

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11524

研究課題名(和文) 小児神経芽腫、腎芽腫におけるエクソソームによるリキッドバイオプシーと治療法の開発

研究課題名(英文) A study of liquid biopsy using exosomes for neuroblastoma and pediatric renal tumors.

研究代表者

上原 秀一郎 (UEHARA, Shuichiro)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：00448060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腎ラドイド腫瘍特異的なエクソソーム由来miRNAを探索し、そのmiRNAが新たなバイオマーカーとなりうるかを検討した。ヒト腎ラドイド腫瘍細胞株とヒト胎生腎由来細胞株から抽出したエクソソーム由来miRNAを網羅的解析し、高発現であったmiR-214-3pを候補とした。このmiRNAは、神経芽腫細胞株と比較しても腎ラドイド腫瘍細胞株で有意に高発現であることを確認した。さらに、腎ラドイド腫瘍の皮下腫瘍モデルマウスを作成し、血清からエクソソーム由来miR-214-3pを検出した。このことから、miR-214-3pが腎ラドイド腫瘍の新たなバイオマーカーとなりうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎ラドイド腫瘍はまれで予後不良な小児腎腫瘍であるが、特異的なバイオマーカーが存在せず、初期診断が困難である。腎腫瘍の場合は生検を行うと腫瘍の漏れとみなされupstageすることから、確定診断が必要であっても生検の施行は躊躇される。さらに、腎ラドイド腫瘍は転移や再発を早期に起こすとされ、術後の微小残存病変の検出が必要とされている。本研究結果から、エクソソーム由来のmiR-214-3pをバイオマーカーとし、リキッドバイオプシーを行うことができる可能性が示唆された。これにより、他の腎腫瘍との初期の鑑別や、術後の微小残存病変の検出が可能となり、予後の改善につながる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：Recently, exosomes are gaining significant interest as a target for liquid biopsies of malignant tumors. We tried to identify the specific exosomal microRNAs (miRNAs) of a rhabdoid tumor of the kidney and evaluated whether or not it is useful as a biomarker for RTK. Exosomal miRNAs purified from human RTK-derived cell lines and a human embryonic cell line HEK293T, which was used as a control, were analyzed by next generation sequencing (NGS) to determine the miRNA expression profile. The result of NGS showed the expression level of miR-214-3p in RTK to be higher than that of the control. Further analyses revealed the expression level of miR-214-3p in human RTK-derived cell lines to be significantly higher than that in human neuroblastoma-derived cell lines. Moreover, we established RTK xenograft models using the above cell lines and detected exosomal miR-214-3p from serum specimens. Based on our findings, miR-214-3p was found to be useful as a novel biomarker of RTK.

研究分野：小児外科

キーワード：腎ラドイド腫瘍 エクソソーム microRNA リキッドバイオプシー バイオマーカー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

小児悪性固形腫瘍の治療成績は集学的治療の発達により著しく改善したが、高リスクの小児がんや再発・難治例の予後は依然として不良である。通常の集学的治療で一時は寛解が得られても、数年を経て再発するような症例では、いかに治療後の微小残存腫瘍を検出し、モニタリングするかという Minimal residual disease (MRD) の検知と制御が極めて重要である。治療の継続性や治療強化の必要性を知るためには画像で捉えられなくても、MRD を見出さねばならない。例えば肝芽腫における AFP などの腫瘍マーカーが MRD を見出すための一助になるが、そのようなマーカーが存在しない腎腫瘍では血液や尿などの生体試料で MRD を検出することは不可能である。また神経芽腫の治療後のモニタリングにおいても、腫瘍マーカーが上昇せずとも画像検査で再発病変が発見されることもあり、腫瘍マーカーが必ずしも全ての病勢を反映しているわけではなく、MRD の検出に難渋することもしばしば経験する。さらに小児悪性固形腫瘍では初期診断の際にしばしば生検を施行するが、腎芽腫をはじめとする腎腫瘍の場合は生検により upstage することから、生検による確定診断が必要であっても施行を躊躇される。以上のことから神経芽腫や腎芽腫においては MRD の検出や初期診断を得るための新しいバイオマーカーが必要である。

近年、エキソソーム (Exosome) と呼ばれる細胞外小胞に注目が集まっている。エキソソームはほとんどの細胞で分泌される直径 40~150nm 程度の膜小胞で、生体では血液、尿、羊水などの体液中に観察され、培養細胞からも分泌されることが知られており、比較的容易に分離できることから研究が進んでいる。この中には DNA など臨床的な観点からみて、価値の大きい分子も存在する。このように体液中に存在する分子を診断に用いるいわゆるリキッドバイオプシー (liquid biopsy) が診断の精度向上や超早期発見、MRD の検出など多くの期待を背負って、現在注目されている。このエキソソームには様々な分子が存在するがそのうち核酸分子、つまり microRNA (miRNA) を内包し、離れた細胞や組織に情報を伝達するための役割を担っている可能性が指摘されている。最近の急速な研究の進歩から、ヒト癌細胞由来エキソソームに内包された miRNA の発現様式が正常組織とは大きく異なり、わずかに数百種類の miRNA 遺伝子の発現プロファイルから癌腫を特定できるようになってきた。実際、宮地らは小児横紋筋肉腫患者において、血清中の miR-206 が他の小児がん患児に比べて高発現しており、感度 1.0、特異度 0.913 と高い診断精度を示し、新規腫瘍マーカーとして有用であることを報告している (Miyachi M, et al. . Biochem Biophys Res Commun. 2010.)。現在、この miR-206 は JRSG (日本横紋筋肉腫スタディーグループ) の付随研究として、さらなる応用性が臨床的に検証されている。このことから、小児悪性固形腫瘍の代表である神経芽腫と腫瘍マーカーの存在しない腎芽腫において、リキッドバイオプシーは実現可能であると考えられる。そこで、腫瘍特異的なエキソソーム由来 miRNA を生体試料から検出することでそれらの診断を行うための研究を立案した。

研究開始当初は、エキソソームや腫瘍特異的 miRNA について神経芽腫よりも未解明な点が多い腎芽腫を優先的に検討していた。しかし、当初腎芽腫細胞株と考え使用していた WT-CLS1 が、Rhabdoid tumor の特徴を持つことが明らかとなった (Kunce Stroup E, et al. Cancer Reports. 2018.)。この経緯から、本研究の対象を腎芽腫から腎ラブドイド腫瘍に変更した。腎ラブドイド腫瘍は小児腎腫瘍の約 2% を占める比較的稀で予後不良な腫瘍である。腎芽腫と同様、腎ラブドイド腫瘍にも特異的なマーカーは存在しないため、MRD の検出や初期診断を得るための新しいバイオマーカーが必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、腎ラブドイド腫瘍における腫瘍特異的なエキソソーム由来 miRNA を同定し、バイオマーカーとしての有用性を検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞株培養上清からのエキソソームの抽出

腎ラブドイド腫瘍細胞株 (WT-CLS1, G401)、ヒト胎生腎由来細胞株 (HEK293T)、神経芽腫細胞株 (SH-SY5Y, Kelly) を培養し、各細胞株の培養上清から下記の手順でエキソソームを抽出した。

- ① 70-80% confluent の dish を 3dish 用意し、エキソソームフリーの培地に交換し、48 時間培養した。
- ② 培養上清を回収し、3,000g、4°C で 15 分間遠心し、そのうち 10mL を回収して 0.22 μm フィルターに通し、ExoQuick-TC 試薬 (System Bioscience 社) を 2mL 加え、遮光して 4°C で一晩静置した。
- ③ 13,000rpm、4°C で 30 分間遠心し、上清 10mL を破棄し、残った 2mL を 13,000rpm、4°C で 10 分間遠心し、pellet としてエキソソームを得た。

#### (2) 電子顕微鏡によるエキソソームの形態観察

(1) の方法で抽出したエキソソームの pellet を PBS 100 μL で懸濁し、電子顕微鏡で観察した。

#### (3) Western Blotting によるエキソソームマーカーの検出

各種細胞株から抽出したエキソソームを用いて、以下の方法でエキソソームマーカーを検出した。

- ① (1) の方法で抽出したエキソソームを RIPA Buffer 100 μL で溶解し、蛋白定量を行った。

- ② ポリアクリルアミド電気泳動でタンパク質を分離し、PVDF membrane に転写した。
- ③ 一次抗体としてエキソソームマーカーの Anti-HSP-70 Antibody (rabbit anti-human) (1 : 1,000) (System Biosciences 社)、エキソソームネガティブマーカーの Anti-Calnexin Antibody (rabbit anti-human) (1 : 1,000) (Cell Signaling Technology 社) を使用し、二次抗体として Goat Anti-Rabbit HRP Secondary Antibody (1 : 2,000) を使用し、発光検出した。
- (4) エキソソームからの total RNA の抽出
  - (1) の方法で抽出したエキソソームから、SeraMir Exosome RNA Amplification Kit (System Biosciences 社) を用いて、推奨プロトコールに従い、total RNA を抽出した。
- (5) エキソソーム由来 total RNA の次世代シーケンシング
  - (4) の方法で各種細胞株 (WT-CLS1、G401、HEK293T) から抽出した total RNA をサンプルとし、DNA チップ研究所 (株) に委託して HiSeq による次世代シーケンシング、バイオインフィマテイクス解析を行った。
- (6) リアルタイム RT-PCR 法による miRNA の発現解析
 

次世代シーケンシングの結果より、miR-214-3p を腫瘍特異的 miRNA の候補とし、以下の手順でリアルタイム RT-PCR 法による発現解析を行った。

  - ① 細胞株 (WT-CLS1、G401、HEK293T、SH-SY5Y、Kelly) から、(4) の方法で total RNA を抽出した。
  - ② サンプルごとの RNA 量を 10ng に揃え、TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて cDNA を作成した。
  - ③ TaqMan MicroRNA Assay (Thermo Fisher Scientific 社) を使用し、U6-snRNA を内在性コントロールとして miR-214-3p の発現量を解析した。
  - ④  $\Delta\Delta Ct$  法でサンプルごとの発現レベルを補正し、One-way analysis of variance で多群間比較を行い、Tukey-Kramer 法で有意差検定を施行した。
- (7) 腎ラブドイド腫瘍モデルマウスの作成
 

BALB/c-nu 免疫不全マウス (週令 5, オス) (日本チャールス・リバー社) を使用し、WT-CLS1 移植群、G401 移植群、各群に対する Control としての PBS 移植群を作成した。WT-CLS1 群、G401 群はそれぞれ培地と Matrigel (1 : 1) の混合液 100  $\mu$ L に懸濁した  $1 \times 10^7$  個の細胞、Control 群では PBS と Matrigel (1 : 1) の混合液 100  $\mu$ L をマウスの右背部に皮下注射した。腫瘍体積 (V) = 長径 (a)  $\times$  短径 (b)  $\times$  高さ (c)  $\times$  1/2 とし、1 週間ごとに腫瘍体積を測定した。
- (8) 腫瘍モデルマウス血清からのエキソソーム由来 total RNA の抽出、候補 miRNA の発現解析
  - ① (7) で作成した腫瘍モデルマウスの腫瘍体積を 1 週間ごとに測定し、各群の腫瘍生着率を確認した。
  - ② WT-CLS1 群では腫瘍体積が 100mm<sup>3</sup> 以上、G401 では 200mm<sup>3</sup> 以上となった時点で、全身麻酔下に心臓採血を行い、血清分離剤入りチューブを用いて血清を分離した。
  - ③ 血清に ExoQuick Exosome Precipitation を加え、4 $^{\circ}$ C で 30 分間静置した。1,500g、4 $^{\circ}$ C で 30 分間遠心し、さらに 1,500g、4 $^{\circ}$ C で 5 分間遠心した。
  - ④ SeraMir Exosome RNA Amplification Kit を使用して total RNA を抽出し、(6) と同様の方法でリアルタイム RT-PCR 法により miR-214-3p の発現量を解析した。
  - ⑤ 腫瘍モデルマウスとコントロールマウスを 1 対とし、Student's *t* 検定による統計解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 電子顕微鏡によるエキソソームの形態観察

各種細胞株から抽出したエキソソームを電子顕微鏡で観察し、直径 40-200nm の小胞を確認した (図 1)。

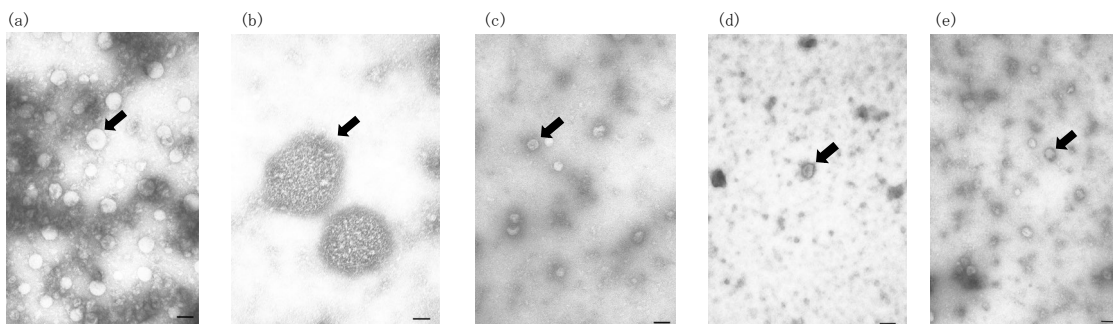


図 1 : (a)WT-CLS1、(b)G401、(c)HEK293T、(d)Kelly、(e)SH-SY5Y それぞれにおいて、電子顕微鏡下でエキソソームと思われる小胞を確認した。

##### (2) Western Blotting によるエキソソームマーカーの検出

各種細胞株から抽出したエキソソームにおいて、エキソソームマーカーである HSP70 を検出し、エキソソームネガティブマーカーである calnexin を検出しないことを確認した (図 2)。

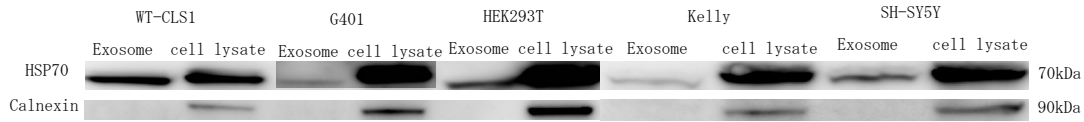


図 2: WT-CLS1、G401、HEK293T、Kelly、SH-SY5Y それぞれから抽出したエクソソームにおいて、HSP70 を検出し、calnexin を検出しないことを確認した。

(3) 細胞株から抽出したエクソソーム由来 miRNA の網羅的発現解析

細胞株 (WT-CLS1、G401、HEK293T) からエクソソーム由来 total RNA を抽出し、次世代シーケンシングによって miRNA の網羅的発現解析を行った。

コントロールの HEK293T に対して、腎ラブドイド腫瘍細胞株 (WT-CLS1、G401) において発現変動倍率を解析し、最も高発現であった miR-214-3p を腎ラブドイド腫瘍特異的エクソソーム由来 miRNA の候補とした。

(4) リアルタイム RT-PCR 法による、細胞株におけるエクソソーム由来 miRNA の発現解析

腎ラブドイド腫瘍細胞株 (WT-CLS1、G401) それぞれにおいて、コントロール細胞株 (HEK293T)、神経芽腫細胞株 (Kelly、SH-SY5Y) に対してエクソソーム由来 miR-214-3p が有意に高発現であることを確認した (図 3)。

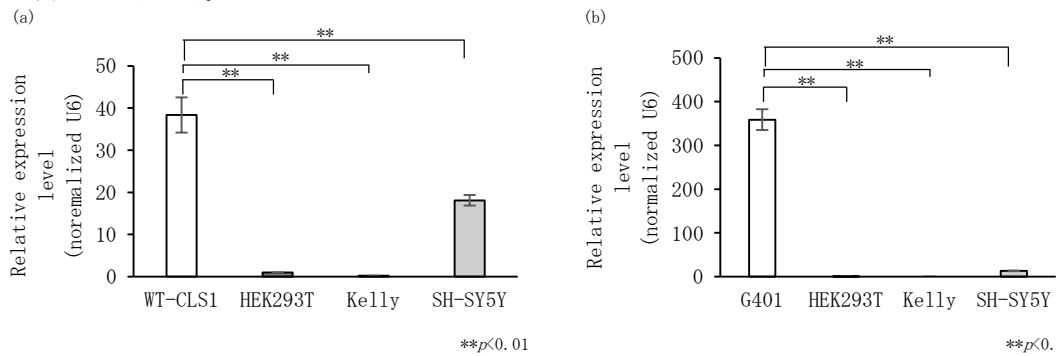


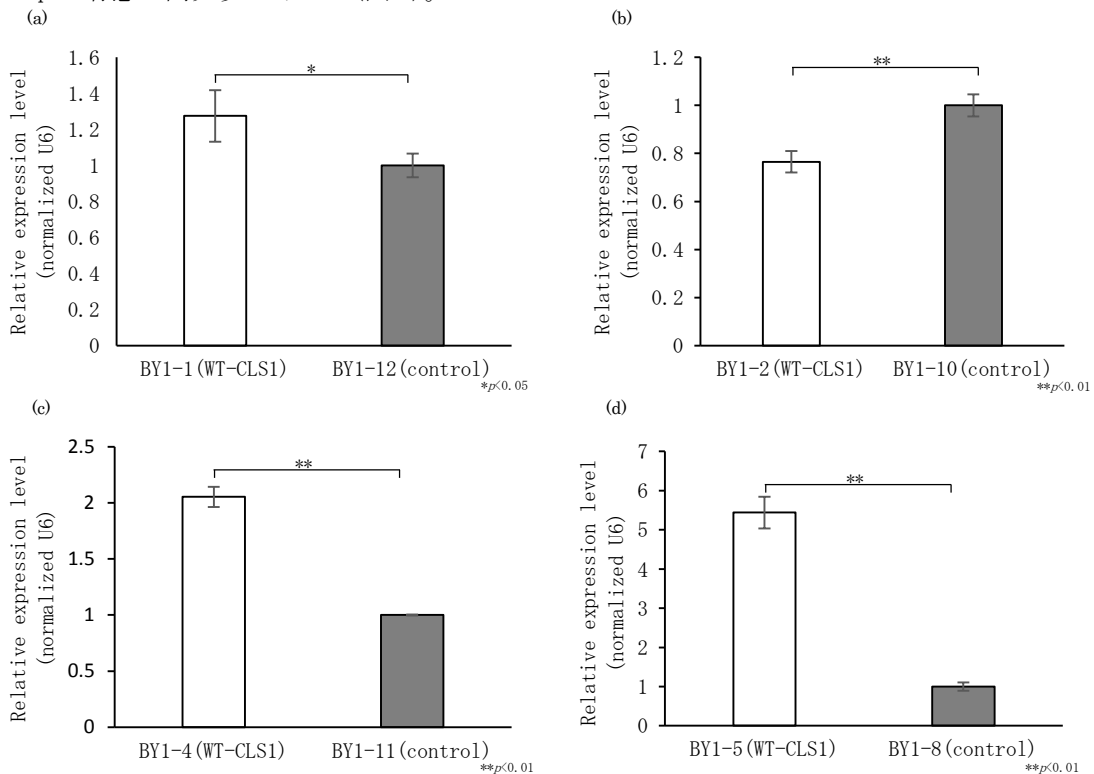
図 3: (a) WT-CLS1、(b) G401 それぞれにおいて、他の細胞株に対しエクソソーム由来 miR-214-3p が有意に高発現であることを確認した。

(5) 腎ラブドイド腫瘍モデルマウスの作成

WT-CLS1、G401 各群の腫瘍体積を 1 週間ごとに計測し、腫瘍の生着率と成長速度を記録した。WT-CLS 群では 75%、G401 群では 57% の生着率であった。

(6) 腫瘍モデルマウス血清からのエクソソーム由来 total RNA の抽出、候補 miRNA の発現解析

WT-CLS1 群では腫瘍体積が 100mm<sup>3</sup> を超えた 5 頭、G401 群では腫瘍体積が 200mm<sup>3</sup> を超えた 4 頭において、血清を採取し、エクソソーム由来 total RNA を抽出し、miR-214-3p の発現解析を行った。WT-CLS1 群では 5 頭のうち 3 頭、G401 群では 4 頭すべてでコントロールマウスに対して miR-214-3p が有意に高発現であった (図 4)。



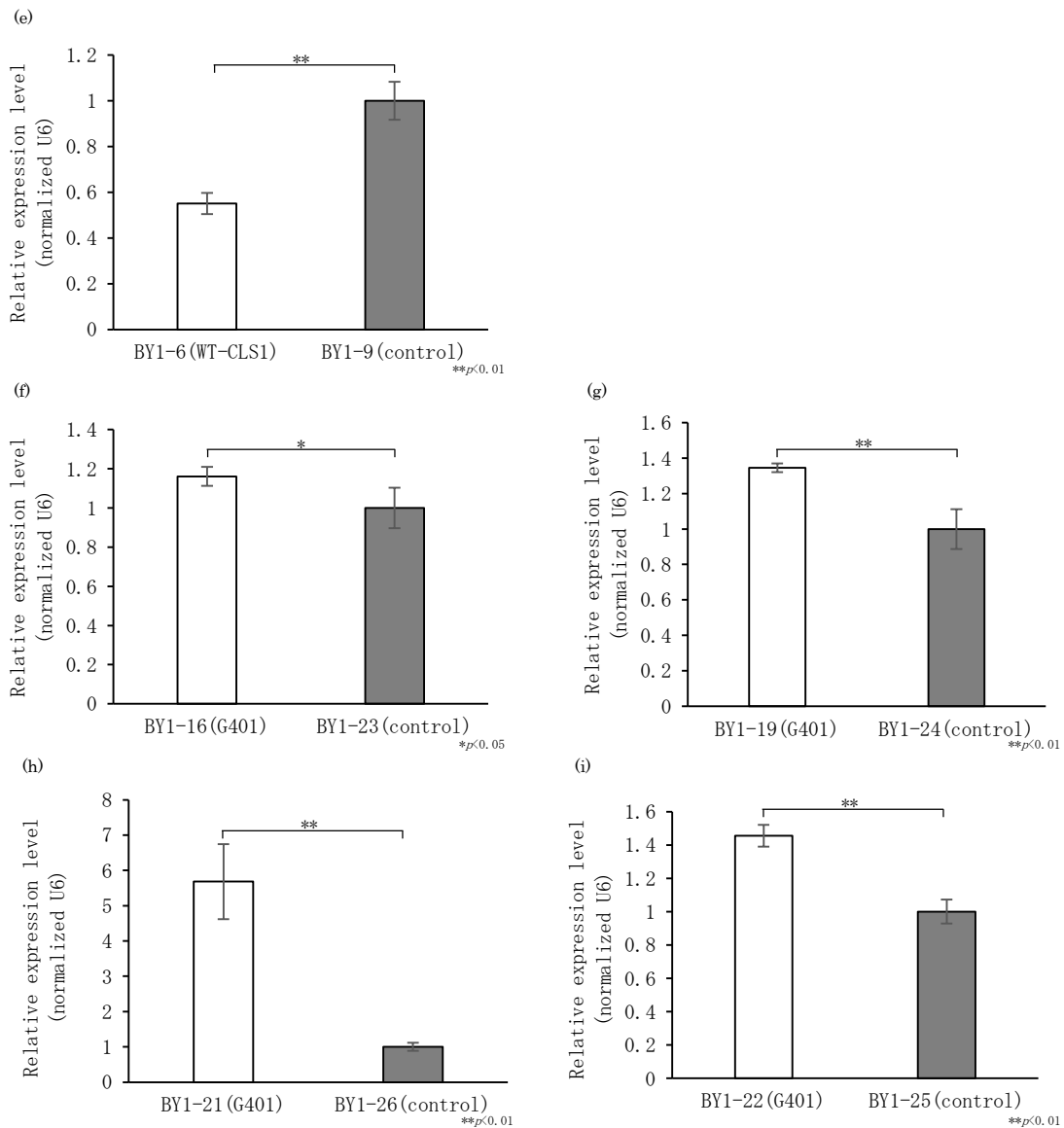


図4: WT-CLS1 群では(a)、(c)、(d)の3頭、G401 群では(f)、(g)、(h)、(i)の4頭において miR-214-3p が有意に高発現であった。

#### (7) 考察

本研究では、次世代シーケンシングにより、腎ラブドイド腫瘍における腫瘍特異的エキソソーム由来 miRNA の候補として miR-214-3p を絞り込んだ。miR-214-3p に関しては、骨肉腫では *CADM1* を標的遺伝子としてがん促進因子として作用すること (Cai H, et al. *Oncology Letters*. 2018.) や、子宮体癌では *HMGAI* を標的遺伝子としてがん抑制因子として作用すること (Wang J, et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017.) が報告されている。現時点では miR-214-3p が腎ラブドイド腫瘍においてどのように機能しているかは不明であり、今後詳細な検討が必要である。

*in vitro* では、腎ラブドイド腫瘍細胞株において、ヒト胎生腎由来細胞株、神経芽腫細胞株に対して miR-214-3p が有意に高発現であることを確認した。また、腎ラブドイド腫瘍モデルマウスを作成し、生体試料からも miR-214-3p が検出できることを確認した。他の小児腎腫瘍との比較による特異性の検討や、適正なカットオフ値の検討など課題は残るが、今後この研究を継続することにより、ヒトにおいても miR-214-3p が腎ラブドイド腫瘍のバイオマーカーとして有用性を示す可能性があると考えられた。本研究を継続し、英文論文を投稿する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uehara Shuichiro, Yoneda Akihiro, Oue Takaharu, Nakahata Kengo, Zenitani Masahiro, Miyamura Takako, Hashii Yoshiko, Fukuzawa Masahiro, Okuyama Hiroomi	4. 巻 59
2. 論文標題 Role of surgery in delayed local treatment for INSS 4 neuroblastoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 986 ~ 990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13349	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 Takaharu Oue, Akihiro Yoneda, Noriaki Usui, Takashi Sasaki, Masahiro Zenitani, Natsumi Tanaka, Shuichiro Uehara, Souji Ibuka, Yuichi Takama, Hiroomi Okuyama	4. 巻 34
2. 論文標題 Image-based surgical risk factors for Wilms tumor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 29 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-017-4210-4	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 Takayuki Hirano, Eri Nagasaki-Maeoka, Yoshiaki Ishizuka, Atsushi Takatori, Yousuke Watanabe, Reina Hoshi, Shinsuke Yoshizawa, Hiroyuki Kawashima, Shota Uekusa, Kiminobu Sugito, Shuichiro Uehara, Noboru Fukuda, Hiroki Nagase, Tadateru Takayama, Masayoshi Soma, Tsugumichi Koshinaga, Kyoko Fujiwara	4. 巻 36
2. 論文標題 Forced expression of NR4A3 induced the differentiation of human neuroblastoma-derived NB1 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-019-1289-6	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 Ibuka Souji, Uehara Shuichiro, Ueno Takehisa, Oue Takaharu, Miyamura Takako, Hashii Yoshiko, Okuyama Hiroomi	4. 巻 39
2. 論文標題 Complete Resection of Pancreatoblastoma With Portal Vein Obstruction After High-dose Chemotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 e275 ~ e278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000000842	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 三藤 賢志、青野 勝成、井上 健、福島 裕子、田中 正博、米田 光宏、中岡 達雄、上原 秀一郎、高間 勇一、東尾 篤史、中村 哲郎、原 純一、藤崎 弘之	4. 巻 55
2. 論文標題 思春期に発症した骨盤原発ユーイング肉腫症例に対する卵巢移動術の試み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 324 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.55.324	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31件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 上原 秀一郎、菱木 知郎、宗崎 良太、高間 勇一、文野 誠久、風間 理郎、伊勢 一哉、淵本 康史、小野 滋、田尻 達郎、黒田 達夫、米田 光宏
2. 発表標題 JCCG神経芽腫委員会外科療法委員会の活動と最近のプロトコール治療による外科療法について
3. 学会等名 第79回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上原 秀一郎、米田 光宏、菱木 知郎、三藤 賢志、家原 知子、松本 公一、七野 浩之、田尻 達郎、福澤 正洋、奥山 宏臣
2. 発表標題 QOLを重視した神経芽腫における外科治療の現状と今後-各リスク群に応じた戦略
3. 学会等名 第55回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原 秀一郎、菱木 知郎、宗崎 良太、風間 理郎、伊勢 一哉、淵本 康史、北河 徳彦、小野 滋、田尻 達郎、黒田 達夫、米田 光宏
2. 発表標題 JCCG神経芽腫委員会外科療法委員会の取り組みと最近のプロトコール治療について
3. 学会等名 第54回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上原 秀一郎、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、大橋 研介、谷ヶ崎 博、越永 従道
2. 発表標題 児腫瘍におけるOncologic Emergencyへの対応について
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Sonoda, Shuichiro Uehara, Ayumu Arakawa, Miyuki Sone, Shunsuke Sugawara, Tadashi Kumamoto, Yuki Aoki, Yasuaki Arai, Tomoro Hishiki, Chitose Ogawa
2. 発表標題 Utility of percutaneous core-needle biopsy of malignant solid tumors in children: a retrospective analysis
3. 学会等名 The 11th SIOP Asia Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shuichiro Uehara, Kengo Nakahata, Masahiro Zenitani, Hiroomi Okuyama
2. 発表標題 The PD-L1 expression of neuroblastoma increases after consecutive multimodal therapies due to the maturation of neuroblastoma cells
3. 学会等名 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayuki Hirano, Kyoko Fujiwara, Eri Nagasaki, Shota Uekusa, Hiroyuki Kawashima, Shuichiro Uehara, Tsugumichi Koshinaga
2. 発表標題 The role of NR4A3, a prognostic factor of neuroblastoma, in the differentiation of neuroblastoma cells
3. 学会等名 50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名	Eri Nagasaki-Maeoka, Kyoko Fujiwara, Takayuki Hirano, Yoshiaki Ishizuka, Yosuke Watanabe, Reina Hoshi, Shinsuke Yoshizawa, Shota Uekusa, Hiroyuki Kawashima, Hide Kaneda, Takeshi Furuya, Kensuke Ohashi, Shuichiro Uehara, Tsugumichi Koshinaga
2. 発表標題	Polyethylene glycol derivatives originally extracted from filamentous bacteria suppress the proliferation of neuroblastoma cells
3. 学会等名	50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Ayano Hidaka, Shota Uekusa, Reina Hoshi, Hide Kaneda, Shuichiro Uehara, Tsugumichi Koshinaga, Taro Matsumoto
2. 発表標題	Exosome secreted from dedifferentiated fat cells induce differentiation of neuroblastoma cells
3. 学会等名	51st Congress of the International Society of Paediatric Oncology (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	平野 隆幸、日高 綾乃、長崎 瑛里、石塚 悦昭、星 玲奈、渡邊 揚介、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、藤原 恭子、越永 從道
2. 発表標題	神経芽腫の分化におけるNR4A3遺伝子の検討
3. 学会等名	第54回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	三藤 賢志、西本 聡美、塚崎 雪乃、神山 雅史、中岡 達雄、中村 哲郎、上原 秀一郎、原 純一、井上 健、米田 光宏
2. 発表標題	中間リスク神経芽腫の外科療法におけるリスク因子の検討
3. 学会等名	第54回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 銭谷 昌弘、野尻 崇、細田 洋司、中畠 賢吾、上原 秀一郎、宮里 幹也、大植 孝治、奥山 宏臣、寒川 賢治
2. 発表標題 抗癌剤が転移ニッチ形成を介して肝転移を促進する(神経芽腫とメラノーマ細胞株を用いた検討)
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上原 秀一郎、檜山 英三、柳生 茂生、佐藤 雄也、大植 孝治、今井 剛、荒川 ゆうき、寺島 慶太、森田 圭一、木下 義晶、小川 敦、福澤 太一、小野 滋、新開 統子、寺西 英人、黒田 達夫
2. 発表標題 小児頭蓋外胚細胞腫瘍の特性と予後、臨床的問題点
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野 隆幸、長崎 瑛里、石塚 悦昭、星 玲奈、渡邊 揚介、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、藤原 恭子、越永 從道
2. 発表標題 神経芽腫の分化におけるNR4A3遺伝子の解析
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長崎 瑛里、平野 隆幸、石塚 悦昭、星 玲奈、渡邊 揚介、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、藤原 恭子、越永 從道
2. 発表標題 NRP1のsilencingは肝芽腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉澤 信輔、上原 秀一郎、石塚 悦昭、星 玲奈、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、越永 従道
2. 発表標題 Oncologic emergencyを呈し、悪性腫瘍との鑑別に難渋した後腹膜奇形腫の一例
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石塚 悦昭、金田 英秀、上原 秀一郎、菅原 大樹、山岡 敏、星 玲奈、吉澤 信輔、後藤 俊平、川島 弘之、古屋 武史、大橋 研介、越永 従道
2. 発表標題 WAGR症候群の経過観察中に発生した片側性Wilms腫瘍に対する腎温存手術を施行した1例
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平野 隆幸、長崎 瑛里、石塚 悦昭、星 玲奈、渡邊 揚介、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、藤原 恭子、越永 従道
2. 発表標題 神経芽腫の分化におけるNR4A3遺伝子の解析
3. 学会等名 第115回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長崎 瑛里、平野 隆幸、石塚 悦昭、星 玲奈、渡邊 揚介、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、藤原 恭子、越永 従道
2. 発表標題 新規ポリエチレングリコール誘導体のPEG-Xによる抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第115回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平野 隆幸、長崎 瑛里、石塚 悦昭、星 玲奈、吉澤 信輔、植草 省太、川島 弘之、金田 英秀、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、藤原 恭子、越永 従道
2. 発表標題 神経芽腫におけるNR4A3と神経分化の検討
3. 学会等名 第55回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金田 英秀、菅原 大樹、山岡 敏、門脇 加奈子、石塚 悦昭、星 玲奈、吉澤 信輔、川島 弘之、古屋 武史、大橋 研介、上原 秀一郎、越永 従道
2. 発表標題 小児卵巣腫瘍60例の検討
3. 学会等名 第55回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古屋 武史、金田 英秀、菅原 大樹、山岡 敏、門脇 加奈子、石塚 悦昭、星 玲奈、吉澤 信輔、川島 弘之、大橋 研介、上原 秀一郎、越永 従道
2. 発表標題 当科で経験した小児精巣腫瘍10例の臨床的検討
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長崎 瑛里、上原 秀一郎、越永 従道、大橋 研介、金田 英秀、川島 弘之、吉澤 信輔
2. 発表標題 ノンハイリスク群神経芽腫における化学療法後の外科治療の意義
3. 学会等名 第60回小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷ヶ崎 博、平井 麻衣子、大熊 博嗣、伊藤 正隆、中原 恵里奈、杉谷 雅彦、羽尾 裕之、今井 公介、森尾 智弘、金田 英秀、川島 弘之、大橋 研介、上原 秀一郎、越永 従道、森岡 一朗
2. 発表標題 8年間の経過観察中、高悪性度リンパ腫への伸展を認めた胚細胞性PIK3CD変異を有する女児例
3. 学会等名 第60回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星 玲奈、上原 秀一郎、金田 英秀、川島 弘之、吉澤 信輔、大橋 研介、越永 従道
2. 発表標題 切除不能な後腹膜奇形腫の2例
3. 学会等名 第60回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日高 綾乃、上原 秀一郎、植草 省太、土方 浩平、小野 賀功、石塚 悦昭、小沼 憲祥、越永 従道
2. 発表標題 ヒト神経芽腫細胞株における脱分化脂肪細胞を用いた分化誘導の検討
3. 学会等名 第60回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生田 稜、金田 英秀、洞口 俊、藤田 衣里、傳田 侑也、小野 賀功、平野 隆幸、星 玲奈、吉澤 信輔、川島 弘之、大橋 研介、上原 秀一郎、越永 従道
2. 発表標題 胎児診断された仙尾部奇形腫
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日高 綾乃、土方 浩平、加藤 礼保納、金田 英秀、上原 秀一郎、松本 太郎、越永 従道
2. 発表標題 ヒト神経芽腫細胞株におけるヒト脱分化脂肪細胞を用いた分化誘導の検討
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野 隆幸、金田 英秀、生田 稜、藤田 衣里、傳田 侑也、洞口 俊、小野 賀功、星 玲奈、吉澤 信輔、川島 弘之、大橋 研介、上原 秀一郎、越永 従道、荒川 歩、小川 千登世
2. 発表標題 小児AFP産生胃癌の1例
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日高 綾乃、植草 省太、加藤 礼保納、土方 浩平、星 玲奈、金田 英秀、上原 秀一郎、越永 従道、松本 太郎
2. 発表標題 ヒト神経芽腫細胞株における脱分化脂肪細胞を用いた分化誘導の検討
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植草 省太、加藤 礼保納、土方 浩平、日高 綾乃、長崎 瑛里、細川 崇、上原 秀一郎、越永 従道
2. 発表標題 白金錯体結合Pyrrole-imidazole Polyamidを用いた神経芽腫に対する新規抗腫瘍薬の検討
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1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	安藤 清宏  (ANDO Kiyohiro)  (10455389)	日本大学・医学部・兼任講師   (32665)	
研究 分担者	川島 弘之  (KAWASHIMA Hiroyuki)  (60645703)	日本大学・医学部・助手   (32665)	
研究 分担者	越永 従道  (KOSHINAGA Tsugumichi)  (70205376)	日本大学・医学部・教授   (32665)	
研究 協力者	植草 省太  (UEKUSA Shota)  (70746338)	日本大学・医学部・助手   (32665)	
研究 協力者	長崎 瑛里  (NAGASAKI Eri)  (70845354)	日本大学・医学部・専修医   (32665)	
研究 協力者	山岡 敏  (YAMAOKA Bin)	日本大学・医学部・大学院生   (32665)	