

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
助	手	谷	本	圭	司
大	学	院	生	田	中 友 隆
大	学	院	生	右	近 圭 ^{*1}
大	学	院	生	野	口 琢 矢
大	学	院	生	小	松 正 明 ^{*2} (平成15年4月1日～)
大	学	院	生	湯	泉 川 真 由 ^{*2} (平成15年4月1日～)
特	別	研	究	学	生 下 國 達 志 ^{*3} (平成15年4月1日～)
研	究	支	援	推	進 員 金 安 美 香
研	究	支	援	推	進 員 福 田 純 子 (平成15年12月1日～)

^{*1}腫外, ^{*2}院・生殖器官病態制御, ^{*3}北大・院・外科治療学

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15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（オーダーメイド癌治療）の確立研究
 - a) ゲノム薬理学的解析による個別癌化学療法系の開発
 - b) 抗癌剤個別化学療法の実現へ向けた効果予測モデルの確立
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
 - a) 食道癌細胞における不死化規定因子の同定
 - b) テロメラーゼ発現および不死化制御機構の解析
3. 低酸素応答性転写因子HIF-1 α 遺伝子導入マウスの作成・解析
4. 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
5. 婦人科腫瘍の発生・進展および化学療法感受性に関わる遺伝子探索
 - a) 婦人科腫瘍の発生・進展機構の解明
 - b) 卵巣癌個別化学療法へ向けた効果予測システムの開発

6. 再生医療に向けた研究

7. 多因子遺伝子疾患（疾患感受性遺伝子・薬剤感受性遺伝子の探索）

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ィラード術前化学療法（代表：西山正彦），②特別推進研究（COE）放射線災害医療開発の先端的研究教育拠点（分担：檜山桂子），③基盤研究（A）（2）（番号15209058）神経芽細胞腫の生物学的悪性度診断のための簡易マイクロアレイの開発と臨床応用（分担：檜山桂子），④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），⑤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），⑥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），⑦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），⑧特定領域研究（2）（番号15024247）活性型低酸素応答性転写因子HIF-1 α 遺伝子導入マウスの作製および解析（代表：谷本圭司），⑨基盤研究（C）（2）（番号15592114）がん分子標的としての低酸素応答性転写因子HIF-1 α の有用性とその作用機序の解明（分担：谷本圭司），文部科学省産学連携等研究費として⑩民間等との共同研究（A）（株式会社東芝研究開発センター）難治性固形癌ティラード化学療法効果の確立に資する実践的予測遺伝子発現解析システムの開発（代表：西山正彦），⑪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15年4月1日より小松正明，温泉川真由両君が大学院生，下國達志君が特別研究学生，平成15年12月1日より福田純子君が研究支援推進員，平成15年4月1日～12月5日に大松秀明君（神大・病・薬剤）が共同研究者として新たに研究に加わった。また，熊崎 努君が博士（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、①Joint 11th International and 9th European Symposium on Purines and Pyrimidines in Man: Transcriptional regulation of DPYD gene expression and aberrant methylation in the 5'flanking region. (Egmond aan Zee, the Netherlands), ②第65回腸疾患研究会: 特別講演, 「ゲノム・遺伝子研究と新時代の癌化学療法」(札幌), ③第44回日本臨床細胞学会総会: ランチョンセミナー「ゲノム・遺伝子研究と新しい癌化学療法」(東京), ④第103回日本外科学会定期学術集会: 宿題報告1「癌悪性度診断—化学療法の選択及び予後予測のための新規指標の策定」(札幌), ⑤第12回日本癌病態治療研究会: シンポジウム1“癌病態からみた治療戦略: 分子標的治療と治療個別化”「ゲノム・遺伝子情報に基づく癌治療開発の試み」(広島), ⑥第18回京大外科関連施設癌研究会: シンポジウム“癌化学療法の最前線から見た外科医の役割”「新規癌化学療法の開発研究(基礎)」(京都), ⑦第23回婦人科癌治療懇話会: 特別講演「抗癌剤化学療法の新展開—ゲノム創薬とティラード・メディスン—」(栃木), ⑧第13回日本医療薬学会年会: シンポジウムⅡ専門薬剤師の育成—癌化学療法を中心に「医師の側から望むこと」(神戸), ⑨第4回西さっぽろ消化器癌談話会・症例報告会合同講演会: 特別講演「抗癌剤治療: ゲノム医療の参戦」(札幌), ⑩第2回消化器癌分子標的治療セミナー: 「問題提起—基礎から—」(東京), ⑪第5回十勝消化器癌化学療法懇話会: 癌化学療法: 将来へ向けて今なすべきこと(帯広), ⑫滋賀医科大学外科学講座同門会講演会: 「オーダーメイド治療の実現に向けて」(滋賀), ⑬大分消化器癌セミナー: 特別講演「癌化学療法の新時代を目指して」(大分), ⑭第5回乳がん化学内分泌療法研究会学術集会: シンポジウムI“乳癌治療におけるフッ化ピリミジン系抗癌剤—これからどう使うか—”「フッ化ピリミジン系抗癌剤の個人応答の予測: Personalized Medicineを目指して」(横浜), ⑮第86回広島がん治療研究会: 特別シンポジウム“貴方は取り残されていないか—急速に進化する癌治療開発研究とその基盤整備—”「広島での新しい動き」(広島), 助教授檜山桂子の, ⑯The 2nd Scientific Respiratory Medicine Meeting, “Plenary Symposium”: Molecular mechanism of lung cancer -cellular immortalization and transformation-. (Jakarta, Indonesia), ⑰The 2nd Scientific Respiratory Medicine Meeting, “Workshop”: Pitfalls in PCR technique -Application to oncology and infection-(Jakarta, Indonesia), ⑱Lecture in Indonesia University: Application of molecular technique to medical science. (Jakarta, Indonesia), ⑲第49回日赤呼吸器疾患オープンカンファレンス: 特別講演「臨床につながるゲノムの話」(広島), ⑳第7回広島整形外科先端医学セミナー: 特別講演「非腫瘍性細胞におけるテロメラーゼ活性化と不死化」(広島), ㉑理科学研究所ゲノムフロンティア開拓研究シンポジウム「次世代のマイク

ロアレイ・カスタムアレイの展開」：招請講演「Microarrays in drug discovery and development of personalized medicine」(東京)、助手谷本圭司の、②The 8th Korea-Japan Cancer Research Workshop. —Molecular Mechanisms of Tumorigenesis and Tumor Suppression—：Role of genetic polymorphisms of the hypoxia-inducible factor-1 α in solid tumors. (Okinawa) の22講演であった。

教授西山正彦は、「日本癌学会評議員」、「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、がん治療専門医制度委員会委員、がん治療専門医制度ワーキンググループ委員」、「日本臨床腫瘍学会評議員」、「日本胃癌学会評議員」、「日本消化器癌発生学会評議員」、「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」、「探索的胃癌化学療法研究会世話人」、「広島癌先端治療セミナー顧問」、「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」、「特定非営利活動法人 ひろしまがん治療開発推進機構：副理事長、倫理審査委員、学術委員」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」、「大久野島毒ガス傷害研究会幹事」、「肺分子病態研究会幹事」、「広島KL-6研究会アドバイザー」、「広島癌先端治療セミナー幹事」、「財団法人 放射線影響研究所専門委員 (遺伝カウンセラー)」、「特定非営利活動法人 ひろしまがん治療開発推進機構倫理審査委員」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・メイド癌治療）の確立研究

a) ゲノム薬理学的解析による個別癌化学療法系の開発

参加研究者：田中友隆、下國達志、金安美香、野口琢矢、谷本圭司、檜山桂子、西山正彦

目的：抗癌剤に対する応答には著明な個体差が存在する。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：CYP3A4, CYP2C8, carboxylesterase などの薬剤代謝酵素の遺伝子多型解析系を確立、効果に深く関連する数十の遺伝子の発現解析とともに、臨床研究に組み込み、薬剤有害反応・効果予測系の確立のための情報収集を進めている。これらゲノム薬理学的解析をとまなう全国共同研究として「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（腫外及び計量生物、岩手医科大学、群馬大学、昭和大学、北海道大学、大阪消化器癌化学療法研究グループなどとの共同研究）、両研究ともに phase I を終了した。その結果、UGT1A1*28 が irinotecan による重篤な副作用の予測因子となること、限定された10前後の遺伝子の発現量から効果が予測可能なことなどが示唆され、現在、副作用、効果の予測指標を確定するため phase II への移行を準備中である。

b) 抗癌剤個別化学療法の実現へ向けた効果予測モデルの確立

参加研究者：田中友隆、下國達志、福田純子、野口琢矢、谷本圭司、檜山桂子、西山正彦

目的：抗癌剤個別化学療法の実現のためには、複数の抗癌剤に対する生体応答を同時に予測可能で、正確・簡便な効果予測モデルの確立が必要である。そこで、抗癌剤感受性規定遺伝子の抽出と、それら複数遺伝子発現量の相互関係の理解に基づいた抗癌剤効果予測モデルの設定を目指す。

方法・結果：cDNA microarray (RIKEN human 21K array) を用いて、ヒト腫瘍細胞19株の網羅的遺伝子発現解析を行った。また、MTT 法にて5-FU, CDDP, MMC などの8種の抗癌剤に対する各細胞株の感受性 (IC₅₀値) を測定した。それら遺伝子発現量と抗癌剤感受性 (IC₅₀値) との順位相関解析から、各抗癌剤に関する感受性関連遺伝子を抽出した。Real-time RT-PCR 法による再現性確認と重回帰分析による相互関係の理解に基づく効果予測式の試作を反復し、効果予測に重要な遺伝子として ABCB1, ABCG2, CYP2C8, CYP3A4, DPYD, GSTP1, MGMT, NQO1, POR, TOP2A, TUBB, TYMS の12遺伝子を最終的に抽出し、これら12遺伝子の発現量を IC₅₀ 値に変換するこ

とのできる定量的 *in vitro* 効果予測式を確立した。更に、高度進行胃癌における5-FU 効果予測のための臨床照合研究を行い、選択した12遺伝子の発現量を生存期間、無増悪期間、腫瘍縮小効果などの臨床効果指標に変換することのできる予測式を設定した。現在、細胞株数を増やし、*in vitro* 効果予測式の恒常性または組織・臓器特異性の検討を行っている。また、その基盤となる cDNA マイクロアレイの解析手法の開発研究も推し進め、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、特許の申請に至った。

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

a) 食道癌細胞における不死化規定因子の同定

参加研究者：野口琢矢，檜山桂子，大松秀明，谷本圭司，西山正彦

目的：テロメラーゼの活性化は癌細胞における不死化に必須であり、その制御は癌の進展を妨げうるものと考えられる。細胞におけるテロメラーゼ活性化、不死化機構を解明し、画期的な抗癌戦略の開発を目指す。

方法：1) 食道癌細胞株20株と非腫瘍性食道細胞について *hTERT* および細胞増殖・アポトーシス関連遺伝子発現レベルを real-time RT-PCR 法にて定量評価し、各遺伝子発現レベル・テロメア長と比較検討する。2) さらにマイクロアレイを用いて食道癌細胞および非腫瘍性食道細胞の遺伝子発現プロファイルを解析し、候補となる不死化規定遺伝子を検討する。

結果：1) real-time RT-PCR 法で解析した細胞増殖・アポトーシス関連遺伝子は、いずれもテロメラーゼ活性、テロメア長と相関を認めなかった。2) *APAF1*, *CDKN1A*, *POT1*, *TP53*, *RBI* は *PCNA* と正の相関を認めた。3) マイクロアレイを用いた食道癌細胞および非腫瘍性食道細胞の遺伝子発現プロファイルの比較では、未知遺伝子を含む多数の遺伝子が不死化規定遺伝子の候補となりうることが示唆された。現在、その機能を確認すべく候補遺伝子のコンストラクトを作製中である。

b) テロメラーゼ発現および不死化制御機構の解析

参加研究者：檜山桂子，谷本圭司，野口琢矢，大松秀明，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であるとともに十分条件とも考えられるテロメラーゼの活性化は、正常体細胞においては必須であっても十分ではない。このテロメラーゼ発現制御機構の癌細胞と非癌細胞における違いを解明し、癌により特異的な新たな抗癌戦略を開発することを目指す。

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 マイクロアレイおよびオリゴアレイにより網羅的に解析する。2) 各種ヒト正常細胞にテロメラーゼを導入した延命／不死化細胞、SV40を導入したトランスフォーム細胞を樹立し、遺伝子発現プロファイルを解析する。3) 各種ヒト正常培養細胞および癌細胞株においても遺伝子発現プロファイルを解析する。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、前者において継代にともない遺伝子発現変動が見られ、不死化に critical な PDL100前後で可逆的な *BCL2* など細胞周期促進遺伝子の発現亢進、*TP53* などアポトーシス誘導遺伝子の発現抑制が認められたが、テロメラーゼ導入初期から増殖が促進された血管内皮細胞ではそのような傾向は認められなかった。さらに、この線維芽細胞の不死化前後のマイクロアレイ解析により発現変動遺伝子として検出されたものは、従来報告された遺伝子と異なっており、テロメラーゼ発現以外の因子が細胞により、テロメア維持・不死化に重要であることが示唆された。2) 正常細胞にテロメラーゼを導入しても必ずしも不死化しないが、そうしたテロメラーゼ導入有限寿命細胞、トランスフォーム細胞にテロメラーゼを導入した不死化形質転換細胞、ヒト癌由来培養細胞、正常培養細胞の発現プロファイルをオリゴアレイを用いて比較した結果、共通して発現変動する遺伝子と癌細胞特有に変動する遺伝子候補が抽出され、現在その機能解析中である。

3. 低酸素応答性転写因子 *HIF-1α* 遺伝子導入マウスの作成と解析

参加研究者：谷本圭司，金安美香，檜山桂子，西山正彦

目的：Hypoxia-inducible factor-1α (*HIF-1α*) は低酸素に応答し活性化する転写因子であり，その幅広い標的遺伝子群からみて，癌などの様々な疾病で重要な役割を果たしていると考えられている．本研究では，ヒト野生型および変異型 *HIF-1α* を遺伝子導入したマウスを作成し，癌の増殖・進展および転移能に与える影響を分子生物・病理学的に解析することを目的とする．

方法・結果：ヒト *HIF-1α* 野生型 (WT) またはアミノ酸置換型 (P582S および A588T) 遺伝子，計 3 種類の FLAG 標識 *HIF-1α* 遺伝子導入マウスを BALB/c 系マウスにて作製を試み，各遺伝子型につき PCR 法にて確定し，3 系統以上の F1～F2 を得ている．さらに，遺伝子導入マウス組織での導入遺伝子およびその標的遺伝子発現を real-time RT-PCR 法にて検討した．その結果，遺伝子導入マウスの胃，小腸，腎臓，脾臓，子宮，および皮膚にてヒト *HIF-1α* 遺伝子の発現を認めた．さらに，標的遺伝子の中で *Slc2a1*, *Serpine*, *Epo* が腎臓で高発現していた．一方，現在までに外観上の表現型に変化は認められていない．現在，定常状態における遺伝子発現等を確認中であり，今年度中に低酸素等のストレス条件下やホモ遺伝子型における表現型の解析を行う予定である．また，移植実験に用いるため，マウス同系細胞 (MMSV-BALB/3T3) に同様の遺伝子を安定導入する作業も進んでいる．さらに，発がん実験による固形癌微小環境の解析モデル作製も計画している．

4. 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，谷本圭司，檜山桂子，西山正彦

目的：主要な抗癌剤 5-fluorouracil (5-FU) の減成酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) 遺伝子転写調節機構を明らかにし，5-FU 個別化学療法への応用展開を目指す．

方法：1) 独自にクローニングした全長約 3.0kb 領域の *DPYD* promoter luciferase reporter および，その変異体を用い，遺伝子導入実験により各癌細胞株におけるプロモーター活性，さらに重要な転写調節領域を同定した．2) PMA 処理による細胞株の *DPYD* 発現量変化を real-time RT-PCR 法にて測定した．また，*DPYD* 5' 上流域における PMA 応答領域を luciferase reporter assay にて検討した．3) 同 PMA 応答領域に結合する蛋白複合体の存在，および構成要素を EMSA 法により同定した．

結果：1) *DPYD* 5' 上流域には複数の転写調節領域の存在が示唆され，特に nt-338～-64 の転写促進領域は，調べた細胞株に共通して存在していた．2) HSC42 細胞において，PMA 処理により *DPYD* 発現量の増加が観察された．また，変異体を用いた実験により，上記転写促進領域 (nt-338～-64) 内に応答領域があることが明かとなった．3) HSC42 由来の核抽出液を用いた EMSA 法により，上記転写促進領域内に PMA 処理により DNA 結合が促進される蛋白複合体結合領域の存在が明かとなった．さらに，同複合体は AP-1 consensus 結合配列を用いた競合実験や，抗 c-jun, 抗 c-fos 抗体を用いた実験により，AP-1 が結合し転写調節を行っている事が示された．今後，AP-1 活性を調節することによる *DPYD* 発現量の調節，さらに，5-FU 感受性の調節の可能性について検討していく予定である．

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，下國達志，右近 圭，檜山桂子，西山正彦

目的：Dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) 遺伝子発現制御機構におけるプロモーター領域メチル化の意義について検討し，5-FU 個別化学療法への応用展開を目指す．

方法：1) 消化器癌を中心としたヒト培養腫瘍細胞株の *DPYD* 発現量を real-time RT-PCR 法にて解析した．2) 独自にクローニングした *DPYD* promoter luciferase reporter を用い，遺伝子導入実験により各細胞株のプロモーター活性を測定した．3) 複数の細胞株をメチル化阻害剤 (5-aza-cytidine) にて処理し，*DPYD* 発現量や 5-FU 感受性の変化を real-time RT-PCR 法や MTT 法により測定した．4) 各細胞株のゲノム DNA を bisulfite 処理後

sequence 解析を行い、プロモーター領域のメチル化の有無、部位の同定を試みた。

結果：1) *DPYD* 発現量と遺伝子導入した *DPYD* promoter reporter (外来性プロモーター) 活性は細胞株によりさまざまで、中には検出できない細胞株も認められた。2) メチル化阻害剤処理後に *DPYD* 発現量の増加を認めた細胞では、5-FU 感受性の変化も認められた。3) Bisulfite-Sequence 法により、*DPYD* 発現量の抑制されていると思われる細胞株にのみ、転写開始点近傍のメチル化を検出した。

以上より *DPYD* 発現制御に、プロモーター領域、特に転写開始点近傍のメチル化が深く関与し5-FU 感受性に影響を与えていることが示唆された。*DPYD* 遺伝子プロモーター領域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。

5. 婦人科腫瘍の発生・進展および化学療法感受性に関わる遺伝子探索

a) 婦人科腫瘍の発生・進展機構の解明

参加研究者：温泉川真由，檜山桂子，小松正明，谷本圭司，西山正彦

目的：婦人科腫瘍の原発巣・転移巣および正常組織ならびに癌細胞株の遺伝子発現・変異の比較により、腫瘍の発生・進展・無限増殖に関わる遺伝子を探索し、新たな分子標的治療戦略を開発する。

方法：各組織・細胞からゲノム DNA, RNA, 蛋白質を抽出し、テロメラーゼ活性レベルを測定するとともに、マイクロアレイ・定量的 RT-PCR により未知遺伝子を含む約2万個の遺伝子から、特異な発現を示す遺伝子を同定する。

ゲノム解析・遺伝子発現解析・テロメラーゼ解析結果の相互関係、および対象とした症例の臨床・病理学的所見との関連性を検討し、分子標的治療のターゲットとなり得る遺伝子を同定する。

結果：本研究は平成15年7月17日付けで「婦人科腫瘍の発生・進展および化学療法感受性に関わる遺伝子探索」という課題名でヒトゲノム研究倫理審査委員会で承認され、研究実施前採取保存検体についてデータベースを作成しつつ、新規検体を収集している。

b) 卵巣癌個別化学療法へ向けた効果予測システムの開発

参加研究者：小松正明，谷本圭司，温泉川真由，檜山桂子，西山正彦

目的：卵巣癌の予後を改善するためには、個人差に対応した至適抗癌剤治療を選択することが重要である。卵巣癌個別化学療法実現のため、網羅的遺伝子発現解析を基盤として、複数遺伝子の発現量を指標とした効果予測システム開発を目指す。

方法：ヒト卵巣癌細胞株およびその抗癌剤耐性株について、オリゴアレイ等を用いた網羅的遺伝子発現解析、および、MTT 法による5-FU, CDDP, MMC などの8種の抗癌剤に対する各細胞株の感受性 (IC₅₀値) を測定し、順位相関解析により複数の抗癌剤の感受性に関連する遺伝子群を抽出する。Real-time RT-PCR 法による再現性確認と多変量解析による相互関係の理解に基づく効果予測式の試作を反復し、効果予測に重要な遺伝子の抽出、効果予測式の確定作業を行う。最終的に抽出された遺伝子群や効果予測式と、既に当研究室で開発している消化器癌、肺癌に対する効果予測式との比較により、効果予測式の恒常性または組織・臓器特異性の検討を行う。解析の第一段階として、卵巣癌細胞株 KF28とその TXL 耐性株 KF28Tx, CDDP 耐性株 KFr13とその TXL 耐性株 KFr13Tx (TXL と CDDP 両耐性株) の遺伝子発現解析を real-time RT-PCR 法により行った。その結果、消化器癌、肺癌に対する効果予測では重要性が示されなかった、*ABCC1*, *ABCG2*, *POR*, *NQO1*, *CES1*, *GCLC* 等の重要性が示唆され、臓器特異的な抗癌剤感受性規定因子を考慮する必要性が示された。

6. 再生医療に向けた研究

参加研究者：檜山桂子，谷本圭司，野口琢矢，西山正彦

目的：正常体細胞は老化する宿命を持つ。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、この細胞老化の存在は大きな障害となる。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：細胞の分裂寿命は、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ると考えられてきた。しかし、細胞により、テロメラゼを発現させてテロメア長が保たれていても不死化しないことが示された。ゆえに、正常細胞において形質転換することなく分裂寿命を延長するために必要な分子をマイクロアレイ解析により探索中である。このテロメア・テロメラゼ以外の分裂寿命規定因子が同定されれば、種々の組織・幹細胞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、それを移植に用い得る可能性が生まれてきた。

7. 多因子遺伝子疾患（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，谷本圭司，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) 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。

2) 関節リウマチにおける抗リウマチ薬副作用出現と *TNF*, *LTA* 遺伝子多型との関連性を検討した。

結果：1) 関節リウマチ患者において、*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 改善率を示すこと、*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を *Int. J. Mol. Med.* に報告した。

2) 関節リウマチ患者において、抗リウマチ薬で強い副作用が出現した症例について、*TNF* 発現量に関連することが報告されている *TNF*, *LTA* 遺伝子多型を解析した。*TNF* プロモーター領域の変異型は認められずこの関与は否定的であったが、*LTA* 遺伝子変異型は一般で報告された頻度よりも多く、症例を増やして検討中である。

A. 原著

1. Hiyama, K.: Polymorphisms and respiratory diseases. *In*: S. G. Pandalai (ed.), *Recent Research Developments in Human Genetics*, Kerala: Research Signpost, pp.333-352, 2003.4.
2. Hiyama, E.^{*}, Hiyama, K. (Dept. General Med., Univ. Hosp.): Clinical application of microarrays as a tool of understanding cancer biology. *In*: S. G. Pandalai (ed.), *Recent Research Developments in Cancer*, Kerala: Research Signpost, pp.675-692, 2003.4.
3. Tanimoto, K., Yoshiga, K.^{*1}, Eguchi, H.^{*2}, Kaneyasu, K., Ukon, K., Kumazaki, T.^{*1}, Oue, N.^{*3}, Yasui, W.^{*3}, Imai, K.^{*2}, Nakachi, K.^{*2}, Poellinger, L.^{*4}, Nishiyama, M. (^{*1}Div. Front. Med. Sci., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*2}Dept. Radiobiol. Mol. Epidemiol., RERF, ^{*3}Dept. Mol. Pathol., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*4}Karolinska Inst.): Hypoxia-inducible factor-1 α polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis*, 24(11): 1779-1783, 2003.8. (I, G)
4. Tanimoto, K., Hiyama, K., Nishiyama, M.: Towards molecular medicine: Cancer pharmacogenomics, personalized medicine, and our recent approaches. *Ann. Cancer Res. Therap.*, 11(Nos. 1&2): 61-72, 2003. (G, R)
5. Kumazaki, T., Sasaki, M., Nishiyama, M., Teranishi, Y.^{*1}, Sumida, H.^{*2}, Eboshida, A.^{*3}, Mitsui, Y.^{*4} (^{*1}Dept. Physiol. 2, Graduate School of Biomed. Sci., ^{*2}Hiroshima Internatl. Univ., ^{*3}Dept. Public Health and Health Policy, Graduate School of Biomed. Sci., ^{*4}Natl. Inst. Adv. Ind. Sci. Tech.): Life span shortening of normal fibroblasts by overexpression of BCL-

- 2: a result of potent increase in cell death. *Exp. Cell Res.*, 285: 299-308, 2003.5. (R, G, I)

6. Yoshida, K.^{*}, Tanabe, K.^{*}, Ueno, H.^{*}, Ohta, K.^{*}, Hihara, J.^{*}, Toge, T.^{*}, and Nishiyama, M. (^{*}Dept. Surg. Oncol.): Future prospects of personalized chemotherapy in gastric cancer patients: results of a prospective randomized pilot study. *Gastric Cancer*, 6(Suppl 1): 82-89, 2003. (G, R)

7. Hiyama, E.^{*}, Hiyama, K. (^{*}Dept. General Med., Univ. Hosp.): Telomerase as tumor marker. *Cancer Lett.*, 194(2): 221-233, 2003.5. (I)

8. Hiyama, E.^{*1}, Hiyama, K., Nishiyama, M., Reynolds, C. P.^{*2}, Shay, J. W.^{*3}, Yokoyama, T.^{*1} (^{*1}Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*2}Div. Hematol. Oncol., Childrens Hosp. Los Angeles, ^{*3}Dept. Cell Biol., The Univ. Texas, Southwest Med. Cntr. at Dallas): Differential gene expression profiles between neuroblastomas with high telomerase activity and low telomerase activity. *J. Pediatr. Surg.*, 38(12): 1730-1734, 2003.12. (I)

9. Hiyama, E.^{*1}, Hiyama, K., Yamaoka, H.^{*2}, Sueda, T.^{*2}, Reynolds, C.P.^{*3}, Yokoyama, T.^{*1} (^{*1}Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*2}Dept. Surg., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*3}Div. Hematol. Oncol., Childrens Hosp., Los Angeles): Expression profiling of favorable and unfavorable neuroblastomas. *Pediatr. Surg. Int.*, 20(1): 33-38, 2004.1. (I)

10. Kumagai, K.^{*1}, Hiyama, K., Oyama, T.^{*2}, Maeda, H.^{*1}, Kohno, N.^{*1} (^{*1}Dept. Mol. Int. Med., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*2}Oyama Clinic): Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.*, 11(5): 593-600, 2003.5. (I)

11. Hirao, K.^{*1}, Sugita, T.^{*1}, Kubo, T.^{*1}, Igarashi, K.^{*2}, Tanimoto, K., Murakami, T.^{*3}, Yasunaga, Y.^{*1}, Ochi, M.^{*1} (^{*1}Dept. Orthopaed. Surg., ^{*2}Biomed. Chem., ^{*3}Pharma. Therap., Graduate School of Biomed. Sci.): Target gene delivery to human osteosarcoma cells with magnetic cationic liposomes under a magnetic field. *Int. J. Oncol.*, 22: 1065-1071, 2003.5. (I)

12. Hayashi, S.^{*1}, Eguchi, H.^{*2}, Tanimoto, K., Yoshida, T.^{*1}, Omoto, Y.^{*1}, Inoue, A.^{*1}, Yoshida, N.^{*1}, Yamaguchi, Y.^{*1} (^{*1}Div. Endocr., Saitama Cancer Cntr. Res. Inst., ^{*2}Dept. Radiobiol. Mol. Epidemiol., RERF): The expression and function of estrogen receptor α and β in human breast cancer and its clinical application. *Endocr. Relat. Cancer*, 10: 193-202, 2003.6. (I)

13. Yoshiga, K.^{*1}, Tanimoto, K., Okui, T.^{*2}, Kobayashi, M.^{*3} (^{*1}Frontier Med. Sci., Biomed. Sci., Graduate School., Hiroshima Univ., ^{*2}Dept. Oral Surg., Nishi-Ube Hosp., ^{*3}Sekijyunkai Dental Office): High-flow arteriovenous malformation of the mandible: treatment and 7-year follow-up. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 41: 348-350, 2003.10. (I)

14. Kuwai, T.^{*1}, Kitadai, Y.^{*1}, Tanaka, S.^{*2}, Hiyama, T.^{*1}, Tanimoto, K., Chayama, K.^{*1} (^{*1}Dept. Med. Mol. Sci., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*2}Dept. Endoscopy, Hiroshima Univ. Hosp.): Mutation of the von Hippel-Lindau (VHL) gene in human colorectal carcinoma: Association with cytoplasmic accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α . *Cancer Sci.*, 95(2): 149-153, 2004.2. (I)

15. Noguchi, T.^{*1}, Takeno, S.^{*1}, Kato, T.^{*1}, Wada, S.^{*1}, Noguchi, T., Uchida, Y.^{*1}, Kashima, K.^{*1}, Yokoyama, S.^{*2} (^{*1}2nd Dept. Surg., Oita Med. Univ., ^{*2}1st Dept. Pathol., Oita Med. Univ.): Small cell carcinoma of the esophagus; clinicopathological and immunohistological analysis of six cases. *Dis. Esoph.*, 16: 252-258, 2003.

16. 西山正彦：18. 抗悪性腫瘍薬の薬理学 4. 殺細胞効果の分類と作用機序 その他(アルキル化剤, 抗がん抗生物質). 臨床腫瘍学第三版(日本腫瘍学会編), pp.101-108, 癌と化学療法社, 東京, 2003. 11.
17. 檜山桂子, 檜山英三*, 西山正彦 (* 医歯病・医総診): 肺癌とテロメア, テロメラーゼ. “先端医療シリーズ20・癌 肺癌の最新医療” (末舛恵一監修), pp.15-20, 先端医療技術研究所, 東京, 2003.4.
18. 檜山桂子: 総論10. 呼吸器疾患診療における分子生物学の応用. “シミュレーション内科 呼吸器疾患を探る非腫瘍編” (河野修興編著), pp.49-53, 永井書店, 大阪, 2003.10.
19. 檜山桂子: 呼吸器疾患の遺伝相談. “呼吸器診療二頁の秘訣” (福地義之助編), pp.256-257, 金原出版, 東京, 2003.10.
20. 西山正彦: ゲノムワイドな癌分子標的の探索と治療への応用. 放射線生物研, 38(3): 232-244, 2003.
21. 檜山桂子, 檜山英三*, 西山正彦 (* 医歯病・医総診): II. 基礎研究の進歩 その他の癌転移研究 肺癌転移とテロメラーゼ活性. “癌転移—基礎と臨床アップデート—”, 61(Suppl 8): 224-228, 日本臨牀, 2003.11.
22. 谷本圭司, 西山正彦: 特集: 癌と低酸素 2. 低酸素と遺伝子不安定性. 癌治療と宿主, 15(3): 233-238, 2003.7. (G)
23. 下國達志, 高橋将人^{*1}, 田口和典^{*1}, 高橋弘昌^{*2}, 佐々木文章^{*2}, 藤堂 省^{*1} (^{*1}北大・1外, ^{*2}北大・小外): 一卵性双生児に同時期に発症した甲状腺乳頭癌症例. 日臨外会誌, 64(6): 1331-1336, 2003.6.
24. 檜山英三^{*1}, 山岡裕明^{*2}, 檜山桂子, 横山 隆^{*1}, 松永正訓^{*3}, 林 富^{*3}, 渡辺芳夫^{*3}, 水田祥代^{*3}, 堀江 弘^{*3}, 金子道夫^{*3}, 佐々木文章^{*3}, 橋都浩平^{*3}, 中川原章^{*3}, 大沼直躬^{*3} (^{*1}医歯病・医総診, ^{*2}医歯病・生育診療, ^{*3}小児肝癌スタディグループ): 肝芽腫におけるテロメラーゼ, hTERT 発現. 小児外科, 35 (5): 539-544, 2003.5.
25. 川村秀樹*, 神山俊哉*, 倉内宣明*, 中川隆公*, 蒲池浩文*, 横山良司*, 工藤岳秋*, 下國達志, 松下通明*, 藤堂 省* (*北大・院・外科治療学): ^{99m}Tc-GSA シンチグラフィを用いた肝障害度別換算 ICGR₁₅による肝予備能の評価. 日消外会誌, 37(1): 14-20, 2004.1.
26. 竹原和宏*, 小松正明, 熊谷正俊*, 新甲さなえ*, 内藤博之*, 藤井恒夫* (*国病医医療セ・産婦): 子宮体部原発 adenosarcoma, homologous の1例. 産科と婦人科, 12(109): 1891-1895, 2003.

B. 学会発表等

1. Nishiyama, M.: Transcriptional regulation of *DPYD* gene expression and aberrant methylation in the 5 flanking region. Joint 11th Int. and 9th Europ. Symposium on Purines and Pyrimidines in Man., Egmond aan Zee, the Netherlands, 2003.6. (G, R)
2. Hiyama, K.: Molecular mechanism of lung cancer -cellular immortalization and transformation-. 2nd Sci. Resp. Med. Meeting, “Plenary Symposium”, Jakarta, Indonesia, 2004.2. (G)
3. Hiyama, K., Syahrudin, E.*, Prasenohadi*, Antariksa, B*. (*Dept. Pulmonol., Univ. of Indonesia): Pitfalls in PCR technique -Application to oncology and infection-. 2nd Sci. Resp. Med. Meeting, “Workshop”, Jakarta, Indonesia, 2004.2.(G)

4. Hiyama, K.: Application of molecular technique to medical science. Lecture in Indonesia University, Dept. of Pulmonol. & Resp. Med., Jakarta, Indonesia, 2004.2. (G)
5. Hiyama, K., Omatsu, H.^{*1}, Tanimoto, K., Noguchi, T., Kumazaki, T.^{*2}, Takahashi, T.^{*3}, Mitsui, M.^{*3}, Ohtaki, M.^{*4}, Otani, K.^{*4}, Satoh, K.^{*4}, Okazaki, Y.^{*5}, Hayashizaki, Y.^{*5}, Hiyama E.^{*6}, Nishiyama, M. (*¹Dept. Hosp. Pharm., Graduate School of Med., Kobe Univ., ^{*2}Suzugamine Women's College, ^{*3}Univ. Tsukuba, Cntr. for Tsukuba Adv. Res. Alliance, ^{*5}Lab. Genome Explor. Res. Group, Riken Genomic Sci. Cntr., Riken Yokohama Inst., ^{*6}Dept. General Med., Univ. Hosp.) Differentially expressed genes involved in cellular immortalization in cooperation with telomerase. 95th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Florida, U. S. A., 2004.3. (G, R)
6. Tanimoto, K.: Role of genetic polymorphisms of the hypoxia-inducible factor-1 α in solid tumors. The 8th Korea-Japan Cancer Research Workshop. "Molecular Mechanisms of Tumorigenesis and Tumor Suppression", Okinawa, 2003.12. (G)
7. Ukon, K., Tanimoto, K., Noguchi, T., Hiyama, K., Toge, T.^{*1}, Fukushima, M.^{*2}, Nishiyama, M. (*¹Dept. Surg. Oncol., ^{*2}Cancer Res. Lab., Taiho Pharm. Co., LTD.): Mechanisms of transcriptional regulation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene. 94th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Washington D.C., U. S. A., 2003.7. (G, R)
8. Noguchi, T., Tanimoto, K., Ukon, K., Noguchi, T.^{*}, Uchida, Y.^{*}, Nishiyama, M. (*^{2nd} Dept. Surg., Oita Med. Univ.): Aberrant methylation in dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) promoter and sensitivity to 5-fluorouracil (5-FU) in cancer cells. 94th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Washington D.C., U. S. A., 2003.7. (G, R)
9. Noguchi, T., Hiyama, K., Tanimoto, K., Kan, T.^{*1}, Shimada, Y.^{*1}, Imamura, M.^{*1}, Hiyama, E.^{*2}, Noguchi, T.^{*3}, Kawahara, K.^{*3}, Nishiyama, M. (*¹Dept. Surg., Graduate School of Med., Kyoto Univ., ^{*2}Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*3}Dept. Oncol. Sci., Oita Univ.): Differential gene expressions associated with telomere and telomerase dynamics and cell proliferation in human esophageal cancer. 1st Int. Symposium of 21st Century COE Program, Hiroshima, 2004.2. (G)
10. Noguchi, T., Hiyama, K., Tanimoto, K., Kan, T.^{*1}, Shimada, Y.^{*1}, Imamura, M.^{*1}, Hiyama, E.^{*2}, Noguchi, T.^{*3}, Kawahara, K.^{*3}, Nishiyama, M. (*¹Dept. Surg. Basic Sci., Graduate School of Med., Kyoto Univ., ^{*2}Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*3}Dept. Oncol. Sci., Oita Univ.): Differential gene expressions associated with the clinicopathological features in human esophageal cancer. 95th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Florida, U. S. A., 2004. 3. (G)
11. Shimokuni, T., Tanimoto, K., Hiyama, K., Sato, Y.^{*}, Todo, S.^{*}, Nishiyama, M. (*General & Transpl. Surg., Hokkaido Univ. Graduate School of Med.): Chemosensitivity prediction models using expression data of selected marker genes. 95th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Florida, U. S. A., 2004.3.
12. Omatsu, H.^{*1}, Hiyama, K., Tanimoto, K., Kumazaki, T.^{*2}, Takahashi, T.^{*3}, Mitsui, Y.^{*3}, Noguchi, T., Hiyama, E.^{*4}, Sakaeda, T.^{*1}, Okumura, K.^{*1}, Nishiyama, M. (*¹Dept. Hosp. Pharm., Graduate School of Med., Kobe Univ., ^{*2}Suzugamine Women's College, ^{*3}Cntr Tsukuba Adv. Res. Alliance, Univ. Tsukuba, ^{*4}Dept. General Med., Univ. Hosp.): Differentially expressed genes during cellular immortalization and telomere maintenance. 13th Int. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2003.10. (G, R)
13. Hiyama, E.^{*1}, Hamamoto, K.^{*2}, Ueda, H.^{*2}, Nishimura, S.^{*2}, Yamaoka, H.^{*3}, Hiyama, K. (*¹Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*2}Dept. Pediatr., Graduate School Biomed. Sci., ^{*3}Dept. Surg., Graduate School of Biomed. Sci.): Clinical Epidemiology of hickman-broviac catheter-related bloodstream infections in children with malignancy. 35th Congress of

- the Int. Soc. Paediatr. Oncol., Cairo, Egypt, 2003.10.
14. Hiyama, E.^{*1}, Murakami, Y.^{*2}, Imamura, Y.^{*2}, Sueda, T.^{*2}, Hiyama, K., Nishiyama, M., Osaki, A.^{*3}, Toge, T.^{*3}, Santo, T.^{*4}, Nakai, S.^{*4}, Uehara, H.^{*5} (^{*1}Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*2}Dept. Surg., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*3}Dept. Surg. Oncol., ^{*4}Dept. Surg., Hiroshima Memorial Hosp., ^{*5}Serological Co., Gaithersbrug, MD, USA): Telomerase activity as a biomaker of malignancy in cytology samples. 13th Int. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2003.10.
 15. Hiyama, E.^{*1}, Hiyama, K., Kobayashi, T.^{*2}, Yamaoka, H.^{*2}, Nishiyama, M., Sueda, T.^{*2}, Shay, J.W.^{*3}, Reynolds, C.P.^{*4} (^{*1}Dept. General Med., Univ. Hosp., ^{*2}Dept. Surg., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*3}Dept. Cell Biol., Univ. Texas, Southwest. Med. Cntr. at Dallas, ^{*4}Div. Hematol. Oncol., Childrens Hosp. Los Angeles): Gene expression profiles and telomerase repression during differentiation of neuroblastoma cells induced by retinoic acid. 95th Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Florida, U. S. A., 2004.3. (G)
 16. Miyazu, Y.^{*1}, Miyazawa, T.^{*1}, Hiyama, K., Kurimoto, N.^{*2}, Iwamoto, Y.^{*1}, Matsuura, H.^{*3}, Kanoh, K.^{*1}, Kohno, N.^{*4}, Nishiyama, M., Hiyama, E.^{*5} (^{*1}Dept. Pulm. Med., ^{*2}Dept. Surg., Hiroshima Natl. Hosp., ^{*3}Dept. Pathol., Hiroshima City Hosp., ^{*4}Dept. Mol. & Intern. Med., ^{*5}Dept. General Med., Graduate School of Biomed. Sci.): hTERT expression in non-cancerous bronchial epithelia is a possible marker of early development of lung cancer. 13th Int. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2003.10.
 17. Antarkisa, B.^{*1}, Hiyama, K., Kohno, N.^{*2} (^{*1}Dept. Pulmonol., Univ. of Indonesia, ^{*2} Dept. Mol. & Intern. Med.): Genetic susceptibility for emphysematous changes of the lung in Japanese. The 2nd Sci. Resp. Med. Meeting, "Research Presentation", Jakarta, Indonesia, 2004.2. (G)
 18. Kuwai, T.^{*1}, Kitadai, Y.^{*1}, Tanaka, S.^{*2}, Hiyama, T.^{*1}, Tanimoto, K., Chayama, K.^{*1} (^{*1}Dept. Med. & Mol. Sci., Graduate School of Biomed. Sci., ^{*2}Dept. Endoscopy, Univ. Hosp.): Mutation of the *von Hippel-Lindau(VHL)* gene in human colorectal carcinoma: association with expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α . 13th Int. Symposium of the Hiroshima Cancer Seminar, Hiroshima, 2003.10. (G)
 19. 西山正彦：ゲノム・遺伝子研究と新時代の癌化学療法。特別講演，第65回腸疾患研究会，札幌，2003.5. (G)
 20. 西山正彦：ゲノム・遺伝子研究と新しい癌化学療法。ランチョンセミナー，第44回日本臨床細胞学会総会，東京，2003.5. (G)
 21. 西山正彦：癌悪性度診断－化学療法の選択及び予後予測のための新規指標の策定，宿題報告1，第103回日本外科学会定期学術集会，札幌，2003.6. (G)
 22. 西山正彦，檜山桂子，谷本圭司：ゲノム・遺伝子情報に基づく癌治療開発の試み。シンポジウム1「癌病態からみた治療戦略：分子標的治療と治療個別化」，第12回日本癌病態治療研究会，広島，2003.7. (G)
 23. 西山正彦：新規癌化学療法の開発研究(基礎)。シンポジウム「癌化学療法の最前線から見た外科医の役割」，第18回京大外科関連施設癌研究会，京都，2003.7. (G)
 24. 西山正彦：抗癌剤化学療法の新展開－ゲノム創薬とテイラード・メディスン－。特別講演，第23回婦人科癌治療懇話会，栃木，2003.7. (G)

25. 西山正彦：医師の側から望むこと．シンポジウムⅡ専門薬剤師の育成～癌化学療法を中心に，第13回日本医療薬学会年会，神戸，2003.9.
26. 西山正彦：抗癌剤治療：ゲノム医療の参戦．特別講演，第4回西さっぽろ消化器癌談話会・症例報告会合同講演会，札幌，2003.10. (G)
27. 西山正彦：1. 問題提起—基礎から—．パネル・ディスカッション「併用化学療法の開発研究をどう進めるか」，第2回消化器癌分子標的治療セミナー，東京，2003.11. (G)
28. 西山正彦：癌化学療法：将来へ向けて今なすべきこと．第5回十勝消化器癌化学療法懇話会，帯広，2003.11.
29. 西山正彦：オーダーメイド治療の実現に向けて．滋賀医科大学外科学講座同門会講演会，滋賀，2004.1. (G)
30. 西山正彦：癌化学療法の新時代を目指して．特別講演，大分消化器癌セミナー，大分，2004.2. (G, R)
31. 西山正彦：フッ化ピリミジン系抗癌剤の個人応答の予測：Personalized Medicine を目指して．シンポジウムⅠ「乳癌治療におけるフッ化ピリミジン系抗癌剤—これからどう使うか—」，第5回乳がん化学内分泌療法研究会学術集会，横浜，2004.2. (G, R)
32. 西山正彦：広島での新しい動き．特別シンポジウム：貴方は取り残されていないか—急速に進化する癌治療開発研究とその基盤整備—，第86回広島がん治療研究会，広島，2004.3.
33. 檜山桂子：臨床につながるゲノムの話．第49回日赤呼吸器疾患オープンカンファレンス，広島，2003.4.
34. 檜山桂子，大松秀明^{*1}，谷本圭司，熊崎 努^{*2}，野口琢矢，大瀧 慈^{*}，岡崎康司^{*4}，林崎良英^{*4}，檜山英三^{*5}，西山正彦（^{*1}神戸大・病院薬剤，^{*2}鈴峯女子短大・食物栄養，^{*3}計量生物，^{*4}理研・ゲノム科学，^{*5}医歯病・医総診）：*in vitro* テロメラゼ導入細胞における不死化に関わる遺伝子の検索．第62回癌学会総会，名古屋，2003.9. (G)
35. 檜山桂子，大松秀明^{*1}，野口琢矢，谷本圭司，檜山英三^{*2}，熊崎 努^{*3}，烏帽子田彰^{*4}，西山正彦（^{*1}神戸大・病院薬剤，^{*2}医歯病・医総診，^{*3}鈴峯女子短大・食物栄養，^{*4}院・医歯薬・病態情報医科学）：ヒト細胞の不死化に関わる遺伝子の探索．第48回日本人類遺伝学会，長崎，2003.10. (G, R)
36. 檜山桂子：ヒト細胞の不死化とテロメラゼ．第69回原医研セミナー，広島，2003.11. (G, R)
37. 檜山桂子：非腫瘍性細胞におけるテロメラゼ活性化と不死化．第7回広島整形外科先端医学セミナー，広島，2004.1. (G, R)
38. 檜山桂子，西山正彦，檜山英三^{*}（^{*}医歯病・医総診）：ヒト肺線維芽細胞の増殖・分裂寿命を規定する遺伝子の探索．第44回日本呼吸器学会，東京，2004.3. (G)
39. 檜山桂子，谷本圭司，岡崎康司^{*}，林崎良英^{*}，西山正彦（^{*}理研・ゲノム科学）：マイクロアレイによる癌のテーラーメイド医療と分子標的治療への展開．シンポジウム「次世代のマイクロアレイ—カスタムアレイの展開—」，理化学研究所ゲノムフロンティア開拓研究シンポジウム，東京，2004.3. (G)

40. 谷本圭司, 右近 圭, 野口琢矢, 檜山桂子, 西山正彦: Dihydropyrimidine dehydrogenase 遺伝子(DPYD)発現機構の解明. セッション8 耐性因子・感受性因子(1), 第7回がん分子標的治療研究会総会, 東京, 2003.6. (G, R)
41. 谷本圭司, 右近 圭, 西山正彦: Dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD) 遺伝子発現調節機構における DNA メチル化. TS/DPD 研究会2003, 東京, 2003.7. (G, R)
42. 谷本圭司, 野口琢矢, 右近 圭, 下國達志, 檜山桂子, 福島正和*, 西山正彦 (*大鵬薬品・育薬研究部): Dihydropyrimidine dehydrogenase 遺伝子発現制御における DNA メチル化. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.9. (G, R)
43. 谷本圭司, 西山正彦, 奥井 徹^{*1}, 小林正明^{*2}, 吉賀浩二^{*3}(^{*1}西宇部病院・歯科口腔外科, ^{*2}石筍会広島歯科, ^{*3}院・医歯薬・先進医療開発科学): 口腔癌細胞におけるDPD 遺伝子メチル化と5-FU 感受性. 第48回日本口腔外科学会総会, 富山, 2003.10. (G, R)
44. 谷本圭司: 固形癌におけるHIF-1α 遺伝子多型の意義. 第1回がんとハイポキシア研究会, 京都, 2003.11. (G)
45. 右近 圭, 峠 哲哉*, 西山正彦 (*腫外): cDNA マイクロアレイを用いたテイラード癌化学療法の開発研究: 関連遺伝子の抽出と定量的効果予測のための新しいアプローチ. 第103回日本外科学会定期学術集会, 札幌, 2003.6. (G)
46. 右近 圭, 谷本圭司, 野口琢矢, 下國達志, 大松秀明^{*1}, 檜山桂子, 福島正和^{*2}, 峠 哲哉^{*3}, 西山正彦 (^{*1}神戸大・病院薬剤, ^{*2}大鵬薬品・育薬研究部, ^{*3}腫外): Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)遺伝子転写調節に関わる因子の解析. 第62回癌学会総会, 名古屋, 2003.9. (G, R)
47. 野口琢矢, 右近 圭, 野口 剛*, 内田雄三*, 西山正彦 (*大分医大・2外): 5-FU 治療の個別化を目指した Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD)遺伝子プロモーター領域におけるメチル化の解析. 第103回日本外科学会定期学術集会, 札幌, 2003.6. (G, R)
48. 野口琢矢, 檜山桂子, 谷本圭司, 姜 貴嗣^{*1}, 嶋田 裕^{*1}, 今村正之^{*1}, 檜山英三^{*2}, 野口 剛^{*3}, 内田雄三^{*3}, 西山正彦 (^{*1}京大・医研・腫瘍外, ^{*2}医歯病・医総診, ^{*3}大分医大・2外): 食道癌細胞におけるテロメラーゼおよびアポトーシス関連遺伝子の発現. 第14回日本消化器癌発生学会総会, 金沢, 2003.9. (G)
49. 野口琢矢, 檜山桂子, 谷本圭司, 右近 圭, 下國達志, 大松秀明^{*1}, 姜 貴嗣^{*2}, 嶋田 裕^{*2}, 今村正之^{*2}, 檜山英三^{*3}, 野口 剛^{*4}, 内田雄三^{*4}, 西山正彦 (^{*1}神戸大・病院薬剤, ^{*2}京大・医研・腫瘍外, ^{*3}医歯病・医総診, ^{*4}大分医大・2外): 食道癌細胞におけるテロメラーゼ発現. 第62回癌学会総会, 名古屋, 2003.9. (G)
50. 下國達志, 高橋将人^{*1}, 田口和典^{*1}, 高橋弘昌^{*2}, 佐々木文章^{*2}, 藤堂 省^{*1} (^{*1}北大・1外, ^{*2}同・小児外科): 一卵性双生児に同時期に発症した甲状腺乳頭癌症例. 第15回日本内分泌外科学会総会, 京都, 2003.4.
51. 下國達志, 谷本圭司, 檜山桂子, 佐藤裕二*, 藤堂 省*, 西山正彦 (*北大・1外): cDNA マイクロアレイにより選択した関連遺伝子群の発現解析による抗癌剤効果予測システム. 第41回日本癌治療学会総会, 札幌, 2003.10. (G)
52. 小松正明, 谷本圭司, 温泉川真由, 永井宣隆*, 大濱紘三*, 檜山桂子, 西山正彦 (*医歯薬・病態制御医科学専攻): 感受性に関連する複数の遺伝子の発現解析による抗癌剤効果予測系の開発. 第37回制癌剤適応研究会,

大阪, 2004.2. (G)

53. 大松秀明^{*1}, 檜山桂子, 谷本圭司, 熊崎 努^{*2}, 野口琢矢, 檜山英三^{*3}, 栄田敏之^{*1}, 奥村勝彦^{*1}, 西山正彦
(^{*1}神戸大・病院薬剤, ^{*2}鈴峯女子短期大学食物栄養学科, ^{*3}医歯病・医総診): テロメラーゼ導入不死化細胞における
アポトーシス関連遺伝子の発現. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.9.
54. 吉田和弘*, 田辺和照*, 藤井大輔*, 坪本純哉*, 金 隆史*, 山口佳之*, 西山正彦, 峠 哲哉* (*腫外): 日本
における胃癌の化学療法—生存期間の延長を期待して—. シンポジウム2「生存からみた胃癌治療: 日米にお
ける新しい化学療法」, 第12回日本癌病態治療研究会, 広島, 2003.7.
55. 吉田和弘*, 田辺和照*, 上野秀晃*, 藤井大輔*, 峠 哲哉*, 西山正彦 (*腫外): 胃癌治療における個別化療
法の可能性. 第58回日本消化器外科学会総会, 東京, 2003.7.
56. 吉田和弘*, 田辺和照*, 藤井大輔*, 坪本純哉*, 桧原 淳*, 大田耕司*, 西山正彦, 峠 哲哉* (*腫外): 生存
期間延長を目的とした胃癌化学療法の構築. 第76回日本胃癌学会総会, 米子, 2004. 3.
57. 栗栖 薫^{*1}, 杉山一彦^{*1}, 岡村達憲^{*2}, 山崎文之^{*1}, 梶原佳則^{*1}, 斎藤太一^{*1}, 西山正彦 (^{*1}脳神経外科, ^{*2}Duke
Univ. Medical Center, Dept. of Pathology): グリオーマの分子標的治療の可能性と臨床応用への課題. 第41回日
本癌治療学会総会, 札幌, 2003.10.
58. 桑井寿雄^{*1}, 北台靖彦^{*1}, 田中信治^{*2}, 黒田 剛^{*1}, 趙 成大^{*1}, 木村 茂^{*1}, 小野川靖二^{*1}, 松村俊二^{*3}, 大上直
秀^{*3}, 安井 弥^{*3}, 谷本圭司, 西山正彦, 茶山一影^{*1} (^{*1}院・医歯薬・分子病態制御内科学, ^{*2}同病院・光学医療
診療部, ^{*3}同・分子病理学): 大腸癌における hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α の SNP (single nucleotide
polymorphism)の検討. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.9. (G)
59. 桑井寿雄^{*1}, 北台靖彦^{*1}, 田中信治^{*2}, 趙 成大^{*1}, 黒田 剛^{*1}, 木村 茂^{*1}, 小野川靖二^{*1}, 日山 亨^{*1}, 上野義
隆^{*1}, 伊藤公訓^{*1}, 吉原正治^{*1}, 谷本圭司, 西山正彦, 茶山一影^{*1} (^{*1}院・医歯薬・分子病態制御内科学, ^{*2}同病
院・光学医療診療部): 大腸癌における VHL 癌抑制遺伝子変異と血管新生. 第91回消化器病学会, 大阪,
2003.10. (G)
60. 檜山英三^{*1}, 檜山桂子, 小林 健^{*2} (^{*1}医歯病・医総診, ^{*2}院・医歯薬・病態制御医科学): マイクロアレイを用いた
神経芽細胞腫の遺伝子発現解析. 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.9. (G)
61. 檜山英三^{*1}, 森藤雅彦^{*2}, 村上義昭^{*2}, 今村祐司^{*2}, 末田泰二郎^{*2}, 檜山桂子, 横山 隆^{*3} (^{*1}医歯病・医総診, ^{*2}院・
医歯薬・病態制御医科学, ^{*3}安芸市民病院外科): BAT-26 蛍光プライマーを用いた遺伝性非腺腫性大腸癌スク
リーニング法の臨床応用と問題点. 第48回日本人類遺伝学会, 長崎, 2003.10.
62. 熊谷和彦^{*1}, 檜山桂子, 前田裕行^{*1}, 栗屋幸一^{*1}, 小山 徹^{*2}, 河野修興^{*1} (^{*1}院・医歯薬・分子内科, ^{*2}小山クリ
ニック): 関節リウマチ患者における代謝酵素遺伝子多型とメトトレキサートの効果及び副作用発現につい
て, 第47回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2003.4.
63. 平田信太郎*, 前田裕行*, 熊谷和彦*, 檜山桂子, 栗屋幸一*, 頼岡徳在*, 河野修興* (*院・医歯薬・分子内科):
パルボウイルス B19感染を契機に発症したと考えられる全身性エリテマトーデスの一症例. 第47回日本リウマ
チ学会総会・学術集会, 東京, 2003.4.

64. 宮津由香^{*1}, 宮澤輝臣^{*1}, 岩本康男^{*1}, 石田敦子^{*1}, 叶 康司^{*1}, 檜山桂子, 河野修興^{*2}(^{*1}広島市民病院, ^{*2}院・医歯薬・分子内科): 中心型早期肺癌における蛍光診断とテロメラーゼ活性の有用性. 「シンポジウム 1 Bronchoscope の開発と将来」, 第26回日本気管支学会総会, 東京, 2003.5.
65. 宮津由香^{*1}, 宮澤輝臣^{*1}, 岩本康男^{*1}, 松浦博夫^{*1}, 柳井広之^{*1}, 檜山英三^{*2}, 檜山桂子, 河野修興^{*3}, 西山正彦, 栗本典昭^{*1}(^{*1}広島市民病院, ^{*2}医歯病・医総診^{*3}院・医歯薬・分子内科, ^{*4}国立広島病院): 気道上皮において不死化は癌化に先行し得る: 肺癌発生の危険因子としての非癌部上皮におけるテロメラーゼ発現. 第23回 RMCB 研究会, 東京, 2003.7.
66. 吉賀浩二^{*1}, 谷本圭司, 奥井 徹^{*2}, 小林正明^{*3}(^{*1}院・医歯薬・先進医療開発科学, ^{*2}西宇部病院・歯科口腔外科, ^{*3}石筈会広島歯科): 早期舌癌(T1,T2) における頸部リンパ節転移の様相. 第48回日本口腔外科学会総会, 東京, 2003.10.
67. 吉賀浩二^{*1}, 谷本圭司, 奥井 徹^{*2}, 小林正明^{*3}(^{*1}院・医歯薬・先進医療開発科学, ^{*2}西宇部病院・歯科口腔外科, ^{*3}石筈会広島歯科): 舌リンパ節および顎下, 頸部リンパ節に多発転移した舌癌(T2N0)の一例. 第48回日本口腔外科学会総会, 2003.10.
68. 竹原和宏^{*}, 小松正明, 熊谷正俊^{*}, 新甲さなえ^{*}, 内藤博之^{*}, 藤井恒夫^{*}(^{*}国立病院呉医療センター・産婦): 当科における子宮内膜癌再発例の検討. 第55回日本産科婦人科学会, 福岡, 2003.4.
69. 竹原和宏^{*}, 小松正明, 熊谷正俊^{*}, 新甲さなえ^{*}, 藤井恒夫^{*}(^{*}国立病院呉医療センター・産婦): 子宮頸部原発リンパ上皮腫様癌の 1 例. 第44回日本臨床細胞学会総会, 東京, 2003.5.
70. 竹原和宏^{*}, 小松正明, 熊谷正俊^{*}, 新甲さなえ^{*}, 内藤博之^{*}, 藤井恒夫^{*}(^{*}国立病院呉医療センター・産婦): 当科における子宮内膜癌再発例の検討. 第41回日本癌治療学会総会, 札幌, 2003.10.
71. 村上隆介^{*}, 小松正明, 上野香織^{*}, 楠田朋代^{*}, 兵頭麻希^{*}, 平田英司^{*}, 向井啓司^{*}, 三春範夫^{*}, 重政和志^{*}, 永井宣隆^{*}, 大濱紘三^{*}(^{*}医歯病・産婦): 卵巣腫瘍との鑑別が困難であった Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の 1 例. 第56回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会, 出雲, 2003.9.

C. その他

1. 西山正彦, 中森正二^{*}(^{*}大阪府立成人病センター・1 外): 抗癌剤耐性因子の解析に基づく分子標的治療の開発. (財)藤井節郎記念大阪基礎医学奨励会業績記録集 平成8年度～平成12年度: 77-79, 2003.10. (G)
2. 西山正彦: がんを仕留めるーゲノム医療への挑戦ー. 平成15年度広島大学公開講座, 広島, 2003.7.(G)
3. 檜山桂子: 放影研職員の健康管理について. 衛生講話, 放射線影響研究所, 広島, 2003.10.
4. 檜山桂子: メンタルヘルスケア. 婦人部セミナー, 放射線影響研究所, 広島, 2004.3.
5. 谷本圭司: 低酸素応答性転写因子 HIF-1 α の多段階制御と癌におけるその異常. 大学講義, 佐賀医大, 2003.6. (G)
6. 栗屋幸一^{*1}, 檜山桂子, 河野修興^{*2}(^{*1}広島大学保健管理センター, ^{*2}院・医歯薬・分子内科): 毒ガス傷害者における遺伝子多型解析. “毒ガスの後遺症とその予後に関する研究”, 平成14年度厚生労働省受託研究報告

書：37-47，大阪，2003.10.

(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．