

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293360

研究課題名(和文) 腹膜播種はなぜ治療困難なのか？ マイクロRNAとエクソソームに焦点を当てた解析

研究課題名(英文) Why is the treatment of peritoneal dissemination so difficult? Analyses focusing on microRNA and exosome.

研究代表者

澤田 健二郎 (Sawada, Kenjiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00452392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：「なぜ腹膜播種した癌細胞は治療不可能なのか？」その原因がマイクロRNA(miRNA)およびがん細胞が分泌するエクソソームによるものではないかを検討することを目的とした。まず、卵巣がん細胞に抗がん剤であるパクリタキセル(PTX)持続暴露を行い、発現変動したmiRNAの網羅的解析を通じて、いわゆる「腹膜播種関連miRNA」を同定し、その役割を検討した。親株と比べて、発現が減少しているmiRNAを見出し、その中でも、miR-194はPTX耐性に関与していることを証明した。さらに、卵巣がん細胞が分泌するエクソソームが腹膜中皮細胞に作用して、がんが浸潤しやすい環境を整えていることを証明した。

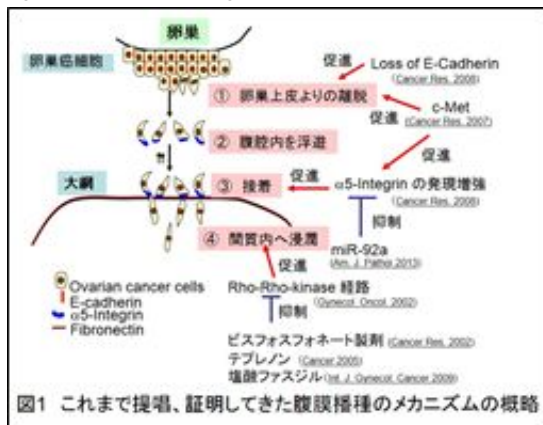
研究成果の概要(英文)：The overcome of paclitaxel resistance is a critical issue in ovarian cancer treatment. We aimed to identify key miRNAs which regulate paclitaxel resistance and to pursue those potential as therapeutic targets. Two paclitaxel resistant ovarian cancer cell lines were established by a continuous exposure. MiRNA PCR arrays were performed and miR-194 was found to be one of down-regulated miRNAs. We found that miR-194 acts as a tumor suppressor miRNA through the sensitization to paclitaxel and can be considered as a therapeutic target for paclitaxel-resistant ovarian cancer. Further, we aimed to identify the functional roles of ovarian cancer-derived exosomes during peritoneal dissemination. Exosomes were isolated from ovarian cancer cell lines. Ovarian cancer invasion was significantly promoted in the presence of exosome-treated human peritoneal mesothelial cells (HPMCs). We proved that ovarian cancer-derived exosomes transfer CD-44 to HPMCs, which can facilitate ovarian cancer invasion.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：Ovarian cancer peritoneal dissemination microRNA exosome paclitaxel

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌や胃癌などの消化器癌におけるもっとも頻度の高い転移・再発形式は腹膜播種であり、この病態が進行すると癌性腹膜炎から腸閉塞や水腎症、腹水貯留を併発し、患者の全身状態は急速に悪化する。したがって、癌性腹膜炎の治療は癌治療の中でも非常に重要な位置を占め、その成績は癌の予後を大きく左右する。しかしながら、腹膜播種として再発した場合、その治療には極めて難渋し、最新の抗癌剤治療や放射線治療が奏効しない場合が殆どである。我々は以前より、卵巣癌の腹膜播種という特異的な転移の仕方に着目し、癌細胞の細胞外マトリックスへの接着や間質への浸潤に焦点を当てて、いくつかの標的分子(Rho-kinase, c-Met, Integrin 5等)を見出し、かつそれらが予後因子であることを報告してきた (Gynecol Oncol 87:252-9;2002, Cancer Res 62:6015-20; 2002. Cancer Res 65:540-5; 2005. Cancer Res 67:1670-9; 2007, Cancer Res 2008; 68; 2329-39, Am J Pathol 182:1876-89, 2013) (図1にその概略)。



特に Integrin 5 に関しては、卵巣癌において、それが腹膜播種の Key molecule であると同時に進行癌での予後因子であることを証明した。そこで実際に我々の基礎研究成果をもとに再発卵巣癌および腹膜癌に対して、ヒトキメラ化 Integrin-5 抗体 Velociximab を用いた Phase II 臨床試験が米国で立案、実行され、2009 年の米国臨床腫瘍学会でその成績が報告された (J. Clin. Oncol. 27:15s;2009 (suppl; abstr 5560)。残念ながら、Velociximab の単剤及び抗癌剤との併用投与は癌患者の無病期間および生存期間の延長に寄与しなかった。つまり、我々のこれまでの基礎研究成果は未だ実臨床への応用にまで届いていない。のみならず、他の分子標的治療薬の臨床試験の結果をみても腹膜播種を来した進行がん患者の生命予後そのものを改善させる結果は未だ得られていない。まだまだ腹膜播種に対して、新たな分子標的治療の可能性を模索する必要がある。そこで「なぜ、初回治療や in vitro の実験系では有効な抗癌剤治療は腹膜播種として再発した際に無効なのか？」について考察

を加えた。そもそも卵巣癌では発癌の時点で P53 や PTEN などの genetic な変異が発生している。従って、腹膜播種再発においては、genetic な変異ではなく、癌細胞が腹腔内で生存していく過程の中で、何らかの epigenetic な刺激により治療抵抗性を獲得しているのではないかと考えた。その刺激がどのようなものかを検討するべく、まず、抗癌剤長期暴露による epigenetic な影響を検討することにした。現行治療では進行卵巣癌患者は必ず複数回の抗癌剤投与を受けており、つまり癌細胞は長期間にわたり、抗癌剤の暴露を受けている。さらにがん細胞が腹膜播種する際に最初に接触する細胞は腹腔内臓器を覆う一層腹膜中皮細胞である。従って、がん細胞が腹膜播種進展していく過程で、腹膜中皮細胞に何らかの情報伝達を行い、その結果、腹膜中皮細胞が何らかの形質転換を起こして、がんが生存し、浸潤しやすくなるように誘導するのではないかと考えた。

ヒトでは、ゲノムにコードされる 2500 種類以上の miRNA が時に重複しながら様々な遺伝子の転写翻訳を抑制している。そして、その半数以上が癌遺伝子の近傍に存在しており、miRNA による epigenetic な刺激が、癌細胞が幹細胞様の治療抵抗性を獲得する過程にも大きく関わっているのではないかと想像する。即ち、そのような環境下で発現が変動する miRNA の網羅的な解析を行い、その中から卵巣がんの腹膜播種進展や抗癌剤に対する治療抵抗性を制御する miRNA を同定することは新たなテーラーメイド遺伝子治療への可能性を有している。また、細胞間の情報伝達は従来、サイトカインなどの分泌蛋白質によってなされると考えられていたが、近年、細胞が分泌する小胞体の一つであるエクソソームの内に蛋白質、mRNA, non-coding RNA などが豊富に含まれており、それが細胞間のメッセンジャーとしての Key Player ではないかと考えられつつある。

従って、今回の研究では、抗癌剤耐性に関しては、miRNA の発現変動による epigenetic な変化に焦点を当てた解析を行い、がん細胞が腹膜中皮細胞に与える影響に関しては、がん細胞が分泌するエクソソームを回収し、それが腹膜中皮細胞にあたる影響を検討することにした。

2. 研究の目的

「なぜ、初回治療や in vitro の実験系では有効な抗癌剤治療は腹膜播種として再発した際に無効なのか？」を卵巣がんで追及することが本研究の目的である。具体的には上述した通り、卵巣がんの抗癌剤耐性のメカニズムを miRNA による epigenetic な影響に焦点を当てて解析を行うことにした。さらに卵巣がん細胞が放出するエクソソームを回収し、それが腹膜中皮細胞に与える影響の解析を行った。以上の検討により、腹膜播種病変の成因、治療抵抗性の原因解析し、新規分子

標的治療に直結する基礎的データを創出することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) パクリタキセル (PTX) 耐性卵巣癌細胞株の作成

抗がん剤耐性株は抗がん剤の少量持続暴露により作成した。具体的には漿液性卵巣癌細胞株 SKOV3ip1 と HeyA-8 に対して、PTX 10nM と低濃度から培養を開始、3 か月かけて徐々に PTX の濃度を挙げて継体培養し、最終的には 300nM の高濃度でも細胞死が誘導されない PTX 耐性株を作成した。

(2) PTX 耐性化により変動する miRNA の網羅的解析 Taqman miRNA microarray を用いて

上記の方法で作成した PTX 耐性株ともとの親株より、RNA を抽出し、Taqman miRNA microarray (Applied Biosystem) を用いて、抗がん剤耐性化に伴い、発現が変動した miRNA のリストを作成した。

(3) 上記の方法でリストアップした“PTX 耐性関連 miRNA”と対象となる標的分子との関連を *in silico* 解析し、抗がん剤抵抗性に与える影響を miRNA の Knock in, Knock out を通じて検証した。

(4) 腹膜中皮細胞初代培養の確立

倫理委員会および患者の文書による同意を得た上で、手術時に採取した大網を用いて、はさみで細切後、コラゲナーゼ処理により腹膜中皮細胞を初代培養した。

(5) 卵巣がん細胞株が放出するエクソソームの回収

エクソソームの回収方法は試行錯誤の結果、図2のような超遠心法による手技を確立した。この方法により、 1×10^8 個の細胞より、おおよそ 50



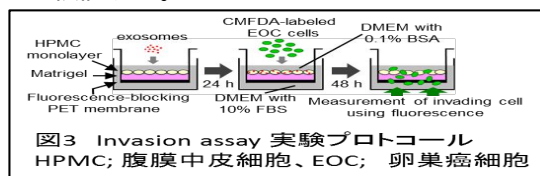
~100 μg のエクソソームが回収できる。この方法を用いて、卵巣漿液性腺がんの細胞株である HeyA-8 および TYK-nu よりエクソソームを抽出した。、Agilent 2100 でこの Exosomal miRNA の多くが、500bp 以下の small RNA であることを確認した。対照として、正常卵巣上皮を不死化させた細胞株 IOSE より抽出したエクソソームを用いた。

(6) 腹膜中皮細胞への卵巣癌由来エクソソームの添加実験

上記(5)で抽出した卵巣癌細胞株が分泌するエクソソームを蛍光色素 PKH67 (Sigma) で標識したうえで腹膜中皮細胞に添加し、その取り込みを共焦点蛍光顕微鏡で確認した。

(7) エクソソームが腹膜中皮細胞に作用し卵巣がん細胞の浸潤能を亢進するかの共培養実験卵巣癌細胞由来のエクソソームが腹膜中皮細胞を“教育”し、癌が浸潤しやすい

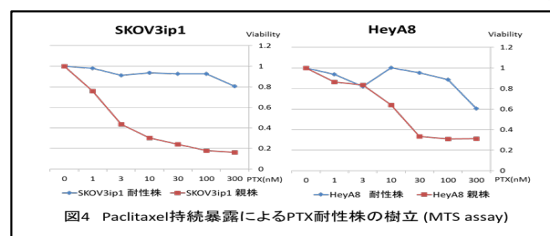
環境を形成していることを図3に示すような共培養実験で証明した。24-well 用の 8 μm のポアをもつ Boyden Chamber に腹膜中皮細胞を一層かつ Confluent になるように撒き腹膜を In Vitro で再現する。その上に蛍光標識した卵巣癌細胞 HeyA-8 を投与し、48 時間後に Chamber を通過した癌細胞数を蛍光強度で評価する。そして、上の Chamber にエクソソームを添加し、卵巣がん細胞の浸潤能が亢進するかを確認する。それが確認できれば、エクソソームの取り込み阻害剤である 5-(N-Ethyl-N-isopropyl)-amiloride (EIPA) を腹膜中皮細胞に添加し、エクソソームによる浸潤能亢進がキャンセルできるかどうかを検証する。



4. 研究成果

(1) パクリタキセル (PTX) 耐性卵巣癌細胞株の作成

卵巣癌細胞株 SKOV3ip1 と HeyA-8 に対して、PTX 10nM と低濃度から培養を開始、3 か月かけて徐々に PTX の濃度を挙げて継体培養し、図4のMTS Assayで示すように300nMでも細胞死が誘導されないPTX耐性株を作成した。



(2) PTX 耐性化により変動する miRNA の網羅的解析

PTX 耐性株と親株より、RNA を抽出し、Taqman miRNA microarray (Applied Biosystem) を用いて、抗がん剤耐性化により、発現が変動した miRNA のリストを図5の通り作成した。卵巣がん細胞株 SKOV3ip1 と HeyA-8 の両方において、miR-194, miR-200c, miR-522, miR-627, miR-636 の発現低下を認め、以下の実験でそれらの miRNA に焦点を当てた解析を行った。

	upregulated miRNAs in paclitaxel-resistant cell lines		downregulated miRNAs in paclitaxel-resistant cell lines	
	SKOV3ip1	HEY-A8	SKOV3ip1	HEY-A8
hsa-miR-149	4.2782	8.4283	hsa-miR-194	0.2805
hsa-miR-15a	8.2289	36.8057	hsa-miR-200c	0.296
hsa-miR-200a	28.8155	72.2036	hsa-miR-522	0.078
hsa-miR-200b	34.3193	9.1841	hsa-miR-627	3.4963
hsa-miR-27b	42.784	193.2065	hsa-miR-636	0.04
hsa-miR-301b	4.7403	8.9942		
hsa-miR-32	8.8818	71.1509		
hsa-miR-328	7.6422	9.9176		
hsa-miR-429	438.672	10.3675		
hsa-miR-489	4.193	12.1173		

図5 Paclitaxel耐性株で発現が変動する miRNA のリスト

(3) miR-194 は paclitaxel 耐性に関与する。

Paclitaxel 耐性 卵巣がん細胞株 (SKOV3ip1-TR, HeyA-8-TR) に miR-194 を遺伝子導入したところ、paclitaxel に対する耐性は部分的ではあるが解除された。逆に卵巣がん細胞株親株 (SKOV3ip1, HeyA-8) に miR-194 の阻害剤を導入したところ、阻害剤は paclitaxel に対する耐性を増強させた。すなわち、耐性株で発現が低下している miR-194 は卵巣がん細胞の paclitaxel 耐性に関与している可能性が示唆された。概略を図 6 に示す。

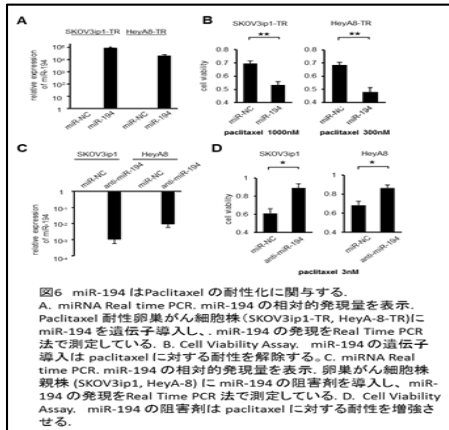


図6 miR-194 はPaclitaxelの耐性化に関与する。A. miRNA Real time PCR. miR-194の相対的発現量を表示。Paclitaxel耐性卵巣がん細胞株(SKOV3ip1-TR, HeyA-8-TR)にmiR-194を遺伝子導入し、miR-194の発現をReal Time PCR法で測定している。B. Cell Viability Assay. miR-194の遺伝子導入はpaclitaxelに対する耐性を解除する。C. miRNA Real time PCR. miR-194の相対的発現量を表示。卵巣がん細胞株親株(SKOV3ip1, HeyA-8)にmiR-194の阻害剤を導入し、miR-194の発現をReal Time PCR法で測定している。D. Cell Viability Assay. miR-194の阻害剤はpaclitaxelに対する耐性を増強させる。

(4) 腹膜中皮細胞の初代培養

図 7 の通り、Cytokeratin 陰性、Vimentin 陽性の腹膜中皮細胞を初代培養した。形態も敷石状であった。

(5) 卵巣がん細胞株が放出するエクソソームの回収

上述の方法で回収した Pellet に高純度のエクソソームが含まれていることが電子顕微鏡を用いて、エクソソームのマーカである CD63 の免疫染色で図 7 に示すように確認した。さらに、代表的な漿液性腺癌の細胞株である HeyA-8 および TYK-nu より RNA を抽出し、Agilent 2100 でこの Exosomal miRNA の多くが、500bp 以下の small RNA であることを確認した。

(6) 腹膜中皮細胞への卵巣癌由来エクソソームの添加実験

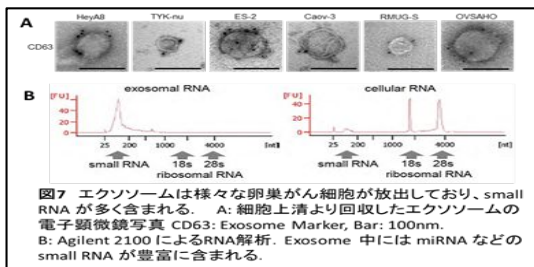


図7 エクソソームは様々な卵巣がん細胞が放出しており、small RNA が多く含まれる。A: 細胞上清より回収したエクソソームの電子顕微鏡写真。CD63: Exosome Marker. Bar: 100nm. B: Agilent 2100 によるRNA解析。Exosome 中には miRNA などの small RNA が豊富に含まれる。

図 8 の通り、緑の蛍光標識マーカで染色された卵巣がん細胞由来のエクソソームは腹膜中皮細胞に取り込まれた。

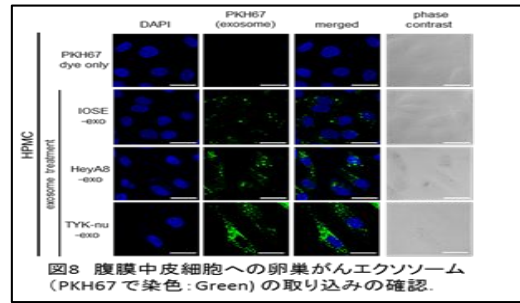


図8 腹膜中皮細胞への卵巣がんエクソソーム (PKH67で染色: Green) の取り込みの確認。

(7) エクソソームが腹膜中皮細胞に作用し卵巣がん細胞の浸潤能を亢進するかの共培養実験

結果を図 9 に示す。卵巣がん細胞株 (HeyA-8, TYK-nu) 由来のエクソソームはがん細胞の浸潤能を有意に亢進した。一方、IOSE ではその

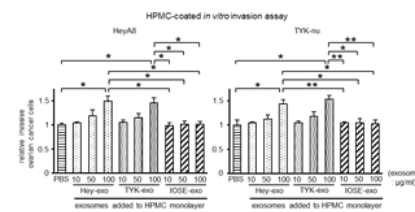


図9 In Vitro Invasion Assay. がん細胞由来のエクソソームは腹膜中皮細胞に作用し、卵巣がんの浸潤を促進する。* ; P<0.05, ** ; P<0.01.

ような効果は認められなかった。

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 7 件)

1. Kinose Y, Sawada K, Nakamura K, Kimura T. The role of microRNAs in ovarian cancer. Biomed Res Int. 2014; 2014: 249393.
2. 澤田健二郎.【第 67 回日本産科婦人科学会生涯研修プログラム】～腫瘍の進展と遺伝子制御～ 3)マイクロ RNA 日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN 67:2016-2020, 2015
3. Kinose Y, Sawada K, Nakamura K, Sawada I, Toda A, Nakatsuka E, Hashimoto K, Mabuchi S, Takahashi K, Kurachi H, Lengyel E, Kimura T. The hypoxia-related microRNA miR-199a-3p displays tumor suppressor functions in ovarian carcinoma. Oncotarget. 2015 May 10; 6(13): 11342-56.
4. Sawada I, Hashimoto K, Sawada K, Kinose Y, Nakamura K, Toda A, Nakatsuka E, Yoshimura A, Mabuchi S, Fujikawa T, Itai A, Kimura T. The Novel I B Kinase Inhibitor, IMD-0560, Has Potent Therapeutic Efficacy in Ovarian Cancer Xenograft Model Mice. Int J Gynecol Cancer. 2016 May; 26(4):610-8.

5. Nakamura K, Sawada K, Yoshimura A, Kinose Y, Nakatsuka E, Kimura T. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2016 Jun 24;15(1):48.
6. Nakamura K, Sawada K, Kinose Y, Yoshimura A, Toda A, Nakatsuka E, Hashimoto K, Mabuchi S, Morishige KI, Kurachi H, Lengyel E, Kimura T. Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells. *Mol Cancer Res*. 2017 Jan;15(1):78-92.
7. Yoshimura A, Sawada K, Kimura T. Is the exosome a potential target for cancer immunotherapy? *Ann Transl Med*. 2017 Mar;5(5):117

[学会発表](計 21 件)

[2014 年度]

1. Kinose, Y. Sawada, K. Nakamura, K. Mabuchi, S. Morishige, K. Kimura, T. Hypoxia related microRNA, miR-199a-3p, inhibits ovarian cancer progression through the suppression of c-Met expression. 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research San Diego, U.S.A. 4.5-9, 2014.
2. Nakamura, K. Sawada, K. Kinose, Y. Hashimoto, K. Mabuchi, S. Kimura, T. Identification of microRNA which regulates paclitaxel resistance of ovarian cancer cells - a potential of miR-194 by attenuating paclitaxel resistance through the down-regulation of oncogene BMI-1. 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research San Diego, U.S.A. 4.5-9, 2014.
3. Nakamura, K. Sawada, K. Sugiyama, M. Mabuchi, S. Hisamatsu, T. Nishio, Y. Ito, K. Kimura, T. Kamiura, S. Morishige, K. The effect of raloxifene hydrochloride for the prevention of health care problems of patients who underwent surgeries for endometrial cancer: A multicenter clinical trial. 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology Chicago, U.S.A. 5.30-6.3, 2014.
4. 中村幸司 澤田健二郎 杉山三知代 馬淵誠士 久松武志 西尾幸浩 伊藤公彦 森重健一郎 木村正 上浦祥司. <ミニワークショップ 女性ヘルスケア>子宮体癌術後のヘルスケアに関する多施設共同非盲検ランダム化比較試験-ラロキシフェ

ンは骨密度を上昇させ、コレステロール値を低下させる. 第 66 回日本産科婦人科学会, 東京, 4.18-20, 2014.

5. 木瀬康人 澤田健二郎 中村幸司 牧野弘 水野智子 橋本香映 磯部晶 馬淵誠士 坂田正博 森重健一郎 木村正. 低酸素環境下で発現が変動する microRNA の網羅的解析を通じた卵巣癌腹膜播種抑制の分子標的治療の可能性-低酸素刺激で発現低下を示す miR-199a-3p は c-Met の発現抑制を通じて播種進展を抑制する. 第 66 回日本産科婦人科学会, 東京, 4.18-20, 2014.

6. 澤田健二郎. 平成 25 年度公募研究報告 低酸素刺激で変動するマイクロ RNA の網羅的解析から見出した卵巣癌腹膜播種の成因の解析に基づく新規分子標的治療の開発の検討. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会, 宇都宮, 7.17-19, 2014.

7. 木瀬康人 澤田健二郎 馬淵誠士 木村正. 低酸素関連 microRNA、miR-199a-3p は c-Met の発現抑制により卵巣癌腹膜播種の進展を抑制する. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜, 9.25-27, 2014.

8. 中村幸司 澤田健二郎 木瀬康人 橋本香映 木村正. 卵巣癌において miR-194 は BMI-1 を制御することでパクリタキセル耐性を減弱させる. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜, 9.25-27, 2014.

9. 木瀬康人 小笹勝巳 松崎慎哉 金川武司 澤田健二郎 木村正.<ワークショップ 産婦手術の工夫と進歩: 前置胎盤・前置癒着胎盤に対する帝王切開術、子宮全摘出術>大阪大学における前置胎盤、前置癒着胎盤手術の治療成績と工夫. 第 37 回日本産科婦人科手術学会, 札幌, 10.11-12, 2014.

10. 木瀬康人 澤田健二郎 戸田有朱香 笹野智之 澤田育子 松本有里 坂田正博 木村正. 婦人科癌治療後により生じる骨密度低下に対するリセドロネートナトリウム水和物(リセドロネート)の有用性の検討. 第 29 回日本女性医学学会, 東京, 11.1-2, 2014.

[2015 年度]

11. Nakamura, K. Sawada, K. Kinose, Y. Yoshimura, A. Nakatsuka, E. Mabuchi, S. Kimura, T. Exosome transfer from ovarian cancer cells to mesothelial cells promotes cell invasion by upregulating MMP-9 secretion and increasing clearance of mesothelial cells. American Association for Cancer Research Annual Meeting

2015(poster section).Pennsylvania Convention Center Philadelphia, Pennsylvania1. 4.18-22, 2015.

12. 中村幸司 澤田健二郎 木瀬康人 吉村明彦 中塚えりか 戸田有朱香 橋本香映 馬淵誠士 木村正. 卵巣癌細胞由来 exosome の腹膜中皮細胞への情報伝達機構の解明 癌細胞由来 CD44 は exosome により中皮細胞に移行し, 腹膜中皮の MMP 9 分泌促進, E cadherin 発現抑制を誘導し腹膜播種を促進する. 第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 4.9-12, 2015.
 13. Nakamura, K. Sawada, K. Kinose, Y. Yoshimura, A. Nakatsuka, E. Mabuchi, S. Kimura, T. Ovarian cancer exosomes promote invasion by affecting mesothelial cells through the upregulation of MMP9 secretion and mesothelial cell barrier. 第 57 回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会(English Oral session), 盛岡, 8.7-9, 2015.
 14. Nakamura, K. Sawada, K. Kinose, Y. Nakatsuka, E. Yoshimura, A. Mabuchi, S. Kimura, T. Ovarian cancer cells promote cancer invasion by transferring CD44 to mesothelial cells via exosomes. 第 74 回 日本癌学会学術総会(English Oral session), 名古屋, 10.8-10, 2015.
- [2016 年度]
15. Yoshimura, A. Sawada, K. Nakamura, K. Kinose, Y. Nakatsuka, E. Mabuchi, S. Kimura, T. Elevated level of circulating microRNA-99a is correlated with serous epithelial ovarian cancer and can be used as a potential biomarker. AACR Annual Meeting 2016 New Orleans, Louisiana, USA. 4.16-20, 2016.
 16. 澤田健二郎. [H27 年度学術奨励賞受賞講演] 卵巣がんの腹膜播種の制御を目指して. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 4.21-24, 2016.
 17. Yoshimura, A. Sawada, K. Nakamura, K. Kinose, Y. Nakatsuka, E. Mabuchi, S. Kimura, T. Elevated level of circulating microRNA-99a correlates with serous epithelial ovarian cancer and can be used as a potential biomarker. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 4.21-24, 2016.
 18. Yoshimura, A. Sawada, K. Nakamura, K. Kinose, Y. Nakatsuka, E. Mabuchi, S.

Kimura, T. Elevated level of serum miR-99a is correlated with serous epithelial ovarian cancer and can be a potential biomarker. 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 10.6-8, 2016.

19. 澤田健二郎. [学会奨励賞受賞講演] 【臨床研究部門】ラロキシフェンの骨折抑制効果および女性のヘルスケア向上薬としての可能性の検討. 第 31 回日本女性医学学会学術集会, 京都, 11.5-6, 2016.
20. 吉村明彦 澤田健二郎 笹野智之 小笹勝巳 黒田浩正 中塚えりか 中村幸司 木瀬康人 木村正. 婦人科悪性腫瘍治療後の卵巣機能喪失により生じる不定愁訴に対する漢方薬治療の可能性の検討. 第 31 回日本女性医学学会学術集会, 京都, 11.5-6, 2016.
21. 吉村明彦 澤田健二郎 中村幸司 木瀬康人 中塚えりか 馬淵誠士 木村正. 血清 miR-99a の卵巣癌バイオマーカーとしての可能性の検討. 第 5 回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会, 大阪, 2.25, 2017.

[図書] なし
[産業財産権] なし
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)
[その他] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
澤田 健二郎 (Sawada Kenjiro)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 00452392

(2) 研究分担者
木村 正 (Kimura Tadashi)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 90240845

馬淵 誠士 (Mabuchi Seiji)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 00452441

橋本 香映 (Hashimoto Kae)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 90612078

(3) 連携研究者: なし

(4) 研究協力者
木瀬康人 (Kinose Yasuto)
中村幸司 (Nakamura Koji)
吉村明彦 (Yoshimura Akihiko)