

令和 2 年 9 月 8 日現在

機関番号：82504

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19624

研究課題名（和文）オルガノイドを用いた子宮内膜がん発がんモデルの確立

研究課題名（英文）Organoid-based Modeling of Endometrial Carcinogenesis

研究代表者

筆宝 義隆（Hippo, Yoshitaka）

千葉県がんセンター（研究所）・発がん制御研究部・部長

研究者番号：30359632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：マウス子宮内膜オルガノイドにおけるPtenノックダウンは単独でもKras変異と組み合わせても腫瘍形成にいたらなかった。一方Kras変異にCdkn2aの発現抑制またはp53の欠失を組み合わせると、癌肉腫が全例で誘導された。Kras変異とPten発現抑制の組み合わせは、長期培養オルガノイドを使用した場合のみ腺癌が誘導されたが、リンパ節への転移性を同時に獲得していた。アレイCGHで遺伝子コピー数を評価したところ、遺伝子Xの段階的な欠失を同定した。Kras変異と遺伝子Xの欠失を組み合わせると確かに癌が形成され、さらにPtenまたはCdkn2a発現抑制を組み合わせると転移も誘導された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来発がんモデルとしては遺伝子改変マウスが汎用されていたが、時間と労力を要するために、特に子宮体がんに関してはモデル作成が進んでいなかった。我々はマウス子宮内膜オルガノイドへの遺伝子導入により迅速かつ簡便に発がんモデルを作成することを試み、実際に複数の組み合わせで腫瘍形成に成功した。遺伝子改変マウスとは異なる結果になる場合や新規に転移を伴う腫瘍を作成するなど、子宮体がんの発がん機構に関する新規の洞察を得ることができた。治療法の開発に有用なモデルになると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Pten knockdown in mouse endometrial organoids did not result in tumorigenesis in nude mice when inoculated, either alone or in combination with Kras mutations. In contrast, Kras mutation combined with suppression of Cdkn2a expression or deletion of p53 induced carcinosarcoma in all cases. The combination of Kras mutation and suppression of Pten expression induced adenocarcinoma only when long-term cultured organoids were used, but simultaneously acquired lymph node metastaticity. Evaluation of gene copy number by array CGH identified a stepwise deletion of gene X during long-term culture and tumorigenesis. The Kras mutation combined with the deletion of gene X indeed formed a cancer with adenocarcinoma histology, and the combination of Pten or Cdkn2a expression repression further induced metastasis. Collectively, we demonstrated that organoid-based carcinogenesis model served as a powerful tool in elucidating the mechanisms underlying endometrial carcinogenesis.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：子宮がん オルガノイド 癌肉腫 転移 Kras Pten

1. 研究開始当初の背景

一般的に、発がんは上皮細胞における「遺伝子異常の蓄積」と肥満・炎症・ホルモンなど臓器や個体に固有の「微小環境」の相互作用により協調的に促進されるため、その過程の解析には遺伝子改変マウスの作成により個体レベルで病態を再現することが従来必須とされていた。生理的な条件下での発がん過程の再現は、実際の病態を忠実に再現することが期待される一方で、あくまで「微小環境」との相互作用も含めた「遺伝子異常の蓄積」の総合的な効果を観察することになるため、どこまでが遺伝子異常の直接的な寄与なのかを区別して解析することは従来困難だった。また、遺伝子改変マウスの作成には臓器特異的なアレルの作成が必要な場合も多く、多大な時間と労力を必要とすることが通例だった。そのため、新規の遺伝子変異を同定しても発がん研究を迅速かつ革新的に前進させることは困難だった。

一方で、腫瘍原性をより簡便に評価する実験系として、NIH3T3 細胞への遺伝子導入後に足場非依存性増殖やヌードマウス皮下腫瘍原性を指標としたアッセイ系が汎用されている。しかし、強力な実験系ではあるものの、得られた結果を個々の臓器における発がん性に単純に外挿可能かどうか不明なため、臓器ごとの発がん機構の解明への貢献は限定的だった。

2. 研究の目的

子宮体がんは子宮内膜由来の悪性腫瘍であり、組織学的に2群に分類される。このうち類内腺癌(80%)では PIK3CA、PTEN、ARID1A、KRAS、漿液性腺癌(20%)では p53 の変異頻度が高いことが既知だったが、遺伝子改変マウスの作成による疾患モデルの確立に関してはごく少数に留まっていた。さらに、近年のがんゲノム解析の進展により子宮体がんの遺伝子異常の全貌も明らかになってきたが、多数の新規変異の同定に対して当該遺伝子改変マウスの作成による子宮体がんへの関与を検証する報告は皆無であった。このように、子宮体がん研究の進展によって疾患モデル作成が律速段階となっており、結果として子宮体がんの発症機構の解明や治療の標的分子の同定のためのリソースが不足している状況が継続していた。

これに対し、申請者はマウス正常腸管オルガノイドへの複数遺伝子導入により、大腸多段階発がん過程の本質的な部分が迅速に再現可能であることを以前報告しており、「in vitro 発がん再構成系」と命名した。同様の手法を子宮内膜に適用して様々な遺伝子型の子宮体がんを細胞レベルで再現できれば、上述の問題を回避することが可能になるのではないかと考え、オルガノイドを用いた新規子宮体がんモデルの系統的作成およびそれに基づく子宮体がん発症機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス子宮内膜のオルガノイド培養と遺伝子導入

C57BL/6J 系統マウスの野生型および各種遺伝子改変マウスを用いた。生後 8 週程度のメスから正常子宮を単離して酵素処理等を経て分散させた後に、以前マウス小腸に対して確立したのと同様の方法でマトリゲル重層法によるオルガノイド培養を行った。レンチウイルスを用いてオルガノイドに約 95% の感染効率で遺伝子導入を行う手法をすでに確立しており、Cre-recombinase や各種がん抑制遺伝子の shRNA を単独または段階的に組み合わせて導入した。組み替えの有無や発現抑制についてはゲノム PCR および Western Blotting で確認した。一部のオルガノイドに関しては免疫染色を行い分化マーカー等の確認を行った。

(2) ヌードマウス皮下腫瘍の解析

遺伝子導入が確認できたオルガノイドに対し、 5×10^5 個程度の細胞を 50% マトリゲルに懸濁してヌードマウス皮下に接種し、6-8 週間後に解剖して腫瘍形成能を検討した。ホルマリン固定したのちにパラフィンブロックを作成した上で薄切し、通常の H&E 染色や各種免疫染色等を行った。また、腫瘍の一部については再び 3 次元培養を行い、得られたオルガノイドを各種解析に供した。

(3) オルガノイドのオミックス解析

ヌードマウスに移植前および腫瘍由来のオルガノイドを回収し、mRNA を用いてマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行い、ゲノム DNA を用いてアレイ CGH によるゲノムワイドなコピー数解析を行った。

4. 研究成果

(1) Pten 発現抑制オルガノイドを用いた子宮体がん発がん誘導の不成立

過去の遺伝子改変マウス研究においては、Pten 変異マウスで子宮体がんや腫瘍の発生が報告されていたが、オルガノイドにおいて shRNA による Pten ノックダウン単独では腫瘍形成が見られなかった。遺伝子改変マウス研究では Kras 変異を組み合わせることで腫瘍形成が促進されていたため、やはり腫瘍形成は見られなかった。in vivo モデルとの結果の乖離の原因は現在検討中だが、子宮の微小環境が重要な働きをしている可能性と、多くの遺伝子改変マウスでは上皮以外にも間質でも Pten が欠失していることが腫瘍形成を促進している可能性が示唆された。なお、Kras 変異単独でも腫瘍形成は認めなかったが、子宮内膜オルガノイド自体は半永久的に培養可能であるのに対し、空ベクターや GFP などの増殖に対して中立的な遺伝子をレンチウイルスで導入した際にはオルガノイドの増殖が停止する現象を確認した。一方で shPten や Kras^{G12D} などの増殖や生存を促進する遺伝子が導入されたオルガノイドは増殖を継続していたことから、ウイルス感染そのものが増殖阻害効果を有するが、導入された遺伝子異常がそれを上回る優位性を与える場合には増殖が継続可能となることが強く示唆された。

(2) Kras 依存的な子宮がん肉腫の誘導

増殖を停止したオルガノイドにおいて細胞老化マーカーである p16 の発現上昇が確認されたため、Kras 変異に shCdkn2a (p16^{Ink4a} と p19^{Arf} を共にノックダウン) を導入してヌードマウス皮下へ移植したところ、短期間で腫瘍形成を認めた。組織学的な検討を行ったところ、全例で癌腫と肉腫の成分の両方を含む癌肉腫の組織像を呈することが明らかになった。免疫組織化学の結果、CK (上皮マーカー) と Vim (間質マーカー) は一般的には排他的な分布をするのに対し、一部の細胞では共に陽性となっていた。上皮のみで構成されるオルガノイドを移植していることを踏まえると、上皮と間質の中間的な性質を有する細胞を経て肉腫成分が誘導されたことが示唆された。

一般的に子宮癌肉腫では p53 の変異頻度が高いことから、Kras 変異と p53 欠失を組み合わせることで導入したところ、予想通り全例で癌肉腫の像を呈することを確認した。皮下腫瘍を再び培養したところ、上皮型、間質型、混合型の 3 種類のオルガノイドが得られた。これらを再移植したところ、上皮型や混合型からは癌肉腫が誘導され、間質型からは肉腫成分のみが誘導された。このことは、癌腫から肉腫への移行は一方向性であり不可逆的な変化と考えられた。なお、CGH 解析の結果では特徴的な変化は認められなかったが、発現解析では間質型のオルガノイドに関しては確かに上皮間葉転換のマーカーが強陽性となっていることを確認した。消化器由来オルガノイドではこれらの遺伝子変異の組み合わせではいずれも腺癌が誘導されていたことから、癌肉腫の誘導は子宮内膜に特異的な現象と考えられた。

また、腫瘍由来オルガノイドの解析中に、がん化の過程で Kras 野生型アレルが高頻度で欠失すること、Kras 遺伝子の組み替えが生じていないがん細胞が存在することなどを新たに見出した。これらの形質はいずれも他の臓器の発がんモデルでは観察されていないため、子宮癌肉腫の発症に何らかの関与をしていることが示唆された。

(3) 長期培養後に遺伝子導入したオルガノイドからの高転移性腺癌の誘導

長期培養オルガノイドに Kras 変異と Pten ノックダウンの組み合わせを導入した場合に、ヌードマウス皮下で癌肉腫ではなく腺癌が誘導されることを偶然見出した。さらに興味深いことに腋窩リンパ節への転移を同時に獲得していたが、同じ細胞の 3 継代後に全く同じ実験を偶然行っていた際にも同じ結果が得られたことから再現性のある現象と考えられた。Kras 変異を導入後に長期間培養した場合には、Kras 変異単独もしくは Kras 変異と Pten ノックダウンの組み合わせでも癌肉腫が誘導されたことから、本実験に用いたオルガノイドに何らかの変異が長期間培養中に偶然蓄積し、Kras 変異と Pten 発現抑制の組み合わせと協調して発がん転移が達成されたと考えられた。皮下腫瘍に対して詳細な組織学的検索を行ったところ、血管内の腫瘍塊を認め、血行性転移が背景にあることが示唆された。

皮下腫瘍由来オルガノイドを再びヌードマウス皮下へ移植したところ、再びリンパ節転移がみられたことからリンパ節転移能自体が安定的な形質として継承されていることが確認された。また、腹腔内への摂取により広範な播種巣を形成していたが、オルガノイドとは極性が反対で管腔側が外側に向いていることを確認した。リンパ節転移から樹立したオルガノイドを皮下に移植するとリンパ節転移のみならず肺へも転移を認めるようになり、また免疫不全ではない C57BL/6J のマウスにおいてもリンパ節転移や肺転移を形成した。このように、皮下移植により安定的に遠隔転移する細胞株の樹立に成功した。

(4) 子宮内膜がん発がんおよび転移能獲得における遺伝子 X 欠失の関与

何らかの変異が長期間培養中に偶然蓄積し、発がん・転移能に関与している可能性を想定し、アレイ CGH で遺伝子コピー数を評価したところ、2 遺伝子のみを含む極めて狭い領域において移植前に 1 コピーに減少し、腫瘍では 2 コピーとも欠失していたことを明らかにした。この領域には遺伝子 X と Y が含まれていたが、マイクロアレイの結果から正常オルガノイド

において遺伝子 Y はもともと発現していないことから、遺伝子 X が発がんおよび転移に関与する候補遺伝子と考えられた。そこで、「in vitro 発がん再構成系」を用いて発がんおよび転移が再現可能か検討を行った。Kras 変異と遺伝子 X の欠失を組み合わせたところ、確かに腫瘍が形成されたが組織像は腺癌に加えて扁平上皮癌を多数含む腺扁平上皮癌の像を呈した。さらに Pten または Cdkn2a ノックダウンを追加したところ一部の症例でリンパ節転移も誘導されたが、Cdkn2a ノックダウンにより癌肉腫の組織像が誘導されることはなかった。

これらの結果から、Kras 変異と遺伝子 X の協調により発がんが誘導されること、Pten のノックダウンは悪性化に関与するが発がんには直接貢献しないこと、Cdkn2a ノックダウンのタイミングにより肉腫様の変化の有無が決定されること、などが示唆された。また、腺扁平上皮癌の組織像は遺伝子 X が最初から完全に欠失している場合の形質であり、段階的に欠失した場合には通常の腺癌となる可能性が示唆された。

(5)考察

消化器癌での検討とは異なり、子宮内膜オルガノイドの発がんモデルでは in vivo の遺伝子改変マウスモデルとは異なる結果がえられた。この乖離がどこに起因するものであるかは今後の検討課題であるが、両者を比較することで子宮内膜発がんに関与する様々な要素間の相互作用がどのように発がんに寄与するかについて洞察を得ることが可能である、また、本モデルを活用することで発がん・転移に関与する遺伝子異常の抽出と検証が迅速に実施できたことも、「in vitro 発がん再構成系」の大きな利点と考えられる。現在子宮がん肉腫のマウスモデルは未報告であることから子宮特異的な Kras/p53 二重遺伝子改変マウスを作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Maru Yoshiaki, Kawata Akira, Taguchi Ayumi, Ishii Yoshiyuki, Baba Satoshi, Mori Mayuyo, Nagamatsu Takeshi, Oda Katsutoshi, Kukimoto Iwao, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki, Hippo Yoshitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Establishment and Molecular Phenotyping of Organoids from the Squamocolumnar Junction Region of the Uterine Cervix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 694 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/cancers12030694	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 Naruse Mie, Masui Ryoichi, Ochiai Masako, Maru Yoshiaki, Hippo Yoshitaka, Imai Toshio	4. 巻 -
2. 論文標題 An organoid-based carcinogenesis model induced by in vitro chemical treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/carcin/bgaa011	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 Aono Shiori, Hatanaka Ayari, Hatanaka Atsushi, Gao Yue, Hippo Yoshitaka, Taketo Makoto Mark, Waku Tsuyoshi, Kobayashi Akira	4. 巻 20
2. 論文標題 -Catenin/TCF4 Complex-Mediated Induction of the NRF3 (NFE2L3) Gene in Cancer Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3344 ~ 3344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/ijms20133344	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 Matsuura Tetsuya, Maru Yoshiaki, Izumiya Masashi, Hoshi Daisuke, Kato Shingo, Ochiai Masako, Hori Mika, Yamamoto Shogo, Tatsuno Kenji, Imai Toshio, Aburatani Hiroyuki, Nakajima Atsushi, Hippo Yoshitaka	4. 巻 4
2. 論文標題 Organoid-based ex vivo reconstitution of Kras-driven pancreatic ductal carcinogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/carcin/bgz122	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 Maru Yoshiaki, Hippo Yoshitaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 505 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/cells8050505	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 Maru Yoshiaki, Tanaka Naotake, Itami Makiko, Hippo Yoshitaka	4. 巻 154
2. 論文標題 Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 189 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.005	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 Ochiai Masako, Yoshihara Yasunori, Maru Yoshiaki, Matsuura Tetsuya, Izumiya Masashi, Imai Toshio, Hippo Yoshitaka	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Kras-driven heterotopic tumor development from hepatobiliary organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz024	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 Maru Yoshiaki, Onuma Kunishige, Ochiai Masako, Imai Toshio, Hippo Yoshitaka	4. 巻 110
2. 論文標題 Shortcuts to intestinal carcinogenesis by genetic engineering in organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 858 ~ 866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13938	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 Sato Taku, Morita Mami, Tanaka Ryota, Inoue Yui, Nomura Miyuki, Sakamoto Yoshimi, Miura Koh, Ito Shigemi, Sato Ikuro, Tanaka Nobuyuki, Abe Jiro, Takahashi Satomi, Kawai Masaaki, Sato Masami, Hippo Yoshitaka, Shima Hiroshi, Okada Yoshinori, Tanuma Nobuhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Ex vivo model of non?small cell lung cancer using mouse lung epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 6863-6868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7098	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 Enjoji Shuhei, Yabe Ryotaro, Tsuji Shunya, Yoshimura Kazuhiro, Kawasaki Hideyoshi, Sakurai Masashi, Sakai Yusuke, Takenouchi Hiroko, Yoshino Shigefumi, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki, Oshima Hiroko, Oshima Masanobu, Vitek Michael P., Matsuura Tetsuya, Hippo Yoshitaka, Usui Tatsuya, Ohama Takashi, Sato Koichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Stemness Is Enhanced in Gastric Cancer by a SET/PP2A/E2F1 Axis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 554 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0393	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 Kangawa Yumi, Yoshida Toshinori, Maruyama Kiyoshi, Okamoto Minako, Kihara Tohru, Nakamura Michi, Ochiai Masako, Hippo Yoshitaka, Hayashi Shim-mo, Shibusaki Makoto	4. 巻 100
2. 論文標題 Cilostazol and enzymatically modified isoquercitrin attenuate experimental colitis and colon cancer in mice by inhibiting cell proliferation and inflammation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2016.12.018	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 Maru Yoshiaki, Tanaka Naotake, Ohira Miki, Itami Makiko, Hippo Yoshitaka, Nagase Hiroki	4. 巻 144
2. 論文標題 Identification of novel mutations in Japanese ovarian clear cell carcinoma patients using optimized targeted NGS for clinical diagnosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 377 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2016.11.045	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24件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 患者由来婦人科がん検体からのオルガノイド培養
3. 学会等名 第37回日本ヒト細胞学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイドを用いた婦人科がんの統合的研究
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 患者由来卵巣がんからのオルガノイド培養
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 正常子宮内膜オルガノイドへの遺伝子導入による高転移性がん細胞の直接誘導
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、田中尚武、小高亜紀子、伊丹真紀子、筆宝義隆
2. 発表標題 細胞診検体からのオルガノイド培養
3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイド培養を用いた婦人科腫瘍の統合的研究
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 筆宝義隆
2. 発表標題 マウスオルガノイドを用いた臓器横断的ex vivo発がんモデルの確立
3. 学会等名 第32回モロシヌス研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明
2. 発表標題 マウスおよび患者由来オルガノイドを用いた婦人科がんの統合的研究
3. 学会等名 第7回細胞凝集研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイドを用いた婦人科がんの統合的研究
3. 学会等名 第1回日本癌学会若手の会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 丸喜明、田中尚武、鈴鹿清美、伊丹真紀子、筆宝義隆
2. 発表標題 卵巣腫瘍からの3次元培養法の確立とその臨床応用の検討
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 丸喜明、田中尚武、伊丹真紀子
2. 発表標題 患者由来卵巣腫瘍からの3次元初代培養とその臨床応用へ向けた検討
3. 学会等名 第57回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Naotake Tanaka, Yoshiaki Maru, Kiyomi Suzuka, Makiko Itami, Yoshitaka Hippo
2. 発表標題 Development of three dimensional culture method for ovarian cancer toward clinical application
3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 マウス卵管由来オルガノイドを用いた高異型度漿液性卵巣癌に対する包括的な疾患モデル作製
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 丸喜明、田中尚武、伊丹真紀子、筆宝義隆
2. 発表標題 卵巣腫瘍からの3次元培養法の確立とその臨床応用へ向けた検討
3. 学会等名 第36回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 丸喜明、田中尚武、伊丹真紀子、筆宝義隆
2. 発表標題 卵巣腫瘍に対する3次元培養法の最適化
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 子宮内膜オルガノイドへのin vitro遺伝子導入による癌肉腫の誘導
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 丸 喜明、田中尚武、筆宝義隆
2. 発表標題 卵巣腫瘍からの3次元培養法の確立に向けた組み
3. 学会等名 第35回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 丸 喜明、筆宝 義隆
2. 発表標題 オルガノイドへの遺伝子導入による子宮内膜がん
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 丸喜明、筆宝義隆
2. 発表標題 マウスオルガノイドを用いた子宮内膜がん過程の再現
3. 学会等名 第32回発癌病理研究会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 筆宝義隆
2. 発表標題 3次元オルガノイド培養のがん研究への応用
3. 学会等名 第26回日本癌病態治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 丸 喜明、田中尚武、筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイド培養を用いた細胞レベルの子宮体がん発がんモデルの開発
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会総会春季大会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイドを用いた発がん過程のin vitro再構成
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会総会春季大会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 丸 喜明、田中尚武、筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイド培養を用いた卵巣がん発がんモデルの開発
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 筆宝義隆
2. 発表標題 オルガノイド移植モデルおよびPDXによる胆道・膵管がん再構成
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐々木 博己編（筆宝義隆 分担執筆）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 294
3. 書名 患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド	

1. 著者名 清宮 啓之編（筆宝義隆 分担執筆）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 344
3. 書名 進化するがん創薬	

〔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	丸 喜明 (Maru Yoshiaki) (30742754)	千葉県がんセンター(研究所)・発がん研究グループ 発がん制御研究部・研究員 (82504)	
研究 分 担 者	田中 尚武 (Tanaka Naotake) (80236611)	千葉県がんセンター(研究所)・婦人科・部長 (82504)	