

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09589

研究課題名(和文) Carbonyl reductase 1を標的とした進行卵巣癌治療戦略の新展開

研究課題名(英文) Therapeutic strategy of advanced ovarian cancer by targeting carbonyl reductase 1

研究代表者

横山 良仁 (Yokoyama, Yoshihito)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：90261453

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)：マウスCbr1 (mCbr1) を過剰発現するトランスジェニックマウス (mCbr1-Tgマウス) を作製した。二系統についてmCbr1の発現を調べたところ、一系統は様々な組織で、もう一系統は心臓で過剰発現していた。心臓を用いた質量分析解析の結果、mCbr1の過剰発現と相関のある蛋白質が73個同定され、電位依存性アニオンチャネル等が含まれていた。mCbr1-Tgマウスは、各臓器におけるCBR1の生理的意義を解析するのに有用であると考えられる。卵巣癌細胞内でCBR1過剰発現によりeIF2シグナルの変動が顕著であった。CBR1が腫瘍抑制に複数の経路を介して関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Carbonyl reductase 1 (CBR1) の生理的意義を解明する一助として、マウスCbr1 (mCbr1) を過剰発現するトランスジェニックマウス (mCbr1-Tgマウス) の作製に成功した。mCbr1-Tgマウスは、各臓器におけるCBR1の生理的意義を解析するのに有用であると考えられる。CBR1が腫瘍抑制に複数の経路を介して関与している可能性が示唆され、新たな治療戦略の可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：We created transgenic mice overexpressing mouse Cbr1 (mCbr1), and investigated the expression of mCbr1 in two strains of these mice. One strain showed overexpression of mCbr1 in various tissues, while the other strain exhibited overexpression specifically in the heart. Mass spectrometry analysis using the heart tissue identified 73 proteins that correlated with overexpression of mCbr1, including voltage-dependent anion channels. We believe that the mCbr1-Tg mouse will be useful for analyzing the physiological significance of CBR1 in various organs. Overexpression of CBR1 in ovarian cancer cells was found to significantly affect eIF2 signaling. This suggests that CBR1 may be involved in tumor suppression through multiple pathways.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：Carbonyl reductase 1 卵巣癌 エクソソーム トランスジェニックマウス プロテオーム解析 パスウェイ解析 eIF2シグナル 質量分析解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らはマウスの実験的卵巣癌において Peroxisome proliferator-activated receptor リガンドであるクロフィブリン酸投与により腫瘍内に Carbonyl reductase 1 (CBR1) が誘導されシスプラチンと同等の腫瘍縮小効果と生存期間の延長が得られることを見出した (Mol Cancer Ther 2007)。CBR1 DNA を導入した卵巣癌細胞はコントロールに比べ腫瘍増殖は有意に抑制されることを証明し (Int J Oncol 2015a)、逆に CBR1 強発現卵巣癌に CBR1 siRNA を注入し CBR1 発現量を減少させると、腫瘍体積はコントロールに比べ有意に増大し、腹腔内穿破や肺転移が増加することを明らかにした (Int J Oncol 2015b)。これらの結果から、CBR1 の腫瘍内の発現量の増加が腫瘍縮小に働くとの確証を得たのである。次に、申請者らは、CBR1 DNA を PAMAM デンドリマーと複合体を形成させ卵巣癌細胞に特異的にデリバリーする方法を考案した。卵巣癌癌性腹膜炎マウスを作製し CBR1 DNA / PAMAM デンドリマー複合体を 48 時間毎に投与したところ、コントロール群では癌性腹膜炎発症後に全例死亡したが、CBR1 DNA 投与群ではその期間全例生存する結果となった (Cancer Gene Ther 2016)。この結果は、CBR1 DNA の卵巣癌遺伝子治療への応用の可能性を大いに示唆するものとなった。

3 次元人工ヒト腹膜を用い卵巣癌の腹膜播種病巣の動態と CBR1 DNA が導入された癌細胞の動態を観察した。人工ヒト腹膜に卵巣癌細胞を播種させ、CBR1 DNA-デンドリマー複合体を添加すると 24 時間後から癌細胞の接着・増殖・中皮層への浸潤が有意に抑制された (Mol Biol Rep 2019)。透過型電子顕微鏡では播種病巣の中にはアポトーシスを起こしている細胞とともにネクローシスを起こしている細胞が混在して見られた (Mol Biol Rep 2019)。一方、3 次元人工ヒト腹膜に播種させた CBR1 DNA 強発現卵巣癌細胞は腹膜での接着・増殖・中皮層への浸潤が有意に抑制されアポトーシス細胞のみの増加と電子顕微鏡でアポトーシス小体が観察された (Eur J Gynaecol Oncol 2020)。

CBR1 DNA が強制的に導入された癌細胞はアポトーシスが誘導され細胞増殖が抑制される。一方、ヒト人工腹膜に播種させた癌細胞に CBR1 DNA-デンドリマー複合体を添加して導入を試みるとアポトーシスとともにネクローシスが引き起こされる。ヒト人工腹膜上の卵巣癌細胞にデンドリマーのみを添加すると細胞内にネクローシスを示唆する顆粒状の構造物が認められた (未発表データ)。この現象は、DNA の delivery tool として用いたデンドリマーが生体内で癌細胞だけでなく正常細胞にも何らかの悪影響を及ぼす可能性を示唆するものである。従って 1) 人を対象として卵巣癌遺伝子治療を行うために CBR1 DNA を癌細胞へより安全に効率的に delivery する方法はないだろうか？

CBR1 は元来 酸化系の脂肪酸代謝に関与する酵素である。核酸、アミノ酸、有機酸、脂肪酸を含めた低分子の代謝産物をメタボローム解析によって解析することは、CBR1 投与後の癌細胞内の変化のみならず生体機能をより深く理解できるものと考えられる。すなわち、2) メタボローム解析によって低分子代謝産物の差異が見つかる可能性があり新たな分子標的薬の開発につながるのではないだろうか？

申請者らは、卵巣癌組織中の CBR1 の高発現は予後良好の指標として報告してきた (Br J Cancer 2001)。血中での CBR1 タンパクレベルの測定は困難である。しかし Droplet Digital PCR が開発され血中の CBR1 RNA 測定が可能となった。3) 血中の CBR1 RNA 量は卵巣癌の予後と関連するのだろうか。また抗がん化学療法による病勢変化と関連するのだろうか？

## 2. 研究の目的

本研究の目的の第一は、**CBR1 DNA を用いた卵巣癌遺伝子治療を安全かつ効率的に行い得る方法条件を確立することである**。Drug delivery system のキャリアとしてエクソソームに着目した。エクソソームは生体内に存在し、その表面に発現している CD47 のため免疫系細胞からの貪食を免れ血中に安定して存在できる。癌細胞はエクソソームを特異的に取り込む性質があることを利用して CBR1 DNA とエクソソーム複合体が卵巣癌腹膜播種に対する遺伝子治療法になり得るかを検討する。ヒト由来のエクソソームは本人の免疫細胞から捕捉を免れることができるた

め腹腔内投与をすると癌細胞が選択的にエクソソームを取り込むことが期待出来る。本研究は既存の線維芽細胞から抽出したエクソソームを用いて作成する CBR1 DNA / エクソソーム複合体の安全性と有効性を調べる動物実験であるが、卵巣癌手術時に摘出する患者大網の線維芽細胞から抽出して作成した CBR1 DNA / エクソソーム複合体を用いた腹膜播種の遺伝子治療はこれまで類を見ない**オーダーメイド治療**として発展する可能性を持つ。

第二の目的は、**CBR1 の発現増加が細胞内シグナル伝達系のどの工程に作用するかを検証すること**である。CBR1 の作用はアポトーシスの誘導と血管新生因子の不活化を通して腫瘍増殖を抑制することを申請者らは証明してきた。しかしこれらが CBR1 の直接作用なのか間接作用なのか不明なままである。そこでメタボローム解析を用いて核酸、アミノ酸、有機酸、脂肪酸を含めた低分子の代謝産物を網羅的に解析することは**新たな分子標的物質の発見**にもつながることが期待出来る。

卵巣癌組織内の CBR1 の発現量が後腹膜リンパ節転移や予後と関連していた。しかし実際の臨床現場では CA125 等の腫瘍マーカーにより治療が有効か進行性かを判断しているのが実情である。術前術後の CBR1 DNA 量と予後との相関、抗がん剤治療による CBR1 DNA 量の推移を調べることにより**血中 CBR1 DNA 量が予後予測マーカーと治療指標マーカーとなり得るか検討すること**が第三の目的である。**客観的定量による新規性の高い腫瘍マーカー**として確立できる可能性を秘める。

### 3. 研究の方法

#### 1) 線維芽細胞への CBR1 DNA の導入、CBR1 DNA 内包のエクソソームの単離

GFP 蛍光標識 CBR1 プラスミド DNA を線維芽細胞 THESCs にリポフェクション法で導入する。培養上清液からエクソソーム単離キットを用いてエクソソームを抽出する。ナノ粒子マルチアナライザーでエクソソームを確認し濃度を定量する。CBR1 発現は Western blot で確認する。培養 24 時間、48 時間、72 時間で transfection 効率、回収率を比較する。

#### 2) 卵巣癌細胞への CBR1 DNA 内包のエクソソームの導入

卵巣癌 SKOV3 細胞にエクソソームを添加し、その取り込みを共焦点蛍光顕微鏡で観察する。エクソソームの取り込みの至適濃度、至適時間を決定する。引き続き細胞増殖能、浸潤能に与える影響を in vitro の系で検証する。

#### 3) CBR1 DNA / エクソソームの抗腫瘍効果の検討

SKOV3 細胞で作成した癌性腹膜炎マウスモデルに 2) で得られた至適濃度と至適時間毎に CBR1 DNA / エクソソームを腹腔内に投与する。生存期間をコントロール群と比較する。動物実験指針に則り末期症状を呈したマウスは安楽死とするが同時に腹腔内腫瘍重量、腹水量を測定する。摘出腫瘍を蛍光顕微鏡で観察し GFP を確認し CBR1 の取り込みを調べる。Cre-LoxP system の卵巣癌自然発癌マウスモデル (オタワ大学 Dr. Vanderhyden から無償供与、Endocrinology 2010) を用いて CBR1 DNA / エクソソームが免疫系から逃れ卵巣癌に取り込まれることを確認する。

#### 4) CBR1 発現の多寡による癌細胞内での低分子代謝産物の変化

3つの細胞を使用する。①卵巣癌SKOV3細胞、②CBR1 DNA導入SKOV3細胞、③CBR1 siRNA導入SKOV3細胞の3者間の低分子代謝産物について網羅的にメタボローム解析を行い、腫瘍増殖と関連のある代謝産物を考察する。

#### 5) CBR1 DNA を腹腔内投与した場合の生体機能の変化

癌性腹膜炎マウスを用いて、CBR1 DNA / エクソソームを腹腔内投与後 48 時間で採血を行う、エクソソームのみ腹腔内投与後 48 時間で採血を行う。両者の血中低分子代謝産物の変化を調べ、核酸、アミノ酸、有機酸、脂肪酸の生体機能の変化について検索する。

#### 6) CBR1 トランスジェニックマウスの作製

3xFLAG タグ付き mCbr1(3xFLAG-mCbr1) を CAG プロモーター制御下で過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。染色体上に挿入された 3xFLAG-mCbr1 のコピー数を real-time PCR で評価し、挿入部位は Next-generation sequencing (NGS) で解析した。主要臓器

の mCbr1 の mRNA および蛋白質の発現量は real-time PCR および Western Blotting(WB)で評価した。mCbr1 は心臓で過剰発現していたため、CBR1 抗体を用いて心臓組織標本の免疫染色を行い、過剰発現を確認した。さらに、心臓の蛋白質の質量分析を行い、Ingenuity Pathway Analysis(IPA)でパスウェイ解析およびネットワーク解析を行った。

#### 4. 研究成果

- 1) CBR1 DNA 導入から 48 時間後まで CBR1 DNA の取り込みが増加し、種々の Lipofectamin/NDA 比の中で Lipofectamin24  $\mu$ l/DNA 36  $\mu$ g で最も良好だった。ウエスタンブロット法により、CBR1 DNA を導入した細胞でコントロール細胞よりも CBR1 の発現が増強している事を確認した。
- 2) CBR1 DNA 導入細胞、CBR1 siRNA 導入細胞、コントロール細胞からの培養上清精製検体で CD63 の発現を認めたため、エクソソームが精製されたことを確認できた。さらに、CBR1 DNA 導入細胞から精製したエクソソームで、他の 2 種類と比較して、CBR1 の発現が増強していることを確認した。
- 3) CBR1 DNA 導入細胞から精製したエクソソームを添加した卵巣癌細胞株の増殖は、CBR1 発現を減少させたエクソソームを添加した細胞の増殖に比べて有意に抑制された。
- 4) CBR1 陰性の卵巣癌細胞株に CBR1 を安定的に発現する細胞を作製したところ細胞増殖は有意に抑制され、プロテオーム解析により eIF2 リン酸化が増加していることが証明された。さらにパスウェイ解析から eIF2 リン酸化と mTOR シグナルの抑制とは密接に関連することが明らかになったのである。
- 5) mCbr1 を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製。C57BL/6N マウスの受精卵に *3xFLAG-mCbr1* 遺伝子を導入したところ、37 匹のマウスが出生した。PCR で挿入遺伝子の有無を評価したところ 5 匹が遺伝子を有していた。最終的に Tg7 および Tg15 の 2 系統のトランスジェニックマウスが継代可能であった。
- 6) *3xFLAG-mCbr1* の挿入コピー数および挿入部位の同定。real-time PCR で *mCbr1* 遺伝子のコピー数を評価したところ野生型(WT)を 2 とした場合、Tg7 と Tg15 のコピー数は 2.73 および 4.78 であった。この結果から、Tg7 は *3xFLAG-mCbr1* が 1 コピー、Tg15 は 2~3 コピーが挿入されていると推測された。また NGS 解析の結果、Tg7 は 4 番染色体に、Tg15 は X 染色体に *3xFLAG-mCbr1* が挿入されていることが判明した。
- 7) 主要臓器の mCbr1 の mRNA および蛋白質の発現量。脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、子宮、卵巣の 8 臓器における *3xFLAG-mCbr1* の発現量を real-time PCR および WB で評価したところ、Tg7 は心臓に過剰発現し、Tg15 は心臓に加え、脳、肺、腎臓、子宮、卵巣でも過剰発現していた。心臓組織標本の免疫染色で、WT と比較して Tg7 および Tg15mCbr1 が過剰発現していることも確認した。
- 8) 心臓における mCbr1 蛋白質の質量分析、パスウェイ解析およびネットワーク解析。WT、Tg7、Tg15 の心臓から蛋白質を抽出し、質量分析を行った。1169 種類の蛋白質が同定され、 $p < 0.01$  で 20 個の蛋白質量が変動していた。更に  $p < 0.05$  で 73 個の蛋白質量が変動していた。73 個の蛋白質についてパスウェイ解析およびネットワーク解析を行ったところ、電位依存性アニオンチャンネルなどのミトコンドリア関連蛋白質や、カルシウムチャンネル関連蛋白質などが関与するシグナル伝達経路が変動していることが判明した。

## 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 11件）

1. 著者名 Tokunaga H, Mikami M, Nagase S, Kobayashi Y, Tabata T, Kaneuchi M, Satoh T, Hirashima Y, Matsumura N, Yokoyama Y, Kawana K, Kyo S, Aoki D, Katabuchi H.	4. 巻 32
2. 論文標題 The 2020 Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines for the treatment of ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary peritoneal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol	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） 10.3802/jgo.2021.32.e49	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 Shigeto T, Yokoyama Y	4. 巻 42
2. 論文標題 Treatment strategies for ovarian cancer focusing on prostaglandins.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Gynaecol Oncol	6. 最初と最後の頁 996-1000
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.31083/j.ejgo4205148	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 Nogami Y, Komatsu H, Makabe T, Hasegawa Y, Yokoyama Y, Kawana K, Okamoto A, Mikami M, Katabuchi H	4. 巻 33
2. 論文標題 Impact of COVID-19 on gynecologic cancer treatment in Japan: a nationwide survey by the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol	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） 10.3802/jgo.2022.33.e8	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 Iino K, Fukuhara R, Yokota M, Yokoyama Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Fertility awareness and subclinical infertility among women trying to get pregnant at home	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Womens Health	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） 10.1186/s12905-022-01626-z	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 Anellis A, Futagami M, Osawa Y, Oishi M, Washima H, Sugimoto R, Tsushima R, Takenoko K, Kurotaki S, Taguchi T, Maeda J, Kadonosawa Y, Ebina A, Akaishi A, Miura R, Matsumura Y, Yokoyama Y	4. 巻 72
2. 論文標題 Perioperative Heart Rate Variability Analysis to Evaluate Autonomic Activity in Gynecologic Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hirosaki Med J	6. 最初と最後の頁 51-61
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 Takabayashi-Eibina A, Yokoyama M, Horie K, Yokoyama Y	4. 巻 71
2. 論文標題 Carbonyl reductase 1-overexpressing exosomes inhibits proliferation of ovarian cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hirosaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 120-130
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taima Ayako, Fukui Atsushi, Yamaya Ayano, Yokota Megumi, Fukuhara Rie, Yokoyama Yoshihito	4. 巻 142
2. 論文標題 A semen-based stimulation method to analyze cytokine production by uterine CD56bright natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103206 ~ 103206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103206	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 Okamoto Aikou, Yanagida Satoshi, Hamanishi Junzo, Harano Kenichi, Hasegawa Kosei, Hirasawa Takeshi, Horii Kensukei, Nakai Hidekatsu, Sakata Jun, Tabata Tsutomu, Takehara Kazuhiro, Takekuma Munetaka, Yokoyama Yoshihito, Kase Yoichi, Sumino Shuuji, Soeda Junpei, Suri Ajit, Aoki Daisuke, Sugiyama Toru	4. 巻 32
2. 論文標題 Phase 2 single-arm study on the efficacy and safety of niraparib in Japanese patients with heavily pretreated, homologous recombination-deficient ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	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) 10.3802/jgo.2021.32.e16	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 Takehara Kazuhiro, Matsumoto Takashi, Hamanishi Junzo, Hasegawa Kosei, Matsuura Motoki, Miura Kiyonori, Nagao Shoji, Nakai Hidekatsu, Tanaka Naotake, Tokunaga Hideki, Ushijima Kimio, Watari Hidemichi, Yokoyama Yoshihito, Kase Yoichi, Sumino Shuuji, Suri Ajit, Itamochi Hiroaki, Takeshima Nobuhiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Phase 2 single-arm study on the safety of maintenance niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	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) 10.3802/jgo.2021.32.e21	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 Oyama F, Asano Y, Shimoda H, Horie K, Watanabe J, Yokoyama Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 Morphological analysis of peritoneal dissemination of ovarian cancer based in levels of carbonyl reductase 1 expression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Gynaecol Oncol	6. 最初と最後の頁 352-360
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama M, Fujita T, Kadonosawa Y, Tatara Y, Motooka D, Ikawa M, Fujii H, Yokoyama Y.	4. 巻 50
2. 論文標題 Development of transgenic mice overexpressing mouse carbonyl reductase 1.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Biol Rep	6. 最初と最後の頁 531-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-022-07994-x	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 Horie K, Nanashima N, Yokoyama Y, Yoshioka H, Watanabe J	4. 巻 27
2. 論文標題 Exosomal MicroRNA as Biomarkers for Diagnosing or Monitoring the Progression of Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Pilot Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	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) 10.3390/molecules27123953	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 海老名杏奈、横山美奈子、堀江香代、横山良仁
2. 発表標題 カルボニル還元酵素1過剰発現エクソソームはが卵巣癌細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門ノ沢結花、横山美奈子、横山良仁
2. 発表標題 Carbonyl reductase 1はEIF2シグナルを介して卵巣癌細胞増殖を抑制する
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山美奈子、門ノ沢結花、張賀冕、横山良仁
2. 発表標題 カルボニルリダクターゼ1を過剰発現させたトランスジェニックマウスの作成および解析
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 門ノ沢結花、横山美奈子、横山良仁
2. 発表標題 Carbonyl reductase 1安定発現卵巣癌細胞におけるプロテオーム解析
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 海老名杏奈、横山良仁
2. 発表標題 カルボニル還元酵素1過剰発現エクソソームは卵巣癌細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 青森県糖鎖研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山美奈子、藤田敏次、門ノ沢結花、多田羅洋太、藤井穂高、横山良仁
2. 発表標題 Carbonyl reductase 1を過剰発現させたトランスジェニックマウスの作製および解析
3. 学会等名 第159回弘前医学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 トランスジェニック非ヒト動物	発明者 横山良仁、横山美奈子	権利者 弘前大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022- 009381	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------