

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293361

研究課題名(和文) 胎児期子宮内膜症発症説の実証と癌化機序の解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of endometriosis and its malignant transformation.

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) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：なぜ性成熟期女性10人に一人が子宮内膜症を発症し、そのうちの1%が発癌するのか？を解明するため、以下の4項目を検討した。インプリンティング遺伝子から子宮内膜症候補遺伝子を同定した。酸化ストレスの影響を受ける遺伝子群を同定した。その結果、DNA修復障害に關与するATRおよびChk1遺伝子を同定した。細胞死を免れるストレス抵抗遺伝子の同定：HNF-1beta下流遺伝子としてHNF-1beta Claspin Chk1シグナル伝達系を発見した。細胞周期停止と遺伝的不安定性蓄積機構：内膜症における細胞周期停止機構の解明と遺伝的不安定性蓄積による癌化のプロセスを解明した。

研究成果の概要(英文)：Hepatocyte nuclear factor (HNF)-1beta enhances checkpoint kinase 1 (Chk1) activation and promotes G2/M cell cycle progression in ovarian clear cell carcinoma (CCC) following exposure to diverse genotoxic agents including bleomycin. Loss-of-function studies using RNAi-mediated gene silencing indicated that HNF-1beta facilitated the Claspin expression after treatment with a genotoxic agent bleomycin, resulting in accumulation of phosphorylated Chk1 (p-Chk1) and promotion of survival in CCC cell lines. This study showed for the first time that USP28, a de-ubiquitinase crucial for Claspin expression, is one target gene of HNF-1beta. Knockdown of endogenous USP28 suppressed the Claspin and p-Chk1 expression and cell viability. Our findings identify a novel pathway of the HNF-1beta Claspin Chk1 axis in checkpoint signal amplification in response to DNA damage. Targeting this pathway may represent a putative, novel, anticancer strategy in CCC.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮内膜症 卵巣癌

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症の病因として月経血逆流説や化生説が提唱されているが、なぜ性成熟期女性 10 人に一人が子宮内膜症を発症するのかの疑問に答えることはできない。

我々は子宮内膜の脱落膜化を規定する 127 個の遺伝子候補を抽出し、この遺伝子群と子宮内膜症候補遺伝子群を比較したところ、内膜症では通常子宮内膜間質細胞に発現している脱落膜化遺伝子が発現低下していた。すなわち脱落膜化機能不全により内膜症が発生している可能性を報告した。内膜症で発現低下した遺伝子にはインプリンティング遺伝子が多く含まれていることを発見した。インプリンティング遺伝子の中には生殖や胎盤形成に関連する遺伝子が多く含まれ、複数の遺伝子はインプリンティング遺伝子が密集している染色体 11p15.5 近傍に存在していた。染色体 11p15.5 近傍は胎児期成人病説(パーカー説)で有名な部位である。すなわち、胎児期のダイエットやストレス等の環境要因が胎児子宮内膜の脱落膜化機構に影響を与え、将来子宮内膜症や不妊症、流産、妊娠高血圧症候群を引き起こす可能性が強く示唆された。

さらに我々は子宮内膜症の発癌機序解明に取り組んでいる。11 万人をスクリーニングした卵巣癌検診の結果、本邦における癌化の頻度は 0.72% であることを報告した。その発癌機序は以下のように考えている。子宮内膜症は毎月嚢胞内に出血し、ヘモグロビンの鉄がフェントン反応を介して酸化ストレスを起こす。したがって、本来子宮内膜症は鉄による酸化ストレスで細胞死が誘導され、閉経すると通常内膜症は治癒する。我々の予備実験で内膜症の初期の段階では嚢胞内の鉄は Fe^{3+} (三価の鉄) 優位で「急性炎症」を惹起し、鉄による酸化ストレスの結果、主に G (グアニン) 塩基 T (チミン) 塩基変異 (トランジション) が起こり、ARID1A 遺伝子変異機序を確認した。しかしこれだけでは発癌しない。ARID1A や PIK3CA の遺伝子変異は passenger mutation であり、driver mutation ではないからである。

続いて「慢性炎症」の時期になると HNF-1beta という転写因子が過剰発現し解毒・抗酸化が促進され、細胞死から免れようとする。この環境では、 Fe^{3+} から Fe^{2+} 優位へと鉄成分の変化が起こる。すなわち持続する酸化ストレス環境下 (Fe^{3+} 増加) で、本来死滅すべき内膜症細胞のなかの約 1% のポピュレーションが抗酸化ストレス機構 (Fe^{2+} 増加) を獲得した結果、細胞周期停止中に非二重鎖 DNA 切断やクロマチン再構築不全をもたらす、passenger mutation の蓄積が重なり、やがて細胞周期回転を始めることにより遺伝的不安定性が亢進し発癌すると考えている。

2. 研究の目的

なぜ性成熟期女性 10 人に一人が子宮内膜症を発症し、そのうちの 1% が発癌するのか? を解明するため、以下の 4 項目を検討する。

インプリンティング遺伝子から子宮内膜症候補遺伝子を同定: 男性および女性のみを発現しているインプリンティング遺伝子群から子宮内膜症疾患候補遺伝子を同定する。

酸化ストレスの影響を受ける遺伝子群の同定: 嚢胞内に含まれる鉄は Fe^{3+} (三価の鉄) 優位で、酸化ストレスの結果、G (グアニン) T (チミン) 変異が起こる。この影響を受けやすい遺伝子群を抽出する。細胞死を免れるストレス抵抗遺伝子の同定: HNF-1beta 下流の複数の解毒因子の中から候補遺伝子を同定する。細胞周期停止と遺伝的不安定性蓄積機構: 内膜症における細胞周期停止機構の解明と遺伝的不安定性蓄積による癌化のプロセスを解明する。

3. 研究の方法

(1) 子宮内膜症の新規発生説 (胎児期子宮内膜症発生説) の証明のため、子宮内膜間質細胞の脱落膜化に關与するインプリンティング遺伝子の中から疾患責任遺伝子を同定する。

(2) 酸化ストレスの影響を受ける遺伝子群の同定を行うため、嚢胞内の鉄が Fe^{3+} から Fe^{2+} へスイッチするタイミングとトランジション変異を起こす遺伝子を同定しその機能を検証する。

(3) 細胞死を免れるためのストレス抵抗遺伝子の特定と抗酸化遺伝子の発現調節機構を解明する。

(1) 細胞周期停止と遺伝的不安定性蓄積を証明するため、鉄による細胞周期調節機構と非二重鎖 DNA 切断によるクロマチン再構築異常と遺伝的不安定性の確認する。

(4) 子宮内膜症関連卵巣癌の治療のため、Chk1 阻害薬投与・Claspin 発現低下実験を行う。

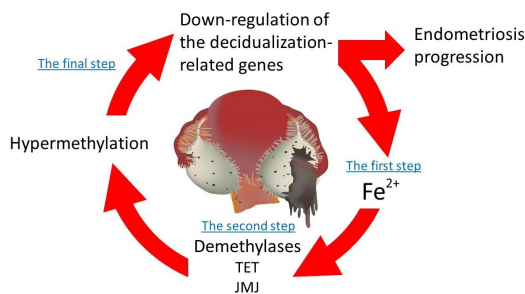
4. 研究成果

1. 子宮内膜症の新規発生説 (胎児期子宮内膜症発生説の証明)

(1) 脱落膜化関連遺伝子から子宮内膜症候補遺伝子の同定

子宮内膜症と子宮筋腫 (コントロール) のため子宮摘出した患者の同意を得て、正所内膜組織から上皮細胞と間質細胞に分離する。我々が報告した脱落膜化を規定する遺伝子群 (HOXA10, IL11, LIF, TGF-beta, FKBP4, COX2, PGs, FOXO1 and C/EBPbeta 等) に対して、上皮細胞と間質細胞の遺伝子発現をマイクロアレイ・プロファイリング・パスウェイ解析で比較し、RT-PCR で定量し、非子宮内膜症と比べて最も発現低下を認めた間質細胞の遺伝子を決定し機能解析する。その結果、子宮内膜に発現する脱落膜化関連遺伝子の多くがメチル化されておりその発現が抑制されていた。

内膜症からの出血に含まれた鉄により



demethylase 遺伝子が発現低下することにより脱落膜化遺伝子のメチル化が優位になることを証明した。

(2)人工妊娠中絶組織を用いたインプリンティング遺伝子発現実験

予備研究により、男性のみに発現している生殖に関連するインプリンティング遺伝子、DIRAS3, BMP8B, CYP1B1, ZFAT, IGF2, MIMT1, MIR296 の 7 遺伝子と、女性のみに発現しているインプリンティング遺伝子、DVL1, FGFRL1, CDKN1C の 3 遺伝子をデータベースから抽出し、免疫組織学的にタンパク発現を確認した。

・父親由来の 7 遺伝子は栄養膜組織で多く発現し、母親由来の 3 遺伝子は胎児に多く発現していることを in situ hybridization および免疫染色で確認した。10 遺伝子産物の発現パターンを見ると、父親由来遺伝子は胎児成長に、母親由来遺伝子は発育抑制に作用した。

・10 種類の候補インプリンティング遺伝子の発現様式から、内膜特異的の遺伝子を絞り込んだ結果、IGFBP-1 関連遺伝子に集約した。

(3)不死化子宮内膜間質細胞を用いて脱落膜化に関するインプリンティング遺伝子を同定

不死化子宮内膜間質細胞を用いて、絞り込まれたインプリンティング遺伝子を導入あるいはノックアウトした細胞を樹立する。ホルモン + cAMP 添加により脱落膜化を促進し、脱落膜化マーカーIGFBP1, PRL 発現および形態変化を観察し、脱落膜化を抑制する機能的遺伝子を絞り込んだ結果、IGFBP1 に集約された。

(4)染色体マップを作成し、インプリンティング遺伝子座の相互作用を検討

複数の候補インプリンティング遺伝子は染色体 11p15.5 近傍に局在していた。絞り込まれた遺伝子の遺伝子座を正確に同定し、胎児期成人病仮説で重要な IGF2 遺伝子座との関連性を探索した結果、脱メチル化酵素に発現低下を確認した。

2. 酸化ストレスの影響を受ける遺伝子群の同定

我々の先行研究により、初期の内膜炎の鉄は、Fe³⁺メトヘモグロビン(三価鉄)が主体であり、Fe²⁺(二価鉄)がフェントン反応を起こした後の残骸が蓄積し、Fe²⁺から多量のOHラジカルが産生された結果、主に DNA塩基のG(グアニン) T(チミン)変異(ト

ランジション)が起こっている「急性炎症」期にあると推定され、鉄による酸化が抗酸化機能を上回っている状況である(未発表データ)。いずれ細胞死を迎える寸前でかろうじて生存していることが分かる。一方、「慢性炎症」期に入ると Fe²⁺オキシヘムが優位となり、過剰な酸化ストレスに対して転写因子である HNF-1beta を過剰発現させ、CD44v9(文献 12)などの抗酸化・解毒タンパクを産生し、新たな抗酸化活性が機能している。すなわち、「慢性炎症」期に入って生き延びた内膜症細胞は過酷な環境における細胞死を免れるため抗酸化機能を発揮すると考えられ、これが発癌につながることを証明した。

(1)内膜症症例の嚢胞内容液の鉄の存在様式
すでにサンプリングしてある内膜症(n=32)および手術時に採取した内溶液の Fe²⁺、Fe³⁺濃度およびフリーで存在するかタンパク結合かを生化学的手法で調べ論文化した。

(2)内膜症の癌化症例の嚢胞内容液の鉄の存在様式

すでにサンプリングしてある内膜症癌化例および追加症例の Fe²⁺、Fe³⁺濃度およびフリーで存在するかタンパク結合かを生化学的手法で調べた結果、ヘム鉄優位であった。

(3)酸化ストレスによる遺伝子変異部位の同定

酸化ストレスをもたらす環境の変化を中心に鉄→活性酸素→8-oxodG→複製時にトランジションを惹起→発がんリスクの上昇、の仮説を検証するため、CD44v9 発現の変異を同定することができた。

遺伝子変異 ARID1A の生物機能解明
不死化子宮内膜間質細胞にクロマチン再構築に関する ARID1A と ARID3A の遺伝子導入および siRNA ノックダウン細胞を作成し、E2F や p53 の発現変化を調べ ARID の生物作用、特にアポトーシス、クロマチン再構築、細胞周期変化を分子生化学的及び細胞生物学的に解明した。その結果、H₂O₂ などの酸化ストレスにより、脱メチル化酵素が発現低下し、メチル化優位となり発現が低下した。

ARID1A、PIK3CA 変異に関してトランジション変化の部位と頻度の同定

過去に報告された ARID1A 遺伝子変異の部位を、酸化ストレスで生じた変異 8-oxodG の部位と重ね合わせ、両者が一致するかどうか確認できた。

ARID1A によるクロマチン再構築実験とヒストンユビキチン化の証明

変異 ARID1A 遺伝子によるタンパク構造変化が本来の生物活性を消失させ、H₂B ヒストンタンパクのユビキチン化がうまくいかず、クロマチン構造に変異をもたらすことを確認した。

・ヒトで確認された ARID1A 変異遺伝子導入によるクロマチン再構築異常の検証を行うため、卵巣明細胞腺癌細胞株に遺伝子導入を行い、クロマチン免疫沈降(ChIP)法により

細胞のクロマチン中の ARID1A - DNA 相互作用を調べた。

・ARID1A 変異の遺伝子導入、ARID1A ノックアウトのみで細胞の増殖能や表現系が変化するか調べる。さらに紫外線照射等のストレス環境下で同様の効果を確認する。PIK3CA 遺伝子も変異遺伝子導入やノックアウト細胞を用いて同様に調べた。

・変異 ARID1A タンパクがヒストン H2B のユビキチン化を調節できるのか検討する。卵巣明細胞腺癌細胞株に変異 ARID1A 遺伝子導入を行い、ヒストン H2B のユビキチン化をウエスタンブロットや免疫沈降法など生化学的に検討した。その結果、HNF-1beta の下流遺伝子として、USP28, Claspin, Chk1 経路を発見した。

3. 細胞死を免れるためのストレス抵抗遺伝子の同定

過剰発現する可能性が高い抗酸化物質として、CD44v9, xCT の発現変化を内膜症と癌で比較検討した。

(1)臨床検体を用いて代表的な抗酸化物質の発現を免疫染色、RT-PCR で検討した。

(2)不死化子宮内膜間質培養細胞に HNF-1beta 遺伝子を導入し、CD44v9 の発現変化をウエスタンブロットや RT-PCR で確認した。

4. 細胞周期停止と遺伝的不安定性蓄積

(1)細胞周期停止実験

HNF-1beta が Claspin を過剰発現させ、Chk1-Claspin 複合体を形成することにより Chk1 リン酸化を持続安定させ、細胞周期が停止する機序を解明する。卵巣明細胞腺癌細胞株に HNF-1beta 遺伝子導入およびノックアウト細胞を作成し、経時的に Chk1 リン酸化と Claspin 発現を調べる。また、Chk1-Claspin 複合体の形成を免疫沈降で調べた。

HNF-1beta 遺伝子導入した、あるいはノックダウンした不死化子宮内膜間質細胞を用いて Fe²⁺添加あるいは紫外線照射による DNA 障害時に Chk1 のリン酸化を指標として、Claspin の影響を 1)と同様に検討した。同時に Claspin 遺伝子導入した、あるいはノックダウンした不死化子宮内膜間質細胞を用いて細胞周期回転を生化学的に解析した。

(2)遺伝的不安定性獲得実験

酸化ストレスが関与するゲノムの不安定性は染色体不安定性を惹起する酸化型塩基損傷であり、Fe²⁺は非二重鎖切断(DSBs)を誘発する。これが遺伝的不安定性を誘発した。

波長が 365 nm の長波長紫外線 (Ultra Violet-A, 400-4000 kJ/m²)を用いて非 DSBs 型 DNA 損傷を誘発する。微小核細胞融合法を用いて不死化子宮内膜間質細胞に外来の非 DSBs 型 DNA 損傷を移入し、これにより遺伝的不安定性を誘発した。

遺伝的不安定性誘発の有無を遅延性染色体異常の生成を指標として調べ、Fe²⁺による

遺伝的不安定性誘発機構の解明を試みた。

5. 子宮内膜症関連卵巣癌の治療

癌化後の治療の標的因子として Chk1 リン酸化抑制と Claspin 発現低下が考えられる。

(1)Chk1 をターゲットとしたがん治療として Chk1 inhibitor (すでに米国で肉腫等を中心に第 2 相試験が実施されており入手可能)を用いて in vitro で細胞増殖能、浸潤能を評価する。次にヒト卵巣明細胞腺癌担癌マウス実験で有効性、安全性を確認したが、毒性が強いため他の遺伝子 (未発表)に標的を変更した。

(2)Claspin をターゲットとしたがん治療として、卵巣明細胞腺癌に Claspin siRNA を導入し、in vitro で細胞増殖能、浸潤能を評価しているところである。次にヒト卵巣明細胞腺癌担癌マウス実験で有効性、安全性を確認しているところである。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 16)

Yoshimoto C, Takahama J, Iwabuchi T, Uchikoshi M, Shigetomi H, Kobayashi H. Transverse Relaxation Rate of Cyst Fluid Can Predict Malignant Transformation of Ovarian Endometriosis. Magn Reson Med Sci. 2017 Apr 10;16(2):137-145. DOI:10.2463/mrms.mp.2016-0028

Kanayama S, Nakamura M, Oi H, Sugimoto S, Sasaki Y, Uchiyama T, Ohbayashi C, Kobayashi H. Case Report of Successful Childbearing after Conservative Surgery for Cervical Mullerian Adenosarcoma. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:4187416. DOI: 10.1155/2017/4187416

Ito F, Yamada Y, Shigemitsu A, Akinishi M, Kaniwa H, Miyake R, Yamanaka S, Kobayashi H. Role of Oxidative Stress in Epigenetic Modification in Endometriosis. Reprod Sci. 2017 Jan 1: DOI:1933719117704909.

Kobayashi H. Characterization of the down-regulated genes identified in preeclampsia placenta. Hypertens Pregnancy. 2016;35(1):15-21. DOI: 10.3109/10641955.2015.1116555

Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Cyst fluid hemoglobin species in endometriosis and its malignant transformation: The role of metallobiology. Oncol Lett. 2016 May;11(5):3384-3388. DOI: 10.3892/ol.2016.4383

Arakawa N, Kobayashi H, Yonemoto N, Masuishi Y, Ino Y, Shigetomi H, Furukawa N, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H, Miyagi E. Clinical Significance of Tissue Factor Pathway Inhibitor 2, a Serum Biomarker Candidate for Ovarian Clear Cell Carcinoma. PLoS One. 2016 Oct 31;11(10)
DOI: 10.1371/journal.pone.0165609

Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. Redox Rep. 2016 May;21(3):119-26.
DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000038

Yoshimoto C, Iwabuchi T, Shigetomi H, Kobayashi H. Cyst fluid iron-related compounds as useful markers to distinguish malignant transformation from benign endometriotic cysts. Cancer Biomark. 2015;15(4):493-9.
DOI: 10.3233/CBM-150484

Koike N, Higashiura Y, Akasaka J, Uekuri C, Ito F, Kobayashi H. Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes. Mol Med Rep. 2015 Aug;12(2):1611-6.
DOI:10.3892/mmr.2015.3635

Shigetomi H, Oka K, Seki T, Kobayashi H. Design and Preclinical Validation of the Composite-Type Optical Fiberscope for Minimally Invasive Procedures of Intrauterine Disease. J Minim Invasive Gynecol. 2015 Sep-Oct;22(6):985-91.
DOI:10.1016/j.jmig.2015.04.024

Kobayashi H. The Impact of Maternal-Fetal Genetic Conflict Situations on the Pathogenesis of Preeclampsia. Biochem Genet. 2015 Oct;53(9-10):223-34.
DOI : 10.1007/s10528-015-9684-y

Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. Oxid Med Cell Longev. 2015
DOI : 10.1155/2015/848595

Kobayashi H. Amniotic Fluid Embolism: Anaphylactic Reactions With Idiosyncratic Adverse Response. Obstet Gynecol Surv. 2015 Aug;70(8):511-7.
DOI:10.1097/OGX.0000000000000197

Kobayashi H, Shigetomi H, Yoshimoto C. Checkpoint kinase 1 inhibitors as targeted molecular agents for clear cell carcinoma of the ovary. Oncol Lett. 2015 Aug;10(2):571-576.
DOI:10.3892/ol.2015.3268

Kobayashi H, Sugimoto H, Onishi S, Nakano K. Novel biomarker candidates for the diagnosis of ovarian clear cell carcinoma. Oncol Lett. 2015 Aug;10(2):612-618.
DOI : 10.3892/ol.2015.3367

Kobayashi H, Imanaka S, Nakamura H, Tsuji A. Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (Review). Mol Med Rep. 2014 May; 9(5): 1483-1505.
DOI : 10.3892/mmr.2014.2057

[学会発表](計12件)

Ito F, Yoshimoto C, Takahama J, Iwabuchi T, Yamada Y, Shigetomi H, Tanase Y, Kawaguchi R, Sado T, Kobayashi H. Noninvasive diagnosis of malignant transformation of ovarian endometrioma: A study on metallobiology. The 56th Annual Congress & The 6th International Symposium of TAOG, 2017 Taipei, Taiwan Mar.18-19,2017

山田有紀,伊東史学,内山智子,岩淵拓也,吉元千陽,重富洋志,川口龍二,佐道俊幸,小林 浩:チョコレート嚢胞の癌化におけるヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)の関与 第38回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会 東京 2017年1月21-22日

伊東史学,吉元千陽,重富洋志,小林 浩:卵巣内膜症性嚢胞癌化におけるレドックス制御 Redox regulation in malignant transformation of endometriotic cyst 第75回日本癌学会学術総会 横浜 2016年10月6-8日

Kobayashi H. Diagnostic challenges in endometriosis Non-invasive diagnosis for malignant transformation endometrioma. 5th Asian Congerence on Endometriosis (ACE2016), Osaka, Japan Sep.22-24,2016

伊東史学,吉元千陽,岩淵拓也,岩井加奈,山田有紀,重富洋志,棚瀬康仁,川口龍二,

佐道俊幸, 小林 浩: 内膜症性嚢胞癌化におけるヘム鉄を中心としたレドックス動態 第15回日本婦人科がん分子標的研究会 札幌 2016年8月19-20日

伊東史学, 吉元千陽, 重富洋志, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: 卵巣明細胞癌における転写因子 HNF1B を介した抗癌剤抵抗性機序—細胞周期制御の観点から— 第21回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 大阪 2016年8月5-6日(口演)

伊東史学, 吉元千陽, 岩淵拓也, 岩井加奈, 山田有紀, 重富洋志, 棚瀬康仁, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: ヘムに着目した内膜症性嚢胞の癌化 第58回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 鳥取 2016年7月8-10日

吉元千陽, 須藤 保, 伊東史学, 重富洋志, 成瀬勝彦, 佐道俊幸, 小林 浩: 転写因子 HNF 1beta は卵巣明細胞腺癌において Usp28 の発現を介して Claspin-Chk1 のリン酸化を維持させる 第68回日本産科婦人科学会学術講演会 東京 2016年4月21-24日

Ito F, Yoshimoto C, Shigetomi H, Tanase Y, Haruta S, Kawaguchi R, Sado T, Kobayashi H. Magnetic resonance spectroscopy can be used to discriminate between benign endometriotic cysts and endometriosis associated ovarian cancer. 第68回日本産科婦人科学会学術講演会 東京 2016年4月21-24日

吉元千陽, 岩淵拓也, 伊東史学, 岩井加奈, 新納恵美子, 重富洋志, 棚瀬康仁, 春田祥治, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: 子宮内膜症の微小環境における酸化還元反応のバランス変化 第37回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会 熊本 2016年1月23-24日

伊東史学, 吉元千陽, 岩淵拓也, 岩井加奈, 山田有紀, 重富洋志, 棚瀬康仁, 春田祥治, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: 光学的手法を用いたチョコレート嚢胞癌化の早期診断法の確立 第16回 Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging (JSAWI) 2015 淡路 2015年9月4-5日

吉元千陽, 岩淵拓也, 高濱潤子, 打越雅人, 伊東史学, 岩井加奈, 山田有紀, 重富洋志, 棚瀬康仁, 春田祥治, 川口龍二, 吉田昭三, 小林 浩: MR スペクトロコピーを用いたチョコレート嚢胞癌化の早期診断法の確立 第14回日本婦人科がん分子標的研究

会 長野 2015年7月17-18日

Shigetomi H, Yoshimoto C, Iwabuchi T, Takahama J, Uchikoshi M, Tanase Y, Yoshida S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Iron concentration measurement in endometriotic cysts is useful marker to distinguish malignant transformation. The 19th Japan-Korea Cncer Research Workshop, Korea Nov.28-29,2014

〔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: PCT/JP2015/059693
出願年月日: 2015年3月27日
国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

重富洋志 (SHIGETOMI Hiroshi)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20433336

吉元千陽 (YOSHIMOTO Chiharu)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00526725

小池奈月 (KOIKE Natsuki)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20526785
(平成27年3月31日まで研究分担者)

吉田昭三 (YOSHIDA Shozo)
奈良県立医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 40347555