

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：72609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11167

研究課題名(和文)子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍DNA開発

研究課題名(英文)Development of circulating tumor DNA as a novel tumor marker for uterine cancer

研究代表者

坂本 優 (SAKAMOTO, MASARU)

公益財団法人佐々木研究所・附属研究所・副院長(移行)

研究者番号：20260101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：NGSを用い患者毎の子宮癌遺伝子異常を明らかにし血中循環腫瘍DNA量(ctDNA)を測定し腫瘍マーカー個別化、オーダーメイド医療を目指す。子宮癌高リスク群の再発率は高く再発予防は喫緊の課題である。再発は術後体内遺残癌細胞が発育顕在化したものである。ctDNAの個別化腫瘍マーカーで体内遺残腫瘍細胞量測定し治療適正化・予後改善を試みる。現在、原発巣シーケンスを行い遺伝子変異解析を進めている。20症例の子宮癌で解析した結果、複数の遺伝子変異を検出できた。原発巣遺伝子変異解析結果に基づき血漿中のctDNAとして同様の遺伝子変異が検出されることを検証しリンパ節転移や再発等の悪性表現型との相関を検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮癌で遺伝子解析を行った結果、複数の遺伝子変異を見つけることができた。gene Aは35%で同遺伝子の同部位に遺伝子変異を認めた。同変異を認めた43%で早期再発や転移を認め、癌の悪性度に関連する遺伝子変異と推察された。また、gene Bは20%で同遺伝子の同部位に遺伝子変異を認めた。手術前後の採血を用いて、ctDNAを抽出しdigital PCRを行っている。これらが、血中での臨床経過を反映するものであれば、腫瘍マーカー、治療ターゲットとなり得ることが証明できる。未知遺伝子変異も指摘されており、子宮がんの病態解明、今後の治療標的ならびにバイオマーカーとなる可能性がある結果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyze the gene abnormality of uterine cancer in each patient using a NGS and measure the circulating tumor DNA amount (ctDNA). This aims to personalize tumor markers and build a tailor-made medical system. The recurrence rate is high in the high-risk group of uterine cancer undergoing radical surgery, and recurrence prevention is an urgent issue. Recurrence is a manifestation of residual cancer cells in the body after surgery. We will try to optimize the treatment and improve the prognosis by measuring the amount of residual tumor cells in the body using individualized tumor markers of ctDNA. We are conducting a sequence analysis of the primary lesions in uterine cancer and proceeding with gene mutation analysis. Based on the results of gene mutation analysis of the primary tumor, we will verify that similar gene mutations are detected as ctDNA in plasma, and examine the correlation with malignant phenotype such as lymph node metastasis and recurrence.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：バイオマーカー 子宮がん 遺伝子解析 血中循環腫瘍DNA マイクロRNA

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

A. 子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発
理想的な腫瘍マーカーは体内に存在する癌細胞の量を鋭敏に示す必要がある。子宮頸癌の SCC や卵巣癌の CA125 等の既存の糖蛋白の汎用性腫瘍マーカーは有用だが、SCC は子宮頸部腺癌では役に立たず、CA125 は子宮体癌では感度が約 3 割で卵巣癌の約 8 割よりはるかに劣る。癌細胞に生じるゲノム異常は患者個人で異なっており、全患者に共通する異常は意外に少ない。癌細胞のゲノム異常のうち染色体レベルの異常は癌細胞にしか起こりえず、同じ患者の癌細胞では基本的に保持されており、これらの異常は ctDNA を用いて検出することができる。ctDNA はアポトーシスや壊死により腫瘍細胞から血中に放出される約 200 塩基対程度の DNA 断片であり腫瘍の遺伝子プロファイルを保持している。ctDNA を捕獲して抽出し遺伝子プロファイルを検索することは腫瘍そのものの遺伝子プロファイルを検索することに等しい。近年の研究では ctDNA の存在が重要視され (Dawson SJ, N Engl J Med, 368:1199-209, 2013 等) その臨床応用が期待されている。

我々は、これまでに婦人科癌に CGH 解析を行い特異的な遺伝子変化を見出した。すなわち、卵巣癌の 3q26gain (Cancer Res.55, 6172-80, 1995)、子宮体癌の 10q23 loss とその標的的 PTEN 遺伝子変異 (Gynecologic Oncol.83(1): 81-8, 2001)、子宮頸部癌化に関連する 3q26gain、子宮頸癌の予後不良に関連する 11q22gain とその標的的 cIAP1 遺伝子発現 (Cancer Res. 62: 4860-6, 2002) 等、婦人科癌の癌化や悪性度に関連する遺伝子変化を多数見出した。一方、各種糖蛋白質糖鎖が細胞の癌化で著しく変化し各臓器癌特異的糖鎖が出現すること、また、細胞及び組織レベルの糖転移酵素活性は複合糖質糖鎖の構造変化を反映していることから、さらに、糖転移酵素は血中に分泌されていることから、申請者は婦人科癌患者血中に分泌される糖転移酵素蛋白質のレベルを測定する ELISA 法を確立し、婦人科癌の検出に応用した。さらに、血清 proteomics の手法を用いて血清蛋白質プロファイルを解析することにより、特異的な腫瘍マーカーが存在しない子宮体癌の血清診断法の開発を試み、新たな血清腫瘍マーカー候補を同定した。

これらの観点から申請者は ctDNA を用いることにより腫瘍マーカーを個別化することで、その精度を高めることができるという発想に至った。ctDNA は、侵襲的であり時に不可能でもある生検とは異なり、採血により簡便に繰り返し採取することができるのが最大の利点である。ctDNA 量の測定により体内遺残腫瘍細胞量を把握するために根治手術が行われたステージ症例を検討した。臨床応用が可能になれば任意の時点で正確に病勢を把握することが出来、そのデータを治療法選択の判断材料にすることが出来るという大きなメリットがある。さらに本研究の結果、新たな汎用性マーカーの発見も目指す。

B. 子宮がんにおける miRNA を用いた早期診断法の開発

血液中の miRNA による種々の癌でのバイオマーカー探索はこれまで多く発表されているが、追試を行うとマーカー候補が一致しないという現状がある。miRNA は血液中をエクソソームや結合蛋白と共に移動するが、一般的に Total RNA から抽出した miRNA は血漿、血清間で存在頻度は異なるとされている。本研究では血清中の miRNA の網羅的発現量をデータベース化し、その解析によって子宮癌の早期発見マーカーの探索を高感度 DNA チップ 3D Gene 技術を用いて行う。血中 miRNA は微量であり、さらに画像に描出できない微小な癌細胞の検出は困難であるが、3D Gene 技術を用いることでがん由来血清を婦人科良性疾患由来血清から高感度に判別し、早期発見、予後の向上が期待される。

2. 研究の目的

A. 子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発

本研究では、次世代シーケンサーを用い患者ごとの子宮頸癌、体癌のゲノム異常を明らかにし、これを標的として血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を用いて体内遺残腫瘍細胞量を測定する。これにより、腫瘍マーカーを個別化して精度を飛躍的に向上させ、オーダーメイド医療システムを構築することを目的とする。根治手術が行われた子宮頸癌、体癌の再発高リスク群の再発率は高く、再発予防は喫緊の課題である。再発は手術後の体内遺残癌細胞が発育して顕在化したものである。再発を予防するためには術後の体内遺残腫瘍細胞量に応じて適切な化学/放射線療法を行う必要がある。本研究の結果、ctDNA の個別化腫瘍マーカーで体内遺残腫瘍細胞量を測定すれば、治療の適正化・予後の改善が期待される。

a) 患者特異的なゲノム異常をターゲットとした血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を検出し鋭敏な腫瘍マーカーとなることを証明する。

現行の子宮頸癌、体癌切除後のサーベイランスと同じ間隔で血中循環腫瘍 DNA を検出することにより、既存の腫瘍マーカー (SCC・CA125) や CT、MRI 検査などに比べてより早く再発の兆候を捕らえられるかどうかを検討している。また、血中循環腫瘍 DNA の測定値が定量的にも病勢を正確に反映しているかどうかを検討する。

b) 補助（化学／放射線）療法の適応の再定義の可能性を検討する。

子宮頸癌・体癌治療ガイドラインでは、根治手術が行われた（手術直後の時点で遺残なしと判断した）再発中・高リスク群の症例を補助（化学／放射線）療法の適応としている。根治手術を行ってもなお体内に遺残する癌細胞を死滅させるために補助療法を行うことがその目的である。しかし、現在の適応基準は組織学的悪性度や脈管侵襲といった形態病理学的な診断に基づいたものであり、体内に遺残している癌細胞の有無を的確に判定しているものではないため、現在の適応症例の中には実際は補助療法の必要のない症例が含まれている。逆に現在適応外となっている症例の中に補助療法が必要な症例も含まれているはずである。補助療法を行っていたが再発した症例、再発しなかった症例、補助療法を行っていなかったが再発した症例の血中循環腫瘍 DNA の測定値の推移を検討することにより、補助（化学／放射線）療法の適応を真に必要な症例を選別し、不必要な症例は除外することができると考えられる。

c) 体内遺残癌細胞の有無を判断できるかどうかを明らかにする。

最終的には、本研究の手法で血中循環腫瘍 DNA が検出されない状態が、真に体内に遺残する癌細胞がない状態を示しているかどうか、あるいは再発の心配のない状態を示しているかどうかを明らかにしたい。再発とは手術後の体内遺残癌細胞が発育して顕在化したものである。体内に遺残している微小な癌がないことを完全に証明する他の方法はない。したがって、血中循環腫瘍 DNA が検出されず臨床上の再発もないことが手術後 5 年間続けば、証明されたと解釈できると考えている。

B. 子宮がんにおける miRNA を用いた早期診断法の開発

2011 年度国立がん研究センターの統計によると、子宮癌の罹患率は女性悪性新生物の中でも第 3 位となっており、増加の一途を辿っている。一方、内診に対する抵抗感からか婦人科検診受診率は決して良くない。従って従来の血液サンプルから子宮癌の存在診断を行い得ることは、子宮癌の早期発見のみならず、予後の向上にもつながる。また、これまでに miRNA の発現と子宮癌の関係性は、ある種の miRNA が発癌に寄与することなど様々な機構が明らかにされつつあるものの、直接的な診断法の開発には至っていない。

本研究では外来ですでに子宮頸癌、子宮体癌あるいは子宮筋腫等良性腫瘍と診断され、当院にて治療予定の患者血清サンプルから微量の miRNA を抽出し、子宮癌患者の miRNA の発現プロファイルを良性婦人科疾患女性と比較検討することにより、子宮癌発見バイオマーカーの樹立を目的とする。

3. 研究の方法

A. 子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発

・子宮頸、体癌患者の原発巣の手術検体から DNA を抽出し、次世代シーケンサーでシーケンスを行った。このデータから、個人の患者の癌細胞に特異的な染色体の異常を特定する。

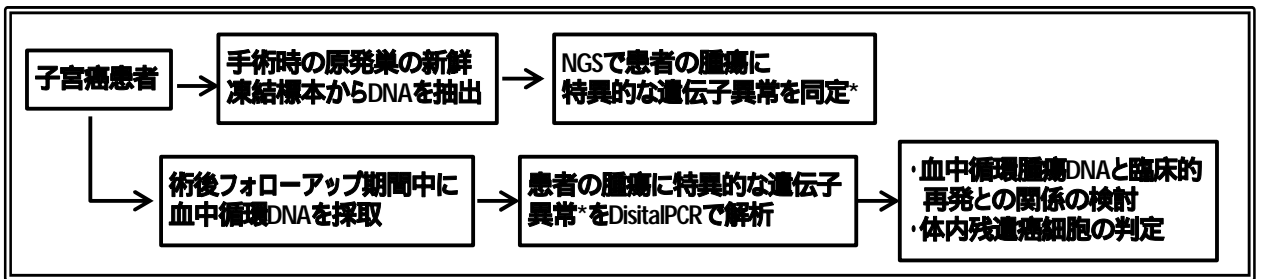
・個別化された染色体の異常をターゲットとして検出するための PCR をデザインし、術後の採血検体の血中循環 DNA に対し PCR を行い、この結果から血中循環腫瘍 DNA 量を測定する。

・術後の血中循環腫瘍 DNA 量の推移と臨床的再発との関係を検討上のイベントの推移を比較検討し、個人の患者の腫瘍に特異的な染色体の異常を腫瘍マーカーとして使用できるかを検討する。

・ステージ . . . の子宮頸癌、ステージ . . . の体癌で根治手術が行われた（一時点で臨床的に遺残なしと判断した）症例に着目し、体内遺残腫瘍細胞の有無の検討を行う。

個人の患者の腫瘍に生じた染色体の異常の特定

子宮頸、体癌の手術時に切除標本の原発巣から新鮮凍結標本作製する。そこから抽出した DNA に対して次世代シーケンサーを用いてゲノムシーケンスを行う。このデータをヒトゲノムシーケンスと照合し、マッチしない部分を癌細胞特異的な遺伝子異常の候補とする。データを 1000 塩基程度に分けて照合し、候補をさらに絞込み、照合率の低いアーチファクトや germline の変異が多い部分などは除外する。このように絞り込まれた候補に対して BLAT を用いて転座や欠損や挿入といった染色体の再構成が生じている塩基配列上の不連続点を特定する。この不連続点が germline ではなく somatic であることの確認は以下の要領で行う。すなわち、同部位の PCR をデザインし、腫瘍 DNA では確認されるが同じ患者のリンパ球や正常組織からの DNA では PCR 産物ができないことをもって確定する。



個別化されたターゲットを用いた血中循環腫瘍 DNA の測定

患者の血液中には正常細胞からの DNA の断片が多量にある。癌患者ではその中に癌細胞からの DNA の断片が少量混じってくる。上記 で特定した個人の患者の腫瘍に特異的に生じた染色体の再構成の塩基配列上の不連続点に対するプライマーと、染色体の再構成が生じていない場合の同部位に対するプライマーを用いた Digital PCR を行う。各検体の血中循環 DNA の総量は、染色体の再構成が生じている血中循環腫瘍 DNA と、染色体の再構成が生じていない血中循環非腫瘍 DNA の合計であるとみなされるので、血中循環腫瘍 DNA の分画を検出する。

血中循環腫瘍 DNA の測定値と臨床的再発の関係の検討

根治手術が行われたステージ Ⅰ の子宮頸癌、ステージ Ⅱ-Ⅳ の体癌の患者を対象とし、補助(化学/放射線)療法の有無と再発の有無で4つの群に分けてデータを抽出して検討する。採血は基本的に子宮頸、体癌治療ガイドラインに準じて既存の腫瘍マーカー(SCC・CA125等)を測定する際に行う。再発の診断は既存のサーベイランスの方法により行う

個別化されたターゲットを用いて血中循環腫瘍 DNA を測定する。解析に必要な条件の患者の検体採取を引き続き行う。データの間中解析を行って進捗を評価し、研究を期間内に遂行できるように計画を調整する。

1	2	3	4
<ul style="list-style-type: none"> 凍結保存された腫瘍(手術検体)の解析 患者固有の遺伝子異常の同定 検体の採取 	<ul style="list-style-type: none"> 血中循環腫瘍DNAを用いた患者固有の遺伝子異常の追跡 凍結保存された腫瘍(手術検体)の解析 患者固有の遺伝子異常の同定 検体の採取 	<ul style="list-style-type: none"> データの総合的解析-臨床的検証 再発・無再発生存患者からの採血 血中循環腫瘍DNAを用いた患者固有の遺伝子異常の追跡 	<ul style="list-style-type: none"> 血中循環腫瘍DNA陰性症例の追跡

B. 子宮癌における miRNA を用いた早期診断法の開発

子宮がんあるいは子宮筋腫と診断された患者から、下記の方法で術前採血時血清を採取し、miRNA を抽出し、3D gene を用いて miRNA 解析を行う。すなわち、子宮がんのバイオマーカーの探索研究の一環として、血清中の miRNA の網羅的発現量をデータベース化し、その解析によって子宮癌の早期発見マーカーの探索を高感度 DNA チップ 3D Gene 技術を用いて行う。

サンプルの採取：当院にて初回手術を受ける子宮癌患者、前がん病変の患者、婦人科良性疾患患者の通常診療内で得られる残余血清 1 ml を術前に同意を得た上で採取し、サンプルセンターにて施設の上保存する。

3D Gene の性能、メリット：3D-Genes は先に示した特徴を持つ高感度 DNA チップである。そのため、これまで用いられてきた DNA チップに比べ、低発現遺伝子の検出に強みがある。これまでの解析で、あまりにも発現量が少ないため見逃していた遺伝子の発現変動をより高精度に捕らえることができる。すでに他社の DNA チップでデータを取得済みであっても、3D-Genes を用いて解析を行うことで、新たな発見がある可能性がある。

4. 研究成果

A. 子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA を用いた非侵襲的診断法の開発

子宮がん新規腫瘍マーカーとしての血中循環腫瘍 DNA 開発という研究課題で研究を行っている。本研究では、次世代シーケンサーを用い患者ごとの婦人科癌の遺伝子異常を明らかにし、血中循環腫瘍 DNA 量(ctDNA)を測定する。これにより、腫瘍マーカーを個別化し、オーダーメイド医療システムを構築することを目的とする。根治手術が行われた子宮頸癌、体癌の再発高リスク群の再発率は高く、再発予防は喫緊の課題である。再発は手術後の体内遺残癌細胞が発育して顕在化したものである。再発を予防するために最適な術前後も含めた治療を行う必要がある。本研究の結果、ctDNA の個別化腫瘍マーカーで体内遺残腫瘍細胞量を測定し、治療の適正化・予後の改善を試みる。婦人科臨床検体の集積は順調に進んでいる。現在、子宮がん症例の原発巣のシーケンスを行い、遺伝子変異解析を進めた。

20 症例の子宮頸がん、子宮体がんでキアゲンの遺伝子パネルを用いて遺伝子解析を行った結

果、複数の遺伝子変異を見つけることができた。その中より、特に共通の遺伝子に変異をもつ3個の遺伝子に注目した。

gene A (仮称) は 20 症例中、7 症例 (35%) で同じ A 遺伝子の同部位に遺伝子変異を認めた。gene A に遺伝子変異を認めた 7 例中 3 例 (43%) で早期再発や転移を認め、癌の悪性度に関連する遺伝子変異と推察された。

また、gene B (仮称) は 20 症例中 4 症例 (20%) で同じ B 遺伝子の同部位に遺伝子変異を認めた。4 症例全てで再発を認めていないことから、癌化に関連するが、癌の悪性度にはあまり関連していない遺伝子変異と推察された。

このため、手術前後の採血を用いて、ctDNA を抽出し digital PCR を行っている。

これらが、血中での臨床経過を反映するものであれば、腫瘍マーカー、治療ターゲットとなり得ることが証明できる。また、今後も採血でのフォローを行い、随時採血での遺伝子変異を確認していく予定である。

本研究では、子宮がんでも複数の遺伝子変異を確認することができた。

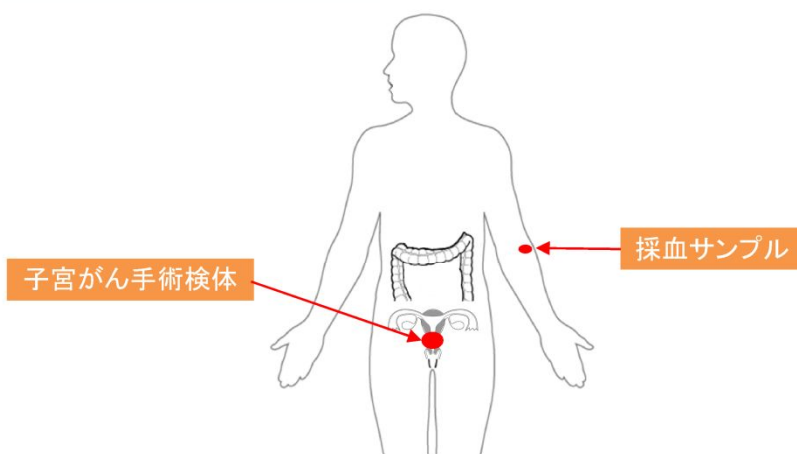
今まで、子宮では、指摘されていなかった部分の遺伝子変異も指摘されており、子宮がんの病態解明、今後の治療ターゲット、ならびにバイオマーカーとなる可能性がある結果を得ることができた。本研究は、科研費補助金に依ったことを記し、深謝致します。

B. 子宮がんにおける miRNA を用いた早期診断法の開発

初期血液検体の検討の結果、miRNA の解析が十分可能な検体であることが判明した。良性疾患 (子宮筋腫) 症例 6 例 (A 群)、子宮頸部前がん病変 6 例 (B 群)、子宮頸癌 21 例 (C 群)、子宮体癌 33 例 (D 群) の合計 66 症例の術前血清から RNA を抽出し、東レの 3D gene を用いて、2632 種類の miRNA に対する発現解析を行った。global normalization 後、まず、良性疾患群 (A 群)、子宮頸部前がん病変群 (B 群)、子宮頸癌群 (C 群) の 3 群間で比較解析を行った。その結果、A 群と比較し B 群で発現が増加していた miRNA は 25 種あり、発現が減少していた miRNA は 13 種類認められ、子宮頸癌の癌化と関連している miRNA である可能性がある。B 群と比較し C 群で発現が増加していた miRNA は 10 種あり、発現が減少していた miRNA は 9 種類認められ、子宮頸癌の浸潤・進展と関連している miRNA である可能性がある。また、A 群と比較し C 群で発現が増加していた miRNA は 18 種あり、発現が減少していた miRNA は 6 種類認められ、子宮頸癌の癌化・進展と関連している miRNA である可能性がある。次に、良性疾患群 (A 群)、子宮体癌 (D 群) の 2 群間で比較解析を行った。A 群と比較し D 群で発現が増加していた miRNA は 7 種あり、発現が減少していた miRNA は 11 種類認められ、子宮体癌の癌化・進展と関連している miRNA である可能性がある。今後、既存の遺伝子情報と合わせて、絞り込んだ miRNA に対して RT-PCR 解析等を行い、子宮頸癌、子宮体癌の早期診断法の開発を進める予定である。

本研究の一部は、公益財団法人佐々木研究所の臨床研究費に依ったことを記し、深謝致します。

採取済み検体



比較対照

手術検体: がん組織 / 正常組織
採血: 術前 / 後, 化学療法前 / 後, 放射線療法前 / 後
生検: 化学療法前 / 後, 放射線療法前 / 後

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 小瀬木輪子, 岩屋啓一, 馬屋原裕子, 森田有香, 新井美枝, 高杉ゆかり, 菊池良子, 三宅清彦, 坂本穆彦, 坂本優.	4. 巻 57(3)
2. 論文標題 Cellprep法による子宮頸部細胞診の評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床細胞学会誌	6. 最初と最後の頁 159-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 坂本 優, 小池勇輝, 原野尚美, 馬屋原健司, 上田 和, 柳田 聡, 矢内原臨, 田部宏, 佐村 修, 山田恭輔, 田中忠夫, 岡本愛光.	4. 巻 67(11)
2. 論文標題 広汎子宮頸部摘出術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1471-1483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, Asahara S, Han SR, Wakana A, Murata S, Sawata M, Tanaka Y.	4. 巻 25
2. 論文標題 Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 520-527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.02.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 原野尚美, 坂本優, 小池勇輝, 齋藤良介, 黒田高史, 嘉屋隆介, 岩屋啓一, 馬屋原健司, 田中忠夫.	4. 巻 68(2)
2. 論文標題 分葉状頸管腺過形成(LEGH)/子宮頸部最小偏倚腺癌(MDA)が疑われ腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を施行した1例.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東京産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 312-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小池勇輝, 坂本 優, 原野尚美, 馬屋原健司, 田中忠夫.	4. 巻 68(2)
2. 論文標題 原発性腔癌II期に対して根治術施行後、術後尿失禁に苦慮した1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東京産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 249-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 坂本 優
2. 発表標題 子宮頸がんの予防と診療における最近の話題
3. 学会等名 静岡産科婦人科学会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀川 真吾, 坂本 優, 嘉屋 隆介, 原野 尚美, 鈴木 佳世, 馬屋原 健司, 田中 忠夫, 岡本 愛光.
2. 発表標題 子宮頸部病変に対する光線力学療法(PDT)によりhigh-risk HPVは消失する
3. 学会等名 日本レーザー医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原野 尚美, 坂本 優, 堀川 真吾, 小池 勇輝, 馬屋原 健司, 岩屋 啓一, 田中 忠夫.
2. 発表標題 術前診断が困難であり、腹腔鏡下準広汎子宮全摘術を行いMDAと判明した3例
3. 学会等名 日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池 勇輝, 坂本 優, 原野 尚美, 馬屋原 健司, 田中 忠夫.
2. 発表標題 腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術後に右下腿コンパートメント症候群を認めた子宮体癌の1例
3. 学会等名 日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原野 尚美, 坂本 優, 堀川 真吾, 小池 勇輝, 鈴木 佳世, 馬屋原 健司, 田中 忠夫, 菊地 盤.
2. 発表標題 腹腔鏡下手術においてトロッカーの一部が遺残し3年後に回収し得た1例
3. 学会等名 東京産科婦人科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 優, 堀川 真吾, 原野 尚美, 鈴木 佳世, 小屋松 安子, 馬屋原 健司, 田中 忠夫, 岡本 愛光.
2. 発表標題 臨床におけるPDTの進歩と課題(PDTの適応拡大): 婦人科領域におけるPDTの適応拡大の必要性
3. 学会等名 日本レーザー医学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬屋原 健司, 坂本 優, 堀川 真吾, 原野 尚美, 鈴木 佳世, 田中 忠夫, 岡本 愛光
2. 発表標題 婦人科領域におけるレーザー医療の進歩と課題: 子宮頸部円錐切除術後遺残・再発症例に対する光線力学療法(PDT)の有用性
3. 学会等名 日本レーザー医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 優, 堀川 真吾, 小池 勇輝, 原野 尚美, 鈴木 佳世, 小池 良子, 小屋松 安子, 馬屋原 健司, 田中 忠夫, 岡本 愛光.
2. 発表標題 悪性腫瘍と感染症に対するPDTの最前線: 子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に対するタラポルフィンナトリウム(Laserphyrin)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いた次世代PDTの臨床試験
3. 学会等名 日本レーザー治療学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原野 尚美, 坂本 優, 小池 勇輝, 馬屋原 健司, 田中 忠夫, 岡本 愛光.
2. 発表標題 LEGHとMDAの鑑別が困難であり腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を施行しMDAと判明した1例
3. 学会等名 産婦人科手術
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaru Sakamoto, Shingo Horikawa, et al.
2. 発表標題 Phase I /II study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser (L-PDT) for Cervical Intraepithelial Neoplasia.
3. 学会等名 17th International Photodynamic Association. Boston. 2019/6/29(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 : Sakamoto Masaru, Koike Yuki, Harano Naomi, Suzuki Kayo, Koike Ryoko, Koyamatsu Yasuko, Umayahara Kenji, Tanaka Tadao, Okamoto Aikou
2. 発表標題 Phase I/II Study of Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium and Diode Laser(L-PDT) for Cervical Intraepithelial Neoplasia
3. 学会等名 61st Annual meeting of the Japanese Society of Gynecologic Oncology. 2019/7/6(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原野 尚美, 坂本 優, 小池 勇輝, 齋藤 良介, 黒田 高史, 嘉屋 隆介, 岩屋 啓一, 馬屋原 健司, 田中 忠夫
2. 発表標題 分葉状頸管腺過形成(LEGH)/子宮頸部最小偏倚腺癌(MDA)が疑われ腹腔鏡下準広汎子宮全摘出術を施行した1例
3. 学会等名 東京産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池 勇輝, 坂本 優, 原野 尚美, 馬屋原 健司, 田中 忠夫
2. 発表標題 原発性腺癌II期に対して根治術施行後、術後尿失禁に苦慮した1例
3. 学会等名 東京産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小見山 博光 (KOMIYAMA HIROMITSU) (30348982)	順天堂大学・医学部・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	加藤 俊介 (KATO SHUNSUKE) (40312657)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (32620)	
研究分担者	岩屋 啓一 (IWAYA KEIICHI) (50312012)	公益財団法人佐々木研究所・附属研究所・研究員(移行) (72609)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	馬屋原 健司 (UMAYAHARA KENJI)		
研究協力者	田部 宏 (TANABE HIROSHI)		
研究協力者	三宅 清彦 (MIYAKE KIYOHICO)		
研究協力者	山口 乃里子 (YAMAGUCHI NORIKO)		
研究協力者	鈴木 佳世 (SUZUKI KAYO)		
研究協力者	原野 尚美 (HARANO NAOMI)		
研究協力者	小池 勇輝 (KOIKE YUKI)		
研究協力者	堀川 真吾 (HORIKAWA SHINGO)		