

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390450
 研究課題名（和文） 染色体安定性不死化ヒト卵巣表層上皮細胞を用いた
 卵巣癌実験モデルの作成
 研究課題名（英文） An ovarian carcinoma model using immortalized human
 ovarian surface epithelial cells without chromosomal instability
 研究代表者
 片淵 秀隆（KATABUCHI HIDETAKA）
 熊本大学・大学院医学薬学研究部・教授
 研究者番号：90224451

研究成果の概要：

上皮性卵巣癌(卵巣癌)の多くは、卵巣表層上皮(OSE)細胞から発生すると考えられているが、このOSEから発癌に至る過程は今なお明らかではない。われわれは、世界で初めてウイルス癌遺伝子を用いない染色体安定性の新規不死化ヒトOSE細胞株(HOSEC)を樹立した。卵巣癌で多く報告されている遺伝子異常をこのHOSECに導入し、免疫不全マウスの腹腔内に移植することで、ヒト卵巣癌を模倣した播種病巣を形成させることができる卵巣癌実験モデルを構築した。この実験モデルは、卵巣癌の発癌機構の解明とともに発癌に関わる分子をターゲットとした新規治療薬の開発を可能とする。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2007年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	11,400,000	3,420,000	14,820,000

研究分野：婦人科学分野

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：細胞・組織 遺伝子 癌 上皮性卵巣癌 不死化

1. 研究開始当初の背景

わが国において、上皮性卵巣癌(卵巣癌)は近年著しい増加を示しており、その死亡数は1950年から2000年の半世紀の間に11.5倍に増加し、婦人科癌死亡の第一位で難治性癌のひとつという立場にある。有効な治療を探索するための卵巣癌実験モデルの作成が医学研究において急務のひとつである。卵巣癌の多くは卵巣を被覆する卵巣表層上皮に由来すると考えられており、われわれは過去15年にわたりこの細胞の研究をすすめて、多様な性格

を有する一群の細胞であることを明らかにしてきたが(Okamura H., Katabuchi H. Int Rev Cytol, 2005;242:1-54.)、卵巣が直達不可能な腹腔内臓器であるためにヒト卵巣癌の発癌過程の詳細は未だに不明である。卵巣癌研究のこのような背景の中で、Dinulescu *et al.* は、遺伝子組換えマウスの卵巣表層上皮細胞に対してPTEN遺伝子の不活化とK-ras遺伝子の活性化を行うことによって、*in vivo* で内膜症と類内膜腺癌が形成されることを報告した(Dinulescu DM, *et al.* Nat Med

2004;11:63-70)。しかし、マウスの卵巣の構造や性周期はヒトとは異なり、また、マウスではヒトでみられるような卵巣癌の自然発生がないことから、ヒト卵巣癌の発癌機構の研究にはマウスは必ずしも適切ではない。そこで、今回われわれは、染色体の安定したヒト卵巣表層上皮細胞株に遺伝子操作を加え、造腫瘍能を検討していくことで、卵巣癌の発癌機構を明らかにするとともに、卵巣癌の組織型を考慮に入れた治療法の開発ならびに分子標的治療への応用へと展開する。

2. 研究の目的

ヒト OSE から卵巣癌への発癌の過程は未だに不明である。この一因として、ヒトの正常 OSE 細胞を用いた適切な実験モデルが存在しないことが挙げられる。これまでに樹立された不死化ヒト OSE 細胞株は、卵巣癌の発癌に関与しないウイルス癌遺伝子を用いており、さらに染色体不安定性を有し、自然に悪性形質転換するものが多く、正常段階からの発癌過程の解析には適していなかった。われわれが HPVE7 と hTERT を用いた不死化ヒト卵巣表層上皮細胞株では、Rb 経路の不活化とテロメラーゼの活性化によって、正常 2 倍体を維持した OSE 細胞株が樹立されたことから、本研究ではウイルス癌遺伝子を用いることなく、Rb 経路の不活化とテロメラーゼの活性化を OSE 細胞に導入することにより、染色体が安定した新たな不死化ヒト OSE 細胞株を樹立し、この細胞に卵巣癌で報告されている遺伝子変異や増幅などを再現し、新たな治療戦略を目指した分子レベルの発癌過程の解明をすることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1)ヒト卵巣表層上皮細胞の初期培養

熊本大学医学部附属病院婦人科において、子宮体癌 c 期（閉経後女性）、子宮頸癌 Ia1 期（閉経前女性）の診断で、単純子宮全摘出術および両側付属器切除術を行った 2 名の患者の卵巣を用いた。患者へは十分なインフォームドコンセントを行い、また、熊本大学大学院医学薬学研究部等倫理委員会の承認を得た（倫理 83 号、倫理 147 号）。われわれが確立した scraping 法にて、摘出された卵巣から初期培養 OSE (HOSE1、HOSE2) を採取した。

(2)遺伝子導入

Gateway system を用いて、hTERT、ヒト cyclin dependent kinase 4 (Cdk4) 変異体、ヒト cyclinD1 の cDNA をレンチウイルスベクターに、また、活性型 Kras (Kras^{V12})、活性型ヒト Akt1、c-myc、c-myc 変異体、ドミナントネガティブ変異体の p53 (Dnp53)、bcl-2、PIK3CA 変異体の cDNA をレンチウイルスベクターに組み込んだ。これらのウイルスベク

ターを 293 細胞または 293FT 細胞に導入し、レンチウイルスならびにレトロウイルスを作成した。組み換えウイルスを含む培養液を polybrene 4mg/ml 存在下で OSE 細胞に感染させ、G418 250mg/ml、puromycin 0.5mg/ml、blasticidine-S 3mg/ml または hygromycin-B 50mg/ml を用いて薬剤耐性細胞を選択した。

(3)TRAP アッセイ

それぞれの細胞株に関して、TRAPeze telomerase detection kit を用いてテロメラーゼ活性の有無を確認した。

(4)ウェスタンブロッティング

Akt、phospho-Akt、PTEN、cyclinD1、p16^{INK4a}、p53、p21、c-myc、Kras、PI3-kinase p110、Bcl-2、 α -actin、vimentin、cytokeratin (CK) 18 の蛋白発現を検討した。

(5)染色体解析

不死化した HOSE1C 細胞株ならびに HOSE2C 細胞株について、集団細胞倍加数 (population doublings : PD) が約 60 の細胞を用いて、分裂中期に G バンド染色法による染色体解析を行った。

(6)足場非依存性増殖能の検討

35mm プレートに 0.7%アガロースゲルの基底層を作成後、 5×10^4 個の細胞を 0.4%のアガロースゲル (10%血清 DMEM/F12 培地) 中にプレーティングし、37℃、5% CO₂ の条件下で 21 日間培養を行った。直径 50mm 以上のコロニーをカウントし、足場非依存性増殖能の検討を行った。実験は triplicate にて施行した。

(7)ヌードマウスでの造腫瘍能の検討

6-7 週齢の雌性胸腺欠損 BALB/c ヌードマウスまたは NOD/SCID マウスを用いた。実験に際して、全てのマウスは NIH animals care guidelines に沿って飼育された。ヌードマウスの背中皮下に、1ヶ所あたり 1×10^6 細胞数または 1×10^7 細胞数を含む PBS に Matrigel を 50% の割合で混合し注射した。また、NOD/SCID マウスの腹腔内に 1×10^7 細胞数を注射した。マウスは 4 ヶ月間の観察を行い、皮下に形成された腫瘍の直径が 1cm を超えた時、もしくは、腹腔内腫瘍形成の徴候が現れた時に屠殺後解剖を行った。

マウスより摘出した腫瘍を 10%ホルマリンに固定後、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色ならびに蛍光免疫組織化学染色を行った。核は 4',6-diamino-2-phenylindole (DAPI) 染色を行った。

(8)フローサイトメトリーによる細胞周期の解析

Cycletest Plus DNA Reagent kit を用いて propidium iodine で染色し、FACS Calibur flow cytometry で分析した。

4. 研究成果

(1)不死化ヒト卵巣表層上皮細胞株 (HOSE1C 細胞株と HOSE2C 細胞株) の樹立

Cdk4 と cyclinD1 は卵巣癌で高発現し、Rb 経路を不活化することが知られている。初期培養 OSE 細胞 (HOSE1 と HOSE2) に変異 Cdk4(Cdk4)と cyclinD1、hTERT を導入したところ、長期培養により継代数が 100 を越え不死化に至った(HOSE1C と HOSE2C)。既存の不死化 OSE 細胞株は、SV40LT 抗原や HPV16 型の E6 と E7 などのウイルス遺伝子が用いられており、転座や異数体を含めた染色体の不安定性を示していた。今回、樹立したウイルス遺伝子を用いない不死化 OSE 細胞株の染色体は、HOSE1C の 92% (46/50) が 2 倍体で、核型解析では 14 細胞中 10 細胞が 46,XX であった。HOSE2C の 100% (50/50) が 2 倍体で、核型解析でも 10 細胞のすべてが 46,XX で 2 倍体を保持していた (図 1)。

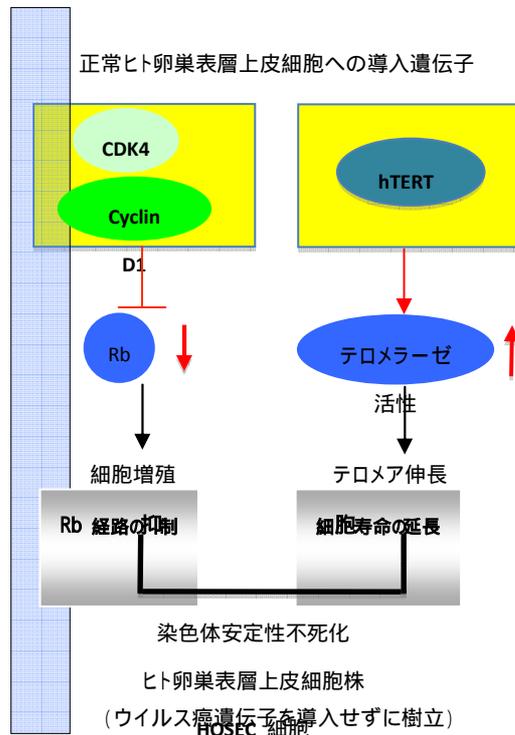


図 1 ウイルス癌遺伝子を用いない染色体安定性不死化ヒト卵巣表層上皮細胞株の樹立

(2)p53 経路の不活化 (Dnp53 の導入) と Ras 経路の活性化 (Kras^{V12} の導入) による HOSE2C 細胞の足場非依存性増殖能の獲得

卵巣癌で最も多くみられる p53 と Kras の遺伝子異常を OSE 細胞に再現するために、レトロウイルスベクターを用いて、HOSE2C 細胞株に Dnp53 と Kras^{V12} の導入を行なった。Kras^{V12} 遺伝子の単独導入では空胞を形成し細胞死に至ったが、Dnp53 と Kras^{V12} の両者の導入 (HOSE2C-Dnp53- Kras^{V12} 細胞) で、ベクターコントロールもしくは Dnp53 を単独で導

入した細胞に比べ増殖速度が増加し、細胞密度が confluent に達した後の saturation density が高くなった。また、軟寒天培地におけるコロニー形成実験では、ベクターコントロールもしくは Dnp53 単独導入細胞では、足場非依存性増殖能を表すコロニーを形成しなかったが、HOSE2C-Dnp53- Kras^{V12} 細胞は多数のコロニーを有意に形成し、足場非依存性増殖能の獲得が確認された。しかし、ヌードマウスへの移植実験では腫瘍形成は認められなかった。すなわち、RB 経路と p53 経路の不活化ならびに Ras 経路の活性化ではヒトの OSE 細胞は足場非依存性増殖能を獲得するが、*in vivo*での造腫瘍能を得るには至らなかった。

(3)Akt 遺伝子の高発現による HOSE2C-Dnp53 -Kras^{V12} 細胞の造腫瘍能の獲得

HOSE2C-Dnp53 -Kras^{V12} 細胞に卵巣癌で比較的多く報告されている c-myc、Akt、PIK3CA、PTEN の遺伝子異常を導入したところ、c-myc または PIK3CA を追加導入した細胞の増殖速度が亢進し、さらに、shPTEN、Akt、ベクターコントロール細胞がこれらに続いた。

足場非依存性の増殖能は、c-myc、PIK3CA、Akt の導入により、ベクターコントロールの細胞と比較し、大きなコロニーを多数形成した。しかし、shPTEN の導入による増殖能への有意な影響は殆ど認められなかった。次に、ヌードマウスの皮下移植実験では、Akt を追加導入した細胞 (HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-Akt 細胞) のみが腫瘍を形成したが、それ以外のものは形成しなかった。

(4)HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-Akt 細胞株より形成された移植腫瘍の組織学的所見

HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-Akt 細胞の免疫不全マウスの皮下への移植実験で形成された腫瘍は、組織学的に大部分が肉腫様であったが、一部に癌腫様の構造を伴い、この癌腫の部位ではヒト特異的 CK18 が陽性であった。腹腔内移植では、孤在性の腫瘍が形成され、組織学的に肉腫様の形態を示した (図 2,3)。

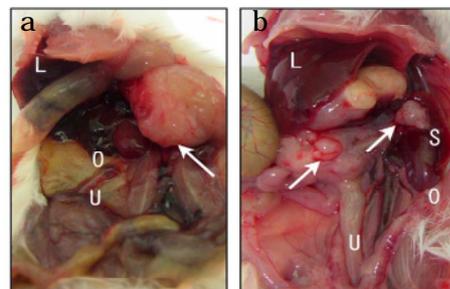


図 2 HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-Akt 細胞移植マウス腹腔内の肉眼所見
矢印は腹腔内に形成された腫瘍を示す (a,b)。
O: 卵巣, U: 子宮, L: 肝臓, S: 脾臓

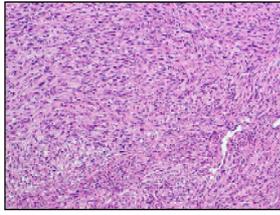


図3 HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-Akt 細胞による移植腫瘍の組織学的所見
肉腫様の組織構築を呈す。(ヘマトキシリン・エオジン染色、倍率x10)

(5)c-myc 遺伝子と bcl-2 遺伝子の共発現による HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12} 細胞の造腫瘍能の獲得

c-myc を追加導入した HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-c-mycT58A 細胞は、細胞増殖が非常に速く、足場非依存性の高い増殖能を獲得したが、ヌードマウスにおける造腫瘍能は認められなかった。そこで、この細胞にさらに bcl-2 を導入したところ、アポトーシスに対し抵抗性を示し、ヌードマウスの皮下移植で、造腫瘍能が確認された(100%;3/3)。また、この細胞を SCID マウスの腹腔内に移植すると、ヒト卵巣癌でみられるように腹腔内に多発する播種病巣を形成した(100%;3/3)。組織学的検討では、腫瘍は CK18 が陽性を示す未分化な上皮細胞で主に構成されており、一部に管腔構造が認められた。また、腹腔内臓器への浸潤も確認された(図4,5)。

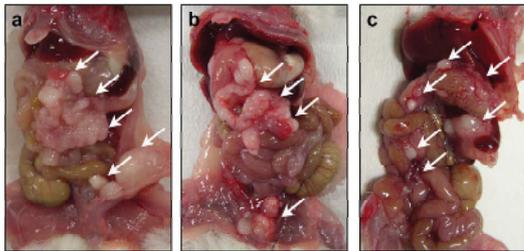


図4 HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-c-myc-bcl-2 細胞移植マウス腹腔内の肉眼所見
矢印は腹腔内の播種結節を示す(a,b,c)。

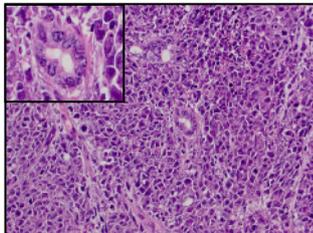


図5 HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}-c-myc-bcl-2 細胞による移植腫瘍の組織学的所見
一部に腺管を形成する未分化癌の組織像を呈す。(ヘマトキシリン・エオジン染色、倍率x10, In set 倍率x40)

(6)本研究成果からの考案

生検が不可能な腹腔内に発生し、またその3分の2が臨床的に進行した状態で発見される卵巣癌においては、未だに確定的な前癌病変、癌原因子や分子生物学的発生機構は明らかにされていない。

近年、卵巣癌組織における多くの遺伝子異常が同定されてきている。しかし、卵巣癌には多くの組織型が存在し、その発癌機構の解析を困難なものとしている。最近、Shih and Kurman によりそれぞれの組織型を臨床病理学的特徴により type I と type II に大別し(図6)特異な遺伝子群の異常が見いだされてきている。しかし、これらの異常が発癌過程においてどのような役割を有しているかは今なお未解明な領域である。

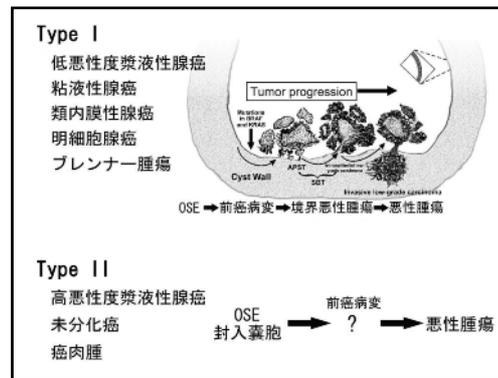


図6 臨床病理学的観点からみた卵巣癌発癌過程の分類

(文献: Shih IM, Kurman RJ. Am J Pathol, 2004;164:1511-1518, Shih IM, Kurman RJ. Clin Cancer Res, 2005;11: 7273-7279 を改変)

卵巣癌の発生母細胞に関しては、Scully による病理組織学的な検討から OSE とする説 Scully, RE. Am J Pathol, 87: 686-720, 1977.)がこれまで最も支持されており、卵巣癌の発癌に関する研究として、遺伝子改変マウスの OSE を用いた卵巣癌モデルや、ヒトの OSE 不死化細胞株が報告されてきた。ヒトの OSE 細胞は、SV40 LT 抗原や HPV の E6 と E7 の導入によって不死化され、研究に用いられてきた。しかし、SV40 や HPV E6/E7 はウイルス癌遺伝子であり、p53 遺伝子と Rb 遺伝子の不活化のみならず、多くの蛋白と反応し、細胞はさまざまな染色体異常を惹起するとともに自然に悪性形質転換をきたす。これらのウイルス癌遺伝子を導入した OSE 細胞では発癌機構の解明のための研究には必ずしも適しているとは言えない。そこで、今回の研究では、ウイルス癌遺伝子を用いることなく、発癌実験に用いるために適した細胞株を樹立することを目的とし、Rb 経路の不活化のた

めに Cdk4 と cyclinD1、さらにテロメラーゼの活性化を誘導する hTERT の 3 つの遺伝子を導入し、染色体が安定し、初期培養 OSE の形質を保持した新規の細胞株 HOSE1C と HOSE2C の樹立に至った。本研究で樹立された不死化 OSE 細胞株は正常な p53 機能が維持されており、継代が進んでも染色体の安定性が保たれた。Cdk4/cyclinD1 を含めた Rb 経路の不活化は、卵巣癌では高頻度に認められる。また、他の多くの癌と同じく、テロメラーゼの活性化も認められている。不死化は発癌段階での重要な一段階であり、今回導入した 3 つの遺伝子の導入はヒト卵巣癌の発癌の一過程を模倣していると考えられる。

p53 経路と Ras 経路は卵巣癌で高頻度に異常が認められている。本研究では、p53 遺伝子と Kras 遺伝子の異常を不死化ヒト OSE 細胞に導入した結果、足場非依存性の増殖能を獲得した。しかし、これらの遺伝子変化だけでは、*in vivo*での造腫瘍能は得られず、p53 経路の不活化と Ras 経路の活性化と協調し、腫瘍を形成するために必須な遺伝子の同定を試みた。

PI3K 経路はしばしば卵巣癌で活性化されており、この経路に関わる PTEN、PIK3CA ならびに Akt などの遺伝子の変異が報告されている。そこで、PIK3CA 遺伝子の変異体と shPTEN を HOSE2C 細胞に導入したが、腫瘍の形成には至らなかった。Akt 遺伝子を細胞に発現させると、細胞は線維芽細胞様の形態を示すようになり、*in vivo*での造腫瘍能の獲得に至った。形成された腫瘍は主に肉腫様であったが、一部にはサイトケラチンが陽性の癌腫様の構造を伴った。

c-myc 遺伝子は癌遺伝子であるとともにアポトーシスを誘導するが、この遺伝子の増幅と発現亢進による活性化は 26-40%の卵巣癌で認められている。c-myc 遺伝子の増幅は主に進行癌で認められることから、卵巣癌の進展機構に重要な役割を果たしていると考えられる。そこで野生型または変異型の c-myc 遺伝子を HOSE2C-Dnp53-Kras^{V12}細胞に導入すると、足場非依存性の増殖能は亢進したが、*in vivo*での腫瘍形成には至らなかった。この現象は、ヌードマウスの皮下に移植された際に c-myc 遺伝子の導入がアポトーシスを誘導したことによると推測される。そこで、アポトーシスを抑制する bcl-2 遺伝子を共発現させると、100%に腫瘍を形成することが明らかとなった。この腫瘍は、Akt の導入により形成した腫瘍よりも短期間で発生し、さらに腹腔内投与による腫瘍形成はヒトの卵巣癌の腹腔内播種を模倣した。興味深いことに、c-myc 遺伝子を発現した細胞は上皮系腫瘍の形態を呈するようになり、サイトケラチンも陽性であったが、卵巣癌の腫瘍マーカーである CA125 の発現は認められなかった。Bcl-2

遺伝子は卵巣癌の 24-80%に認められ、化学療法に対する抵抗性に関与していると報告されている。Bcl-2 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドや低分子阻害薬が開発され、慢性リンパ急性白血病や骨髄腫、非肺小細胞癌に対する前臨床段階あるいは臨床段階での治験が始まっており、本研究結果から、卵巣癌においても bcl-2 は治療のターゲットの候補となる可能性が示された。

これらの研究結果から、卵巣癌において比較的高頻度に変異や増幅が観察される p53、Kras、Akt、c-myc などの異常を複数組み合わせで不死化ヒト OSE 細胞株に導入することで腫瘍形成を初めて示すことに至り、発癌には多数の遺伝子変化の蓄積が必要であることが明らかとなった。今回得られた腫瘍はいずれも形態学的に type II の未分化癌に分類され、ヒトの分化型の卵巣癌を作成するには至らなかった。Type II の卵巣癌の一部は p53 遺伝子の不活化が関与する *de novo*の発生と考えられているが、その詳細は明らかではなかった。今回の研究により、p53 遺伝子の不活化のみでは癌腫形成に至らず複数の遺伝子が複合的に作用しこの種の癌腫の発生を促している可能性が示唆された。

本研究はウイルス癌遺伝子を使用せず正常の形質をもつヒトの OSE 細胞を用いて発癌にいたる過程を観察した世界初の研究であり、今後の卵巣癌の発癌機構解明にきわめて有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

Sasaki R, Narisawa-Saito M, Yugawa T, Fujita M, Tashiro H, Katabuchi H, Kiyono T. Oncogenic transformation of human ovarian surface epithelial cells with defined cellular oncogenes. *Carcinogenesis*. 2009;30:423-431 : 査読あり

Kawamura K, Komohara Y, Takaishi K, Katabuchi H, Takeya M. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors. *Pathol Int*. 2009 (in press). 査読あり

Sangha N, Wu R, Kuick R, Powers S, Mu D, Fiander D, Yuen K, Katabuchi H, Tashiro H, Fearon ER, Cho KR. Neurofibromin 1 (NF1) defects are common in human ovarian serous carcinomas and co-occur with TP53 mutations. *Neoplasia*.

2008;10:1362-1372. 査読あり
Hashimoto H, Sudo T, Mikami Y, Otani M, Takano M, Tsuda H, Itamochi H, Katabuchi H, Ito M, Nishimura R. Germ cell specific protein VASA is over-expressed in epithelial ovarian cancer and disrupts DNA damage-induced G2 checkpoint. *Gynecol Oncol.* 2008;111:312-319.
Wu R, Hendrix-Lucas N, Kuick R, Zhai Y, Schwartz DR, Akyol A, Hanash S, Misek DE, Katabuchi H, Williams BO, Fearon ER, Cho KR. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways. *Cancer Cell.* 2007;11:321-333 : 査読あり
Zhu Y, Wu R, Sangha N, Yoo C, Cho KR, Shedden KA, Katabuchi H, Lubman DM. Classifications of ovarian cancer tissues by proteomic patterns. *Proteomics.* 2006;6:5846-5856 : 査読あり
Okamura H, Katabuchi H, Nitta M, Ohtake H. Structural changes and cell properties of human ovarian surface epithelium in ovarian pathophysiology. *Microsc Res Tech.* 2006;69:469-481. 査読あり
Nakayama K, Nakayama N, Davidson B, Katabuchi H, Kurman RJ, Velculescu VE, Shih IeM, Wang TL. Homozygous deletion of MKK4 in ovarian serous carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2006;5:630-634. 査読あり

[学会発表](計 9件)

Katabuchi H. Current Status of Gynecologic Cancer in Asia. 7th Korea-Japan Gynecologic Cancer Joint Meeting. (November 27, 2008:Korea)
Katabuchi H. Human ovarian surface epithelial cell lines: A new tool to understand the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. 10th Symposium Japanese- German Society of Obstetrics and Gynecology. (August 24 ~ 29, 2008:Germany)
佐々木瑠美, 他. ヒト正常卵巣表層上皮細胞を用いた上皮性卵巣癌の発癌機構の解析. 第60回日本産科婦人科学会 (平成20年4月12~15日, 横浜)
片瀨秀隆. Cytoreductionのための骨盤腹膜切除術 pelvic peritonectomy: 子宮を軸としたマンシェット型切除術. 第30回日本産婦人科手術学会 (平成20

年2月16~17日, 京都)
Katabuchi H. Human ovarian surface epithelial cell lines: A new tool to understand the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. The International Ovarian Conference 2007. (November 2~3, 2007:Hakone)
片瀨秀隆. 顕微鏡からみえてくる卵巣癌. 研究の対象と新戦略 NHO-GSG 婦人科腫瘍セミナー. (平成19年10月25日, 京都)
佐々木瑠美, 他. 不死化ヒト卵巣表層上皮細胞株を用いた上皮性卵巣癌の発癌機構の解明第66回日本癌学会 (平成19年10月3~5日, 横浜)
Katabuchi H. Human ovarian surface Epithelial cell lines: A new tool to investigate the early stage of epithelial ovarian cancer. The 11th Taiwan joint cancer conference (May 6~8, 2006:Taiwan)
Katabuchi H. Human Ovarian Surface Epithelial Cell Lines: A New Tool to Investigate the Early Stages of Epithelial Ovarian Cancer 6th Sapporo International Symposium On Ovarian Function (August 6, 2006:Sapporo)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片瀨秀隆 (Hidetaka Katabuchi)
熊本大学・大学院医学薬学研究部 教授
研究者番号 90224451

(2) 研究分担者

田代浩徳 (Hironori Tashiro)
熊本大学・医学部附属病院 講師
研究者番号 70304996

大竹秀幸 (Hideyuki Ohtake)
熊本大学・医学部附属病院 助教
研究者番号 60336237

(3) 連携研究者

なし