
  20. 福田 寛, 伊藤 浩, 栗田圭一, 佐藤光源: 老年期うつ病の脳局所血流動態—コンピュータ標準化脳システムを用いた SPECT 研究. 日本老年医学会総会, 大阪, 1995
  21. 井上健太郎, 泰羅雅登, 川島隆太, 福田 寛: 手運動のための対象の角度の視覚的認知機構. 第 19 回日本神経科学大会, 神戸, 1996
  22. 窪田和雄, 山田 進, 福田 寛, 多田雅夫, 井戸達雄: <sup>18</sup>F フルオロミソナダゾールによる腫瘍診断の研究. 第 55 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 1996
  23. 山田 進, 窪田和雄, 井戸達雄: 糖負荷及びインシュリン負荷時の実験的炎症組織への <sup>18</sup>F-FDG 取り込み変化. 第 36 回日本核医学会大会, 京都, 1996
  24. 小野修一, 吉岡清郎, 高橋寿太郎, 赤井澤隆, 井上健太郎, Muhammad Babar Imran, 福田 寛, 山田健嗣: 肺癌化学放射線療法中の間質性肺炎検出に於けるガリウムシンチグラフィと高分解能 CT の有用性 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996
  25. 川島隆太, 佐藤和則, 木之村重男, ババール・イムラン, 井上健太郎, 小野修一, 吉岡清郎, 福田 寛: 脳血流 SPECT 画像の自動解析システムの開発. 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996
  26. 木之村重男, 川島隆太, 佐藤和則, ムハマドイムラン, 吉岡清郎, 小野修一, 井上健太郎, 福田 寛: Automated Image Registration (AIR) を用いた脳 SPECT 画像自動標準化 RI 集積欠損の影響について. 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996
  27. 小山真道, 畑澤 順, 下瀬川恵久, 小川敏英, 角弘論, 犬上篤, 奥寺利男, 西野克博: 脳血管障害における L-DOPS の効果. —<sup>123</sup>I-IMP SPECT 定量測定による検討. 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996
  28. Imran M.B., Kawashima R, Sato K, Kinomura S, Inoue K, Ono S, Yoshioka S, Fukuda H: Evaluation of accuracy in inter-subject transformation of brain SPECT images using automated image registration (AIR). 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996
  29. 佐藤和則, 川島隆太, 木之村重男, ムハマドイムラン, 井上健太郎, 小野修一, 吉岡清郎, 福田 寛: 1996ATM 光ネットワークによる脳画像データベースシステムの遠隔利用について. 第 36 回日本核医学会総会, 京都, 1996
  30. 小野修一, 赤井澤隆, 井上健太郎, Muhammad Babar Imran, 福田 寛, 山田健嗣: 往復ラセン

- CTによるダイナミックCTが診断に有用であったカルチノイドの一例 第32回日本医学放射線学会秋季臨床大会 併催 第10回胸部放射線研究会, 札幌, 1996
31. 小野修一, 赤井澤隆, 井上健太郎, Muhammad Babar Imran, 内山美寧, 福田 寛: 肺線1維症診断に対する腹臥位CTの有用性 第25回断層映像研究会, 福岡, 1996
  32. 福田 寛, 伊藤 浩, 栗田主一, 佐藤光源: 老年期うつ病の脳局所血流動態—コンピュータ標準脳システムを用いたSPECT研究. 日本老年医学会総会, 大阪, 1995, 10

## 5. 学会主催など

1. 福田 寛: 第13回加齢医学研究所シンポジウム“脳の高次機能の構築”世話人 1995, 2, 24
2. 福田 寛: 第16回加齢医学研究所シンポジウム“形と画像の医学”世話人 1996, 7, 12

# 神経機能情報研究分野

担当教授 安 井 明

## 1. 研究分野紹介

この研究分野は、加齢研の発足とともに新しく設置され、分子神経研究分野に所属していた安井が教授に就任した。スタッフは高尾雅助手と、平成8年7月に英国 ICRF から赴任した久保田美子助手である。安井は、平成8年11月1日に同じ加齢研の遺伝子制御研究部門遺伝子機能研究分野に移動した。それに伴い、二人の助手も平成9年2月1日に遺伝子機能分野に移動する。

### 研究紹介

種々の組織あるいは種々の生物種由来の細胞が、外的、内的因子により傷を受け、それが細胞死、老化、がんにつながる過程を解明し、その予防、治療の方策を生み出すことを研究の目標としている。そのなかでも、傷を受けた DNA が修復される分子機構を種々の修復系について解明することが現在の研究テーマであり、損傷 DNA を認識して結合する蛋白質の分子レベルでの解析が進んでいる。さらに、活性酸素などの細胞内因子が神経細胞に及ぼす影響、細胞死とその防御機構の分子レベルでの解明を目指している。

## 2. 研究報告

### 1) 英文論文

1. Yajima H, Takao M, Yasuhira S, Zhao JH, Ishi C, Inoue H, Yasui A : A eukaryotic gene encoding an endonuclease that specifically repairs DNA damaged by ultraviolet light. *EMBO J* **14**, 2393-2399, 1995.
2. Tamada T, Nishida H, Inaka K, Yasui A, de Ruiter PE, Eker APM, Miki K : A new crystal form of photolyase (photoreactivating enzyme) from the cyanobacterium *Anacystis nidulans*. *J. Str Biol* **115**, 37-40, 1995.
3. Matsuda T, Saijo M, Kuraoka I, Kobayashi T, Nakatsu Y, Nagai A, Enjoji T, Masutani C, Sigasawa K, Hanaoka F, Yasui A, Tanaka K : DNA repair protein XPA binds replication protein A (RPA). *J Biol Chem* **270**, 4152-4157, 1995.
4. Fukuoka Y, Yasui A, Okada N, Okada H : Molecular cloning of murine decay accelerating factor

by immunoscreening. *International Immunol* 8, 379-385, 1996.

5. Kobayashi T, Yasui A, Ohnishi M, Kato S, Sasahara Y, Kusuda K, Chida N, Yanagawa Y, Hiraga A, Tamura S: Enhanced UV sensitivity of yeast cells induced by overexpression of Mg<sup>2+</sup>-dependent protein phosphatase  $\alpha$ . *Mutat Res* 362, 213-217, 1996.
6. Takao M, Yonemasu R, Yamamoto K, Yasui A: Characterization of a UV endonuclease gene from the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* and its bacterial homolog. *Nucleic Acids Res* 24, 1267-1271, 1996.
7. van der Spek P, Kobayashi K, Bootsma D, Takao M, Eker APM, Yasui A: Cloning, Tissue expression and mapping of a human photolyase homolog with similarity to plant blue-light receptors. *Genomics* 37, 177-182, 1996.
8. Yasui A, Eker APM: DNA photolyases. in "DNA damage and Repair, Biochemistry, Genetics and Cell Biology" (Eds., Nickoloff JA, Hoekstra M) in press.

### 3. 国際学会・海外での講演及びセミナー

#### 1) シンポジウム

1. Yasui, A.; "Mammalian photolyase and eukaryotic UV-endonuclease" 1995 Gordon Research Conference on Mammalian DNA Repair Mechanism, Ventura, CA, USA, January 29-February 3, 1995.
2. Yasui, A.: "Alternative repair pathways for UV-induced DNA damage" Workshop on Processing of DNA Damage: Molecular Mechanisms and Biological Effects, Noordwijkerhout, The Netherlands, April 20-25, 1996.
3. Eker, APM, Miki, K., Yasui, A.; "DNA photolyase from *Anacystis nidulans* and its human homolog" International Congress on Photobiology, Vienna, Austria, September 1-6, 1996.
4. Yasui, A.; "DNA photolyase and its mammalian homolog" NIBB International Symposium, New Prospects of Photobiology, Okazaki, Japan, November 12-14, 1996.
5. Yasui, A.; "Repair pathways of UV-damaged DNA; Photorepair and UVDE-dependent excision repair" The 13th Radiation Biology Center International Symposium, Bioregulation of Radiation Response: Molecular Strategy of Damage Recognition and Processing, Kyoto, Japan, November 14-15, 1996

#### 2) 一般演題

1. Osman, F., Yasui, A., Lehmann, A., Murray, J., McCready, S.; "Biological consequences of the alternative excision repair pathway in *Schizosaccharomyces pombe*." Workshop on Processing of DNA Damage: Molecular Mechanisms and Biological Effects, Noordwijkerhout, The Netherlands, April 20-25, 1996.

2. van der Spek, P.J., Kobayashi, K., Bootsma, D., Takao, M., Eker, A.P.M., Yasui, A.; "A human photolyase homolog with similarity to blue light receptors." Workshop on Processing of DNA Damage: Molecular Mechanisms and Biological Effects, Noordwijkerhout, The Netherlands, April 20-25, 1996.

### 3) セミナー

1. Yasui, A.; "DNA Repair of UV-induced DNA damage" Seminar at Erasmus University Rotterdam, The Netherlands, September 4, 1995.

## 4. 国内学会での発表

### 1) 特別講演

1. 安井 明; "DNAの除去修復の分子機構" 第2回分子皮膚科学フォーラム, 青森, 平成7年7月

### 1) シンポジウム

1. 安井 明; "損傷 DNA を切る酵素群", 第9回細胞生物学シンポジウム「ゲノム不安定性の生物学: 分子からヒトまで」大阪, 平成7年7月
2. 安井 明; "DNA 修復蛋白質の構造と機能", 公開シンポジウム「遺伝情報維持の分子機構」大阪, 平成8年1月
3. 安井 明; "ヒト光回復酵素ホモログと新しい除去修復系について", 第17回加齢研シンポジウム, 仙台, 平成8年12月

### 2) 一般演題

1. 遠藤洋子, 益谷央豪, 安井 明, 花岡文雄; "ヌクレオチド除去修復に関与する蛋白質の解析" 第18回分子生物学会講演要旨集, 301頁, 名古屋, 平成7年12月
2. 高尾 雅, 戸屋清志, 山本和生, 葛西 宏, 安井 明; "真核生物由来の8-oxodG-DNA glycosylase 相同遺伝子" 第18回分子生物学会講演要旨集, 373頁, 名古屋, 平成7年12月
3. 奈良健一郎, 高尾 雅, 山本和生, 安井 明; "シスプラチン耐性遺伝子の単離と解析" 第18回分子生物学会講演要旨集, 373頁, 名古屋, 平成7年12月
4. 高野りや, 高尾 雅, 二階堂修, 安井 明; "有袋哺乳動物光回復酵素を導入したヒト色素性乾皮症細胞の解析" 第18回分子生物学会講演要旨集, 379頁, 名古屋, 平成7年12月
5. 安井 明, 米増理恵, 高尾 雅; "真核生物のUV-エンドヌクレアーゼ" 第38回日本放射線影響学会講演要旨集, 246頁, 千葉, 平成7年11月
6. 宮城妙子, 佐藤 薫, 安井 明, 谷口俊一郎, 涌井 昭; "シアリダーゼ遺伝子導入によるラッ

- ト 3Y1 悪性転換細胞の増殖抑制”第 54 回日本癌学会総会記事, 323 頁, 京都, 平成 7 年 10 月
7. 徳山 聡, 石川和浩, 森谷節子, 安井 明, 宮城妙子; “シアリダーゼ遺伝子導入による癌細胞の形質変化”第 68 回日本生化学会講演要旨集, 仙台, 平成 7 年 9 月
  8. 高尾 雅, 矢島浩彦, 井上弘一, 安井明; “新しい DNA 修復酵素 UV ダイマーエンドヌクレアーゼ, 第 68 回日本生化学会講演要旨集, 仙台, 平成 7 年 9 月
  9. 玉田太郎, 西田洋一, 伊中浩治, 安井 明, Eker A.P.M., 三木邦夫; “DNA 光回復酵素の結晶構造解析, 日本生物物理学会
  10. 戸屋清志, 高尾 雅, 山本和生, 安井 明; “分裂酵母 mutM 相同遺伝子の解析”第 19 回日本分子生物学会・第 69 回日本生化学会合同年会講演要旨集, 773 頁, 札幌, 平成 8 年 8 月
  11. 米増理恵, S. McCready, A. Lehmann, 山本和生, 高尾 雅, 安井明; “分裂酵母でのもう一つの DNA 除去修復系”第 19 回日本分子生物学会・第 69 回日本生化学会合同年会講演要旨集, 773 頁, 札幌, 平成 8 年 8 月
  12. 林 露子, 高尾 雅, 安井 明; “チャイニーズハムスターオバリー (CHO) 由来除去修復欠損株の変異の同定と ERCC1 の解析”第 19 回日本分子生物学会・第 69 回日本生化学会合同年会講演要旨集, 773 頁, 札幌, 平成 8 年 8 月
  13. 奈良健一郎, 長島文夫, 高尾 雅, 山本和生, 安井 明; “ミスマッチ修復欠損が誘起するシスプラチン耐性”第 19 回日本分子生物学会・第 69 回日本生化学会合同年会講演要旨集, 774 頁, 札幌, 平成 8 年 8 月
  14. 小林久美子, 高尾 雅, P. van der Spek, A.P.M. Eker, 安井 明; “ヒトの光回復酵素遺伝子ホモログについて”第 19 回日本分子生物学会・第 69 回日本生化学会合同年会講演要旨集, 776 頁, 札幌, 平成 8 年 8 月
  15. 安井 明; “損傷の 5'側を切る除去修復酵素の多様性について” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月
  16. 菅野新一郎, 小林久美子, 高尾 雅, 安井 明; “マウス光回復酵素ホモログの解析” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月
  17. 久保田美子, T. Lindahl; “ヒト塩基除去修復反応の *in vitro* 再構成” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月
  18. 林 露子, 高尾 雅, 安井 明; “CHO 細胞における ERCC1 の変異の同定と ERCC1/ERCC4 複合体の解析” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月
  19. 奈良健一郎, 高尾 雅, 安井 明; “マウス ERCC1 蛋白に結合する新規遺伝子産物” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月
  20. 長島文夫, 奈良健一郎, 高尾 雅, 安井 明; “CHO 細胞由来 MNNG 耐性株のミスマッチ修復欠損” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月
  21. 小林久美子, P. van der Spek, 高尾 雅, 安井 明; “ヒト及びマウス光回復酵素ホモログ遺伝子の単離と解析” DNA Repair and Mutagenesis ワークショップ=アブストラクト集, 21 頁, 仙台, 平成 8 年 12 月

22. 徳山 聡, 和田 正, 安井 明, 谷口俊一郎, 涌井 昭, 宮城妙子; “シアリダーゼ遺伝子導入による B16 メラノーマの肺転移抑制とその機能解析” 第 55 回日本癌学会総会記事, 168 頁, 横浜, 平成 8 年 10 月

### 3. 学会主催など

#### 1) ワークショップ世話人

1. 安井 明; Workshop on DNA Repair and Mutagenesis '96, 仙台, 平成 8 年 12 月 17 日-20 日



## 医用細胞資源センター

センター長 帯刀益夫

### 1. 施設紹介

癌研究の進歩に伴って、癌研究の資材の供給体制の確立を求める声が高まり細胞バンクの確立、充実を図るため、癌細胞保存施設は1984年、当時の中曽根首相の提唱した対癌10ヵ年計画の一環として設立された。この施設の母体となったのは吉田富三博士、佐藤春郎博士、及び一門の先生方が樹立され性格を明らかにした吉田肉腫、腹水肝癌（AHシリーズ）を中心として抗酸菌病研究所に設立されていた腫瘍銀行である。

全国の国立大学の中で唯一の細胞バンクとして、全国の研究者の依頼の応じて供給を行ってきた。当施設の活動に文部省科学研究費がん重点、資材班の援助を受けている。最近、細胞株に対する需要が急増し、細胞株の供給が以前の5～6倍に増えている。品質管理の向上のためマイコプラズマ検査、マイコプラズマ除去作業を行い、細胞株の同定のためDNAフィンガープリンティングを行っている。インターネットホームページを作製し、細胞株の情報を全国の研究者に公開している。これらの他に癌細胞保存施設の活動として、癌免疫療法の研究を行っている。

#### 1. 保有細胞株

当施設開設時には、吉田肉腫、腹水肝癌などが主であった。細胞株数にして132株であったが、現在の保有細胞株数は480を越えている。特に、東北大学に在籍する研究者、あるいは、東北大学にゆかりのある研究者が樹立し、性格を明らかにした細胞株が多く含まれているのが特徴的である。吉田肉腫、腹水肝癌などのラット可移植性腫瘍が多いことの他に、保有されているヒト食道癌細胞株、肺癌細胞株、膵臓癌などのヒト癌細胞株は東北大学で樹立されたもので貴重なものである。癌研究においても、外国で樹立された細胞株に依存せず、我が国独自の細胞を持つべきであるとの声も聞かれる時、本施設の存在はますます貴重になるものと思われる。

また、モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ株のコレクションは日本で最も多い。マウス由来のみならず当施設でつくられたヒト由来の抗体を産生するハイブリドーマも含まれており、これもまた貴重である。ハイブリドーマを作製するときのパートナー親細胞株としてのミエローマ細胞株も数多く保有している。

#### 2. 細胞株供給状況

各年毎に供給状況を見ると年毎に細胞株の供給は急増している。特にヒト由来の細胞株の供給の増加

が著しく、最近の研究の動向を伺わせる。しかしながらラット腹水肝癌に対する需要も依然として根強く、このラット腹水肝癌が癌化学療法や昇圧癌化学療法のよい研究資材であることを伺わせる。ハイブリドーマの供給も増えてきた。

供給先を調べると、圧倒的に大学、公共の研究機関が多く、民間の研究機関(製薬会社などの研究所)への供給は少ない。

### 3. マイコプラズマ汚染検査及び汚染細胞からのマイコプラズマ除去

### 4. DNA フィンガープリンテングによる細胞株の同定

アイソザイムパターンによる同定と共にヒト細胞株 60 株に DNA フィンガープリンテングによる細胞同定法を行い、それぞれの細胞株に特徴的なバンドを見出した。

### 5. 細胞凍結保存法の改良

新しいメチルセルロースを主成分とする細胞凍結剤の使用により細胞凍結が容易となった。

### 6. 新しい細胞株の樹立

消化器癌細胞株の樹立に努め、胆管癌、胃癌、大腸癌細胞株を樹立し、供給可能となった。

### 7. データベース作製

当施設保有細胞株の増加にともない細胞株のカタログ第2版を刊行した。さらに、インターネットホームページを作製し、細胞株カタログの内容を公開している。また細胞株の追加に伴い、随時ホームページの内容を update している。以前から定期的にアンケート調査し、まとめていた「日本で維持されている可移植性腫瘍株一覧表」の第11版を刊行した。またその内容の一部(細胞株の所有者、所属、住所)をインターネットホームページで公開している。また、いろいろな細胞株についての情報センターとしての役割も果たしている。

### 8. 腫瘍に対する免疫療法の基礎的研究

乳癌、肺癌、消化器癌、ミエローマなどに広く分布し、癌特異性の高い MUC1 抗原を標的とした免疫療法の研究を行っている。MUC1 抗原に対する抗体と (MUSE11) と抗 CD3 抗体とを結合させたバイスペシフィック抗体、及び MUSE11 抗体と抗 CD28 抗体を結合させたバイスペシフィック抗体の2種の抗体と LAK 細胞との併用が、ヒト胆管癌移植 SCID マウスで非常に有効であることが分かり、臨床応用をめざしている。また、スーパー抗原 (SEA) 結合抗 MUC1 抗体も有効であることも見出された。さらに MUC1 遺伝子導入ヒト B リンパ芽球様細胞が MUC1 抗原と B7 を共に発現しているため癌ワクチン細胞作用として強いキラー細胞を誘導することが見出された。

## 2. 研究報告

### 1) 英文論文

1. Tsuyuoka R., Takahashi T., Sasaki Y., Taniguchi Y., Fukumoto M., Suzuki A., Nakamura K., Kobayashi S., Kudo T. and Nakao K. : Colony-stimulating factor-producing tumors : Production of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 is secondary to interleukin-1 production. *Eur. J. Cancer*, **30A**, 2130-2136, 1994.
2. Tanno H., Kudo T., Saijyo S., Tominaga T., Katayose Y., Ouchi K. and Matsuno S. : Radioimmunodetection of human hepatocellular carcinoma graft in a nude mouse with a monoclonal antibody. *Antibody Immunoconjugates, and Radiopharmaceuticals*, **8**, 39-53, 1995.
3. Numasaki M., Fukuoka Y., Kudo T., Saeki H., Tachibana T., Motomiya M. and Nukiwa T. : A novel human monoclonal antibody, TONO-1, reactive with T lymphocytic leukemia cells. *Int. J. Cancer*, **62**, 42-47, 1995.
4. Satoh N., Kudo T., Saeki H., Saijyo S., Hasumi T., Yoshida H., Kobayashi S. and Fujimura S. : A new and efficient method to generate human IgG monoclonal antibodies reactive to cancer cells using SCID-hu mice. *Immunology Letters*, **47**(1), 113-119, 1995.
5. Saijyo S., Kudo T., Suzuki M., Katayose Y., Shinoda M., Muto T., Fukuhara K., Suzuki T. and Matsuno S. : Establishment of a new extrahepatic bile duct carcinoma cell line, TFK-1. *Tohoku J. Exp. Med.*, **177**, 61-71, 1995.
6. Saadat M., Saeki H., Kudo T., Mizuno Y. and Kikuchi K. : mRNA levels and enzyme activities of protein phosphatases in drug-resistant rat ascites hepatomas. *Oncology Res.*, **7**, 505-510, 1995.
7. Saijyo S., Kudo T., Katayose Y., Saeki H., Chiba N., Suzuki M., Tominaga T., and Matsuno S. : A new in vitro model of specific targeting therapy of cancer : Retargeting of PWM-LAK cells with bispecific antibodies greatly enhances cytotoxicity to hepatocellular carcinoma. *Tohoku J. Exp. Med.*, **178**, 113-127, 1996.
8. Katayose Y., Kudo T., Suzuki M., Shinoda M., Saijyo S., Sakurai N., Saeki H., Fukuhara K. and Matsuno S. : MUC1-specific targeting immunotherapy with bispecific antibodies : Inhibition of xenografted human bile duct carcinoma growth. *Cancer Res.*, **56**, 4205-4212, 1996.

### 2) 和文論文

1. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助 : 癌細胞保存施設 10 年の歩み—細胞供給数の推移, 保存細胞の汚染検査—. *加齢医学研究所雑誌*, **47**, 137-142, 1996.
2. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助 : 細胞凍結保存液の検討. *加齢医学研究所雑誌*, **47**, 95-98, 1996.
3. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助 : DNA フィンガープリンティング法を応用した細胞株の識別. *加齢医学研究所雑誌*, **47**, 89-94, 1996.
4. 工藤俊雄, 片寄 友, 篠田雅央, 今井浩三 : MUC1 抗原を標的とした Specific Targeting Therapy

の基礎的研究. *Biotherapy*, 1996, in press.

5. 工藤俊雄, 佐伯久明, 片寄 友, 篠田雅央, 櫻井直樹, 鈴木正徳: ムチンコア MUC1 抗原ワクチン細胞の作製. *Biotherapy*, 1996, in press.

### 3) 著書, 調査

1. 今野多助, 工藤俊雄, 佐伯久明, 小泉藤美 「日本で維持されている可移植性腫瘍株一覧表」第 11 版, 1996.
2. 今野多助, 工藤俊雄, 佐伯久明, 小泉藤美 癌細胞保存施設細胞バンク 細胞株カタログ (第 2 版) 1996.
3. 小泉藤美, 佐藤和則, 佐伯久明, 工藤俊雄 「日本で維持されている可移植性腫瘍株一覧表」(第 11 版) 1996. インターネットのホームページ <http://www.idac.tohoku.ac.jp/HomePages/ccr/JAPAN/Ichiran.html>
4. 小泉藤美, 佐藤和則, 佐伯久明, 工藤俊雄 癌細胞保存施設細胞バンク 細胞カタログ (第 3 版) 1996. インターネットのホームページ <http://www.idac.tohoku.ac.jp/HomePages/ccr/mokuji.html>

## 3. 国内学会

### 1) セミナー講演

工藤俊雄: 癌免疫療法の可能性. 大阪市平野区医師会学術講演会, 1995 年 2 月

### 2) 一般演題

1. 工藤俊雄, 片寄 友, 佐伯久明, 千葉奈津子, 今野多助: ムチンコア蛋白 MUC1 に対するヒト型 IgG モノクローナル抗体の作製. 第 54 回日本癌学会総会, 京都, 1995 (総会記事, 428 頁)
2. 片寄 友, 工藤俊雄, 鈴木正徳, 西條 進, 佐伯久明, 千葉奈津子, 松野正紀, 今井浩三: 胆管癌細胞株に対する抗 MUC1 抗体 (MUSE11) を用いた Bispecific 抗体と CD56 陽性 PWM-LAK による抗腫瘍効果の検討. 第 54 回日本癌学会総会, 京都, 1995 (総会記事, 665 頁)
3. 篠田雅央, 工藤俊雄, 片寄 友, 櫻井直樹, 鈴木正徳, 福原賢治, 松野正紀, 今井浩三: IL-12 誘導 LAK 細胞と Bispecific 抗体を用いた胆管癌細胞株に対する特異的抗腫瘍効果の検討. 第 96 回日本外科学会, 千葉, 1996 (総会号, 287 頁)
4. 片寄 友, 鈴木正徳, 篠田雅央, 櫻井直樹, 福原賢治, 松野正紀, 工藤俊雄, 今井浩三: 胆管癌皮下移植 SCID マウスモデルにおける Bispecific 抗体の治療効果. 第 96 回日本外科学会, 千葉, 1996 (総会号, 133 頁)
5. 櫻井直樹, 片寄 友, 鈴木正徳, 篠田雅央, 福原賢治, 松野正紀, 工藤俊雄, 今井浩三: 肝門部胆管癌に対する Bispecific 抗体を用いた術後養子免疫療法応用のための基礎的研究. 第 96 回日本

- 外科学会, 千葉, 1996 (総会号, 64 頁)
6. 篠田雅央, 工藤俊雄, 片寄 友, 櫻井直樹, 鈴木正徳, 福原賢治, 松野正紀, 今井浩三: IL-12 誘導 LAK 細胞と Bispecific 抗体を用いた胆管癌細胞株に対する特異的抗腫瘍効果の実験的検討. 日本消化器関連学会合同会議 (DDW-Japan), 神戸, 1996
  7. 櫻井直樹, 津本浩平, 寺前敦司, 鈴木正徳, 福原賢治, 海野倫明, 片寄 友, 工藤俊雄, 今井浩三, 松野正紀, 熊谷 泉: 腺癌関連抗原 MUC1 に対する抗体の遺伝子工学的発現系の構築. 第 69 回日本生化学会, 札幌, 1996 (第 68 巻, 1232 頁)
  8. 工藤俊雄, 片寄 友, 篠田雅央, 今井浩三: MUC1 抗原を標的とした Specific Targeting Therapy の基礎的研究. 第 9 回日本 BRM 学会, 札幌, 1996 9 月 (68 頁)
  9. 佐伯久明, 工藤俊雄, 今野多助: ヒト培養癌細胞株の DNA フィンガープリンティング法による識別. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996 (総会記事, 350 頁)
  10. 賈 立群, 長田元伸, 石岡千加史, 蒲生真紀夫, 鈴木貴夫, 工藤俊雄, 秋山實利, 木村成道, 小山秀機, 田中憲穂, 難波正義, 水沢 博, 金丸竜之介, 黒木登志夫: 各種ヒト培養細胞株における p53 status のスクリーニング. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996 (総会記事, 401 頁)
  11. 片寄 友, 工藤俊雄, 鈴木正徳, 篠田雅央, 櫻井直樹, 佐伯久明, 今井浩三, 松野正紀: Bispecific 抗体を用いた MUC1 特異的養子免疫療法の研究—ヒト胆管癌細胞株移植モデルにおける抗腫瘍効果. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996 (総会記事, 515 頁)
  12. 工藤俊雄, 佐伯久明, 片寄 友, 篠田雅央, 櫻井直樹, 鈴木正徳: ムチンコア MUC1 抗原ワクチン細胞の作製. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996 (総会記事, 515 頁)
  13. 篠田雅央, 工藤俊雄, 鈴木正徳, 片寄 友, 櫻井直樹, 佐伯久明, 今井浩三: SEA-conjugated anti-MUC1 antibody と IL-2 誘導 LAK 細胞を用いた胆管癌細胞株に対する特異的免疫療法の実験的検討. 第 55 回日本癌学会総会, 横浜, 1996 (総会記事, 515 頁)

#### 4. 国際学会・海外での講演及びセミナー

##### 1) 国際学会での発表

1. Katayose Y., Kudo T., Suzuki M., Shinoda M., Sakurai N., Saijyo S., Yokota T., Matsuno S. and Imai K.: MUC-1-specific targeting immunotherapy by bispecific antibodies-Inhibition of xenografted human bile duct carcinoma growth. 米国癌学会 (Washington DC) 1996 4 月
2. Kudo T., and Saeki H.: Discrimination of cultured human cell lines by DNA fingerprinting methods. 3rd Internet World Congress on Biomedical Sciences '96. シンポジウム Recent Topics on the Qualification of Cultured Biomedical Resources. 12 月
3. Shinoda M., Kudo T., Suzuki M., Katayose Y., Sakurai N., Saeki H., Imai K. and Matsuno S.: SEA-conjugated anti-MUC1 antibody specifically enhances LAK cell cytotoxicity against bile duct cancer in vitro. 国際外科学会 (Kobe) 1996 11 月

東北大学加齢医学研究所出版委員会

委員長 田村眞理

委員 貫和敏博・佐藤靖史・土屋 滋  
窪田和雄・松居靖久

東北大学加齢医学研究所年次要覧

1995-1996

平成9年6月27日 印刷

平成9年6月30日 発行

発行者 今 野 多 助

発行所 東北大学加齢医学研究所

〒980-77 仙台市青葉区星陵町4番1号

印刷所 笹 氣 出 版 印 刷 株 式 会 社