

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 9 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年度 ~ 2011 年度

課題番号：21590404

研究課題名（和文） 治療の個別化を視野にいれた，卵巣腫瘍における低酸素関連因子の解析

研究課題名（英文） Analysis of hypoxia-inducible factors in ovarian tumors focusing on individual-based treatment

研究代表者 安田 政実（YASUDA MASANORI）

埼玉医科大学 医学部 教授

研究者番号：50242508

研究成果の概要（和文）: ヒト明細胞腺癌株において，m-TOR の発現は everolimus（ラパマイシンの誘導体）によって処理を行っても，行わなくても差がないことが明らかとなった．しかしながら，リン酸化された状態である phosphorylated-mTOR は，everolimus によって著しく抑制されると判明した．また，m-TOR 関連因子である phosphorylated-4E-BP1，HIF-1，VEGF なども発現量が抑えられた．一方で，HIF-1 の分解系に関わってユビキチン化を促すとされる VHL は，everolimus 投与によって発現が増すことが証明された．これに連動して，アポトーシスの key 分子である cleaved-caspase 3 も亢進する．m-TOR の阻害は p-mTOR の直接的な抑制のみでなく，腫瘍のアポトーシスの促進に繋がることが示唆された．動物実験での応用においては，ヒト明細胞腺癌株 RMG-1 を移植されたマウスに everolimus を経口的に投与し，有意に腫瘍の縮小が得られた．このことは臨床実地への道標となった．

研究成果の概要（英文）: Everolimus (a derivative of rapamycin)-treated cells and non-treated cells were found not to show any difference in mTOR expression. But, phosphorylated-mTOR (p-mTOR) expression significantly decreased in the treated cells, and mTOR-related factors such as phosphorylated-4E-BP1 (p-4E-BP1), HIF-1, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the downstream region of mTOR revealed a marked decrease in expression. The analysis of influences of the drug on the HIF-1 degradation system showed an increase in von-Hippel Lindau (VHL) expression in the treated cells. Increase of cleaved caspase-3, one of key factors involved in apoptosis, was also shown in the treated cells. In the next step, using nude mice implanted with RMG-1 cells, a decrease in tumor size was demonstrated in 4 of the 7 mice which were orally administered with everolimus. As a result, it was suggested that everolimus administration would be helpful as an anti-tumor therapy for CCA not only via down-regulation of p-mTOR but also degradation of HIF-1 by VHL and induction of apoptosis by cleaved caspase-3.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：分子病理

1. 研究開始当初の背景

低酸素誘導性因子 Hypoxia-Inducible Factor-1(HIF-1)は低酸素状況に応じて、血管新生因子である Vascular Endothelial Growth factor(VEGF)やグルコースの能動輸送に関わる Glucose Transporter-1(GLUT-1),あるいは赤血球増生を促す Erythropoietin(EPO)などを誘導し個々の微小環境への適応を図っている。

これまで我々は、「甲状腺腫瘍を対象にした GLUT-1 の発現解析」に端を発して「卵巣腫瘍における HIF-1 とその関連因子の発現に着目した解析」を行ってきた。GLUT-1 は、悪性腫瘍とりわけ乳頭癌において高度に発現することが認められ、臓器外進展とリンパ節転移にも密接に関わっていることを報告した。一方、上皮性卵巣腫瘍では、GLUT-1 の発現が HIF-1 によって概ね制御されており、これらの発現は乳頭状増殖を特徴とする漿液性腺癌および明細胞腺癌で顕著であることが明らかにした。さらに HIF-1 と GLUT-1 の発現は、腺腫・境界悪性・悪性へと腫瘍が進展するにしたがって増強し、その程度が粘液性腫瘍に比べて明らかに漿液性腫瘍で強いことを証明した。以上の結果から、HIF-1・GLUT-1 の発現は、良悪のみと関連するのではなく、組織型(腫瘍細胞の表現型)や増殖動態(胞巣構築・極性・間質の多寡)に強く影響を受けることが示唆された。さらに、HIF-1 の定量的解析を行い、「明細胞腺癌では他の組織型よりも HIF-1 の発現量が多い」、しかしながら「HIF-1 の発現と腫瘍の大きさとの相関性は低い」、および「判定量的評価と定量的解析結果がほぼ合致していること」などを明らかにした。

昨今では、「第3の免疫抑制剤として注目されているマクロライド系抗生物質のラパマイシンに抗腫瘍効果がある」ことが明らかにされ、米国では既にラパマイシンの誘導体を用いた臨床試験での成果が発表されつつある。これらの効果は、「低酸素下での HIF-1 の活性化にはラパマイシン標的タンパク mammalian target of rapamycin(mTOR)が正の調節因子として機能していること」に着目し、mTOR を阻害することで HIF-1 の抑制作用を得られることに基づく。移植実験モデルでも、ラパマイシンによる血管内皮の増殖抑制が証明されている。我々が行った卵巣明細胞癌再発株を用いた予備実験でも、ラパマイシンによって HIF-1 および VEGF の抑制が確認された。これを基に、明細胞腺癌ではリン酸化 mTOR(phosphorylated-mTOR,以下 p-mTOR)が優勢に発現していることを発見

し、さらにはラパマイシンの抗腫瘍効果を in vivo で証明した。

2. 研究の目的

「研究当初の背景」で述べたように、我々は HIF-1 の発現が卵巣明細胞腺癌では他の組織型に比して優勢であり、HIF-1 が明細胞腺癌の予後を規定する負の因子である可能性を報告してきた。

近年、この HIF-1 の発現制御に mTOR の存在が報告され、実際に明細胞腺癌において p-mTOR の発現亢進と mTOR-HIF-1 シグナル伝達の活性化が推察された。このような状況に鑑みて、「mTOR を標的とした明細胞腺癌および他の卵巣癌患者への新たな治療法の確立、および適応患者(腫瘍)選別の実現化」に向けて分子病理学的側面から実験を計画、遂行した。

3. 研究の方法

A. 卵巣腫瘍における PI3K-Akt-mTOR-HIF-1 シグナル伝達経路の発現解析

根治を目的に外科的に切除された卵巣腫瘍の摘出検体を用い、1次抗体として anti-HIF-1, anti-GLUT-1, anti-VEGF, anti-VHL, anti-Rac1, anti-mTOR, anti-p-mTOR 抗体、また mTOR のエフェクター因子であるといわれている 4E-BP1, p-4E-BP1 抗体、mTOR の上流に位置する PI3K-Akt シグナル伝達経路の解析として anti-Akt, anti-phospho-Akt 抗体を用いて酵素抗体間接法により免疫組織化学を施行した。これらの因子の発現を半定量的に陽性率で示し、腫瘍組織型、治療のプロトコール別に統計学的処理を加え、これらの因子の発現と予後、転帰との相関について解析した。また、症例によっては化学療法前後での発現変化についても同時に解析を行い、薬剤がもたらす腫瘍細胞の viability との関連性についても解析を行った。

上記と同様に手術材料から採取した組織を重量測定後に x1 Sample buffer を加えホモジナイズし、各サンプルの濃度を定量し均一化した後に各サンプル量の 6%量のメルカプトエタノールを添加、95 で5分間煮沸したものをサンプルとした。各サンプルについて 10%SDS-ポリアクリドアミドゲル電気泳動を行い、メタノールで前処理された PVDF 膜に転写し、1-a で用いた 1次抗体および 2次抗体にはヒストファイブ SAB-PO キットを用い Immunoblotting を行った。検出感度向上のために ABC Kit(Vector 社)を用い、その後 1-a 同様に DAB を用いて各バンドを検出し、

定量的に各分子の発現量について解析した。

新鮮手術材料からその一部を1×Hypotonic bufferを加えてホモジナイズした。氷中でのincubationと遠心を2回繰り返して、細胞質分画を取り除き、その後pelletとして残った核分画をLysis bufferに溶解させ、腫瘍組織から核分画のみを抽出した(Nuclear extract kit: Active Motif社)。得られた核抽出物をLysis bufferを用いて濃度が均一になるように調整する(DC Protein assay kit: Bio-Rad社)。その後、低酸素に反応するDNAエレメントであるHREs配列を含むオリゴヌクレオチドのコートされた96 wells micro plateに抽出した核分画を加え1時間室温で反応させた後、1次抗体(anti-HIF-1)を1時間室温反応、2次抗体(anti-mouse IgG-HRP)を反応させ、Develop solution(ATBS)を用いて発色させた。その後プレートリーダーを用いて吸光度測定(450nm)を行い、活性型HIF-1を定量的に検出した。

現在までにHIF-1の発現が細胞における低酸素マーカーとして注目されてきたが、果たして低酸素領域とHIF-1の発現が相関するか検討を行った。今回用いたHypoxiprobe-1 Kit for the Detection of Tissue Hypoxia (CHEMICON社)は低酸素状態の細胞でタンパク質内のチオール基とアダクトを形成することから低酸素領域を正確に同定できるものである。組織とHypoxiprobe-1を反応させ、反応後にanti-Hypoxiprobe-1(CHEMICON社)を用いて、免疫組織化学的手法により腫瘍組織の低酸素領域とHIF-1の発現の相関について検討した。

B. in vitroにおけるmTOR-HIF-1シグナル伝達経路抑制をターゲットにした治療薬開発への基礎的解析

5種類の明細胞腺癌培養株(w3uF, HUOCA-RMG-1, HAC-2, OVISe)とcontrolとして薬剤感受性の高い漿液性腺癌培養株(HTOA, HUOA)を既に継代培養し、維持している。また手術検体からの各種腫瘍の初代培養の確立を行ってきた。

各薬剤の腫瘍増殖抑制作用は、生細胞のミトコンドリアに局在するコハク酸脱水素酵素によるテトラゾリウム塩還元能を指標とするXTT法(改良型MTT法)を用いて検討した。各細胞株 5×10^3 個を96 well plateに播種し、5%CO₂/95%air下、37℃で18時間培養後、調整した薬剤含有培地に交換して72時間更に培養した。培養後にXTT試薬含有培地で4時間培養後にマイクロプレートリーダーにて吸光度450nm/対照波長650nmを測定し、各薬剤の単剤、多剤での阻害率(IR)を $IR(\%) = (Ac:$

溶媒対照群の吸光度-At:薬剤添加群の吸光度)/Ac×100にて算出後50%阻害した薬剤濃度(IC₅₀値)を求め薬剤の効果について評価した。

C. モデルマウスにおける腫瘍縮小効果と病理学的解析による治療への応用性への検討

上記5種類の明細胞腺癌培養株をヌードマウス右背部皮下および腹腔に 2×10^6 個を移植し、腫瘍体積が約100mm³に到達した時点で、各群の腫瘍体積の母平均に差が生じないように各群に割り付け、EverolimusおよびEverolimusと各薬剤の組み合わせで投与を開始した。投与開始より週2回の体重測定および腫瘍体積を測定した。腫瘍体積(V)、腫瘍の長径(L)、短径(W)、厚み(H)を計測し、 $V = L \times W \times H / 2$ の近似式により算出をした。Everolimusおよび各薬剤の投与量については他の癌種での最大投与量(MTD)と抗腫瘍効果を参考にした。Everolimusについては、15mg/kg/dayを最高投与量とした公比1.5の4群で設定した。抗腫瘍効果の評価には各投与群において実験期間中死亡例を認めず、平均体重を20%以上低下させないMTDを規定し、MTD以下の用量について抗腫瘍効果を判定した。

薬剤投与後に各マウスの頭部を含む全身について剖検を施行し、腫瘍縮小効果および転移巣の探索、薬剤による各臓器への影響について病理学的および血液生化学的な解析を加えた。また、腫瘍細胞における各因子の発現変化について上記4同様の抗体、プライマー等を用いるのと同時に血管新生の抑制について蛍光造影剤を用いた3D共焦点レーザー顕微鏡による観察を行い、Everolimusが与える各因子への影響および血管新生の変化について詳細な解析を加えた。

4. 研究成果

卵巣上皮性悪性腫瘍のなかでも従来の抗癌剤に抵抗性が高く、予後が不良で、かつ日本人に多いとされる明細胞腺癌を、「HIF-1と関連分子の発現」において特徴付けられたことは、今後の治療戦略の切り口になり得ると思われる。in vitroでの検討・動物移植腫瘍片での解析結果は、実際、ラパマイシンが明細胞腺癌においても有効な薬剤であり得ることを示唆している。先述のように、ラパマイシンの抗腫瘍効果を期待して、既に幾つかの固形腫瘍を対象にした臨床治験が米国を中心に行われ、その成果が認められている。本邦でも卵巣腫瘍をターゲットとした臨床試験へのアプローチが既に準備段階に入っている。本研究が少なくとも、その具体化の

入り口の部分で incentive の役割を果たしたことは評価に値する。本来、癌の治療戦略は個々の特徴に根ざして立てられるべきであり、今後、本研究継続のための機会がさらに与えられてことで、24~26年度においても本質的にはこれまでの命題を追求すべく、治療の観点からみた卵巣癌の特徴付け：低酸素関連因子の発現に基づいた治療の個別化に取り組んでいく。

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 26 件)

1. Uehara K, Yasuda M, Ichimura T, et al.(2/9 番目) Peritoneal Keratin granuloma associated with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. Ann Diagn Pathol. in press
2. Harasawa M, Yasuda M, Hirasawa T, et al.(2/12 番目) Analysis of mTOR inhibition-involved pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma. Acta Histochem Cytochem. 44: 113-8. 2011. 査読有
3. Nakayama M, Namba A, Yasuda M, et al. (3/6 番目) Gestational choriocarcinoma of Fallopian tube diagnosed with a combination of p57(KIP2) immunostaining and short tandem repeat analysis: Case report. J Obstet Gynaecol Res. 1447-0756. 2011. 査読有
4. Sato T, Hasegawa H, Sugasawa M, Yasuda M, et al.(4/7 番目) Free jejunal transfer for a 15-year-old girl with synovial sarcoma of the hypopharynx. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 64: 1100-3. 2011. 査読有
5. Meguro S, Yasuda M, α -Fetoprotein-producing ovarian tumor in a postmenopausal woman with germ cell differentiation. Ann Diagn Pathol. 2011 Nov 4. 査読有
6. 加藤智美, 安田政実, 矢島沙紀, et al. (2/7 番目) 子宮頸部扁平上皮癌における放射線治療/化学療法の治療効果判定細胞診の精度管理と報告のあり方 日本臨床細胞学会雑誌 50 巻: 332-340. 2011. 査読有
7. 安田政実, 加藤智美, 寺戸雄一, et al. コイロサイトーシスの病態と定義 HPV 感染からみた CIN の理解/解釈 (1/4 番目) 日本婦人科病理学会雑誌 2 巻 2 号: 43-49 査読無
8. 安田政実, 加藤智美, 鈴木裕之.【卵巣腫瘍のトピックス】 卵巣腫瘍と免疫組織化学(解説/特集) 病理と臨床 29 巻:850-855. 2011. 査読無
9. 松井成明, 梶原博, 安田政実, et al. (9/10 番目) 子宮頸部腺系病変における epithelial specific antigen(ESA)の細胞診への応用. 日本臨床細胞学会雑誌 50 巻 :152-157. 2011. 査読有
10. 加藤智美, 安田政実.技術講座 病理 コイロサイトーシスの概念・病態と細胞像・組織像. 検査と技術. 2011 ; 39 : 1145-1150 査読無
11. Miyazawa M, Yasuda M, Fujita M, et al. (2/15 番目) Granulosa cell tumor with activated mTOR-HIF-1 α -VEGF pathway. J Obstet Gynaecol Res. 36: 448-53. 2010. 査読有
12. Ogane N, Yasuda M, Shimizu M, et al. (2/10 番目) Clinicopathological implications of expressions of hypoxia-related molecules in esophageal superficial squamous cell carcinoma. Ann Diagn Pathol. 14: 23-9. 2010. 査読有
13. Tanaka A, Sadahiro S, Yasuda M, et al. (3/8 番目) Endoscopic balloon dilation for obstructive colorectal cancer: a basic study on morphologic and pathologic features associated with perforation. Gastrointest Endosc. 71: 799-805. 2010. 査読有
14. Nakamura M, Motosugi U, Yasuda M, et al. (9/10 番目) Primary signet-ring cell carcinoma of the lung: a report of 2 cases. Acta Cytol. 54: 771-4. 2010. 査読有
15. 松井成明, 涌井架奈子, 安田政実, et al. (9/10 番目) 腹腔内における子宮体部原発類内膜腺癌の細胞所見 細胞学的特徴と病理学的背景について日本臨床細胞学会雑誌 49 巻: 400-405. 2010. 査読有
16. 町田知久, 安田政実, 清水道生, et al.(2/8 番目) 体腔液中の腫瘍細胞における HNF-1 β 発現に関する検討日本臨床細胞学会雑誌)49 巻: 242-247. 2010. 査読有
17. 後藤義也, 安田政実. 病理 免疫グロブリン κ, λ 鎖を免疫染色で上手に染めるコツ検査と技術 38 巻: 613-620. 2010. 査読有

18. **安田政実**, 加藤智美, 堀慎一 (1/3 番目) 【病理形態学キーワード】 女性生殖器コイロサイトーシス 病理と臨床 28 巻臨増: 250-251. 2010. 査読無
 19. Miyazawa M, **Yasuda M**, Fujita M, et al. (2/13 番目) Therapeutic strategy targeting the mTOR-HIF-1 α -VEGF pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Pathol Int.* 59(1):19-27. 2009. 査読有
 20. Miyazawa M, **Yasuda M**, Fujita M, et al. (2/13 番目) Association of hypoxia-inducible factor-1 expression with histology in epithelial ovarian tumors: a quantitative analysis of HIF-1. *Arch Gynecol Obstet.* 279(6):789-96. 2009. 査読有
 21. Hirabayashi K, **Yasuda M**, Kajiwara H, et al. (2/8 番目) Clear cell adenocarcinoma arising from adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol.* 28(3):262-6. 2009. 査読有
 22. Kajiwara H, Hirabayashi K, **Yasuda M**, et al. (8/9 番目) Immunohistochemical expression of somatostatin type 2A receptor in neuroendocrine carcinoma of uterine cervix. *Arch Gynecol Obstet.* 279(4):521-5. 2009. 査読有
 23. Kajiwara H, Kumaki N, **Yasuda M**, et al. (9/10 番目) A case of oncocytic carcinoma of the endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 279(5):733-8. 2009. 査読有
 24. Shimizu Y, Jin L, **Yasuda M**, et al. (9/10 番目) Detection of lymphatic invasion in resected cases of primary pancreatic cancer based on immunohistochemistry of D2-40. *Ann Diagn Pathol.* 13(3):168-72. 2009. 査読有
 25. Motosugi U, Murata S, **Yasuda M**, et al. (4/10 番目) Extranodular background liver parenchyma of focal nodular hyperplasia: histopathological characteristics. *Virchows Arch.* 454(5):557-62. 2009. 査読有
 26. Motosugi U, Ogawa I, **Yasuda M**, et al. (7/10 番目) Ghost cell odontogenic carcinoma arising in calcifying odontogenic cyst. *Ann Diagn Pathol.* 13(6):394-7. 2009. 査読有
- [学会発表](計 23 件)
1. **安田政実**: ワークショップ 1 子宮体癌の surgical pathology: 病理医はどう診断している—FIGO staging system 2008 に絡む診断の今後 51 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2011 年 11 月 25-26 日 久留米
 2. **安田政実**: 卵巣腫瘍の病理. 2011 年 IAP 病理学教育セミナー 2011 年 11 月 19 日 東京
 3. **安田政実**: 病理学セミナー 組織化学 (免疫組織化学) 的見地からみる婦人科領域病変の各論. 8 回婦人科がん会議 2011 年 11 月 11 日 沖縄
 4. **安田政実**: 診断フォーラム—婦人科. 第 50 回日本臨床細胞学会秋期大会 2011 年 10 月 22-23 日 東京
 5. **安田政実**: 卵巣腫瘍・頸癌・体癌取扱い規約改訂のあれこれ. 第 30 回日本臨床細胞学会神奈川県支部学術集会 2011 年 10 月 1 日 横浜情報文化センター(神奈川県)
 6. **安田政実**: 教育講演; 細胞診における免疫細胞化学 (ICC) の意義と役割. 第 25 回日本臨床細胞学会関東連合会学術集会 平成 23 年 9 月 10 日 パシフィコ横浜
 7. **安田政実**: 婦人科悪性腫瘍の新 FIGO 分類 2008 病理 (医) の立場から. JSAWI2011 2011 年 9 月 3 日 淡路島夢舞台国際会議場 (兵庫)
 8. **安田政実**: 子宮体癌の病理 細胞診の見方・考え方にアクセントを加えるための基礎・予備知識. 第 62 回細胞検査士教育セミナー 2011 年 9 月 4 日 大阪
 9. **安田政実**, 堀 慎一, 田丸淳一: 閉経後 AFP 産生卵巣腫瘍 11 例の臨床病理学的検討: 明細胞腺癌および他の組織型と卵黄嚢腫瘍との異同. 第 50 回特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会学術講演会 平成 23 年 7 月 22-24 日 札幌
 10. **安田政実**: コイロサイトーシスの病態と定義. 第 34 回日本婦人科病理学会学術集会 2011 年 6 月 11 日 東京
 11. **安田政実**: HPV 感染からみた子宮頸部病変の捉え方. 平成 22 年度がん検診従事者研修事業 (平成 22 年度三重県細胞診検査従事者講習会) 平成 23 年 3 月 20 日 三重県津市
 12. **Yasuda M**, Hori S, Katoh T, : Clinicopathological Characterization of Endometrial Carcinomas Arising in Elderly Women Aged over 70 Years. USCAP2011 Annual Meeting February 26-March 4, 2011 San Antonio
 13. Katoh T, **Yasuda M**: Clear cell adenocarcinofibroma with estrogen

- production: a case report. The 18th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology 19-21 January 2011 Thailand Thailand
14. **Yasuda M**, Katoh T, Ogane, N: Cellular proliferation and apoptosis in ascetic cytology: the clinicopathological significance in uterine body cancer. The 18th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology 19-21 January 2011 Thailand
 15. **安田政実**: 実践的細胞診断ワークショップ 2 子宮頸部細胞診 ベセスダ導入に向けて知っておくべきこと, 知られてないこと CIN/SIL の形態的スペクトラム: HPV 感染動態を視点において. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010 年 11 月 21-22 日 神戸
 16. **安田政実**: 実践的細胞診断ワークショップ 2 子宮頸部細胞診—ベセスダ導入に向けて知っておくべきこと, 知られてないこと CIN/SIL の形態的スペクトラム: HPV 感染動態を視点において. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010 年 11 月 21-22 日 神戸
 17. 大金直樹, **安田政実**, 鴨志田伸吾, 岩撫成子, 上田明子, 加藤久盛, 中山裕樹, 長谷川千花子, 横瀬智之, 亀田陽一: 腹腔細胞診陽性 3a 期子宮体癌における Cleaved caspase 3 と Ki-67(MIB-1) 発現の意義. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010 年 11 月 21-22 日 神戸
 18. 加藤智美, **安田政実**, 藤原恵一, 矢島沙紀, 鈴木 隆, 村田晋一, 清水禎彦, 清水道生: 卵巣癌における抗癌剤耐性因子 ERCC1 の応用. 第 51 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) 2010 年 5 月 29-31 日 横浜
 19. **Yasuda M**: Early stage Serous Adenocarcinoma in Association with Endometrial Polyps: Review of 7 Cases. 17th International Congress of Cytology 16-20 May 2010, 18th Edinburgh, Scotland
 20. Katoh T, **Yasuda M**, Miyazaki S, Shimizu M.: Endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) of uterine body arising in a polyp: a case report. The Seventeenth Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology 20-22 January 2010, Holiday Inn Chiang Mai, Chiang Mai, Thailand
 21. **Yasuda M**, Katoh T, Maniwa J,

Shimizu M.: Benign cystic mesothelioma of the peritoneum: a case report. The Seventeenth Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology 20-22 January 2010, Holiday Inn Chiang Mai, Chiang Mai, Thailand

22. **安田政実**: 内膜増殖症の捉え方・問題点と, 類内膜腺癌との鑑別. コンパニオンミーティング 婦人科病理研究会 第 98 回日本病理学会総会 京都 2009 年 5 月 1 日-3 日 5 月 2 日
23. **Yasuda M**, Hori S, Miyazawa M, Kajiwara H, Ogane N, Shimizu M: Activated status of mTOR-HIF-1 α -VEGF pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma. 9th Annual meeting of United States and Canadian Academy of Pathology, March 7-13, 2009, Boston.

〔図書〕(計 3 件)

1. **安田政実**: 臨床医のための病理診断アトラス.“彩の国さいたま”病理診断セミナーからのメッセージ第 3 巻. ベクトル・コア 2010
2. 坂本穆彦, **安田政実** 腫瘍病理鑑別診断アトラス: 子宮頸癌 文光堂 2009
3. **安田政実**: ベセスダシステムの基礎と実践—その理解のために—: 病理学的 / 組織学的側面からみた Bethesda system 2001. 武藤化学株式会社 2009

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 政実 (YASUDA MASANORI)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50242508