

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02631

研究課題名（和文）胃癌オルガノイドと早期反応性マーカーによる新しい抗癌剤効果予測システムの構築

研究課題名（英文）Prediction of drug efficacy by patients derived tumor organoids (PDOs) and early response markers (ERMs)

研究代表者

塚本 善之 (Tsukamoto, Yoshiyuki)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：00433053

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：抗癌剤の効果は患者により異なるため、適した抗癌剤を選択する効果予測法の開発が必須である。我々は抗癌剤処理後に感受性と相関して変動する因子を早期反応性マーカー（ERM:Early Response Marker）として提唱してきた。また近年、癌組織の培養技術（癌オルガノイド）が確立されつつある。本研究は、ERMと癌オルガノイドを組み合わせた新しい効果予測法の構築を目的とした。まず癌オルガノイドを樹立して抗癌剤感受性を解析した。そして各抗癌剤についてERMを探索し、in vitro, in vivoで検出できるか検証した。本研究より、ERMと癌オルガノイドによる効果予測法の有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は抗癌剤効果予測法の確立を目指すものであり、癌化学療法適応患者が対象となる。例えば、国内で食道、胃、大腸、膵癌の化学療法適応患者は年間99,000人である（2016年度厚労省）。抗癌剤効果は患者により異なる。副作用の低減と高い治療効果のためには適した抗癌剤の選択、すなわち個別化医療が必須である。現行のがん個別化医療は遺伝子異常を標的とした分子病的薬が使われているため、遺伝子異常を標的としない抗癌剤の効果予測は困難である（細胞障害性抗癌剤など）。本研究はその課題を解決し、遺伝子異常では効果予測が困難な抗癌剤の効果予測法確立を目指しており、より多くの癌患者の個別化医療に貢献すると確信する。

研究成果の概要（英文）：Prediction of therapy outcome is important to optimize therapeutic strategy for individual patients because drug efficacy varies widely among cancer patients. Patient derived tumor organoids (PDOs) are three-dimensional (3D) tumor cell cultures from primary tumors. PDOs potentially offer great benefits as a preclinical cancer model because they closely recapitulate morphological and genetic features in matched original tumor tissue. Furthermore, success rates for establishment of PDOs are generally higher than those of traditional 2D cell lines among various types of tumors. Previously, we suggested that early response after the drug treatment could predict an efficacy of the drug. Based on the data, we proposed diagnostic model using such biomarkers (ERM; Early Response Marker) to predict drug efficacies. Here, we aimed to establish the diagnostic system by using PDOs in combination with ERM.

研究分野：分子病理学

キーワード：癌オルガノイド 早期反応性マーカー 抗癌剤

## 1. 研究開始当初の背景

抗癌剤の効果は個々の患者により異なるため、無用な副作用を避け、高い治療効果を得るためには、個々の患者に適した抗癌剤の選択が必須である。患者に適した抗癌剤の選択、すなわち個別化医療のためには、抗癌剤の効果予測のための診断法の開発が重要である。これまで個別化医療の診断材料としてはゲノム DNA や遺伝子発現といった生活反応の失われた生体試料が用いられてきた。これらの試料を元に、遺伝子異常や発現異常が解析され、それに応じた分子標的治療薬が患者のために選択されてきた。しかし、このような個別化医療は遺伝子異常により抗癌剤を選択するため、異常が検出されてもそれを標的とする抗癌剤が無いことが少なくないことが課題であった。さらに、遺伝子異常を標的としない抗癌剤（細胞障害性抗癌剤や2分子標的阻害剤など）については効果予測が困難であった。

癌オルガノイドは患者癌組織の立体培養である（Sato et al, *Gastroenterology* 2011; van de Wetering et al, *Cell* 2015）。ゲノムプロファイルや細胞形態が患者病変部と類似しており、薬剤感受性も従来癌研究で使用されてきた細胞株より生体に近いと考えられている。樹立成功率が高く、樹立までの期間が短い。そのため、癌オルガノイドを患者の分身とし、患者に適した治療法を組み立てる個別化医療が現実的となってきた。しかし、癌オルガノイドを用いて患者の抗癌剤感受性を予測するためには解決すべき課題がある。その一つとして、組織採取から効果判定結果が出るまでの期間である。現在、癌オルガノイドの薬剤感受性試験は細胞生存や代謝産物（ATP）を指標としており、そのために十分な癌オルガノイドを培養する期間と薬剤感受性試験の期間、つまり組織採取から効果判定までの期間のために4-6週間が必要である。一方で、我々は抗癌剤処理後に変化するタンパク質リン酸化をバイオマーカー（早期反応性マーカー；Early Response Marker, ERM）として応用し、細胞が死ぬよりも早く感受性を予測できることを実証してきた。この方法だと細胞染色により細胞単位で評価することができるため、必要な癌オルガノイドを減らし、効果判定までの期間を短縮できると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究は我々が提唱する早期反応性マーカー（ERM）を各抗癌剤について同定し、癌オルガノイドで検出することにより、新しい抗癌剤効果予測システムを構築することを目的とする。

目指すモデルを図1（下段）に示す。患者由来の癌組織から癌オルガノイドを作製し、診断材料とすることを旨すが、バイオマーカーの検出による診断法を確立することにより、従来の薬剤感受性試験（図1上段）よりも早い効果予測を狙う。これにより、現行では困難な遺伝子異常を標的としない抗癌剤（細胞障害性抗癌剤や2分子標的阻害剤など）の効果予測も可能にすることで、将来的に個別化医療の発展に貢献することを目指す。



図1. 従来の薬剤感受性試験の方法と早期反応性マーカー（ERM）を使った感受性試験の比較。

## 3. 研究の方法

### (1) 癌オルガノイドの樹立

胃・食道・大腸癌オルガノイドの樹立はSato (*Gastroenterology*, 2011), Kijima (*Cell Mol Gastroenterol Hepatol.*, 2018)らの方法に従った。内視鏡生検または外科的切除検体をメスで細切し、消化酵素（胃癌と大腸癌はディスパーゼとコラゲナーゼ、食道癌はディスパーゼとトリプシン）で組織消化を行った。単細胞化された癌細胞をマトリゲルで包埋し、24 ウェルプレートへ撒いた。マトリゲル（Corning社）が固まったのち、オルガノイド培地を添加した。胃・大腸癌オルガノイド培地はWnt, R-spondin, Nogginのコンディション培地、B27（ThermoFisher社）EGF, TGF阻害剤（A83-01）Nicotinamide, N-acetyl-cystein, Prostaglandin E, HEPES, GlutaMax（ThermoFisher社）を含むAdvanced DMEM/F12（ThermoFisher社）を用いた。食道癌オルガノイド培地は大腸癌オルガノイド培地からWntを除いたものを用いた。

### (2) 薬剤感受性試験

癌オルガノイドを通常よりも高い密度で3日間培養し（ $0.8-2 \times 10^4$  cells/20 $\mu$ l マトリゲル）形成

された小さいサイズのオルガノイドを 15 $\mu$ m と 70 $\mu$ m のフィルターに通し、最終的に 15-70 $\mu$ m サイズの癌オルガノイドを用いた。これらを段階希釈した抗癌剤と 5 日間培養し、細胞増殖への影響を 3D Celltiter Glo (Promega 社) を用いて解析した。

### (3) 免疫不全マウス (NSG マウス) への癌オルガノイド皮下移植

小さいサイズの癌オルガノイドをディスペーゼでマトリゲルから取り出し、6-12 $\times 10^4$  個を 200 $\mu$ l のオルガノイド培地で懸濁し、NSG マウス (免疫不全マウス) の皮下へ移植した。腫瘍径を経時的に測定し、1 グループの平均腫瘍容量が 100 $\text{cm}^3$  を超えた時点で抗癌剤の投与を開始し、3 週間投与を続けた。

### (4) ウェスタンブロット法

癌オルガノイドをディスペーゼで処理し、マトリゲルを除いた。マトリゲルから回収した癌オルガノイドを RIPA バッファーで懸濁し、通常のウェスタンブロット法で目的のタンパク質を検出した。ブロッキングには Block Ace (DS ファーマバイオメディカル株式会社) を用い、抗体の洗浄には 0.05% Tween-PBS を用いた。

### (5) オルガノイド免疫染色

4%パラホルムアルデヒドで固定した後、1xPBS で洗浄し、透過処理を行った。透過処理は 0.5% Triton-PBS で行った。ブロッキングには Block Ace を用い、抗体の洗浄は 0.05% Tween-PBS を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 癌オルガノイドの樹立

手術検体または内視鏡生検より癌オルガノイドを樹立した。胃癌オルガノイドの樹立については、正常胃上皮粘膜の混入が高頻度で生じるため顕微鏡下で正常上皮オルガノイドと形の異なるオルガノイドを選別した。食道癌オルガノイドの樹立については、我々の使用した食道癌オルガノイド培地では正常食道上皮の 3 回以上の継代ができなかったため、5 回以上継代ができたものについてのみ、解析を行った。大腸癌オルガノイドについては、ほぼ全症例で APC 変異による WNT 経路の活性化が引き起こされていることが知られているため、培地中から WNT を抜くことにより、正常大腸上皮の混入を抑えた。最終的に、胃・食道・大腸癌オルガノイドをそれぞれ、20・12・14 ライン樹立した。代表的なオルガノイドを図 2 に示す。

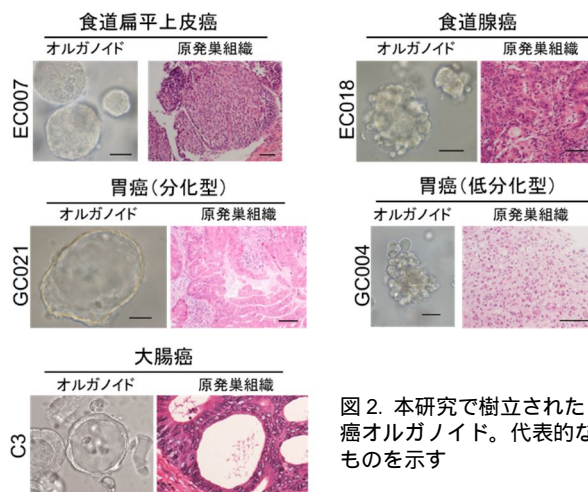


図 2. 本研究で樹立された癌オルガノイド。代表的なものを示す

それぞれの癌オルガノイドは癌腫に固有の特徴を持つ。例えば、胃癌の印環細胞癌由来の癌オルガノイドは電子顕微鏡レベルで粘液の貯留および核の偏在が認められる。食道扁平上皮癌由来のオルガノイドは、腫瘍組織内の癌巣と非常によく似た形態で増殖する。一方で、食道腺癌由来のオルガノイドは食道扁平上皮癌のような癌巣形成が認められず、管腔形成が認められた。

### (2) 癌オルガノイドを用いた薬剤感受性試験

樹立された胃・食道・大腸癌オルガノイドを用いて薬剤感受性試験を行った。抗癌剤として、シスプラチン、5-フルオロウラシル、ドセタキセル、パクリタキセル、PI3K/mTOR 阻害剤 (PF-04691502)、MEK 阻害剤 (PD325901 および trametinib) を用いて薬剤感受性試験を行った。代表的なデータとして、シスプラチンに対する感受性試験の結果を示す (図 3)。グラフ赤線の癌オルガノイドはシスプラチンへの感受性が高く、それ以外の癌オルガ

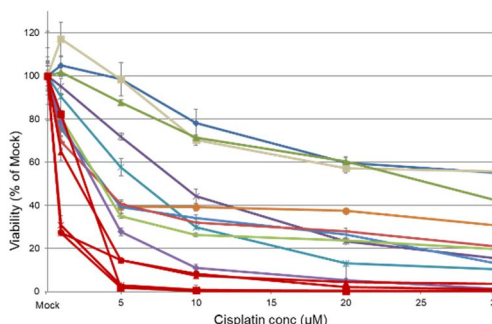


図 3. 本研究で樹立された癌オルガノイドを用いたシスプラチン感受性試験。代謝産物 ATP を指標とした感受性試験。

ノイドは感受性が低いことがわかる。

### (3) 早期反応性マーカーの探索 (シスプラチンと MEK 阻害剤)

我々は癌細胞を抗癌剤で処理した後に、細胞生存に変化が現われる前に変化する細胞内タンパク質リン酸化や遺伝子発現の変化を効果予測マーカーとして診断応用できる可能性を報告し、そのような診断マーカーのことを早期反応性マーカー (ERM: Early Response Marker) と名付けた。シスプラチンに対する ERM 探索のため、我々はシスプラチン高感受性細胞株である TMK1 を用いて、無処理細胞とシスプラチン処理細胞のシグナル伝達経路のリン酸化タンパク質の活性化状態を比較した。細胞株のシスプラチン感受性試験の結果を図 4 に示す。これらの細胞株の中から、TMK1 を高感受性株として選び出し、Proteome Profiler phospho-kinase array (R&D 社) により 43 種類のリン酸化タンパク質についてシスプラチン処理により変化するか、解析した。その結果、シスプラチン処理により c-Jun リン酸化がもっとも変化することがわかった (図 5)。

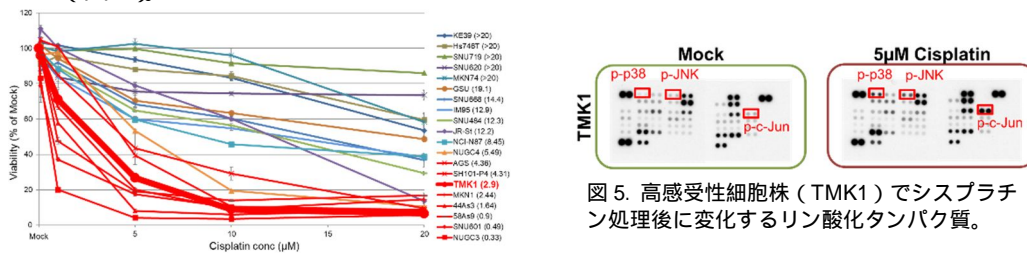


図 4. 細胞株を用いたシスプラチン感受性試験。グラフ赤線の細胞株がシスプラチン高感受性。

そこで、シスプラチン処理後の c-Jun リン酸化が感受性と相関するか、明らかにするため、癌オルガノイド 15 ラインについてシスプラチン処理後のリン酸化 c-Jun をウェスタンブロット法にて検出した。その結果、c-Jun 誘導がシスプラチン感受性と相関することがわかった (pearson's  $r=-0.75$ ,  $p=0.001251$ )。このように、シスプラチンでの早期反応性マーカーを同定し、さらに他の抗癌剤の ERM についても探索中、もしくは同定済みである。我々は MEK 阻害剤の ERM として、MEK 阻害剤処理後のリン酸化リボソームタンパク質 S6 (pS6) の低下をすでに報告したが、癌オルガノイドを使って、この結果を検証し、一部の犬腸癌オルガノイドは MEK 阻害剤への感受性が高く、MEK 阻害後に pS6 の低下が認められることを発見した。これらの結果は癌オルガノイドと ERM を組み合わせることで抗癌剤への感受性が予測できる可能性を示唆する。癌オルガノイドを用いて MEK 阻害後の pS6 を検出し、効果予測ができることを研究成果として報告した (Hirashita Y, Tsukamoto T (co-corresponding author) et al, *Lab Invest* 2021)。また、シスプラチン処理後の p-c-Jun を検出することで効果予測ができることを知的財産として特許出願した (特願 2020-143512)。

### (4) 免疫染色法による早期反応性マーカーの検出

癌オルガノイドは患者からの樹立期間が短く、成功率が細胞株と比較して高いため、患者腫瘍の抗癌剤感受性を予測するための診断材料として期待されている。しかし現在、癌オルガノイドによる薬剤感受性試験は細胞生存や代謝産物 (ATP) を指標としており、そのために十分な癌オルガノイドを培養する期間と試験期間、つまり組織採取から効果判定の期間までに 4-6 週間が必要である。一方で、我々は「ERM を免疫染色法で検出することができれば、少量の癌オルガノイドでも診断が可能となり、組織採取から効果判定までの期間を短出できる」と考えた (図 1)。そこで、シスプラチンと MEK 阻害剤について、薬剤処理後に誘導される ERM が検出できるか、癌オルガノイドの免疫染色法にて検証した。シスプラチン処理後、耐性オルガノイドではシスプラチンの ERM (リン酸化 c-Jun の亢進) は認められなかったが、感受性オルガノイドにおいてリン酸化 c-Jun の強い核への集積が認められた (図 6)。

MEK 阻害剤処理後、耐性癌オルガノイドでは MEK 阻害剤の ERM (リン酸化 S6 の低下) が認められなかったが、感受性オルガノイドにおいて pS6 の顕著な低下が認められた。また、図 7 に示されるように、少量の癌オルガノイドにおいても ERM は免疫染色法で検出できることがわかった。以上の結果より、ERM は少量の癌オルガノイドを診断材料としたときに有用性の高いバイオマーカーであることが期待される。

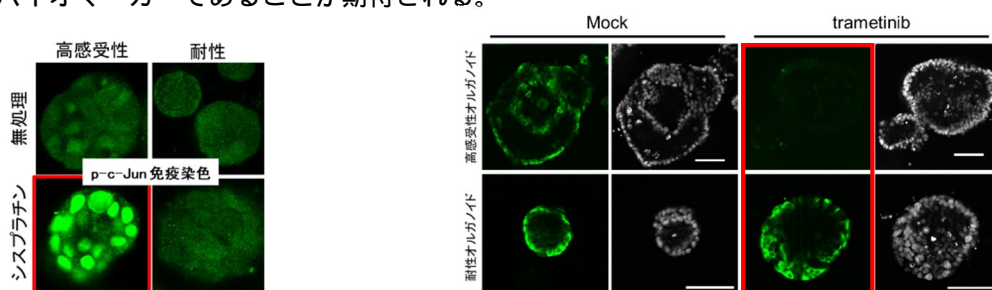


図 6. シスプラチン処理および無処理癌オルガノイドのリン酸化 c-Jun(p-c-Jun)染色。シスプラチン処理後、高感受性オルガノイドでは p-c-Jun の亢進が認められるが、耐性オルガノイドでは検出されない。

図 7. トラメチニブ処理および Mock 処理癌オルガノイドのリボソームタンパク質 S6 のリン酸化 (pS6) 染色。緑は pS6、白は核染色。高感受性オルガノイドでは trametinib 処理後に pS6 の顕著な低下が認められるが、耐性オルガノイドでは trametinib 処理後も pS6 が維持されている。

### (5) 免疫不全マウスを用いた腫瘍移植モデル

我々は癌オルガノイドを免疫不全マウスへ移植し、個体内で腫瘍を形成することにより、生態環境に近い腫瘍モデルが作製できると考え、樹立した癌オルガノイドを免疫不全マウスである NSG マウスへ皮下移植した。樹立の成功率は胃・食道・大腸癌オルガノイドにおいてそれぞれ 3/9(33.3%)、6/10(60%)、4/7(57.1%)であった。形成される腫瘍の組織型は癌オルガノイドが由来する原発巣腫瘍の組織型と類似していた。例えば、EC007 は原発巣が高分化型の食道扁平上皮癌であるが、移植後の組織像も分化度の高い扁平上皮癌である (図 8 右)。一方で、EC002 は原発巣が中分化型の食道扁平上皮癌であるが、移植後の組織像も EC007 より明らかに分化度の低い扁平上皮癌である (図 8 左)。

また、大腸癌オルガノイドにより形成される移植腫瘍組織は、原発巣と同様に分化型である (図 9 左)。さらに、我々は腫瘍移植モデルを用いて、抗癌剤の効果および ERM 変化を解析した。図 9 右に示されるように、In vitro で高感受性である癌オルガノイド CCO3 は移植モデルにおいても MEK 阻害剤に対して感受性が高いことがわかった。さらに、MEK 阻害剤投与後 6 時間で pS6 の低下が観察され (図 9 左下)、MEK 阻害剤の ERM が個体レベルでも検出できることがわかった。以上の結果より、ERM は In vitro だけでなく、In vivo の腫瘍においても薬剤感受性が予測できる可能性が示唆された。

### まとめ

本研究では、我々が提唱する早期反応性マーカーと癌オルガノイドを組み合わせた新しい抗癌剤効果予測法の開発を目指した。多くの癌オルガノイドは内視鏡的生検で得られた少量の腫瘍組織から樹立された (10-15mg)。再発や転移により手術不応となった患者にとっては、内視鏡などによる検査目的で得られる少量の組織生検が、かろうじて得られる生きた腫瘍組織である。したがって、本研究のように内視鏡的生検で得られた少量の腫瘍組織から癌オルガノイドの樹立を成功させたことは、将来的に多くの患者を対象とした診断法確立へ向けて大きな意義があるものと考えられる。さらに、我々は独自で提唱する抗癌剤処理後の反応を効果予測のためのバイオマーカーとして用いることで効果予測に使用する癌オルガノイドの量を飛躍的に減らすことに成功した。今後、遺伝子異常では効果予測が困難な抗癌剤 (細胞障害性抗癌剤、2 分子同時阻害剤、など) についてさらに多くの ERM を同定することで、少量の患者組織を用いた精度の高い効果予測法の確立が期待される。

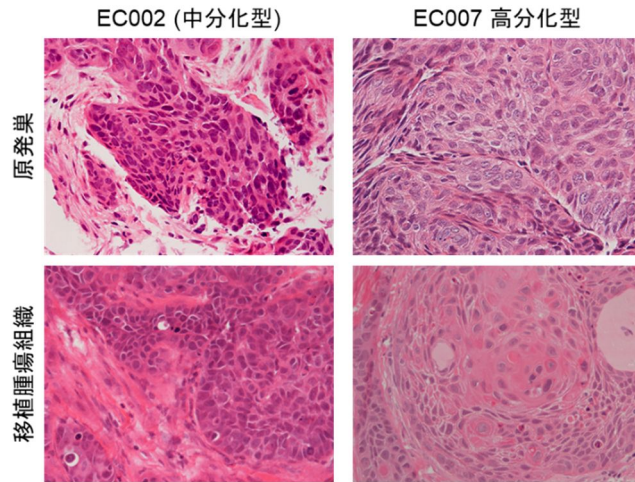


図 8. 食道癌オルガノイド 2 ライン移植組織像

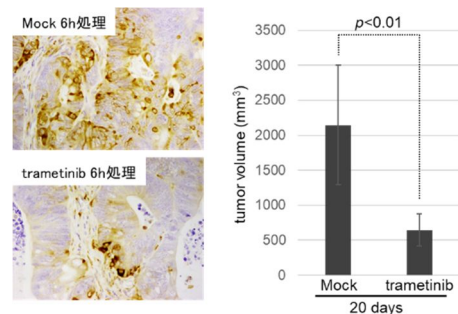


図 9. 大腸癌オルガノイド (CCO3) 移植。腫瘍形成された後にトラメチニブ投与 6 時間で組織を回収し、リン酸化 S6 抗体で免疫染色を行った (左)。また、トラメチニブの連日経口投与により腫瘍形成が顕著に抑制されることが分かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukumoto Takuro, Ikebe Emi, Ogata Masao, Kohno Kazuhiro, Kuramitsu Madoka, Sato Yusuke, Fife Nichole, Matsumoto Takashi, Yahiro Takaaki, Ikeda Masanori, Kusano Shuichi, Okayama Akihiko, Horii Mitsuo, Hijiya Naoki, Tsukamoto Yoshiyuki, Hirashita Yuka, Moriyama Masatsugu, (他5名)	4. 巻 6
2. 論文標題 Complete Sequences of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral Genomes from Newly Established Adult T-Cell Leukemia Cell Lines in Oita Prefecture, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genome Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.00090-18	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 Nakada Chisato, Hijiya Naoki, Tsukamoto Yoshiyuki, Yano Shinji, Kai Tomoki, Uchida Tomohisa, Kimoto Mami, Takahashi Mika, Daa Tsutomu, Matsuura Keiko, Shin Toshitaka, Mimata Hiromitsu, Moriyama Masatsugu	4. 巻 251
2. 論文標題 A transgenic mouse expressing miR 210 in proximal tubule cells shows mitochondrial alteration: possible association of miR 210 with a shift in energy metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5394	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 Ratsada Praphasawat, Hijiya Naoki, Hidano Shinya, Tsukamoto Yoshiyuki, Nakada Chisato, Uchida Tomohisa, Kobayashi Takashi, Moriyama Masatsugu	4. 巻 528
2. 論文標題 DUSP4 is involved in the enhanced proliferation and survival of DUSP4-overexpressing cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 586 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.140	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 Kurogi Shusaku, Hijiya Naoki, Hidano Shinya, Sato Seiya, Uchida Tomohisa, Tsukamoto Yoshiyuki, Nakada Chisato, Yada Kazuhiro, Hirashita Teijiro, Inomata Masafumi, Murakami Kazunari, Takahashi Naohiko, Kobayashi Takashi, Moriyama Masatsugu	4. 巻 -
2. 論文標題 Downregulation of ZNF395 Drives Progression of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma through Enhancement of Growth Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514593	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 Hirashita Yuka, Tsukamoto Yoshiyuki (co-corresponding author), Kudo Yoko, Kakisako Daisuke, Kurogi Shusaku, Hijiya Naoki, Nakada Chisato, Uchida Tomohisa, Hirashita Teijiro, Hiratsuka Takahiro, Akagi Tomonori, Ueda Yoshitake, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Early response in phosphorylation of ribosomal protein S6 is associated with sensitivity to trametinib in colorectal cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-021-00590-w	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 泥谷直樹、一万田充洋、塚本善之、内田 智久、中田知里、赤木智徳、衛藤剛、伊波英克、猪股雅史、守山正胤
2. 発表標題 大腸癌におけるDUSP4発現低下は増殖能および浸潤能を亢進させる
3. 学会等名 第107回 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野信次、西田陽登、塚本善之、中田知里、泥谷直樹、守山正胤、駄阿 勉
2. 発表標題 培養細胞における免疫電顕 (pre-and post-embedding法) の応用
3. 学会等名 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第35回学術講演会および総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊波 英克、池辺詠美、下崎俊介、ファイフニコール、ファジャドリンゼイ、堀光雄、長谷川寛雄、泥谷直樹、塚本善之、守山正胤、菊池次郎、古川雄祐、萩原将太郎、斎藤益満、森下和広
2. 発表標題 免疫調節薬による血液腫瘍増殖阻害効果
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒木秀作、泥谷直樹、塚本善之、中田知里、猪股 雅史、小林隆志、守山正胤
2. 発表標題 ZNF395 の発現低下は膀胱癌の増殖能亢進と進展に寄与する
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田智隆, 塚本善之, 黒木秀作, 矢野信次, 錦耕平, 鈴木浩輔, 麓祥一, 衛藤剛, 守山正胤, 猪股雅史
2. 発表標題 食道扁平上皮癌及び腺癌の機能比較モデルの作製
3. 学会等名 第58回 日本癌治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊波英克, 池辺詠美, 下崎俊介, 山本淳一, 半田宏, 堀光雄, 長谷川寛雄, 泥谷直樹, 塚本善之, 守山正胤, 草野秀一, 菊池次郎, 古川雄祐, 萩原将太郎, 斎藤益満, 鈴木敦, 森下和広
2. 発表標題 レナリドミドによるATL細胞増殖抑制効果の分子機序
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 癌治療効果の有効性を予測する方法、予測装置及び予測プログラム	発明者 塚本善之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-143512	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件



〔その他〕

大分大学医学部分子病理学講座  
<http://www.med.oita-u.ac.jp/byori2/index.htm>  
 大分大学医学部分子病理学講座ホームページ  
<http://www.med.oita-u.ac.jp/byori2/index.htm>

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	泥谷 直樹  (Hijiya Naoki)  (80305036)	大分大学・医学部・准教授   (17501)	
研究分担者	守山 正胤  (Moriyama Masatsugu)  (90239707)	大分大学・医学部・教授   (17501)	
研究分担者	平下 有香  (Hirashita Yuka)  (70771955)	大分大学・医学部・医員   (17501)	

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		
オランダ	Hubrecht Institute		