

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 12 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390391

研究課題名(和文)鉄の酸化ストレスによる子宮内膜症のがん化機序の解明とモデル動物の樹立

研究課題名(英文)Endometriosis-associated ovarian carcinogenesis induced by iron-dependent oxidative stress

研究代表者

小林 浩(Kobayashi, Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40178330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症からの癌化機序として遺伝子不安定性等を検討した。繰り返す月経血の逆流による酸化ストレスにより、子宮内膜症自体に遺伝子変異が生じており、脱落膜化機能に関連した遺伝子群がメチル化され発現低下していた。これはすでに子宮内膜症患者の正所子宮内膜においてもその発現変化を確認できた。毎月おこる月経血に含まれるヘモグロビンによるヘムや鉄により酸化ストレスによりG-T変異を起こし遺伝子変異が惹起された。元来胎児期から子宮内膜に遺伝子変異を有していると推定された女性が、生後に繰り返す出血により広範囲な遺伝子変異が発生し、鉄による酸化ストレスの影響を受けて子宮内膜症から発がんする機序を検討した。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study is to describe genomic instability, genetic polymorphisms and their haplotype, epigenetic alterations associated with endometriosis predisposition, and the key factors that have been linked to endometriosis-related ovarian neoplasms. Retrograde menstruation leads to iron overload, which facilitates the accumulation of somatic mutations through a Fenton reaction-mediated oxidative stress. There seems to be at least three spatiotemporally distinct phases of endometriosis development: The initial phase of genetic background inherited from parents would be followed by the second big wave of epigenetic modifications in the female offspring and the final phase of the iron overload that is subject to dynamic modulation later in life. The dramatic regulation of endometriosis susceptibility genes may come from a mechanism responsible for epigenetic and genetic mutations based on the microenvironmental changes.

研究分野：医歯薬学

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：子宮内膜症 癌化 卵巣癌 酸化ストレス 鉄

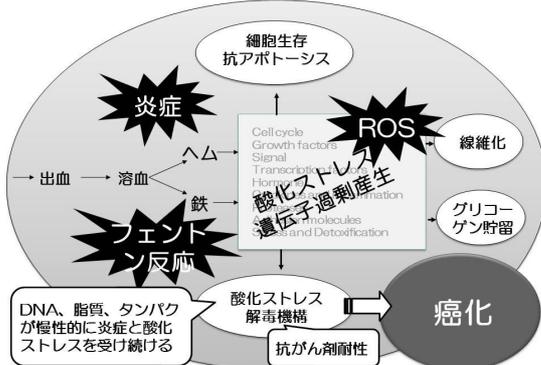
## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は月経困難症や不妊症など若年女性のQOLを損なう疾患であり、本邦で約200万人の潜在患者が存在する。我々の21年間に及び前方視的臨床研究により、6,398人の卵巣子宮内膜症患者から、46人の卵巣がん患者が発生し、本邦におけるがん発生頻度は0.72%で、自然発生卵巣がんに比べ8倍以上の高率でがん化が起こることを初めて証明した。その病理組織型は明細胞腺癌と類内膜腺癌が大半を占めた。

欧米では卵巣がんに占める明細胞腺癌の頻度は6%であり、日本人では22%と3~4倍高率に発症する。この組織型は漿液性癌や類内膜腺癌と異なり、抗がん剤耐性を示し予後不良であるため、発がん機序の解明ならびに治療法の確立が急がれる。

子宮内膜症のがん化に関する話題は現在ホットトピックスであるがそのメカニズムについては未だ不明な点が多い。我々はDNAマイクロアレイによる網羅的解析により、卵巣明細胞腺癌においてのみ転写遺伝子Hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta)が過剰発現していること、さらに酸化ストレス・解毒関連酵素・抗アポトーシス・グリコーゲン合成遺伝子も過剰発現していることを報告した。解毒酵素および抗アポトーシスタンパクの過剰発現により抗がん剤耐性となり、さらに明細胞腺癌の病理学的特徴であるグリコーゲン蓄積も説明できることより、明細胞腺癌の臨床的・病理学的特徴を明確にとらえることができた(図1)。

図1 子宮内膜症から明細胞腺癌へのがん化の機序



過剰発現遺伝子の約70%は解毒関連酵素であり、その過半数はHNF-1beta下流遺伝子群と判明し、本転写因子の重要性を証明した。

我々が今までに行った基礎研究の結果、微小環境の変化、すなわち嚢胞内容液に含まれる「鉄」による持続的酸化ストレスが発がんに密接に関連していることを見出した。

## 2. 研究の目的

卵巣子宮内膜症性嚢胞から悪性化をきたす多段階発がんの各ステップにおいて、活性酸素種によるゲノムDNAの酸化ストレスの視

点から、その発がん候補遺伝子の突然変異しやすい特定部位の同定と発がんに及ぼす影響を調べる。次に「鉄」投与による卵巣明細胞腺癌の自然発がん動物モデルを作成し、がん化のメカニズムの解明と治療法を確立することを目的とする。

そこで、発がん機序を解明するために以下の仮説を立てた。子宮内膜症は月経のたびに異所内膜から出血し、ヘモグロビンに含まれる「鉄(iron)」が $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH\cdot$ で示される「フェントン反応」により強力な活性酸素種ROSを放出する。この活性酸素により持続的・慢性的な炎症と酸化ストレスを受け続け、DNA、脂質、タンパクが障害を受け発がんする(図1)。

【平成23年度内】・・・「鉄」が遺伝子変異を起こし得ることを証明する

子宮内膜症と明細胞腺癌において「鉄」および関連遺伝子の局在をPCRと免疫染色で確認する

酸化ストレス、特に「鉄(Fe-NTA)」添加により変化する遺伝子群とその突然変異を同定する

転写因子HNF-1betaの過剰発現・ノックアウトによる癌細胞の性格(増殖能、浸潤能、アノキス抵抗性)の変化を調べる

【平成24年度以降】・・・遺伝子の特定を元に発がんマウスモデルの樹立を行う

HNF-1betaの発現を修飾する薬剤によるがん細胞機能変化の解析を行う

今までに我々が検討してきた発がん関連遺伝子(PPP2R1A、ARID1A、PIK3CA、KRAS、MAPK、PTEN)発現を調節する因子(環境因子および調節遺伝子)の網羅的解析

塩基除去修復酵素遺伝子OGG1ノックアウトによる突然変異に対する酸化ストレスの影響を検討

クロマチン再構築に及ぼす酸化ストレスの影響を検討

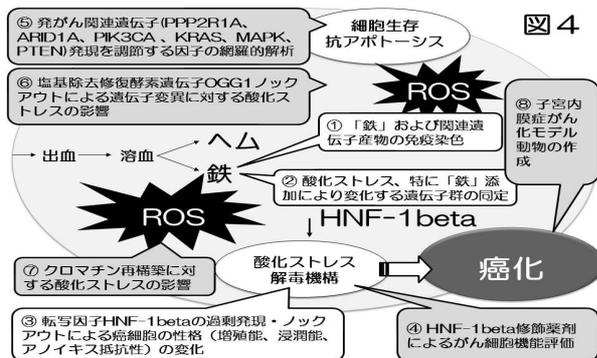
子宮内膜症がん化モデル動物を作成し、遺伝子操作によらない自然発がんモデルを樹立する

## 3. 研究の方法

子宮内膜症の嚢胞内に蓄積した「鉄」によるフェントン反応の結果、活性酸素種が産生され、持続的酸化ストレス状態が惹起される。多くの内膜症細胞はこの微小環境のもとで死滅するが転写因子HNF-1betaの過剰発現能を獲得した細胞のみが、より多くの解毒酵素を産生し、生存のシグナルを獲得するとともにグリコーゲンを蓄積し生存のためのエネルギーを獲得できる。

過剰な酸化ストレスにより我々が想定している発がん遺伝子のグアニン塩基Gが8-oxoGに修飾され、チミン塩基Tと誤翻訳され突然変異を起こし、抗アポトーシスを介し

て生存を獲得する。これが子宮内膜症からの発がん機序であるとの仮説を証明するための実験計画を立案した。最後に「鉄」による明細胞腺癌発がんマウスモデルを3種類の独立した方法で作成する(図4)。



#### 4. 研究成果

1. 「鉄」および関連遺伝子産物の局在を免疫染色と遺伝子発現で確認

正常子宮内膜(増殖期、分泌期、妊娠期、閉経期)、子宮内膜症(卵巣チョコレート嚢胞、腹膜病変)(計90例)、卵巣がん(計120例:漿液性・粘液性・類内膜・明細胞腺癌)組織のパラフィンブロックおよび各種培養細胞を用いて、鉄染色およびヘム、フェリチン重鎖・軽鎖、トランスフェリン受容体、ヘムオキシゲナーゼ(HO-1, HO-2)、Iron regulatory protein (IRP-1, IRP-2)の免疫染色と遺伝子発現を検討した。その結果、チョコレート嚢胞内にはメトヘモグロビンが優位であり、Fe<sup>3+</sup>が豊富に存在していた。一方、明細胞腺癌ではオキシヘムが優位であり、Fe<sup>2+</sup>が豊富に存在した。明細胞腺癌における「鉄」関連遺伝子の特異的抗酸化ストレス過剰発現を立証した。

2. 酸化ストレス、特に「鉄(Fe-NTA)」添加により変化する遺伝子群とその突然変異の同定

使用する培養細胞株は卵巣漿液性腺癌細胞 SKOV、粘液性腺癌細胞 RMUG-S、明細胞腺癌 ES2、KOC、RMG1、TOV、TUOCC、およびヒト胎児腎細胞 HEK293 と子宮頸癌細胞 HeLa である。

(1) 培養細胞に「鉄」(フェジンまたは Fe-NTA (硝酸第二鉄九水和物 + ニトリロ二酢酸二ナトリウム)) を添加しマイクロアレイにより動いた遺伝子群を網羅的に解析する。さらに、メチル化アレイを行いメチル化の程度を比較した。特に明細胞腺癌細胞のうち HNF-1beta 非発現細胞 ES2 および漿液性癌 SKOV (HNF-1beta 非発現) に「鉄」を添加し、HNF-1beta 遺伝子の低メチル化(過剰発現) mRNA・タンパク過剰発現が再現できるかメチル化アレイ・マイクロアレイ・PCR・ウエスタンブロットで確認した。その結果、G T 変異を確認した。

(2) 明細胞腺癌培養細胞および臨床検体

(90例)において PPP2R1A、ARID1A、PIK3CA、KRAS 遺伝子の遺伝子変異ホットスポット領域にグアニン G チミン T 突然変異が起こっているかどうか塩基配列を調べた。さらに突然変異が起こっていない SKOV (HNF-1beta 非発現) に「鉄」を添加し、上記遺伝子の突然変異のホットスポット領域にグアニン G チミン T 変異が起こるかどうかその塩基配列を調べた。

予想通り、Fe<sup>2+</sup>による酸化ストレスの結果グアニン G チミン T 変異を確認した。

(3) 8-oxoG 特異抗体を用いて酸化ストレス修飾遺伝子を免疫沈降しそのゲノム DNA 領域の解析から、より詳細な酸化ストレス修飾遺伝子マップを作成した。

3. 転写因子 HNF-1beta の過剰発現・ノックアウトによる癌細胞の性格(増殖能、浸潤能、アノキス抵抗性)の変化

5種類の明細胞腺癌細胞のうち HNF-1beta 非発現細胞 ES2 および漿液性癌細胞 SKOV (HNF-1beta 非発現)を用いて、ウイルスベクター導入による HNF-1beta 恒常的発現株の樹立を行った。

次に明細胞腺癌細胞のうち4種類の HNF-1beta 過剰発現細胞 KOC、RMG1、TOV、TUOCC を用いて siRNA によるノックダウンを行う (KOC はすでに成功している)。

これらの細胞での増殖能、浸潤能、アノキス抵抗性、抗がん剤耐性を比較する。増殖能は MTT アッセイ法と ELISA 法で、浸潤能はポイデンチャンパーアッセイ法で、アノキス抵抗性は Tunnel 法で検討した。HNF-1beta の過剰発現により細胞周期が停止し、DNA 障害修復を行いやすい環境を構築することが判明した。

4. HNF-1beta の発現を修飾する薬剤によるがん細胞機能評価

HNF-1beta を直接抑制するあるいはその下流遺伝子発現を抑制する薬剤、試薬を培養細胞に添加しその増殖能、浸潤能、アノキス抵抗性、抗がん剤耐性の変化を比較した。この薬剤が発見できれば siRNA を導入しなくても抗がん剤感受性促進に関する臨床的なアプローチが可能となる。

次に抗酸化薬やスカベンジャー(ビタミン C・E、ポリフェノール、カテキンなど)を前投与することにより、「鉄」投与による HNF-1beta 発現、遺伝子突然変異、細胞機能の抑制効果を in vitro で調べた。その結果、我々は HNF-1beta 下流遺伝子である Chk1 を抑制するインヒビターを入手し抗癌活性の増強を確認した。

5. 発がん関連遺伝子(PPP2R1A、ARID1A、PIK3CA、KRAS、MAPK、PTEN)発現を調節する因子の網羅的解析

ヒト卵巣明細胞腺癌の臨床検体におけるこれらの遺伝子の塩基突然変異率は数%

から数十%であり決して高率ではない。遺伝子自体に突然変異が起こらなくてもこれらの遺伝子産物タンパク機能を制御している因子が酸化ストレスで影響を受けた場合でも発がんを起こす可能性があることが乳がんや肺がんで報告されている。

候補としてリン酸化ERKを抑制するMKP-3、PTEN活性を低下させるDJ-1などの調節因子が「鉄」の酸化ストレスでどのような影響を受けるのか、その遺伝子・タンパク発現、突然変異レベルを網羅的に解析した。その結果、これらの遺伝子変異を惹起する鉄はFe<sup>2+</sup>であり、オキシヘモグロビンの自動酸化およびフェントン反応に依存していた。

#### 6. 塩基除去修復酵素遺伝子 OGG1 ノックアウトによる突然変異に対する酸化ストレスの影響

通常8-oxoGが産生されても8-oxoGトリフォスファターゼ(OGG1 遺伝子産物など)により塩基除去修復され発がんは抑制されている。これにはOGG1に代表される複数の酸化ストレス塩基除去タンパクが関与しているが、我々の予備実験により、明細胞腺癌では酸化ストレス塩基除去酵素OGG1 遺伝子発現が抑制されていることを発見した。すなわち酸化ストレスにより発がんしやすい微小環境が作られている可能性がある。

そこで、ヒト不死化卵巣表層上皮細胞 OSE に OGG1 siRNA を導入しノックダウン後に「鉄」添加により酸化ストレスが増加し、発がん関連遺伝子の塩基配列に突然変異が起こりやすくなるかどうか調べているところである。

酸化ストレスが亢進している細胞は細胞死を招くが、抗酸化ストレスが発現した細胞は細胞死を免れ、遺伝子不安定性を持ったまま生存することにより癌化することが判明した。

#### 7. クロマチン再構築に及ぼす酸化ストレスの影響

発がん関連遺伝子のうち、一塩基突然変異率の最も高いのが ARID1A 遺伝子である。これは高次のクロマチン構造に応答して特定遺伝子に結合するタンパクである。したがって明細胞腺癌の発がんにはクロマチン再構築異常に伴う発がん遺伝子変化が強く関与していると思われる。

この現象を培養細胞で再現するために、ヒト不死化卵巣表層上皮細胞 OSE・明細胞腺癌細胞 ES2 (HNF-1beta 非発現) に「鉄」を添加し、ARID1A 遺伝子突然変異の確認、抗8-oxoG抗体による酸化修飾ゲノムDNAの解析、免疫沈降によるクロマチン再構築応答実験を行う。現在継続実験中である。

#### 8. 遺伝子操作によらない子宮内膜症がん化モデル動物の確立

□C57BL/6 マウスに持続的酸化ストレス状態

を再現するため、約3か月間連日腹腔内に「鉄」(フェジンまたはFe-NTA(硝酸第二鉄九水和物+ニトリロ二酢酸二ナトリウム))を注入し、卵巣がん、腎がん、腹膜中皮腫の発生を観察する。予備実験により雄マウスは腎がんが発生したため過排卵雌マウスで再度実験したが、悪性中皮腫が発生してしまった。

□子宮内膜症モデルマウス(マウスの子宮を反転させる方法と腎被膜下ヒト子宮内膜移植を用いるヌードマウス法)に約3か月間連日腹腔内に「鉄」を注入し、卵巣がん、腎がん、腹膜中皮腫の発生を観察しているところである。

□解毒酵素であるMn-SOD、OGG1 遺伝子欠損マウスに連日腹腔内に「鉄」を注入し、卵巣がん、腎がん、腹膜中皮腫の発生を観察する。いずれも病理学的・遺伝子学的な評価を行う。この3通りの方法で卵巣明細胞腺癌のモデルマウスの作成を行っている。OGG1 遺伝子欠損マウスでは自然発症肺がんが認められ、「鉄」による卵巣癌発がんは容易であると推定され、今後実施していく予定である。遺伝子操作をすることなく子宮内膜症がん化マウスモデルを樹立するのが理想であり1および2番目の方法に期待する。

いずれもマウスに対して悪性中皮腫や腎癌が先に発生するため、卵巣癌の発生は確認できなかったため、新たなモデルを考察したい。

#### 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51件)

1. Yamada Y, Kobayashi H. New insights into pattern recognition receptors and their ligands in gynecologic pathologies. Hum Immunol. 2011 Mar;72(3):213-8.
2. Kajihara H, Kobayashi H. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. Gynecol Endocrinol. 2011 Feb;27(2):73-9.
3. Tsuji S, Kobayashi H, Kurita N. The effects of amino-acid mutations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor: Ab initio molecular orbital calculations. J Mol Graph Model 2011; 29: 975-984.
4. Shigetomi H, Kobayashi H. The role of components of the chromatin modification machinery in carcinogenesis of clear cell carcinoma of the ovary(Review). Oncol

- Lett. 2011; 2: 591-597.
5. Kobayashi H, Risk of carcinoma in women with ovarian endometrioma. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jan 1;3:529-39.
  6. Yoshizawa Y, Kobayashi H. Signaling pathway involved in cyclooxygenase-2 up-regulation by hepatocyte growth factor in endometrial cancer cells. *Oncol Rep*. 2011 Oct;26(4):957-64.
  7. Haruta S, Kobayashi H. Molecular genetics and epidemiology of epithelial ovarian cancer (Review). *Oncol Rep*2011; 26:1347-1356.
  8. Furukawa N, Kobayashi H. Evaluation of the vessels of the cardinal ligament by transrectal ultrasonography with color Doppler imaging. *J Clin Ultrasound*. 2011 Nov-Dec;39(9):502-5.
  9. Kawaguchi R, Kobayashi H. Carcinosarcoma of the uterine corpus with alpha-fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma: a report of two cases. *Case Rep Oncol*. 2011;4(2):358-62.
  10. Yamada Y, Kobayashi H. Redox-Active Iron-Induced Oxidative Stress in the Pathogenesis of Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Oct;21(7):1200-7.
  11. Tanase Y, Kobayashi H. Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Exp Ther Med*. 2012 Jan;3(1):18-24.
  12. Kawaguchi R, Kobayashi H. Cut-off value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012 Apr;23(2):98-102.
  13. Higashiura Y, Kobayashi H. Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis (Review). *Oncol Lett*. 2012 Jul;4(1):3-9.
  14. Shigetomi H, Kobayashi H. Targeted molecular therapies for ovarian cancer: an update and future perspectives (Review). *Oncol Rep*. 2012 Aug;28(2):395-408.
  15. Nagai A, Kobayashi H. Antiangiogenic-induced hypertension: the molecular basis of signaling network. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(2):89-98.
  16. Shigetomi H, Kobayashi H. Molecular mechanisms linking endometriosis under oxidative stress with ovarian tumorigenesis and therapeutic modalities. *Cancer Invest*. 2012 Jul;30(6):473-80.
  17. Shigetomi H, Kobayashi H. A potential link of oxidative stress and cell cycle regulation for development of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Nov;28(11):897-902.
  18. Kajihara H, Kobayashi H. The Dichotomy in the Histogenesis of Endometriosis-associated Ovarian Cancer: Clear Cell-type Versus Endometrioid-type Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Jul;31(4):304-12.
  19. Kanayama S, Kobayashi H. A case of early-stage ovarian carcinoid tumor metastasized to the liver. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012;2012:961087.
  20. Furukawa N, Kobayashi H. Use of high-dose cisplatin with aprepitant in an outpatient setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012 Jul;21(4):436-41.
  21. Koike N, Kobayashi H. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (Review). *Oncol Rep*. 2013 Mar;29(3):861-7.
  22. Kasumi T, Kobayashi H, Kurita N. The effects of vitronectin on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor: ab initio molecular orbital calculations. *Molecular Simulation*. 2013; 39:769-779.
  23. Furukawa N, Kobayashi H. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2013 Apr;24(2):141-5. doi: 10.3802/jgo.2013.24.2.141.
  24. Komeda S, Kobayashi H. Uterine metastasis of lobular breast cancer during adjuvant letrozole therapy. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Jan;33(1):99-101.
  25. Leung F, Kobayashi H. Folate-receptor 1 (FOLR1) protein is elevated in the serum of ovarian cancer patients. *Clin Biochem*. 2013 Mar 23.
  26. Kobayashi H. Prevention of cancer and inflammation by soybean protease inhibitors. *Front Biosci*. 2013 Jun

- 1;5:966-73.
27. Kobayashi H, Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep.* 2013 Sep;30(3):1019-29.
  28. Kobayashi H, Towards an understanding of the molecular mechanism of endometriosis: unbalancing epithelial-stromal genetic conflict. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jan;30(1):7-15.
  29. Tanase Y, Kobayashi H, Matsumoto T. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. *Case Rep Oncol.* 2013 Sep 21;6(3):480-4.
  30. Kawaguchi R, Kobayashi H, Posttreatment cut-off levels of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic factor in patients with locally advanced cervical cancer treated with radiotherapy. *J Gynecol Oncol.* 2013 Oct;24(4):313-20.
  31. Uekuri C, Kobayashi H. Toward an understanding of the pathophysiology of clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Oncol Lett.* 2013 Nov;6(5):1163-1173.
  32. Furukawa N, Kobayashi H. Evaluation of the relation between patient characteristics and the state of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Nov 2.
  33. Akasaka J, Kobayashi H. Risk factors for wound complications after surgery for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Oct;23(8):1501-5.
  34. Kobayashi H, Fetal programming theory: Implication for the understanding of endometriosis. *Hum Immunol.* 2014 Mar;75(3):208-217.
  35. Kobayashi H, Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol Med Rep.* 2014 Jan;9(1):9-15.

[学会発表](計33件)

- 1 植栗千陽, 重富洋志, 小池奈月, 常見泰平, 成瀬勝彦, 金山清二, 川口龍二, 吉

田昭三, 古川直人, 大井豪一, 小林 浩, 須藤 保. 明細胞腺癌における転写因子 HNF-1beta が制御する DNA 損傷チェックポイント機構の解明 第 18 回生殖医学フォーラム 長野 2013 年 5 月 24-25 日

- 2 植栗千陽, 重富洋志, 重光愛子, 棚瀬康仁, 春田祥治, 金山清二, 川口龍二, 吉田昭三, 古川直人, 大井豪一, 小林 浩, 島田啓司, 小西 登, 須藤 保. 子宮内膜症における CD44v9 の免疫組織学的検討 第 12 回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会 奈良 2013 年 7 月 5-6 日
- 3 重富洋志, 植栗千陽, 金山清二, 梶原宏貴, 大井豪一, 小林 浩, 島田啓司, 須藤 保. 子宮内膜症性嚢胞における CD44v9 免疫組織学的検討 第 22 回日本がん転移学会学術集会 松本 2013 年 7 月 11-12 日
- 4 金山清二, 大野澄美玲, 佐々木義和, 重光愛子, 棚瀬康仁, 春田祥治, 川口龍二, 吉田昭三, 古川直人, 大井豪一, 小林 浩. 卵巣漿液性腺癌における p16 免疫染色の有用性に関する検討 第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 東京 2013 年 7 月 19-21 日
- 5 重富洋志, 須藤 保, 吉澤順子, 金山清二, 川口龍二, 小林 浩, 山田嘉彦. 転写因子 HNF-1beta は卵巣明細胞腺癌において Claspin の発現を制御し, chk1 タンパクのリン酸化を維持させる 第 72 回日本癌学会学術総会 横浜 2013 年 10 月 3-5 日

[産業財産権]

出願状況(計1件)

名称:「子宮内膜症性卵巣嚢胞が癌化している可能性を判定するためのデータ取得方法、およびその診断装置」

発明者:小林 浩、植栗千陽、高濱潤子、岩淵拓也

権利者:小林 浩、植栗千陽、高濱潤子、岩淵拓也

種類:

番号:特願 2014-070166

出願年月日:2014年3月28日

国内外の別:

## 6. 研究組織

(1)研究代表者 小林浩

研究者番号:41078330

(2)研究分担者

吉田昭三 40347555

春田祥司 30448766

重富洋志 20433336

吉澤順子 80526723