

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07422

研究課題名(和文)オルガノイドを用いた胃発癌機構解析

研究課題名(英文)Dissecting gastric carcinogenesis: A novel approach using organoid models

研究代表者

国田 朱子(Kunita, Akiko)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：50608768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌切除検体から背景、腸上皮化生、腫瘍オルガノイドを樹立する方法を確立した。腫瘍由来オルガノイドをヌードマウスやSCIDマウスの皮下に移植したxenograftは樹立元の手術検体の組織像と同様の構造が形成されており手術検体の特性を反映した胃癌モデルが確立できた。またオルガノイドへの遺伝子導入法としてこれまで使用していたエレクトロポレーション法に加えレンチウイルスを用いた方法を改良し、細胞の生存率がより高く、かつ導入効率がより高い(30%程度)方法を確立した。本手法は腸上皮化生や胃癌を始め胃のあらゆる病態解明に応用可能と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌は日本人に多い癌であり胃癌制圧の為に基礎研究が急務である。これまでに多くの胃癌のゲノムデータが蓄積されているものの胃上皮培養法の欠如により胃発癌を端的に解析することが困難であり、胃発癌分子機構は未解明であった。本研究では新たな胃の病態モデルとしてオルガノイド技術の開発を行った。本技術により胃癌の病態に限らず他の臓器に応用することにより、あらゆる臓器の病態解明に結びつくと考えられる基盤を形成した。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method for establishing gastric organoids from resected gastric cancer specimens. The xenografts generated by transplanting tumor-derived organoids into the subcutaneous tissues of nude mice or SCID mice exhibited a similar structure to that of the original surgical specimens, thus establishing a gastric cancer model that reflects the characteristics of the surgical specimens. In addition, we have improved the gene delivery method to organoids using lentivirus and established a method with higher cell viability and transfection efficiency. This method can be applied to study various pathological conditions of the stomach, including intestinal metaplasia and gastric cancer.

研究分野：実験病理学

キーワード：胃癌 オルガノイド

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 胃癌は日本において高い罹患率を示し進行癌は難治性であり新たな治療戦略が求められている。また同時に胃癌制圧の為、予防を目指した基礎研究が急務である。胃癌発生のモデルとして、胃癌の多くを占める分化型胃癌は *Helicobacter pylori*（ピロリ菌）感染から萎縮性胃炎、腸上皮化生を経て発生するという Correa モデルが広く認知されている（Cancer Res 1992; 52:1153-6740）。これまでの数多くの報告から腸上皮化生は胃癌の前癌病変であると考えられている一方で腸上皮化生は胃癌が発生する粘膜に発生しやすいとする傍癌病変との見方もある。腸上皮化生がヒト胃癌における前癌病変であるか否か未だ明確に示されていない。この理由の一つとして胃上皮細胞の培養モデルの欠如が挙げられる。

(2) オルガノイドモデルは近年開発された技術であり細胞株に変わる、より生体に近い細胞モデルとしての重要性が認識されている。我々は令和元年度までの若手研究(B)研究課題においてヒト胃上皮組織からのオルガノイド培養法の樹立に取り組んだ。胃オルガノイド培養法は胃から分離した腺管をディッシュ内で長期間三次元培養する手法であり樹立元の胃上皮の構造や遺伝子発現を保持したまま維持可能な点が画期的であり胃上皮細胞モデルとしての活用が期待されている。またオルガノイドは胃に限らず同様の手法であらゆる臓器に対して応用可能であり活発に研究されている。本研究では我々が開発した胃オルガノイド技術を中心に研究を展開した。

2. 研究の目的

本研究では前研究課題で我々が開発した胃オルガノイド技術をさらに発展させ、胃発癌モデルを構築することを第一の目的とした。特に胃癌発生過程における腸上皮化生に注目し腸上皮化生モデルの構築と特性解析を行い発癌における機能を解明する事を第二の目的とした。

(1) オルガノイドを用いた胃発癌モデル実験系の確立

胃の正常部、腸上皮化生部、腫瘍部よりオルガノイドを樹立し、培養系を確立する。樹立した胃オルガノイドに遺伝子導入やノックアウトを行う為のプロトコルを最適化する。胃正常上皮オルガノイドにピロリ菌や EB ウイルスを感染させる事により胃の炎症モデルを作成し長期培養による形態変化やゲノム異常、エピゲノム異常、発現プロファイルを解析する。

(2) 腸上皮化生の胃癌進展への関与の解析

胃の腸上皮化生部位よりオルガノイドを培養することにより腸上皮化生オルガノイドの樹立を行う。さらに、腸上皮化生の形成モデルとして正常胃上皮オルガノイドに CDX2 を導入する。CDX2 発現胃オルガノイドを SCID マウスの皮下へ移植し皮下腫瘍の形態やゲノム異常、エピゲノム異常、および発現プロファイルの解析により腸上皮化生の特性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 胃オルガノイドの樹立

2020-2022年の胃癌手術検体(20症例)より正常部、腸上皮化生部、腫瘍部よりオルガノイドを樹立した。我々が開発した樹立法は既報(Gastroenterology 2015; 148:126-136)とは異なる独自の方法であり機械を用いて組織分散を行う事により簡便にまた樹立者によらず一様のオルガノイドを樹立することが可能である。腸上皮化生は手術前の生検検体の組織像を病理医が確認し、腸上皮化生が認められたもの、あるいは腸上皮化生の形成が見込まれる症例について検体を採取した。組織を分散後、細胞を Matrigel に包埋し各部位共に Wnt3a, R-spondin 3, Noggin を含む培養液で三次元培養した。樹立したオルガノイドはホルマリン固定後パラフィンブロックを作製し HE 染色による形態評価や免疫染色を実施した。腫瘍由来オルガノイドの一部はヌードマウスや SCID マウスの皮下へ移植し xenograft を作製し手術検体の組織像と比較した。

(2) 胃オルガノイド技術を用いた遺伝子導入・ノックアウト及びピロリ菌・EBV 感染

エレクトロポレーション法及びレンチウイルス法により正常胃オルガノイドに CDX2 遺伝子を導入した。ノックアウト実験は CRISPR/Cas9 システムを用い TP53 及び APC のノックアウト実験とクローニングを試みた。また正常胃上皮オルガノイドにピロリ菌感染を行った。ピロリ菌はマイクロインジェクション法および Matrigel をコートしたチャンバースライドへの二次元培養法により感染実験を実施した。EB ウイルスはマイクロインジェクション法および培養液へのウイルス添加により感染実験を実施した。

(3) 腸上皮化生モデルの構築

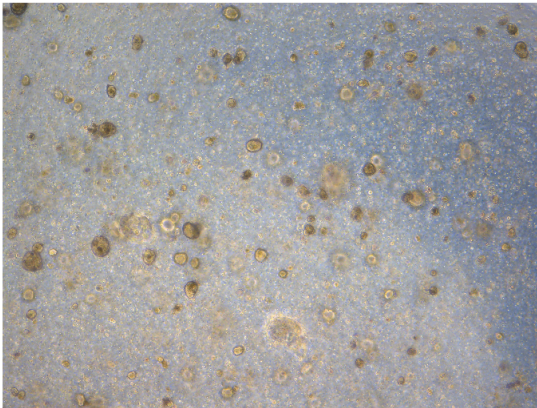
腸上皮化生由来オルガノイドは、組織分散の方法として EDTA を用いて腺管分離を顕微鏡下で確認しながら分散する古典的な EDTA 法と我々が確立した酵素法で樹立効率を比較した。樹立したオルガノイドを CDX2 抗体による免疫染色と、アルシアンブルー染色を実施して腸上皮化生を評価した。さらに、(2)により正常胃上皮オルガノイドに CDX2 を導入することにより、腸上皮化生性変化が認められるか形態評価を行い、CDX2 発現オルガノイドを SCID マウスに皮下移植し、腫瘍の形態変化の観察を試みた。

4. 研究成果

(1) 胃オルガノイドの樹立

本研究期間中に胃癌手術症例(20症例)よりオルガノイドを樹立した。当初は培養液に Wnt3a を添加していたが、Wnt3a に加えて R-spondin 3, Noggin を含む培養液で培養することによりオルガノイドの増殖能が亢進した事から以後は Wnt3a, R-spondin 3, Noggin を含む培養液で培養を実施した(図1)。培養液の検討の他、細胞数を最適化し、正常胃上皮オルガノイドの樹立の成功率は100%を達成できた。

Wnt-3a



Wnt-3a + R-spondin 3+ Noggin

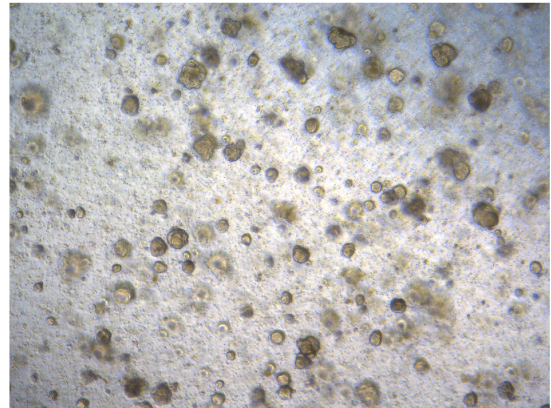
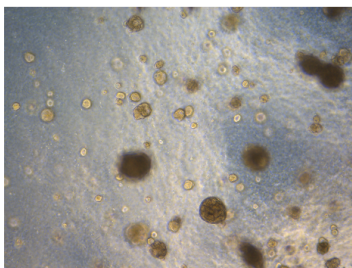


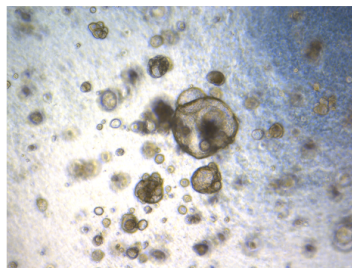
図1 Wnt-3a, R-spondin 3, Noggin を含む培養液による胃オルガノイド形成率の向上

一方で腫瘍部から樹立したオルガノイドは 2-3 週間の維持は可能でもそれ以上の複数回の継代培養が困難であり課題を残した。腫瘍オルガノイドの長期培養の為に更なる培養条件の最適化が必要である。長期培養が可能であった一部の腫瘍オルガノイドはヌードマウスや SCID マウスの皮下へ移植し形成された腫瘍が元の手術検体の形態に類似している事を確認した。更に腸上皮化生部位と十二指腸からオルガノイドを樹立した。胃正常上皮オルガノイドと比較し十二指腸オルガノイドはより大型であり、腸上皮化生オルガノイドの大きさは胃正常上皮オルガノイドと十二指腸オルガノイドの間であった。胃正常上皮オルガノイドと比較し腸上皮化生オルガノイドに顕著な構造変化は認められなかった(図2)。腸上皮化生オルガノイドは CDX2 陽性である事を免疫染色により確認しアルシアンブルーによる染色性も確認し、形態変化は乏しいが樹立したオルガノイドが腸上皮化生の性質を保持する事が確認できた。

胃正常上皮



腸上皮化生



十二指腸

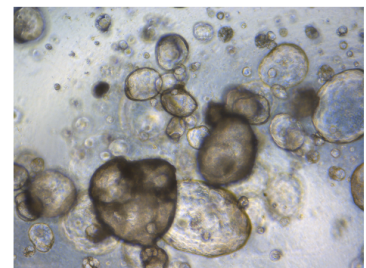


図2 腸上皮化生由来オルガノイドの樹立 (培養開始から 20 日後)

(2) 胃オルガノイド技術を用いた遺伝子導入・ノックアウト

我々はこれまで胃オルガノイドへの遺伝子導入法としては主としてエレクトロポレーション法を実施してきた。しかしエレクトロポレーションにより多数の細胞が死滅し生存した細胞においても細胞損傷の懸念があり、より細胞毒性の低い遺伝子導入法であるレンチウイルスを用いた感染実験により CDX2 導入を実施した。細胞数やウイルス量を最適化する事により 30%程度の導入効率が達成でき RT-qPCR により CDX2 の発現も確認できた。一方ノックアウトについては TP53 及び APC の sgRNA と Cas9 タンパクをエレクトロポレーション法やリポフェクション法により導入を試みたがサンガーシーケンスによる検討で十分なノックアウト効率が得られず、またノックアウト後のクローニングの過程で細胞が死滅し課題を残した。

(3) 胃オルガノイドへのピロリ菌および EBV 感染

既報(Gastroenterology 2015; 148:126-136)に従い胃正常オルガノイドにマイクロインジェクション法によりピロリ菌を注入し培養を行なったが HE 染色でピロリ菌は確認できなかった。また EB ウイルスをマイクロインジェクション法や培養液に EB ウイルス液を添加させる事により感染を試みたが EB ウイルスの潜伏感染期発現遺伝子である LMP2A の発現は確認できず感染成立は認められなかった。そこで次にオルガノイドを Matrigel をコートしたチャンバースライドで二次元培養しピロリ菌を感染させたところ免疫染色によりピロリ菌が確認できた。本手法を使用して共同研究によりピロリ菌と CagA 欠損したピロリ菌の胃オルガノイドへの感染実験を実施した。ピロリ菌感染により胃上皮オルガノイドでは CagA により BRCA1 の核内移行が阻害される事が明らかになりピロリ菌の産生した CagA が BRCA1 を誘導することにより胃癌発生に寄与する可能性が示唆された (Cell Host Microbe. 2021;29(6):941-958. e10.)。

(4) 腸上皮化生モデルの構築

胃癌検体の腸上皮化生部位から EDTA 法と我々が開発した機械を用いた酵素法により組織分散後 Matrigel に包埋し三次元培養を行った。EDTA 法と比較して酵素法の方がよりオルガノイドの形成率が高かった。樹立した腸上皮化生由来オルガノイドは CDX2、アルシアンブルー陽性である事を確認後、SCID マウスに皮下移植を行い xenograft 作製を試みたがオルガノイド移植後半年以上が経過しても腫瘍形成が認められず xenograft における腸上皮化生様変化の確認はできなかった。また胃オルガノイドに CDX2 を導入した腸上皮化生モデルオルガノイドについても xenograft 作製を試みたが同様に研究期間終了時まで腫瘍形成が認められなかった。腫瘍が形成されなかった原因については SCID マウスに残された NK 細胞やマクロファージ、補体活性等の免疫機能による排除の可能性が考えられる。今後より重度の免疫不全マウスである NSG マウスでの移植実験を行い形成された腫瘍に腸上皮化生様の形態変化やゲノム構造変化、エピゲノム構造変化が認められるか検討したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shinozaki Ushiku Aya, Kunita Akiko, Iwasaki Akiko, Kato Moe, Yamazawa Sho, Abe Hiroyuki, Ushiku Tetsuo	4. 巻 82
2. 論文標題 Microsatellite instability profiles of gastrointestinal cancers: comparison between non colorectal and colorectal origin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 466 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14830	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 Liu Pang-Yen, Fukuma Nobuaki, Hiroi Yukio, Kunita Akiko, Tokiwa Hiroyuki, Ueda Kazutaka, Kariya Taro, Numata Genri, Adachi Yusuke, Tajima Miyu, Toyoda Masayuki, Li Yuxin, Noma Kensuke, Harada Mutsuo, Toko Haruhiro, Ushiku Tetsuo, Kanai Yoshimitsu, Takimoto Eiki, Liao James K., Komuro Issei	4. 巻 8
2. 論文標題 Tie2-Cre-Induced Inactivation of Non-Nuclear Estrogen Receptor- Signaling Abrogates Estrogen Protection Against Vascular Injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 55 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2022.07.001	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 Kondo Atsushi, Shinozaki Ushiku Aya, Rokutan Hirofumi, Kunita Akiko, Ikemura Masako, Yamashita Hiroharu, Seto Yasuyuki, Nagae Genta, Tatsuno Kenji, Aburatani Hiroyuki, Koinuma Daizo, Ushiku Tetsuo	4. 巻 260
2. 論文標題 Loss of viral genome with altered immune microenvironment during tumour progression of Epstein Barr virus associated gastric carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 124 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.6067	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 Tanaka Mariko, Shinozaki Ushiku Aya, Kunita Akiko, Yasunaga Yoichi, Akamatsu Nobuhisa, Hasegawa Kiyoshi, Ushiku Tetsuo	4. 巻 72
2. 論文標題 High grade transformation of pancreatic neuroendocrine tumor associated with TP53 mutations: A diagnostic pitfall mimicking neuroendocrine carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 411 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13252	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 Tanaka Mariko, Kunita Akiko, Yamagishi Makoto, Katoh Hiroto, Ishikawa Shumpei, Yamamoto Hiroyuki, Abe Jun, Arita Junichi, Hasegawa Kiyoshi, Shibata Tatsuhiro, Ushiku Tetsuo	4. 巻 42
2. 論文標題 KRAS mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma: Linkage with metastasis free survival and reduced E cadherin expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 2329 ~ 2340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15366	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 Suzuki T, Masugi Y, Inoue Y, Hamada T, Tanaka M, Takamatsu M, Arita J, Kato T, Kawaguchi Y, Kunita A, Nakai Y, Nakano Y, Ono Y, Sasahira N, Takeda T, Tateishi K, Uemura S, Koike K, Ushiku T, Takeuchi K, Sakamoto M, Hasegawa K, Kitago M, Takahashi Y, Fujishiro M	4. 巻 113
2. 論文標題 KRAS variant allele frequency, but not mutation positivity, associates with survival of patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3097 ~ 3109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15398	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 Kume Ayako, Shinozaki-Ushiku Aya, Kunita Akiko, Kondo Atsushi, Ushiku Tetsuo	4. 巻 46
2. 論文標題 Enhanced PD-L1 Expression in LMP1-positive Cells of Epstein-Barr Virus associated Malignant Lymphomas and Lymphoproliferative Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1386 ~ 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001919	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 Hongo Hiroki et al	4. 巻 26
2. 論文標題 Somatic GJA4 gain-of-function mutation in orbital cavernous venous malformations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 37 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-022-09846-5	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 Imai Satoshi, Ooki Takuya, Murata-Kamiya Naoko, Komura Daisuke, Tahmina Kamrunnesa, Wu Weida, Takahashi-Kanemitsu Atsushi, Knight Christopher Takaya, Kunita Akiko, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 941 ~ 958.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2021.04.006	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 -

1. 著者名 Iwasaki Akiko, Shinozaki-Ushiku Aya, Kunita Akiko, Yamazawa Sho, Sato Yasuyoshi, Yamashita Hiroharu, Fukayama Masashi, Seto Yasuyuki, Ushiku Tetsuo	4. 巻 45
2. 論文標題 Human Leukocyte Antigen Class I Deficiency in Gastric Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001779	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 Hiroyuki, Kunita Akiko, Otake Yuya, Kanda Teru, Kaneda Atsushi, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Virus-host interactions in carcinogenesis of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Potential roles of lost ARID1A expression in its early stage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0256440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0256440	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 Kume Ayako, Shinozaki-Ushiku Aya, Kunita Akiko, Kondo Atsushi, Ushiku Tetsuo	4. 巻 46
2. 論文標題 Enhanced PD-L1 Expression in LMP1-Positive Cells of Epstein-Barr Virus-associated Malignant Lymphomas and Lymphoproliferative Disorders: A Single-cell Resolution Analysis with Multiplex Fluorescence Immunohistochemistry and In Situ Hybridization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1386 ~ 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001919.	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 Suzuki T, Masugi Y, Inoue Y, Hamada T, Tanaka M, Takamatsu M, Arita J, Kato T, Kawaguchi Y, Kunita A, Nakai Y, Nakano Y, Ono Y, Sasahira N, Takeda T, Tateishi K, Uemura S, Koike K, Ushiku T, Takeuchi K, Sakamoto M, Hasegawa K, Kitago M, Takahashi Y, Fujishiro M	4. 巻 113
2. 論文標題 KRAS variant allele frequency, but not mutation positivity, associates with survival of patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3097 ~ 3109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15398.	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 Satoshi Imai, Takuya Ooki, Naoko Murata-Kamiya, Daisuke Komura, Kamrunnesa Tahmina, Weida Wu, Atsushi Takahashi-Kanemitsu, Christopher Takaya Knight, Akiko Kunita, Nobumi Suzuki, Mayo Tsuboi, Masahiro Hata, Yoku Hayakawa, Naomi Ohnishi, Koji Ueda, Masashi Fukayama, Tetsuo Ushiku, Shumpei Ishikawa, Masanori Hatakeyama	4. 巻 29
2. 論文標題 Helicobacter pylori CagA Induces BRCAness that Elicits Genome Instability Underlying Bacterial Hit-and-Run Gastric Carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 941 ~ 958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2021.04.006.	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 Yamashita Satoshi, Abe Hiroyuki, Kunita Akiko, Yamashita Hiroharu, Seto Yasuyuki, Ushiku Tetsuo	4. 巻 78
2. 論文標題 Programmed cell death protein 1/programmed death ligand 1 but not HER2 is a potential therapeutic target in gastric neuroendocrine carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 381 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14230	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 Hinata Munetoshi, Kunita Akiko, Abe Hiroyuki, Morishita Yasuyuki, Sakuma Kei, Yamashita Hiroharu, Seto Yasuyuki, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Exosomes of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma Suppress Dendritic Cell Maturation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1776 ~ 1776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8111776	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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 国田朱子, 牛久綾, 牛久哲男
2. 発表標題 RNAパネル検査に適した病理組織検体の取り扱い方法の最適化
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牛久綾, 国田朱子, 牛久哲男
2. 発表標題 胃癌およびその他の消化管癌におけるマイクロサテライト不安定性検査の妥当性の比較
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 辰典, 眞杉 洋平, 高松 学, 濱田 毅, 田中 麻理子, 国田 朱子, 中野 容, 立石 敬介, 小池 和彦, 牛久 哲男, 坂元 亨宇, 竹内 賢吾, 北郷 実, 藤城 光弘
2. 発表標題 膵癌におけるDroplet digital PCRを用いたKRAS変異検出: 多施設コホートにおける臨床検体の解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 篤史, 田中 麻理子, 大澤 一太, 牛久 綾, 国田 朱子, 安永 瑛一, 赤松 延久, 小峯 弓子, 鈴木 伸三, 藤城 光弘, 長谷川 潔, 牛久 哲男
2. 発表標題 TP53変異付加により悪性度が高まったと考えられる膵神経内分泌腫瘍の進展過程をとらえた剖検例
3. 学会等名 第68回日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 六反啓文、国田朱子、柴田龍弘、牛久哲男
2. 発表標題 手つなぎ型胃癌とびまん型胃癌をつなぐゲノム異常
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤萌、牛久綾、国田朱子、牛久哲男
2. 発表標題 マイクロサテライト不安定性小腸癌の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤篤史、六反啓文、国田朱子、牛久哲男
2. 発表標題 EBウイルス関連胃癌の進展過程で癌細胞からEBウイルスが消失した一例
3. 学会等名 第 90 回 日本病理学会関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤篤史、六反啓文、国田朱子、牛久綾、牛久哲男
2. 発表標題 EBV partially positive gastric cancer: evidence of hit-and-run carcinogenesis?
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中麻理子、山岸誠、国田朱子、石川俊平、加藤洋人、長谷川潔、有田淳一、柴田龍弘、牛久哲男
2. 発表標題 肝内胆管癌の臨床病理学的振る舞いにおけるKRASの意義
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 六反啓文、新井康仁、国田朱子、細田文恵、柴田龍弘、牛久哲男
2. 発表標題 手つなぎ型胃癌のゲノム異常・病理像・進展形式の解析
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部浩幸、国田朱子、牛久哲男、深山正久
2. 発表標題 胃癌細胞におけるARID1A発現低下はEBVの感染を促進する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 深澤京、山澤翔、岩崎晶子、国田朱子、牛久綾、牛久哲男
2. 発表標題 AFP産生胃癌におけるHLA-G発現の検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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