

## ゲノム疾患治療研究部門 遺伝子診断・治療開発研究分野研究概況

	教 授	西 山 正 彦			
	助 教 授	檜 山 桂 子			(平成15年 1 月 1 日～)
	講 師	熊 崎 努			(～平成15年 3 月31日)
	助 手	谷 本 圭 司			
	大 学 院 生	佐々木 正 雄			(～平成15年 3 月31日)
	大 学 院 生	田 中 友 隆			
	大 学 院 生	右 近 圭 <sup>*1</sup>			
	大 学 院 生	野 口 琢 矢			(平成14年 4 月 1 日～)
	特 別 研 究 学 生	佐 藤 拓 道 <sup>*2</sup>			(平成14年 4 月 1 日～ 9 月30日)
	研 究 支 援 推 進 員	金 安 美 香			

\*<sup>1</sup>腫外, \*<sup>2</sup>千葉大学大学院医歯薬学教育部

当研究分野ではヒト及びヒト疾患の基本的な分子・遺伝的情報の解析, これを基盤とする新規診断・治療法の開発研究を行っている。現在の主な研究主題は, ヒト癌の病態解明と増殖制御法の開発及び老化と若返りの医学で, 平成12年度から薬物療法の個別化に資する実践的遺伝子解析システムの確立研究を, また14年度からテロメラーゼ研究を基盤としてゲノム創薬標的の策定研究を開始し, ゲノム医療の創生を目指した研究を推し進めている。

平成14年度内に終了, 或いは継続進展している研究, 及び追従計画されている研究の主題は次のようである。

1. 「個」の医療（オーダーメイド治療）の確立研究
  - a) 悪性腫瘍（抗癌剤化学療法）
  - b) 他の多因子疾患（疾患感受性遺伝子・薬剤感受性遺伝子の探索）
2. 難治性固形癌に対するゲノム創薬標的の策定と分子標的治療の開発
3. テロメラーゼ発現制御機構の解析
4. 低酸素応答機構の解明とその癌の診断・治療への応用
5. dihydropyrimidine dehydrogenase遺伝子（*DPYD*）発現調節機構とその異常
  - a) 発現調節機構の解明
  - b) プロモーター領域のメチル化の解析
6. 老化の分子生物学的研究
7. 若返りの医療に向けた研究

研究面では, 文部科学省科学研究費として①基盤研究 (B)(2)(番号14370390) 網羅的遺伝子発現解析による消化器がんテイルード術前化学療法 (代表: 西山正彦), ②基盤研究 (A)(2)(番号 13307050) マイクロアレイを用いた

神経芽細胞腫特性の統合的解析—オーダーメイド療法をめざして— (分担: 檜山桂子), ③基盤研究 (B)(2)(番号13557051) 高感度の電気化学発光免疫測定法による新たなKL-6関連血清マーカーの開発 (分担: 檜山桂子), ④基盤研究 (B)(2)(番号14380261) マイクロアレイCGH法を用いた原子爆弾放射線の継世代的影響調査 (分担: 檜山桂子), ⑤基盤研究 (B)(2)(番号14370197) 特発性間質性肺炎の病態修飾因子及び予後因子としてのKL-6の意義に関する研究 (分担: 檜山桂子), ⑥文部科学省高度先進医療開発経費 (B研究)(番号K-500) テロメア・テロメラーゼをターゲットとした固形悪性腫瘍の存在診断・悪性度診断法の臨床応用 (分担: 檜山桂子), ⑦特定領域研究 (2)(番号14028043) 活性型低酸素応答性転写因子*HIF-1α* 遺伝子導入マウスの作製および解析 (代表: 谷本圭司), ⑧基盤研究 (C)(2)(番号13672099) 低酸素応答性転写因子*HIF-1α* の癌診断・治療への応用 (分担: 谷本圭司), 文部科学省産学連携等研究費として⑨民間等との共同研究 (A) 胃癌化学療法個別化のための治療応答ゲノム・遺伝子予測系の確立及びそれを応用した新規治療方法の開発 (代表: 西山正彦), ⑩受託研究 (大鵬薬品工業株式会社 育薬研究部) dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 発現調節機構の解明 (代表: 西山正彦) の援助を受けた。

人事面では, 平成14年4月1日より野口琢矢, 佐藤拓道両君がそれぞれ大学院生, 特別研究学生 (9月30日まで) として, 平成15年1月1日より檜山桂子君が助教授として新たに研究に加わった。一方, 熊崎 努講師は平成15年4月1日付けで鈴峯女子短期大学教授として転出することとなった。また, 佐々木正雄君が博士 (医学) の学位を取得した。

本年度におけるシンポジウム・招待講演・基調講演・特別講演・教育講演は, 教授西山正彦の, ①11<sup>th</sup> Biennial Congress of International Society of University Colon and Rectal Surgeons, “Luncheon Seminar”: Developmental Research of Tailored Medicine for Colorectal Cancer (Osaka), ②第102回日本外科学会定期学術集会: 特別企画1 遺伝子技術の進歩と外科臨床「DNAマイクロアレイを用いた癌治療の開発研究」(京都), ③第18回日本DDS学会: ワークショップ2 “個別化医療の新しい遺伝子情報”「消化器癌個別化薬物療法と遺伝子解析」(札幌), ④第13回日本消化器癌発生学会総会: イブニングセミナー「Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子とテイラード癌化学療法」(大阪), ⑤第53回日本産科婦人科学会広島地方部会総会: 特別講演「テイラード癌化学療法: 画期的な癌治療の創生を目指して」(福山), ⑥第19回健康セミナー: 特別講演「がんと向きあう」(広島), ⑦第5回癌治療増感研究シンポジウムin奈良: 特別講演「ゲノムワイドながん分子標的の探索と治療への応用」(奈良), ⑧第20回大分がん化学療法研究会: 特別講演「ゲノム・遺伝子研究と新しい癌化学療法」(大分), ⑨Tokyo Cancer Forum 2003: 招請講演「抗癌剤応答の予測と新規抗癌剤標的の策定」(東京), 助教授檜山桂子の, ⑩岩国市医師会学術講演会: 招請講演「臨床につながる, わかりやすいゲノムの話」(岩国), と講師熊崎 努の, ⑪2002 Conference of the Society of Korean Gerontology: Overexpression of Bcl-2 enhances death frequency of normal fibroblasts and results in life span shortening. (Seoul, Korea) の11講演であった。

教授西山正彦は, 「日本癌治療学会: 評議員, 編集委員, 臨床試験登録医制度委員会委員」, 「日本臨床腫瘍学会評議員」, 「日本胃癌学会評議員」, 「がん分子標的治療研究会世話人」, 「日本癌病態治療研究会世話人」, 「制癌剤適応研究会世話人」, 「文部科学省科学技術動向研究センター専門調査員」, 「がん集学的治療研究財団: 評議員, 臨床試験委員会委員」, 「特定非営利活動法人日本がん臨床試験推進機構: 評議員, 学術委員」, 「特定非営利活動法人東京がん化学療法研究会The Tokyo Forum of New Anticancer Drugs実行委員」を担当した。また, 助教授檜山桂子は, 「日本内科学会中国地方会評議員」, 「日本呼吸器学会中四国地区評議員」, 「日本肺癌学会中四国地区評議員」, 「日本婦人科がん分子標的研究会学術顧問」, 「財団法人放射線影響研究所専門委員」, 「大久野島毒ガス傷害研究会幹事」を担当した。

当研究分野における研究課題とその成果は以下のごとくである。

## 1. 「個」の医療 (オーダー・メイド治療) の確立研究

### a) 悪性腫瘍 (抗癌剤化学療法)

参加研究者: 田中友隆, 佐藤拓道, 金安美香, 野口琢矢, 谷本圭司, 西山正彦

目的: 抗癌剤に対する応答には著明な個人差が存在する。抗癌剤に対する生体応答 (抗腫瘍効果, 有害事象) の個体差を遺伝子レベルの変化で捉え, その差に対応して至適治療を選択する個別癌化学療法系を確立する。

方法・結果: 18種の抗癌剤耐性規定遺伝子の発現解析に基づく個別薬物療法の選択系 (オーダーメイド療法) の確立研究を継続するとともに, 全国共同研究として薬剤応答予測系の確立を目的に加えた胃癌パクリタキセル

(TXL) 週一回投与方法, および大腸癌 CPT-11術後単独投与のゲノム薬理学的 phase I/II 研究を進めている (腫外及び計量生物, 千葉大学, 岩手医科大学, 群馬大学, 昭和大学, 大阪消化器癌化学療法研究グループなどの共同研究). また, cDNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現情報の解析手法の開発研究を進め, 独自の 1) 発現シグナル標準化法, 2) 目的遺伝子抽出法, 3) 多数の関連遺伝子の発現状況の相互構造の理解に基づく抗癌剤効果の予測系を開発した (特許申請準備中). また, CYP3A4, CYP2C8, carboxylesterase などの薬剤代謝酵素の遺伝子多型解析系を確立, 臨床研究に組み込み, 薬剤有害反応予測系の確立のための情報収集を進めている (民間等との共同研究 (A) 胃癌化学療法個別化のための治療応答ゲノム・遺伝子予測系の確立及びそれを応用した新規治療方法の開発).

#### b) 他の多因子疾患 (疾患感受性遺伝子・薬剤感受性遺伝子の探索)

参加研究者: 檜山桂子, 西山正彦

目的: 多因子疾患の発症や薬剤の効果・副作用発現に関わる遺伝的背景を明らかにする.

方法: 1) 重喫煙者におけるタバコの成分の代謝・解毒酵素遺伝子多型 (*EPHX1* のエクソン 3 と 4, *CYP1A1* のエクソン 7 と 3' フランキング領域, *CYP2E1* のイントロン 6 と 5' フランキング領域, *GSTM1* 及び *GSTT1* の欠失, *GSTP1* エクソン 5, *HMOX1* プロモーター領域) と肺の気腫性変化との関連性を検討した. 2) 関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 代謝酵素の遺伝子多型と, MTX の副作用・効果発現との関連性を検討した.

結果: 1) 重喫煙者において, いずれのアリル頻度も肺の気腫性変化と有意な関連性は示さなかったが, 51歳以上の集団では, epoxide hydrolase の very slow 型 (*EPHX1* エクソン 3 が変異型, エクソン 4 が野生型のホモ接合体) と hemoxygenase-1 の低活性型 (*HMOX1* のプロモーター領域に存在する反復配列が長い I 型) を組み合わせる有する症例は, 気腫化群で有意に高かった (33%:15%,  $P=0.03$ ). 他の遺伝子多型の組み合わせでは, いずれも気腫化群と非気腫化群の間に有意な差を認めなかった. 2) 関節リウマチ患者において, MTX による副作用発現と *TYMS* 及び *MTHFR* の計 4 カ所の遺伝子多型との間に有意な関連性は認めなかった. MTX の臨床効果については, *MTHFR* の遺伝子多型との関連は認めなかったが, *TYMS* の 3R/3R 型を示す症例は, 2R/3R 型, 2R/2R 型を示す症例と比べて, 有意に高用量の MTX を必要とし, *TYMS* 3' 非翻訳領域での deletion 型ホモ接合体症例では, より高い CRP 改善率を示した. *TYMS* の 3' 非翻訳領域における日本人での insertion/deletion 多型頻度は, 白人と比較し, 有意に deletion 型が多く, 日本人独自の MTX の使用基準を設定する必要性が示唆された.

## 2. 難治性固形癌に対するゲノム創薬標的の策定と分子標的治療の開発

参加研究者: 佐々木正雄, 野口琢矢, 檜山桂子, 西山正彦

目的: 難治性固形癌に対し, ゲノム・遺伝子レベルでの解析を基盤としてその特徴的分子を同定し, これを創薬あるいは効果増強のための標的とし, 腫瘍特異的な殺細胞効果を得る分子標的治療 (薬) を創生する.

方法: 1) ゲノム創薬標的の策定: ヒト正常線維芽細胞・血管内皮細胞, そのテロメラーゼ導入不死化細胞, 各種ヒト腫瘍細胞 (好転移性株を含む) を用い, cDNA マイクロアレイ (RIKEN 25K array; 計 21,168 遺伝子及び ESTs) により様々な組み合わせで遺伝子発現プロファイルを網羅的に解析し, そのサブトラクションにより, 腫瘍特異的な不死化要因, 転移形質規定要因を策定, 創薬標的としての有用性を確定する. (理化学研究所・林崎博士らとの共同研究), 2) 効果増強分子標的治療の開発: 各種抗癌剤の感受性・耐性規定因子を明らかにし, これを標的として活性化あるいは抑制する修飾法を確定し, 効果増強療法 (特異的修飾法) を求める.

結果: 1) ゲノム創薬標的の策定: 腫瘍細胞不死化に関わるテロメラーゼ以外の重要因子を抽出することに成功し, 絞り込まれた 30 ほどの候補 (遺伝子) につき, その発現の腫瘍普遍性の確認, 機能的意義の解析を開始するに至った. 2) 効果増強分子標的治療の開発: 5-FU の抗腫瘍効果に Bcl-2 が深く関与していることを明らかにし, その抑制により著明な抗腫瘍効果が得られることを明らかにした.

### 3. テロメラーゼ発現制御機構の解析

参加研究者：野口琢矢，檜山桂子，谷本圭司，熊崎 努，西山正彦

目的：ほとんどすべての癌において無限増殖に必須と考えられるテロメラーゼの発現制御機構を解明して新たな抗癌戦略を開発するとともに，非癌細胞における発現制御機構との違いを検討し，正常細胞の分裂予備能の延長を図り，再生医療の可能性を追究する。

方法：1) テロメラーゼ導入不死化線維芽細胞・血管内皮細胞における遺伝子発現プロファイルを cDNA マイクロアレイにより網羅的に解析する。2) 正常気道上皮にテロメラーゼを導入した不死化細胞を樹立し，遺伝子発現プロファイルを解析する。3) ヒト固形癌における原発巣・転移巣におけるテロメラーゼ活性レベルを測定し，活性レベルと遺伝子発現プロファイルとの関連性を検討する。4) 方法1)-3) で得られた結果を比較し，正常細胞と癌細胞の不死化機構の違いを検討する。

結果：1) テロメラーゼ導入不死化線維芽細胞・血管内皮細胞と導入前の細胞の遺伝子発現プロファイルの比較では，さまざまな転写因子・癌関連遺伝子とともに未知遺伝子の発現レベルに再現性をもって差が認められた。現在定量的に確認中である。2) 肺癌におけるテロメラーゼ活性レベルは，*TP53*，*RBI* 遺伝子の欠失と関連性が認められた。消化器癌におけるテロメラーゼ活性・遺伝子解析についても，「消化器腫瘍の発生・進展にかかわる遺伝子探索」として本年度ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査で承認され，研究を開始した。

### 4. 低酸素応答機構の解明とその癌の診断・治療への応用

参加研究者：谷本圭司，檜山桂子，西山正彦

目的：固形癌に特徴的な低酸素領域で引き起こされている，様々な分子機構の解明，及び，それらの分子診断，分子標的治療対象としての有用性を検討する。

方法：低酸素応答反応において中心的役割を果たす転写因子 HIF-1 $\alpha$  の低酸素応答領域内の遺伝子多型を，頭頸部扁平上皮癌患者のゲノムDNAを用い，DHPLC及びSequence解析により探索した。また，検出された遺伝子多型の機能的意義について *in vitro* 実験系にて検討した。

結果：1) アミノ酸置換を伴う2つの遺伝子多型（P582S型：18.2%，A588T型：7.3%）が検出された。2) P582S型そしてA588T型 HIF-1 $\alpha$  蛋白は野生型に比して，強い活性化能を示すことが明らかとなった。3) P582S型またはA588T型 HIF-1 $\alpha$  遺伝子アリルを一つでも持つ患者の癌では，持たないものに比して，有意に腫瘍内血管数が多いことが明らかとなった。これらの結果より，HIF-1 $\alpha$  機能制御に遺伝子多型等の遺伝子側要因が関わり，それによる機能亢進が腫瘍増殖に深く関与している可能性が示唆された。現在，腫瘍移植実験や発がん実験による固形癌微小環境の解析モデルとして，野生型，またはP582S型，A588T型 HIF-1 $\alpha$  遺伝子を導入した培養細胞とマウスを作成・解析中である。

### 5. dihydropyrimidine dehydrogenase遺伝子（DPYD）発現調節機構とその異常

#### a) 発現調節機構の解明

参加研究者：右近 圭，野口琢矢，谷本圭司，西山正彦

目的：主要抗癌剤5-FUの減成酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）についてその転写調節機構を明らかにし，薬剤応答の予測や，発現調節を標的とした新規治療開発等を目指す。

方法：ヒト胎盤由来の $\lambda$ ファージクローンからDPD遺伝子（DPYD）の5'上流領域をサブクローニングし，塩基配列を決定する。同領域をルシフェラーゼレポーター遺伝子と連結し，各種腫瘍細胞株における転写活性化能を測定する。更にdeletion mutantを用いて転写調節領域を明らかにし，ゲルシフト法により転写因子を同定し，DPYD発現調節に関わる因子を明らかにする。

結果：クローニングした領域はDPYDの転写開始点を+1とし-2918から+83bpまでで，-2918~-1153bpは新たな配列であり，-1152~+83bpは過去に報告されているクローンと同一であった（Diasio *et al.*, BBA 2000）。

遺伝子導入実験の結果、同領域は腫瘍細胞株により様々な転写活性化能を示し、複数の正または負の転写調節領域を含むことが示唆された。ゲルシフトアッセイの結果、いくつかの領域では DNA 結合蛋白複合体が検出され、現在その同定を行っている。

#### b) プロモーター領域のメチル化の解析

参加研究者：野口琢矢，谷本圭司，右近 圭，檜山桂子，西山正彦

目的：5-FU 治療の個別化を目指し、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子 (*DPYD*) 発現制御におけるプロモーター領域のメチル化の意義を解析する。

方法：1) ヒト培養腫瘍細胞株の *DPYD* 発現量を Real-time PCR 法にて解析した。2) 独自にクローニングし作成した *DPYD* promoter-luciferase reporter を遺伝子導入しプロモーター活性を測定した。3) ゲノム DNA を抽出し、Bisulfite-sequence 法にてメチル化の有無、部位の同定を試みた。4) 5-FU 感受性を MTT 法により IC50 として検出した。

結果：1) *DPYD* 発現量は細胞株により高いものから検出不能なものまでさまざまであり、外来性プロモーター活性との間に矛盾を認める細胞が存在した。2) bisulfite-sequence 法により転写開始点近傍のメチル化を検出した。3) メチル化阻害剤処理後 *DPYD* 発現量の増加を認めた細胞では、5-FU 感受性も変化した。これらの結果から、DPD 遺伝子発現制御機構にプロモーター領域のメチル化が深く関与していることが示唆され、DPD 遺伝子のメチル化の存在診断による 5-FU 応答の予測の可能性が考えられた。

### 6. 老化の分子生物学的研究

参加研究者：熊崎 努，佐々木正雄，西山正彦

目的：放射線照射によって老化が促進されることは知られているが、その促進メカニズムは解明されていない。その解明研究の第一段階として、細胞を用いた正常な老化のメカニズムの解明研究を目指す。最近、老化には遺伝的プログラムだけではなく、環境からのストレスなども影響を与えていることが明らかになってきたことから、老化メカニズムの解明のみならず、老化や寿命の制御へと結びつけていくことを目的とし、新たに環境からのストレスなどに耐性に働く遺伝子 *bcl-2* についての研究を開始した。

方法・結果：昨年までに、BCL-2 蛋白質の発現量は、細胞が老化するにつれて減少することを明らかにした。この結果は、細胞は老化するほど死に易い細胞になることを示唆しているが、実際には老化細胞は死に難いということが明らかとなり、BCL-2 量と細胞の死に易さとは相関しない結果となった。その理由として、細胞周期を停止した細胞は死の誘導に高い抵抗性をもつことを示した。また、細胞周期が回っている細胞の BCL-2 量を、人為的に低下させた場合について調べ、そうした細胞は死に易くなっており、細胞集団としての細胞寿命も短くなることを示した。この細胞死は抗酸化剤により有為に抑制されたことから、環境因子の一つ、活性酸素が細胞死を誘導すること、その防御に BCL-2 が関わっていることが示唆された。BCL-2 低下細胞では、より多くの細胞死が発生することにより、集団としての細胞寿命が短縮されていると考えられる。

本年は、*bcl-2* 発現プラスミドを正常線維芽細胞株に導入し、BCL-2 を過剰発現させた場合について調べ、意外にもベクターのみを導入した細胞に比べ細胞寿命が短くなることを示した。MTT アッセイにより調べたところ、BCL-2 過剰発現細胞 (HCA2/*bcl-2*) はベクター導入細胞 (HCA2/vector) に比べ、過酸化水素処理やドキシソルピシン処理によってより強く増殖抑制を受けることが示された。また、形態観察において、HCA2/*bcl-2* には死細胞が観察されるのに対し、HCA2/vector には死細胞は観察されなかった。細胞死に関わる他の BCL-2 ファミリー蛋白質の量を、ウエスタンブロット法により調べたところ、抗アポトーシス蛋白質 (BCL-XL) とアポトーシス促進蛋白質 (BAX, BAD および BID) はどちらも、HCA2/*bcl-2* においても HCA2/vector においても同程度存在しており、これらが HCA2/*bcl-2* における細胞死感受性増加に関わっているとは思われなかった。また、他のアポトーシス関連因子 (BAG-1, RAF-1, p53, p21<sup>WAF1</sup> 及びカスパーゼ 3) も HCA2/*bcl-2* と HCA2/vector で同様のレベルに維持されていた。従って、正常線維芽細胞を細胞死感受性にした主要な理由は BCL-2 過剰発現によると考えられる。

細胞死の形態については、カスパーゼ阻害剤を用いた LDH アッセイで有為な細胞死抑制が観察されたことから、カスパーゼ3, カスパーゼ8 及びカスパーゼ9 の経路が関わっていることが示唆され、この細胞死の形態が主にアポトーシスであることが示唆されたが、アポトーシス以外の細胞死も存在していると思われる。意外なことに、MAP キナーゼ経路のキナーゼの一つ MEK の阻害剤である PD98059 により、この細胞死が完全に抑えられたことから、活性化 MEK が細胞死推進に関わっていることが示された。また、BCL-2 と MAP キナーゼ経路との間にクロストークがあることも示唆されている。

## 7. 若返りの医療に向けた研究

参加研究者：熊崎 努，西山正彦

目的：細胞は老化することが知られている。再生医学，特に放射線障害再生医学にとって，患者から採取した細胞を培養系で増やしてから元の患者に戻す場合，あるいは培養系で細胞に特定の有用な遺伝子を導入してから患者に戻す場合などに際して，この細胞寿命の存在は大きな障害となりかねない問題である。細胞を若返らせるあるいは無限寿命化することにより，この問題を解消することを目指す。

方法・結果：細胞の寿命の長さは，その細胞が持つ染色体の末端に存在するテロメアの長さによって規定されているとの仮説がある。昨年までに，このテロメアを新規に合成できる酵素，テロメラゼの遺伝子をヒト正常線維芽細胞に導入することによって，本来の寿命の3倍以上に増殖させても老化することなくさらに増殖を続ける，いわゆる無限寿命化した細胞クローンを得ることに成功した。その形質は，正常な線維芽細胞と変わり無く，腫瘍形成能力なども獲得していないことから，この細胞を種々の組織の再生に用いることにより，若い人の組織と同等の機能を半永久的に保持する人工組織を創出し，それを移植に用いる可能性が生まれてきた。

この研究をさらに発展させるために，ヒト正常血管内皮細胞の無限寿命化を図り，線維芽細胞と同様にテロメラゼ遺伝子を導入することにより，無限寿命細胞クローンを得ることに成功した。このクローンについて，増殖の継続に伴うテロメラゼ遺伝子の発現，テロメラゼ活性及びテロメア長の変動等について調べ，その発現やテロメア長が増殖を続けても概ね維持されていることを明らかにした。また，このクローンが正常な形質を維持していることを確認するために，核型分析や血管内皮細胞の特異的マーカーである von Willebrand Factor 及び CD31 の発現を調べることも行っており，これら無限寿命化クローンを用いて創出できる人工組織の可能性の幅が広がった。さらに，他の種類の細胞で無限寿命化クローンを得ることも計画しており，より多くの種類の人工組織創出へと可能性を広げていく予定である。

### A. 原著

1. Miyazaki, K.<sup>\*1,2</sup>, Kawamoto, T.<sup>\*1</sup>, Tanimoto, K., Nishiyama, M., Honda, H.<sup>\*2</sup>, Kato, Y.<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Dent. Med. Biochem., Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>Dept. Dev. Biol.): Identification of functional hypoxia response elements in the promoter region of the DEC1 and DEC2 genes. *J. Biol. Chem.*, 277 (49): 47014-47021, 2002.12. (G) (I)
2. Hiyama, K., Mendoza, C.<sup>\*1</sup>, Hiyama, E.<sup>\*2</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Mol. Int. Med., Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>Dept. General Med., Univ. Hosp.): Non-R1 protocols for L-myc allelotyping and deletion mapping of chromosome 1p in primary lung cancers. *In: Methods in Molecular Medicine, Vol.74, Lung Cancer Vol. 1* (ed. B. Driscoll), pp.231-239, Humana Press Inc., Totowa, NJ, U.S.A., 2003.1.
3. Hiyama, K., Hiyama, E.<sup>\*</sup> (\*Dept. General Med., Univ. Hosp.): Detection of telomerase activity in lung cancer tissues. *In: Methods in Molecular Medicine, Vol. 74, Lung Cancer Vol. 1* (ed. B. Driscoll), pp.401-412, Humana Press Inc., Totowa, NJ, U.S.A., 2003.1.
4. Kumazaki, T.: Detection of mRNA expression and alternative splicing in a single cell. *In: Methods in Molecular Biology, Vol. 193, RT-PCR Protocol* (ed. J. O'Connell), pp.59-64, Humana Press Inc., Totowa, NJ, U.S.A., 2002.7. (G)

5. Kumazaki, T., Sasaki, M., Nishiyama, M., Teranishi, Y.\*<sup>1</sup>, Sumida, H.\*<sup>2</sup>, Mitsui, Y.\*<sup>3</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Physiol. 2, Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>Hiroshima Internatl. Univ., \*<sup>3</sup>Natl. Inst. Adv. Ind. Sci. Tech.): Effect of BCL-2 down-regulation on cellular life span. *Biogerontol.* 3(5): 291-300, 2002.9. (G) (I)
6. Sasaki, M., Kumazaki, T., Tanimoto, K., Nishiyama, M.: Bcl-2 in cancer and normal tissue cells as a prediction marker of response to 5-fluorouracil. *Int. J. Oncol.*, 22 (1): 181-186, 2003.1. (G) (I)
7. Kamei, N.\*, Yamane, K.\*, Yamashita, Y.\*, Nakanishi, S.\*, Watanabe, H.\*, Fujikawa, R.\*, Hiyama, K., Ishioka, S.\*, Mendoza, C.\*, Kohno, N.\* (\*Dept. Mol. Int. Med., Graduate School of Biomed. Sci.): A case of anti-Ku antibody-positive scleroderma-dermatomyositis overlap syndrome developing Graves' disease and immune thrombocytopenic purpura. *Intern. Med.*, 41 (12): 1199-1203, 2002.12. (I)
8. Budhi, A.\*<sup>1</sup>, Hiyama, K., Isobe, T.\*<sup>1</sup>, Oshima, Y.\*<sup>2</sup>, Hara, H.\*<sup>2</sup>, Maeda, H.\*<sup>1</sup>, Kohno, N.\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Mol. Int. Med., Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>Chugoku Health Administ. Ctr., Nippon Telegraph and Telephone West Corp.): Genetic susceptibility for emphysematous changes of the lung in Japanese. *Int. J. Mol. Med.*, 11 (3): 321-329, 2003.3. (I)
9. Teranishi, Y.\*<sup>1</sup>, Sugino, H.\*<sup>1</sup>, Ozono, R.\*<sup>1</sup>, Ishioka, N.\*<sup>1</sup>, Kumazaki, T., Tsuru, H.\*<sup>2</sup>(\*<sup>1</sup>Dept. Physiol. 2, Graduate School of Biomed. Sci.): Contribution of endogenous vasopressin to regional hemodynamics in borderline hypertensive Hiroshima rats. *Hypertens. Res.*, 25 (2): 241-248, 2002.3. (G) (I)
10. Teranishi, Y.\*<sup>1</sup>, Kumazaki, T., Miho, N.\*<sup>2</sup>, Sugino, H.\*<sup>2</sup>, Tsuru, H.\*<sup>3</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Physiol. 2, Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>1<sup>st</sup> Dept. Int. Med., Univ. Hosp., \*<sup>3</sup>Dept. Pharmacol., Toho Univ. School of Med.): Are sodium-dependent V1 receptor and sympathetic nerve activations involved in regulation of blood pressure in borderline-hypertensive Hiroshima rats? *Hypertens. Res.*, 25 (5): 763-771, 2002.9. (G) (I)
11. Pereira, T.\*, Zheng, X.\*, Ruas, J. L.\*, Tanimoto, K., Poellinger, L.\* (\*Karolinska Inst.): Identification of residues critical for regulation of protein stability and the transactivation function of the Hypoxia-inducible Factor-1  $\alpha$  by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene product. *J. Biol. Chem.*, 278 (9): 6816-6823, 2003.2. (G) (I)
12. 西山正彦：胃癌とオーダーメイド化学療法—分子生物学的側面—。 *G. I. Res.*, 10(2): 681-687, 2002.4. (G)
13. 西山正彦：DT-diaphorase. *Surgery Frontier*, 9 (3): 264-269, 2002.9. (G)
14. 西山正彦, 熊崎 努：遺伝子多型解析研究の意義と21世紀における癌治療への提言. *癌治療と宿主*, 15(1): 89-94, 2003.1. (G)
15. 西山正彦, 右近 圭:cDNAマイクロアレイを用いた感受性評価のアプローチ. *医薬ジャーナル*, 39(3): 79-84, 2003.3. (G)
16. 檜山桂子, 檜山英三\* (\*医病・総診): 肺癌における染色体テロメアとテロメラーゼ. *肺癌の診断と治療* (仁井谷久暢, 塚越茂編), 日本臨床増刊号60 (5), pp. 737-742, 日本臨床社, 東京, 2002.5.
17. 檜山桂子: 呼吸器領域の単一遺伝子病. *呼吸器疾患 -state of arts-* (北村諭, 福池義之助, 石井芳樹編), 医歯薬出版, 東京, 148-152, 2003.3.

18. 檜山桂子：IL-5およびIL-5受容体遺伝子。喘息，15(3)：31-35, 2002.7.
19. 檜山桂子：HPS遺伝子異常と間質性肺炎。分子呼吸器病学，6(4)：332-335, 2002.7.
20. 檜山桂子：サルコイドーシス：ステロイド療法の適応症例の選択。日本臨床，60(9)：1827-1833, 2002.9.
21. 檜山英三\*，檜山桂子，横山隆\* (\*医病・総診)：小児固形悪性腫瘍とマイクロアレイ法。小児外科，34(7)：798-803, 2002.7.
22. 野口琢矢，三浦 隆\*<sup>1</sup>，中城正夫\*<sup>1</sup>，在永光行\*<sup>1</sup>，野口 剛\*<sup>1</sup>，横山繁生\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>大分医大・2外，\*<sup>2</sup>同・1病)：気胸発症時に発見された後縦隔傍神経節腫の1例。日臨外会誌，63：2136-2140, 2002.9.
23. 野口琢矢，西山正彦：制癌剤の新しい視点1. 分子標的・個別化(3) 治療の個別化1) 制癌剤感受性規定遺伝子。Surgery Frontier，10(1)：81-86, 2003.3. (G)
24. 野口 剛\*<sup>1</sup>，野口琢矢，藤原省三\*<sup>2</sup>，藤吉健児\*<sup>3</sup>，菊池隆一\*<sup>1</sup>，内田雄三\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>大分医大・2外，\*<sup>2</sup>長門記念病院・外，\*<sup>3</sup>大分県厚生連鶴見病院・外)：乳癌と鑑別が困難であった乳房内結節性筋膜炎の1例。日臨外会誌，63：1871-1874, 2002.8.
25. 藤原省三\*<sup>1</sup>，末廣修治\*<sup>1</sup>，野口琢矢，野口 剛\*<sup>2</sup>，内田雄三\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>長門記念病院・外，\*<sup>2</sup>大分医大・2外)：bFGF, PGE1製剤併用療法が有効であった皮膚潰瘍の3例。臨床と研究，79：1680-1682, 2002.9.
26. 末廣修治\*<sup>1</sup>，野口 剛\*<sup>2</sup>，藤原省三\*<sup>1</sup>，菊池隆一\*<sup>2</sup>，野口琢矢，内田雄三\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>長門記念病院・外，\*<sup>2</sup>大分医大・2外)：非代償性肝硬変に合併した臍ヘルニア嵌頓の1例。日外連会誌，27(6)：913-915, 2002.12.

## B. 学会発表等

1. Nishiyama, M.: Developmental research of tailored medicine for colorectal cancer. 11<sup>th</sup> Biennial Congress of Internatl. Soc. Univ. Colon & Rectal Surg., "Luncheon Seminar", Osaka, 2002.4. (G)
2. Nishiyama, M.: Prediction of sensitivity of gastrointestinal cancers to paclitaxel and docetaxel by cDNA microarray analysis. 18th UICC Internatl. Cancer Congress, Oslo, Norway, 2002.6. (G)
3. Hiyama, K., Yoshikaw, M.\*，Budhi, A.\*，Isobe, T.\*，Awaya, Y.\*，Kohno, N.\* (\*Dept. Mol. Int. Med., Graduate School of Biomed. Sci.): Genetic polymorphisms and severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Japanese. 26th Internatl. Congress of Int. Med., Kyoto, 2002.5.
4. Kumazaki, T., Sasaki, M., Nishiyama, M., Mitsui, Y.\* (\*Natl. Inst. Adv. Ind. Sci. Tech.): Overexpression of Bcl-2 enhances death frequency of normal fibroblasts and results in life span shortening. 2002 Conference of the Soc. Korean Gerontol., Seoul, Korea, 2002.7. (G)
5. Tanimoto, K., Yoshiga, K.\*<sup>1</sup>，Poellinger, L.\*<sup>2</sup>，Nishiyama, M. (\*<sup>1</sup>Div. Front. Med. Sci., Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>Karolinska Inst.): Genetic polymorphisms of the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene in head and neck squamous cell carcinomas. 93<sup>rd</sup> Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., San Francisco, U. S. A., 2002.4. (G)

6. Tanimoto, K., Yoshiga, K.\*<sup>1</sup>, Eguchi, H.\*<sup>2</sup>, Imai, K.\*<sup>2</sup>, Nakachi, K.\*<sup>2</sup>, Kaneyasu, M., Ukon, K., Oue, N.\*<sup>3</sup>, Yasui, W.\*<sup>3</sup>, Nishiyama, M. (\*<sup>1</sup>Div. Front. Med. Sci., \*<sup>2</sup>Dept. Radiobiol./Mol. Epidemiol., \*<sup>3</sup>Dept. Mol. Pathol., Graduate School of Biomed. Sci.): Single nucleotide polymorphisms enhance the transactivation capacity of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . 12<sup>th</sup> Internatl. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2002.11. (G)
7. Sasaki, M., Kumazaki, T., Tanimoto, K., Nishiyama, M.: Bcl-2 in cancer and normal tissue cells as a prediction marker of response to 5-fluorouracil. 12<sup>th</sup> Internatl. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2002.11. (G)
8. Ukon, K., Tanimoto, K., Toge, T.\*<sup>1</sup>, Nishiyama, M. (\*Dept. Surg. Oncol.): Mechanisms of transcriptional regulation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene. 12<sup>th</sup> Internatl. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2002.11. (G)
9. Endo, W.\*<sup>1</sup>, Sekikawa, T.\*<sup>1</sup>, Yamamoto, W.\*<sup>2</sup>, Nakamura, A.\*<sup>1</sup>, Yasuhara, H.\*<sup>2</sup>, Nishiyama, M., Matsukawa, M.\*<sup>1</sup>, Kurihara, M.\*<sup>1</sup>, Shimada, K.\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Gastroenterol., Toyosu Hosp., Showa Univ., \*<sup>2</sup>Dept. Pharmacol., School of Med., Showa Univ.): Absorption of the active metabolite SN-38 increased with P-glycoprotein inhibitors on the human pharmaco-physiological dosing in the intestinal cell model. 93<sup>rd</sup> Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., San Francisco, U.S.A., 2002.4. (G)
10. Yoshida, K.\*<sup>1</sup>, Hirabayashi, N.\*<sup>2</sup>, Takiyama, W.\*<sup>2</sup>, Ninomiya, M.\*<sup>3</sup>, Takakura, N.\*<sup>3</sup>, Sakamoto, J.\*<sup>4</sup>, Nishiyama, M., Toge, T.\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Surg. Oncol., \*<sup>2</sup>Dept. Surg., Hiroshima City Asa Hosp., \*<sup>3</sup>Dept. Surg. Hiroshima City Hosp., \*<sup>4</sup>Dept. Epidemiol. Clin. Res. Info. Management, Graduate School of Med., Kyoto Univ.): Japanese Experience in combining S1 and Taxotere® (docetaxel). Internatl Clin. Update Meeting on Gastrointest. Cancer, Cheju, Korea, 2002.9. (G)
11. Hiyama, E.\*<sup>1</sup>, Hiyama, K., Yokoyama, T.\*<sup>1</sup>, Takahashi, N.\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. General Med., Univ. Hosp., \*<sup>2</sup>Dept. Genet., Rad. Effects Res. Found.): Array CGH analysis in human neuroblastoma. 93<sup>rd</sup> Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., San Francisco, U.S.A., 2002.4.
12. Hiyama, E.\*<sup>1</sup>, Hiyama, K., Yokoyama, T.\*<sup>1</sup> (\*Dept. General Med., Univ. Hosp.): Gene expression profiling of human neuroblastoma. 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the Am. Soc. Clin. Oncol., Orlando, U.S.A., 2002.5.
13. Hiyama, E.\*<sup>1</sup>, Hiyama, K. (\*Dept. General Med., Univ. Hosp.): Clinical utility of telomerase in solid tumors. United States-Japan Cooperative Cancer Res. Program, Maui, U.S.A., 2002.8.
14. Hiyama, E.\*<sup>1</sup>, Hiyama, K., Reynolds, C.P.\*<sup>2</sup>, Shay, J.W.\*<sup>3</sup>, Yokoyama, T.\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. General Med., Univ. Hosp., \*<sup>2</sup>Child. Hosp. Los Angeles, \*<sup>3</sup>Univ. Texas Southwest. Med. Ctr.): Expression profiling of neuroblastomas with high telomerase activity and low telomerase activity. Am. Assoc. Cancer Res. Special Conference in Cancer Res., San Francisco, U.S.A., 2002.12.
15. Kato, T.\*<sup>1</sup>, Noguchi, T.\*<sup>1</sup>, Wada, S.\*<sup>1</sup>, Takeno, S.\*<sup>1</sup>, Kudo, T.\*<sup>1</sup>, Noguchi, T., Moriyama, H.\*<sup>1</sup>, Hashimoto, T.\*<sup>1</sup>, Uchida, Y.\*<sup>2</sup> (\*<sup>2</sup>nd Dept. Surg., Oita Med. Univ.): Surveillance for double cancer in patients with esophageal cancer. 48<sup>th</sup> Annual Congress of Jpn. Section of Internatl. College of Surg., Okayama, 2002.6.
16. Kimura, Y.\*<sup>1</sup>, Noguchi, T.\*<sup>1</sup>, Chujo, M.\*<sup>1</sup>, Takeno, S.\*<sup>1</sup>, Shibata, T.\*<sup>1</sup>, Noguchi, T., Fumoto, S.\*<sup>1</sup>, Uchida, Y.\*<sup>2</sup> (\*<sup>2</sup>nd Dept. of Surg., Oita Med. Univ.): Chromosomal imbalances in esophageal cancer analyzed by CGH. 20<sup>th</sup> Annual Meeting & 15<sup>th</sup> Internatl. Symposium of Jpn. Human Cell Soc., Tokyo, 2002.8. (G)

17. 西山正彦：DNAマイクロアレイを用いた癌治療の開発研究．特別企画1「遺伝子技術の進歩と外科臨床」招請講演，第102回日本外科学会定期学術集会，京都，2002.4. (G)
18. 西山正彦：消化器癌個別化薬物療法と遺伝子解析．ワークショップ2「個別化医療の新しい遺伝子情報」招請講演，第18回日本DDS学会，札幌，2002.6. (G)
19. 西山正彦：Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子とテイラード癌化学療法．イブニングセミナー，第13回日本消化器癌発生学会総会，大阪，2002.9. (G)
20. 西山正彦：テイラード癌化学療法：画期的な癌治療の創生を目指して．特別講演，第53回日本産科婦人科学会広島地方部会総会，福山，2002.9. (G)
21. 西山正彦：がんと向きあう．特別講演，第19回健康セミナー，広島，2002.9. (G)
22. 西山正彦：ゲノムワイドながん分子標的の探索と治療への応用．特別講演，第5回癌治療増感研究シンポジウムin奈良，奈良，2003.2. (G)
23. 西山正彦：ゲノム・遺伝子研究と新しい癌化学療法．特別講演，第20回大分がん化学療法研究会，大分，2003.3. (G)
24. 西山正彦：抗癌剤応答の予測と新規抗癌剤標的の策定．招請講演，Tokyo Cancer Forum 2003，東京，2003.3. (G)
25. 檜山桂子，池上靖彦\*，河野修興\* (\*院・医歯薬・分子内科)：肺癌のテロメラーゼ活性化に関わる遺伝子の探索．第42回日本呼吸器学会総会，仙台，2002.4.
26. 檜山桂子：臨床につながる，わかりやすいゲノムの話．招請講演，岩国市医師会学術講演会，岩国，2003.1.
27. 熊崎 努，佐々木正雄，西山正彦，三井洋司\* (\*産総研)：BCL-2過剰発現による細胞寿命の短縮．第25回日本基礎老化学会大会，つくば，2002.5. (G)
28. 谷本圭司，右近 圭，野口琢矢，金安美香，西山正彦：Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子発現調節におけるDNAメチル化．第61回日本癌学会総会，東京，2002.10. (G)
29. 谷本圭司，吉賀浩二\*<sup>1</sup>，江口英孝\*<sup>2</sup>，今井一枝\*<sup>2</sup>，中地 敬\*<sup>2</sup>，西山正彦 (\*<sup>1</sup>院・医歯薬・先進医療，\*<sup>2</sup>放影研・放生／分子疫学)：口腔扁平上皮癌患者における低酸素応答性転写因子HIF-1 $\alpha$  遺伝子多型解析．第3回日本がん分子疫学研究会学術集会，鹿児島，2002.5. (G)
30. 谷本圭司，吉賀浩二\*<sup>1</sup>，江口英孝\*<sup>2</sup>，今井一枝\*<sup>2</sup>，中地 敬\*<sup>2</sup>，西山正彦 (\*<sup>1</sup>院・医歯薬・先進医療，\*<sup>2</sup>放影研・放生／分子疫学)：低酸素応答性転写因子HIF-1 $\alpha$  遺伝子多型解析．第6回がん分子標的研究会総会，札幌，2002.6. (G)
31. 谷本圭司，吉賀浩二\*<sup>1</sup>，Lorenz Poellinger\*<sup>2</sup>，西山正彦 (\*<sup>1</sup>院・医歯薬・先進医療，\*<sup>2</sup>Karolinska Inst.)：癌抑制遺伝子産物による低酸素応答性転写因子HIF-1 $\alpha$  制御機構．第3回ホルモンと癌研究会，仙台，2002.8. (G)
32. 谷本圭司，吉賀浩二\* (\*院・医歯薬・先進医療)：口腔扁平上皮癌におけるHIF-1 $\alpha$  遺伝子多型解析．第47回日本

- 口腔外科学会総会, 札幌, 2002.10. (G)
33. 谷本圭司, 吉賀浩二<sup>\*1</sup>, 江口英孝<sup>\*2</sup>, 今井一枝<sup>\*2</sup>, 中地 敬<sup>\*2</sup>, 大上直秀<sup>\*3</sup>, 安井 弥<sup>\*3</sup>, 西山正彦 (<sup>\*1</sup>院・医菌薬・先進医療, <sup>\*2</sup>放影研・放生／分子疫学, <sup>\*3</sup>院・医菌薬・探索医科学): 固形癌におけるhypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  遺伝子多型解析. 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 2002.12. (G)
  34. 佐々木正雄, 熊崎 努, 三井洋司\*, 西山正彦 (\*産総研): 正常繊維芽細胞における抗癌剤感受性に対するBcl-2の影響. 第61回日本癌学会総会, 東京, 2002.10. (G)
  35. 右近 圭, 谷本圭司, 峠 哲哉\*, 西山正彦 (\*腫外): Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子転写調節機構の解明. 第11回日本癌病態治療研究会, 東京, 2002.6. (G)
  36. 右近 圭, 谷本圭司, 峠 哲哉\*, 西山正彦 (\*腫外): Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の転写調節機構の解析. 第61回日本癌学会総会, 東京, 2002.10. (G)
  37. 野口琢矢, 野口 剛\*, 和田伸介\*, 武野慎祐\*, 橋本 剛\*, 森山初男\*, 工藤哲治\*, 唐原和秀\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 食道表在癌の治療方針. 第35回日本胸部外科学会九州地方総会, 福岡, 2002.7.
  38. 野口琢矢, 谷本圭司, 右近 圭<sup>\*1</sup>, 檜山桂子, 西山正彦, 野口 剛<sup>\*2</sup>, 内田雄三<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>腫外, <sup>\*2</sup>大分医大・2外): Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子 (*DPYD*) プロモーター領域におけるメチル化と5-FU応答. 第20回大分がん化学療法研究会, 大分, 2003.3. (G)
  39. 野口琢矢, 谷本圭司, 右近 圭, 檜山桂子, 野口 剛\*, 内田雄三\*, 西山正彦 (\*大分医大・2外): Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 遺伝子 (*DPYD*) プロモーター領域のメチル化同定と5-FU個別化療法における意義. 第36回制癌剤適応研究会, 岡山, 2003.3. (G)
  40. 鈴木文男\*, 笹井香織\*, 秋元志美\*, 宮地里佳\*, 矢島浩彦\*, 西山正彦 (\*ゲノム応答): 紫外線によるHeLa S3細胞のcaspase非依存的なアポトーシス誘発. 日本放射線影響学会第45回大会, 仙台, 2002.9. (G)
  41. 大谷敬子<sup>\*1</sup>, 大瀧 慈<sup>\*2</sup>, 佐藤健一<sup>\*2</sup>, 西山正彦 (<sup>\*1</sup>Jpn. Biol. Info. Consort., <sup>\*2</sup>計量生物): cDNAマイクロアレイデータのノーマリゼーション. 日本計算機統計学会第16回シンポジウム, 長崎, 2002.10. (G)
  42. 吉田和弘<sup>\*1</sup>, 平林直樹<sup>\*2</sup>, 多幾山涉<sup>\*2</sup>, 二宮基樹<sup>\*3</sup>, 高倉範尚<sup>\*3</sup>, 坂本純一<sup>\*4</sup>, 西山正彦, 峠 哲哉<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>腫外, <sup>\*2</sup>安佐市民病院・外, <sup>\*3</sup>広島市民病院・外, <sup>\*4</sup>京都大, 院・疫学・情報処理学): 進行・再発胃癌に対するTS-1とDocetaxel併用療法の第I相臨床試験. 第64回日本臨床外科学会総会, 東京, 2002.11. (G)
  43. Budhi, A.<sup>\*1</sup>, Hiyama, K., Isobe, T.<sup>\*1</sup>, Oshima, Y.<sup>\*2</sup>, Hara, H.<sup>\*2</sup>, Kohno, N.<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. Mol. Int. Med., Graduate School of Biomed. Sci., <sup>\*2</sup>Chugoku Health Administ. Ctr., Nippon Telegraph and Telephone West Corp.): Association between emphysematous changes and genetic polymorphisms in Japanese. 第42回日本呼吸器学会総会, 仙台, 2002. 4.
  44. Kawamoto, T.<sup>\*1</sup>, Honma, S.<sup>\*2</sup>, Miyazaki, K.<sup>\*1,3</sup>, Fujimoto, K.<sup>\*1</sup>, Sato, F.<sup>\*1</sup>, Hamaguchi, H.<sup>\*1</sup>, Tanimoto, K., Honma, K.<sup>\*2</sup>, Noshiro, M.<sup>\*1</sup>, Kato, Y.<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. Dent. Med. Biochem., Graduate School of Biomed. Sci., <sup>\*2</sup>Dept. Physiol., Graduate School of Med., Hokkaido Univ., <sup>\*3</sup>Dept. Dev. Biol.): The roles of bHLH transcription factors DEC1 in adaptation to hypoxia and circadian rhythm. 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 2002.12.

45. 熊谷和彦\*, 檜山桂子, 栗屋幸一\*, 河野修興\* (\*院・医歯薬・分子内科): リウマチ性疾患における免疫抑制薬の感受性に関わる遺伝子多型の検索. 第46回日本リウマチ学会総会, 神戸, 2002.5.
46. 佐々木圭子\*<sup>1</sup>, 津山尚宏\*<sup>2</sup>, 小平美江子\*<sup>1</sup>, 伊藤正博\*<sup>1</sup>, 杉田恵子\*<sup>1</sup>, 片山博昭\*<sup>1</sup>, 藤山秋佐夫\*<sup>3</sup>, 檜山桂子, 檜山英三\*<sup>4</sup>, 高橋規郎\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>放影研・遺伝, \*<sup>2</sup>山口大・応用医工, \*<sup>3</sup>国情研, \*<sup>4</sup>医病・総診): マイクロアレイ comparative genomic hybridization (アレイCGH) 法を用いた原爆放射線の遺伝的影響調査—予備実験—. 第43回原子爆弾後障害研究会, 長崎, 2002.6.
47. 高橋規郎\*<sup>1</sup>, 佐々木圭子\*<sup>1</sup>, 津山尚宏\*<sup>2</sup>, 小平美江子\*<sup>1</sup>, 杉田恵子\*<sup>1</sup>, 片山博昭\*<sup>1</sup>, 檜山桂子, 檜山英三\*<sup>3</sup> (\*<sup>1</sup>放影研・遺伝, \*<sup>2</sup>山口大・応用医工, \*<sup>3</sup>医病・総診): DNAマイクロアレイCGH法の原爆放射線の遺伝的影響調査への応用. 日本放射線影響学会第45回大会, 仙台, 2002.9.
48. 高橋規郎\*<sup>1</sup>, 佐々木圭子\*<sup>1</sup>, 津山尚宏\*<sup>2</sup>, 小平美江子\*<sup>1</sup>, 三浦昭子\*<sup>1</sup>, 杉田恵子\*<sup>1</sup>, 片山博昭\*<sup>1</sup>, 大峰秀夫\*<sup>1</sup>, 下市裕子\*<sup>1</sup>, 今中正文\*<sup>1</sup>, 檜山桂子, 檜山英三\*<sup>3</sup> (\*<sup>1</sup>放影研・遺伝, \*<sup>2</sup>山口大・応用医工, \*<sup>3</sup>医病・総診): DNAマイクロアレイ comparative genomic hybridization (アレイCGH) 法を用いたゲノム解析; 第2報. 第47回日本人類遺伝学会総会, 名古屋, 2002.11.
49. 檜山英三\*<sup>1</sup>, 横山 隆\*<sup>1</sup>, 山岡裕明\*<sup>2</sup>, 檜山桂子 (\*<sup>1</sup>医病・総診, \*<sup>2</sup>医病・1外): 小児癌におけるマイクロアレイ解析の臨床応用. 第64回日本臨床外科学会総会, 東京, 2002.11.
50. 檜山英三\*<sup>1</sup>, 横山 隆\*<sup>1</sup>, 檜山桂子, 佐藤 貴\*<sup>2</sup>, 西村真一郎\*<sup>2</sup>, 上田一博\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>医病・総診, \*<sup>2</sup>医病・小児科): 小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析のトランスレーショナルリサーチ. シンポジウム2「小児固形悪性腫瘍の治療における translational research の現況」, 第18回日本小児がん学会, 福岡, 2002.11.
51. 池上靖彦\*, 檜山桂子, 河野修興\* (\*院・医歯薬・分子内科): Hermansky-Pudlak症候群 (HPS) のHPS1遺伝子解析. 第2回肺分子病態研究会, 福岡, 2003.1.
52. 吉賀浩二\*<sup>1</sup>, 谷本圭司, 江口英孝\*<sup>2</sup>, 今井一枝\*<sup>2</sup>, 中地 敬\*<sup>2</sup>, 西山正彦 (\*<sup>1</sup>院・医歯薬・先進医療, \*<sup>2</sup>放影研・放生/分子疫学): 頭頸部扁平上皮癌患者における低酸素応答性転写因子HIF-1 $\alpha$  遺伝子多型. 第61回日本癌学会総会, 東京, 2002.10. (G)
53. 宮崎和子\*<sup>1,2</sup>, 河本 健\*<sup>2</sup>, 谷本圭司, 本田浩章\*<sup>1</sup>, 加藤幸夫\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>組織再生制御, \*<sup>2</sup>院・医歯薬・口腔生化): 低酸素とHIF-1 $\alpha$  によるbHLH型転写因子DEC1およびDEC2遺伝子発現の促進とそのメカニズムの解析. 第25回日本分子生物学会年会, 横浜, 2002.12. (G)
54. 柴田智隆\*, 野口 剛\*, 武野慎祐\*, 麓 祥一\*, 野口琢矢, 和田伸介\*, 森山初男\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 進行食道癌におけるDNA-PKcs高発現は化学放射線療法感受性因子である. 第102回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2002.4. (G)
55. 森山初男\*, 野口 剛\*, 唐原和秀\*, 橋本 剛\*, 和田伸介\*, 武野慎祐\*, 野口琢矢, 工藤哲治\*, 菊池隆一\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 小腸形質細胞腫の1例. 第79回日本消化器病学会九州支部例会, 久留米, 2002.5.
56. 工藤哲治\*, 野口 剛\*, 橋本 剛\*, 森山初男\*, 和田伸介\*, 武野慎祐\*, 野口琢矢, 唐原和秀\*, 菊池隆一\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 切除不能進行胃癌に対しTS-1により長期予後が得られた1例. 第79回日本消化器病学会九州支部例会, 久留米, 2002.5.

57. 加藤 剛\*, 野口 剛\*, 和田伸介\*, 武野慎祐\*, 工藤哲治\*, 野口琢矢, 森山初男\*, 橋本 剛\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 頭頸部癌を重複した食道表在癌の検討. 第47回食道色素研究会, 広島, 2002.6.
58. 和田伸介\*, 野口 剛\*, 武野慎祐\*, 加藤 剛\*, 森山初男\*, 橋本 剛\*, 工藤哲治\*, 野口琢矢, 唐原和秀\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 食道胃接合部に存在する癌の郭清範囲. 第35回日本胸部外科学会九州地方会総会, 福岡, 2002.7.
59. 清水正嗣<sup>\*1</sup>, 藤原省三<sup>\*2</sup>, 野口琢矢, 河野憲司<sup>\*3</sup> (\*<sup>1</sup>長門記念病院・口外, \*<sup>2</sup>同・外, \*<sup>3</sup>大分医大・口外): 上口唇皮膚部混合性腺腫の腫瘍・形成外科の手術実施の1例. 第22回お茶の水セミナー, 東京, 2002.8.
60. 木村靖彦\*, 野口 剛\*, 中城正夫\*, 武野慎祐\*, 柴田智隆\*, 野口琢矢, 麓 祥一\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): CGH法による食道染色体異常と臨床病理学的検討. 第13回日本消化器癌発生学会総会, 大阪, 2002.9.
61. 加藤 剛\*, 野口 剛\*, 橋本 剛\*, 和田伸介\*, 武野慎祐\*, 工藤哲治\*, 野口琢矢, 唐原和秀\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 食道小細胞癌の6例の検討. 第13回日本消化器癌発生学会総会, 大阪, 2002.9.
62. 野口 剛\*, 和田伸介\*, 武野慎祐\*, 加藤 剛\*, 森山初男\*, 橋本 剛\*, 工藤哲治\*, 野口琢矢, 唐原和秀\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 胸部食道癌に対する二期的頸部郭清(二期分割三領域郭清)の検討. シンポジウム「進行食道癌の治療戦略と成績」, 第55回日本胸部外科学会総会, 福岡2002.10.
63. 和田伸介\*, 野口 剛\*, 武野慎祐\*, 加藤 剛\*, 森山初男\*, 橋本 剛\*, 工藤哲治\*, 野口琢矢, 唐原和秀\*, 内田雄三\* (\*大分医大・2外): 食道胃接合部に存在する癌の臨床病理学的検討. 第55回日本胸部外科学会総会, 福岡, 2002.10.

### C. その他

1. Yasui, W.<sup>\*1</sup>, Nishiyama, M., Tsuruo, T.<sup>\*2</sup>, Tahara, E.<sup>\*3</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. Mol. Pathol., Graduate School of Biomed. Sci., \*<sup>2</sup>Lab. Cell Growth Regul., Inst. Mol. Cell. Biosci., Univ. Tokyo, \*<sup>3</sup>Rad. Effects Res. Found.): Molecular targeting therapy for cancer: The Twelfth International Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, November 2002. Cancer Sci. (Jpn. J. Cancer Res.), 94(2): 221-223, 2003.2. (Meeting Report)
2. 西山正彦: オーダーメイド化学療法. 第19回婦人科がん化学療法共同研究会記録集(2002.1.), pp.5-15, 2002.7. (G)
3. 西山正彦: Tailored Medicineを目指して. 第15回兵庫県経口制癌剤研究会講演会記録集(2002.1.), pp.20-34, 2003.1. (G)
4. 佐々木圭子<sup>\*1</sup>, 津山尚宏<sup>\*2</sup>, 小平美江子<sup>\*1</sup>, 伊藤正博<sup>\*1</sup>, 杉田恵子<sup>\*1</sup>, 片山博昭<sup>\*1</sup>, 藤山秋佐夫<sup>\*3</sup>, 檜山桂子, 檜山英三<sup>\*4</sup>, 高橋規郎<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>放影研・遺伝, \*<sup>2</sup>山口大・応用医工, \*<sup>3</sup>国情研, \*<sup>4</sup>医病・総診): マイクロアレイ comparative genomic hybridization (アレイCGH)法を用いた原爆放射線の遺伝的影響調査—予備実験—. 長崎医学会雑誌, 特集, 第43回原子爆弾後障害研究会講演集(2002.6.), pp.158-162, 2002.9.
5. 西山正彦: 豊かな生を求めて—情報・電子社会と健康—. 2002年度広島大学放送公開講座, テレビ講座第二回, 2002.10.

6. 西山正彦：新規癌医療の創生を目指したゲノム・遺伝子研究．大学院講義，産医大，2003.2.(G)
7. 西山正彦：消化器癌化学療法の新展開—Tailored Medicine—．大学院講義，神戸大，2003.2.(G)

(注) 原著，学会発表の文末記号の(R)は放射性同意元素実験施設を用いた研究，(A)は放射線照射実験施設を用いた研究，(G)は遺伝子実験施設，(C)は国際放射線情報センター関連の研究，(I)はカレント・コンテンツ掲載雑誌採択論文の略号です。