

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11512

研究課題名(和文) 小児悪性軟部腫瘍におけるFOXM1と主要なシグナル伝達経路の標的分子としての評価

研究課題名(英文) Evaluation of FOXM1 and major signaling pathways as target molecule in pediatric malignant soft tissue tumor

研究代表者

久田 正昭 (KUDA, MASAOKI)

琉球大学・医学研究科・助教

研究者番号：40381230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：小児悪性軟部腫瘍は予後不良で、新たな治療標的が望まれる。Forkhead box M1 (FOXM1) は、現在主要な悪性腫瘍において新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。我々の過去の研究において、小児悪性軟部腫瘍のうち、横紋筋肉腫と滑膜肉腫においてFOXM1抑制が新たな治療選択肢となる可能性を示した。今回の研究では、悪性ラブドイド腫瘍(malignant rhabdoid tumor; MRT)とFOXM1の関連性について研究した。MRT23例におけるFOXM1発現を評価し、MRT細胞株に対する研究においてもFOXM1は有望な治療標的であ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

小児悪性軟部腫瘍は予後不良で、新たな治療標的が望まれる。Forkhead box M1 (FOXM1) は、現在新たな治療標的として最も注目されている分子の一つである。小児悪性軟部腫瘍におけるFOXM1の研究報告は少なく、特に多数の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。これまでの我々の研究において、小児悪性軟部腫瘍のうち、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍においてFOXM1が有望な治療標的である可能性が示された。FOXM1と様々ながん腫においても研究が進んでおり、新たな治療法が得られることが期待される。

研究成果の概要(英文)： Pediatric malignant soft tissue tumor has a poor prognosis, and a new therapeutic target is desired. Currently, Forkhead box M1 (FOXM1) is one of the most notable molecules as a new therapeutic target in major malignant tumors. In our past studies, we showed that FOXM1 inhibition could be a new treatment option in studies of rhabdomyosarcoma and synovial sarcoma among pediatric malignant soft tissue tumors.

In this study, we studied the relationship between malignant rhabdoid tumor (MRT) and FOXM1. We evaluated FOXM1 expression in 23 patients with MRT and the study of MRT cell lines demonstrates that FOXM1 may serve as a promising therapeutic target for MRT.

研究分野：小児外科、小児悪性腫瘍

キーワード：小児悪性軟部腫瘍 FOXM1 悪性ラブドイド腫瘍 横紋筋肉腫 滑膜肉腫 細胞周期 FANCD2 NBS1

1. 研究開始当初の背景

小児がんの発生数は年間 3000 人ほど(小児人口 1 万人に 1 人)で、非常に稀な病気であるが、3 歳以上の子どもの死亡原因の中では事故に次ぐ第 2 位の座をいまだに占めている。小児がんは医学の進歩によって 70~80%の症例で治癒が見込めるようになったが、20~30%は原病死する。これらの難治性の小児腫瘍の中には小児軟部腫瘍が含まれており、小児悪性軟部腫瘍の約半数を占める横紋筋肉腫の中でも、胞巣型横紋筋肉腫では現在でも 5 年生存率が 52%と言われており、難治性の腫瘍と言える。このような稀で症例数の少ない小児悪性軟部腫瘍における治療法を検討することは困難であるが、未来を担う小児を一人でも多く救済できる治療を開発することは重要である。

現在、新たな悪性腫瘍に対する治療法の一つとして分子標的療法が注目されており、腫瘍細胞の増殖や浸潤、転移に関与する分子は代表的な標的となりうる。腫瘍増殖因子に結合する受容体の多くは細胞膜に存在し、細胞シグナル伝達を介して腫瘍の血管新生や各種のプロテアーゼの産生にも関与する。現在、これらの受容体に対する抗体や受容体のキナーゼの活性化、細胞シグナル伝達物質を阻害する薬剤の開発が進んでいる。

このような標的分子の一つとして、細胞周期を制御する転写因子として知られている Forkhead box M1 (FOXM1) が注目されている。FOXM1 は大多数の悪性腫瘍で発現を認め、細胞増殖や細胞分化、DNA 修復、組織の恒常性、血管新生、アポトーシスへの関与を通して、腫瘍の悪性化や薬剤感受性、転移、予後などとの相関が報告されている。

我々の過去の研究(難治性小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 および関連蛋白発現と治療標的としての評価、基盤 C、課題番号 26462708)において、横紋筋肉腫や滑膜肉腫における FOXM1 とその関連蛋白の発現を評価し、FOXM1 の治療標的としての可能性について報告した(図 2 Kuda M, et al. *Tumour Biol.* 2016, Maekawa A, et al. *BMC Cancer.* 2016)。2016 年 9 月までに小児悪性軟部腫瘍における FOXM1 の研究報告は少なく、また多数の小児悪性軟部腫瘍の臨床検体を用いた研究は近年の我々の研究報告以外に無い。本研究はその延長線上にあるものである。

2. 研究の目的

小児悪性軟部腫瘍(横紋筋肉腫および Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍)における FOXM1 発現および主要なシグナル伝達経路の関連蛋白について解析し、組織亜型や予後などの臨床病理学的事項との相関について検討し、次に、小児悪性軟部腫瘍の細胞株を用いて siRNA によるノックダウンや阻害薬の使用により、腫瘍増殖能や遊走能、浸潤能の変化を評価し、小児悪性軟部腫瘍における分子標的療法の可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1)小児悪性軟部腫瘍である横紋筋肉腫および Ewing 肉腫、滑膜肉腫、悪性ラブドイド腫瘍の臨床検体を対象として、FOXM1 蛋白および主要なシグナル伝達経路の関連蛋白(PI3K, AKT, mTOR, Ras, MEK, Sonic hedgehog (Shh), Gli1 など)の免疫組織化学的評価、上記各蛋白の Western blotting 法による検出、上記各蛋白の Realtime RT-PCR を用いた定量的評価を行い、臨床的因子との関連性の検討を行う。

(2)次に、細胞株を用いて siRNA による FOXM1 や FOXM1 を上方制御する分子のノックダウンや阻害薬の使用、遺伝子強制発現により、腫瘍増殖能や遊走能、浸潤能の変化を評価する。

4. 研究成果

悪性ラブドイド腫瘍における FOXM1 の発現と FOXM1 阻害による抗腫瘍効果

(1)患者背景と臨床検体における FOXM1 タンパクの発現

悪性ラブドイド腫瘍(malignant rhabdoid tumor; MRT)臨床症例 23 例の免疫組織化学染色による FOXM1 発現を評価し臨床病理学的因子と関連性について検討した。臨床病理学的特徴を Table 1 に記載した。全ての症例で予後調査可能であり、調査期間は 1-153 カ月(中央値 10 カ月)であった。FOXM1 の発現は核と細胞質にあり、全症例で発現を認めた。染色強度と陽性細胞割合のスコアを評価し、最終染色スコアを算出した。最終染色スコアの中央値が 4 であったため 4 を超えるものを高発現、4 以下のものを低発現とした。

発現の程度と年齢、性別、発生部位などの臨床病理学的特徴との関連を Fisher の正確検定を用いて検討した(表 1)。これらの要素の中で腎臓発生の症例が有意に低発現であった($p=0.032$)。

	合計数 (n=23)	FOX M1発現		p値
		低発現 (n=15)	高発現 (n=8)	
診断時年齢 (月)				1.00
6>	8	6	2	
6	15	9	6	
性別				1.00
男性	13	8	5	
女性	10	7	3	
原発部位				0.032*
腎臓	8	8	0	
腎外性	11	5	6	
中枢神経発生	4	2	2	

*p<0.05

表 1 臨床病理学的因子と FOX M1 の発現 腎臓発生症例が有意に低発現であった(p=0.032)

生存率に関しては高発現症例で予後が悪い傾向にあったが有意な差は認めなかった。COX 多変量解析では女性で有意に予後が悪かった(表 2, p=0.023)。

変数	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年齢 (6か月未満 対 6か月以上)	0.909	0.298 - 2.961	0.869
性別 (男性 対 女性)	3.692	1.203 - 12.10	0.023*
原発部位 (腎臓 対 他部位)	0.992	0.256 - 3.835	0.991
FOX M1 発現 (低発現 対 高発現)	2.496	0.690 - 9.780	0.163

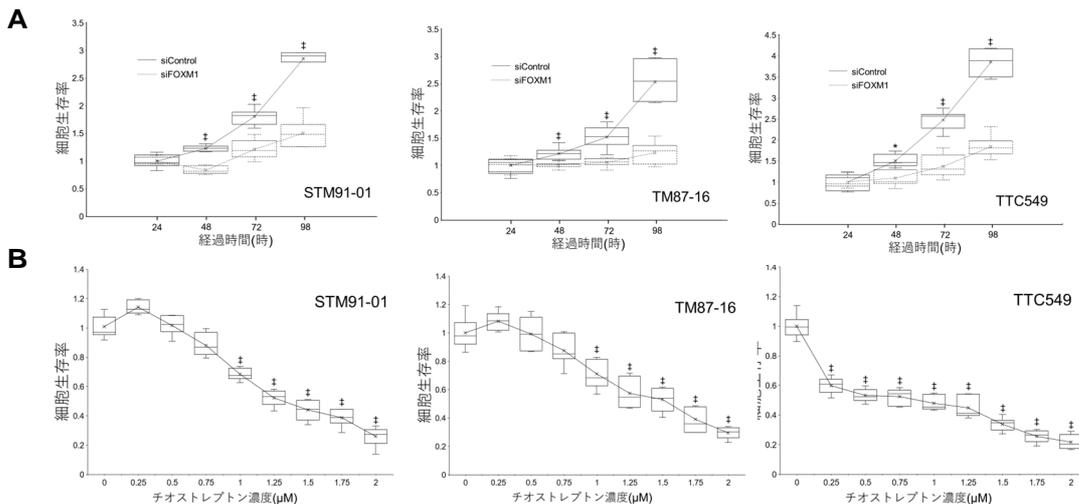
*p<0.05

表 2 免疫組織化学染色と臨床病理学的因子の多変量解析 女性で有意に予後が悪かった。

(2) siFOX M1とFOX M1阻害薬の *in vitro*での増殖能阻害効果

MRT 細胞株に対する FOX M1 抑制剤や siRNA によるノックダウンの効果について研究では、siFOX M1 導入した細胞株はコントロールと比較して有意に増殖が低下した(図 1A; TTC549 48 時間時 [p<0.05], その他 [p<0.01])。同様にチオストレプトンはほぼ用量依存性に細胞増殖を減少させた(図 1B, p<0.01)。これらの結果は FOX M1 の発現低下が悪性ラブドイド腫瘍の細胞株の増殖能低下に寄与したと示唆する。

図 1. FOX M1の増殖能調節



A) 悪性ラブドイド腫瘍の細胞株にsiFOX M1導入の48時間後まき直し、24、48、72、96時間後CCK8を用いて生細胞数を測定した。

B) 悪性ラブドイド腫瘍の細胞株にDMSO(コントロール)またはさまざまな濃度のチオストレプトンを投与し72時間後CCK8を用いて生細胞数を測定した。

コントロールと比較して評価し、平均値±標準誤差で表記した。

検定はMann-Whitney U検定 (siRNA)、Steel検定 (thiostrepton)を用いた。 (*p<0.05, ‡p<0.005)。

(3) siFOX M1とFOX M1阻害薬による化学療法感受性の改善

FOX M1阻害が悪性ラブドイド腫瘍細胞の化学療法抵抗性に影響を与えるかどうかを確認した。

チオストレプトンを投与した細胞はドキソルビシンを投与した際の増殖を有意に減少させた(図2B, $p < 0.05$ から $p < 0.001$)。対照的にsiFOXM1導入した細胞はドキソルビシンを投与した際の増殖を有意に増加させた($p < 0.05$ から $p < 0.001$)。

(4)FOXM1の発現低下による浸潤能と遊走能の低下

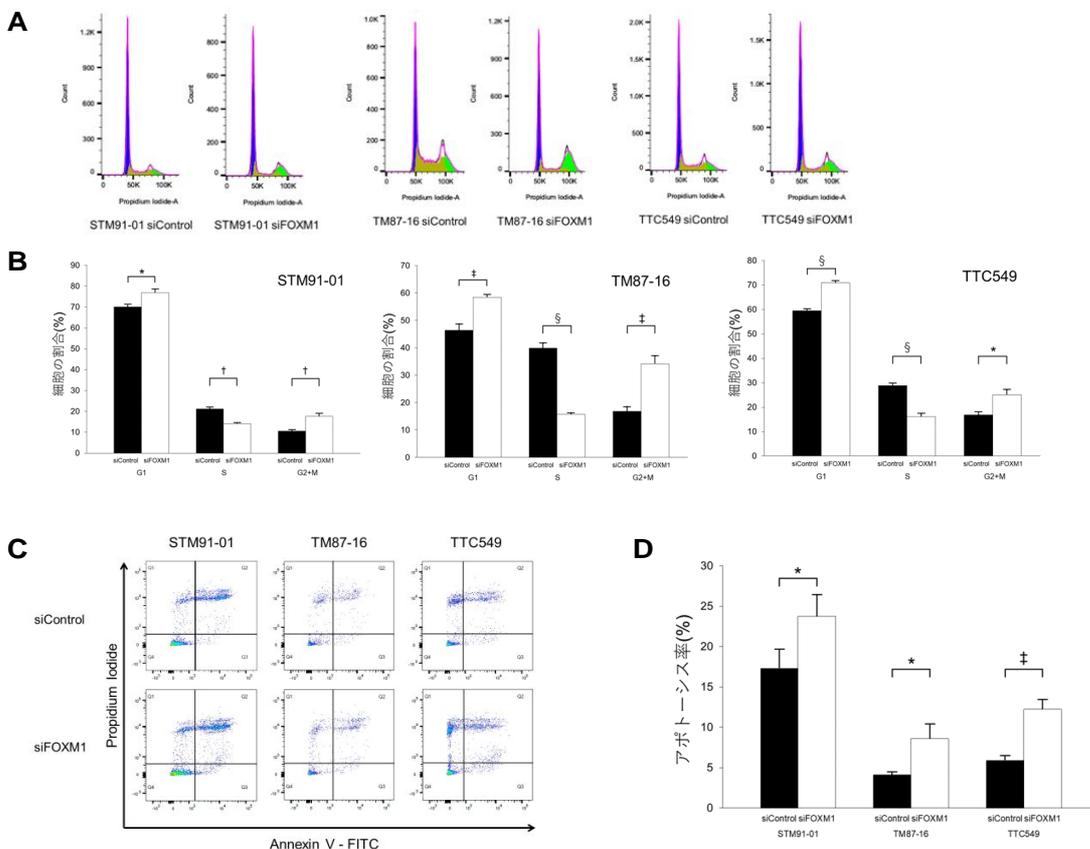
FOXM1の発現低下が悪性ラブドイド腫瘍細胞株2種(STM91-01とTM87-16)の浸潤と遊走を阻害することを示した。具体的にはMatrigel invasion assayの結果ではsiFOXM1導入した細胞はコントロールと比較してマトリゲルでコーティングされた膜(浸潤能)、コーティングされていない膜(遊走能)を通過する細胞数が有意に低下した。 $(p < 0.05)$ 。同様に創傷治癒アッセイではsiFOXM1導入により創の閉鎖速度が有意に低下した($p < 0.05$)。これらの結果はFOXM1が悪性ラブドイド腫瘍細胞株の遊走と浸潤を促進することを示唆した。

(5)siFOXM1による細胞周期停止とアポトーシスの誘導

細胞周期およびアポトーシス経路におけるFOXM1の役割を確認するために、フローサイトメトリー分析を行った。

siFOXM1導入した細胞はG1期とG2/M期停止を有意に増加させた(図2A,B; G1 STM91-01, $p < 0.05$; TM87-16, $p < 0.005$; TTC549, $p < 0.001$; G2/M STM91-01, $p < 0.01$; TM87-16, $p < 0.005$; TTC549, $p < 0.05$)そしてG2期の細胞を有意に減少させた(STM91-01, $p < 0.01$; TM87-16, $p < 0.001$; TTC549, $p < 0.001$)。さらにsiFOXM1導入によりアポトーシスの数が有意に上昇した(図2C,D)。これらの結果はFOXM1発現低下が細胞周期の進行を抑制し、アポトーシスを誘導したことを示している。

図 2. FOXM1の抑制による細胞周期停止の増加



A) siRNA導入した細胞の細胞周期測定をヨウ化プロピジウム(PI)とフローサイトメトリーを用いて行った。

B) それぞれの細胞周期の割合をヒストグラムで提示した。コントロールと比較して評価し、平均値±標準誤差で表記した(* $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.005$, § $p < 0.001$)。

C) siRNA導入した細胞のアポトーシスをアネキシン、ヨウ化プロピジウム(PI)、フローサイトメトリーを用いて行った。後期アポトーシス(右上)、早期アポトーシス(右下)をアポトーシスと判断した。

D) アポトーシスの割合をヒストグラムで提示した。コントロールと比較して評価し、平均値±標準誤差で表記した。検定はMann-Whitney U 検定を用いた。(* $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.005$, § $p < 0.001$)。

(6)siFOXM1による薬剤耐性に関わる経路の抑制

マイクロアレイを用いてトランスクリプトーム解析を行い、悪性ラブドイド腫瘍細胞株のゲノム全域に渡る発現レベルに対するFOXM1の影響をさらに調査した。発がん関連および細胞周期関連の遺伝子のいくつかはsiFOXM1を導入することで抑制された。経路分析では細胞周期経路、ATM(ataxia-telangiectasia mutated)経路、DNA損傷応答経路などの薬剤耐性関連経路の抑制が認められた。これらsiFOXM1の導入によって抑制された遺伝子・経路のなかでATM経路の2つの重要な遺伝子であるFANCD2とNBS1に焦点を当てた。FOXM1の分子経路をさらに特徴づけるためにオンラインのGeneMANIAツールを用いた。

続いて免疫組織化学染色により悪性ラブドイド腫瘍におけるFANCD2およびNBS1タンパクの発現を確認した。FANCD2の発現とFOXM1の発現は有意に相関していたがNBS1の発現とFOXM1の発現は有意な相関が認められなかった(表3, $p=0.015$ [FOXM1対FANCD2]、 $p=0.62$ [FOXM1対NBS1])。FANCD2とNBS1で発現の程度と全生存率で有意差は認められなかった

表3 FOXM1、FANCD2、NBS1の発現関係

	全体数 (n=23)	FOXM1		p値
		低発現(n=15)	高発現(n=8)	
FANCD2				0.015*
低発現	16	13	3	
高発現	7	2	5	
NBS1				0.62
低発現	17	12	5	
高発現	6	3	3	

* $p<0.05$

定量的リアルタイムPCRではsiFOXM1を導入することでFANCD2およびNBS1のmRNA発現レベルがコントロールと比較して3つの悪性ラブドイド腫瘍細胞株すべてで有意に減少していた(図3A, B; 1, 2; FANCD2: STM91-01 [$p<0.001$]; TM87-16 [$p<0.001$]; TTC549 [$p<0.001$]; NBS1: STM91-01 [$p<0.001$]; TM87-16 [$p<0.001$]; TTC549 [$p<0.001$])。ウエスタンブロッティングではFANCD2およびNBS1のタンパク発現レベルがコントロールと比較して一部の悪性ラブドイド腫瘍細胞株で低かった(図3C)。

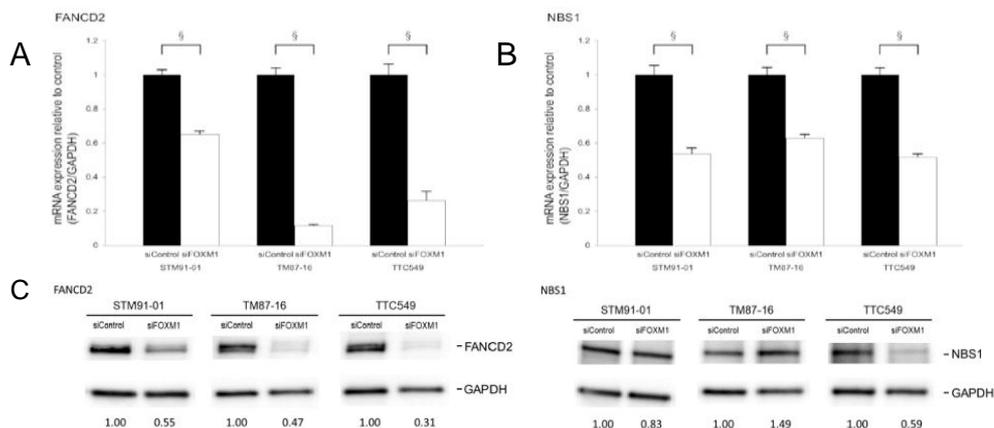


図3 siFOXM1導入による A) FANCD2 または B) NBS1 のmRNAの抑制 ($\$p<0.001$).
C) siFOXM1導入によるFANCD2およびNBS1のタンパクの抑制

臨床病理学的研究の結果から FOXM1 阻害が悪性ラブドイド腫瘍において重要な役割を果たすことを示した。また FOXM1 が悪性ラブドイド腫瘍細胞の増殖、遊走、浸潤細胞周期、アポトーシスを調節すること、さらに FOXM1 は FANCD2 と NBS1 を調節し薬剤耐性に作用することを示した。これらの結果は FOXM1 と悪性ラブドイド腫瘍の間の関連解明において特に重要である可能性がある。我々の結果は FOXM1 が化学療法抵抗性を調節し、悪性ラブドイド腫瘍の標的遺伝子治療の効果の予測に用いることができる可能性を示唆している。

以上により、FOXM1 は悪性ラブドイド腫瘍の有望な治療標的である可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13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 Shibui Yuichi, Kohashi Kenichi, Tamaki Akihiko, Kinoshita Izumi, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Taguchi Tomoaki, Oda Yoshinao	4. 巻 147
2. 論文標題 The forehead box M1 (FOX M1) expression and antitumor effect of FOX M1 inhibition in malignant rhabdoid tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1499 ~ 1518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-020-03438-w	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 Kohashi Kenichi, Kinoshita Izumi, Oda Yoshinao	4. 巻 14
2. 論文標題 Soft Tissue Special Issue: Skeletal Muscle Tumors: A Clinicopathological Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Head and Neck Pathology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12105-019-01113-2	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 孝橋 賢一、山元 英崇、山田 裕一、木下 伊寿美、小田 義直	4. 巻 56
2. 論文標題 小児軟部腫瘍の病理診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 126 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.56.126	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 Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 3523-3528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.9976.	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 Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, Oda Y, Ohga S, Taguchi T.	4. 巻 35
2. 論文標題 Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 551-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04458-5.	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 Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, Oda Y.	4. 巻 85
2. 論文標題 HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Pathol.	6. 最初と最後の頁 162-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.11.004.	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 Souzaki R, Kawakubo N, Miyoshi K, Obata S, Kinoshita Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T.	4. 巻 28
2. 論文標題 The Utility of Muscle-Sparing Axillar Skin Crease Incision with Thoracoscopic Surgery in Children.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Laparoendosc Adv Surg Tech A.	6. 最初と最後の頁 1378-1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lap.2018.0169.	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 Abe T, Kohashi K, Takemoto J, Kinoshita F, Eto M, Oda Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Clinicopathological Significance and Antitumor Effect of MPHOSPH1 in Testicular Germ Cell Tumor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cancer.	6. 最初と最後の頁 4440-4448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.25279.	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 Kohashi Kenichi, Yamamoto Hidetaka, Yamada Yuichi, Kinoshita Izumi, Taguchi Tomoaki, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 42
2. 論文標題 SWI/SNF Chromatin-remodeling Complex Status in SMARCB1/INI1-preserved Epithelioid Sarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 312 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001011	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 Oda Yoshinao, Yamamoto Hidetaka, Kohashi Kenichi, Yamada Yuichi, Iura Kunio, Ishii Takeaki, Maekawa Akira, Bekki Hirofumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 435 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12565	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 Yamada Yuichi, Kuda Masaaki, Kohashi Kenichi, Yamamoto H, Takemoto J, Ishii T, Iura K, Maekawa A, Bekki H, Ito T, Otsuka H, Kuroda M, Honda Y, Sumiyoshi S, Inoue T, Kinoshita N, Nishida A, Yamashita K, Ito I, Komune S, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y.	4. 巻 470
2. 論文標題 Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2072-8	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 Kohashi Kenichi, Oda Yoshinao	4. 巻 108
2. 論文標題 Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 547 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13173	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 Iura Kunio, Maekawa Akira, Kohashi Kenichi, Ishii Takeaki, Bekki Hirofumi, Otsuka Hiroshi, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Harimaya Katsumi, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 61
2. 論文標題 Cancer-testis antigen expression in synovial sarcoma: NY-ESO-1, PRAME, MAGEA4, and MAGEA1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 130 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2016.12.006	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3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 久田正昭、林裕樹、狩俣弘幸、高槻光寿
2. 発表標題 大網に発生した巨大脂肪芽腫の1 幼児例
3. 学会等名 第49回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久田 正昭, 武本 淳吉, 宗崎 良太, 孝橋 賢一, 木下 義晶, 小田 義直, 田口 智章
2. 発表標題 思春期早発症を呈した小児精巣Leydig細胞腫の1例
3. 学会等名 第53回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久田正昭, 佐辺直也, 大城登喜子, 喜友名しのぶ, 屋宜孟, 松田竹広, 比嘉猛, 浜田聡, 百名伸之, 西巻正
2. 発表標題 11q欠失を認めたINRG Stage MSの左副腎神経芽腫の1乳児例
3. 学会等名 第47回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	田口 智章 (TAGUCHI TOMOAKI) (20197247)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	木下 義晶 (KINOSHITA YOSHIAKI) (80345529)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	宗崎 良太 (SOUZAKI RYOTA) (10403990)	九州大学・医学研究院・学術研究員 (17102)	
研究分担者	孝橋 賢一 (KOHASHI KENICHI) (10529879)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	武本 淳吉 (TAKEMOTO JUNKICHI) (60621711)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	

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
---------	---------