

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16198

研究課題名（和文）細胞診検体から遺伝子点変異を視覚化し、細胞異型が生じるメカニズムを解明する

研究課題名（英文）Visualize gene point mutations from cytological specimens to elucidate the mechanisms that cause cell atypia

研究代表者

松崎 生笛（Matsuzaki, Ibu）

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：60647428

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、細胞診材料を用いて、細胞内（in situ）で遺伝子点変異視覚化する方法を開発し、形態学的変化を解析することを目的とした。in situで視覚化するに先立って、培養細胞を用いて、細胞診材料で通常使用される固定液によって、細胞形態や検出遺伝子に差がないかを調査した。その結果、固定液の種類や固定時間によって、形態学的変化が生じ、NGSで検出される変異遺伝子にもアーチファクトが生じる傾向にあった。BaseScope法やmutaFISH法を使用して、点変異検出の検討を行ったところ、培養細胞を用いた場合には、変異の有無により、検出シグナルに差があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞診は遺伝子解析材料としての有用性が注目されているが、Liquid-based cytology用の固定液の種類および固定時間によって、形態学的変化が生じるのみならず、遺伝子解析で検出される遺伝子変異にアーチファクトが生じる可能性があり、解析や解釈に注意が必要である。in vivoでの個々の細胞ごとの遺伝子変異検出は、mutaFISH法などの培養細胞を用いての条件検討は終了した。今後、細胞診材料に応用できれば、治療戦略を立案するためのコンパニオン診断に寄与できることが期待される。また、遺伝子変異の有無により細胞の形態学的変化を見いだせれば、細胞診断の正診率が向上できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a method for visualizing gene point mutations in situ using cytological specimens and to analyze morphological changes. Prior to in situ visualization, I examined whether there were differences in cell morphology and detected genes depending on the fixation solutions normally used for cell diagnostic materials. As a result, morphological changes occurred depending on the type of fixative and fixation time, and there was a tendency for artifacts to occur in the mutated genes detected by next generation sequencing. We examined the detection of point mutations using the BaseScope and mutaFISH methods, suggesting that the presence or absence of mutations causes differences in detection signals in case of using cultured cells.

研究分野：細胞診断学

キーワード：細胞診 遺伝子変異 細胞異型

1. 研究開始当初の背景

細胞診は検体を比較的容易に採取でき、病変の良悪性鑑別や組織型の診断ができる検査法として、近年、臨床的意義がますます高くなっている。さらに、治療戦略を立案するコンパニオン診断のための遺伝子解析材料としての有用性の点からも、近年注目を浴びつつある。しかし、細胞診は組織診と比較して、組織構築の推定が困難で、個々の細胞の細胞異型のみで、良悪性の判定を迫られることが少なくない。コンパニオン診断を適応する上で、遺伝子解析を行う際に、腫瘍含有率を割り出し、解析を行うに適する検体か否かを判断する場合がある。細胞診をコンパニオン診断のための遺伝子解析の材料とするためには、細胞単位で、より正確な良悪性の判断ができる手法の確立が急務である。しかし、遺伝子点変異を個々の細胞内 (in situ) で視覚化する手法は未だない。個々の細胞ごとに変異を検出し、変異細胞に生じる形態学的変化をとらえることができれば、細胞診の正診率の向上のみならず、遺伝子検査に適正な検体か否かの断が容易になる可能性が高く、細胞診材料の利用用途が広がることが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞診検体を用いて、がん細胞の遺伝子点変異を細胞内 (in situ) で視覚化する方法を開発し、形態学的変化を解析することである。そのために以下を検討する。

- (1) in situ で視覚化するに先立って、培養細胞を用いて、細胞診材料で通常使用される固定液の違い、細胞量や固定前の状態において、変異検出への影響を検討する。さらに、next generation sequencing (NGS)法を用いることで、検出された変異について、頻度などを吟味し、in situ で視覚化する際の指標とする。
- (2) NGS 法で検討した指標をもとに、細胞診検体を用いて、がん細胞の遺伝子点変異を細胞内 (in situ) で視覚化する方法を開発し、形態学的変化を解析する。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

検討に使用した培養細胞は、ヒト尿路上皮癌由来細胞 UM-UC-14、ヒト膵癌由来培養細胞 PANC-1 および QGP-1、悪性黒色腫由来培養細胞 DEOC-1 および C32TG を 5%CO₂、37°C で培養し、用いた。それぞれの培養液および培養条件は以下に示す。(表 1)

表 1. 培養細胞リスト

培養細胞名	由来	培養液*	遺伝子変異
UM-UC-14	腎盂尿路上皮癌	MEM・E Glutamine (2mM)), NEAA (1%)	<i>FGFR3 S249C</i>
PANC-1	膵癌 (腺癌)	RPMI-1640	
QGP-1	膵癌 (膵管由来)	RPMI-1640	<i>KRAS G12D</i>
DEOC-1	悪性黒色腫	HamF12	
C32TG	悪性黒色腫	Eagle's minimal essential medium	<i>BRAF V600E</i>

*それぞれの培養液には FBS を 10%になるように加えている。

(2) NGS による検討

① 固定液

UM-UC-14 を以下の市販の Liquid-based cytology (LBC)用の固定液 (表 2)および 95%エタノール (95%EtOH)や 10%中性緩衝ホルマリン (10%NBF)に 1 時間、24 時間、1 か月、6 か月、1 年間浸漬した。それぞれの細胞像についてはパパニコロウ染色を行い形態学的変化を観察した。

表 2. 固定液リスト

固定液名	会社*	固定液主成分	溶血作用	ホルマリン含有
PreservCyt (H-P)	Hologic	メタノール	-	-
CytoLyt (H-C)	Hologic	メタノール	+	-
Cellprep 尿用 (R-U)	Roche Diagnostics	エタノール	-	-
CytoRich Red (B-R)	Becton Dickinson	イソプロパノール	+	+
CytoRich Blue (B-B)	Becton Dickinson	エタノール	-	-

*Hologic, Marlborough, MA, USA; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA.

② DNA 抽出

Maxwell RCS DNA FFPE Kit-PKK Custom (Promega, Madison, WI, USA)のプロトコールに従い、それぞれの保存液で保存された検体を 4,000 rpm で 3 分間遠心し、沈渣に Incubation buffer と Proteinase K を加え、20 分間インキュベートした。その後、Lysis buffer を加え、Maxwell RSC Instrument (Promega)を用いて DNA 抽出を行った。抽出後の DNA 濃度は Quantus Fluorometer (Promega)および DeNovix DS-11 (DeNovix, Tokyo, Japan))を用いて測定した。

③ NGS 解析

ライブラリー調整は AmpliSeq Library PLUS for Illumina(Illumina, San Diego, CA, USA)と AmpliSeq CD Indexes Set (Illumina)を用いて、イルミナ社のプロトコールに従い調整した。検出遺伝子は尿路上皮癌に關与する 16 種の遺伝子(ARID1A, p16 (CDKN2A), CREBBP, EGFR, EP300, HER2 (ErbB2), ERBB3, ERCC2, FGFR3, HRAS, KRAS, NRAS, KDM6A, PIK3CA, RB1, TERT, TP53)で、ホットスポットなどの一部もしくは全エクソン領域を解析した。Illumina iSeq 100 (Illumina) によりシーケンスを行い、その後 VariantStudio (Illumina)および Variant Interpreter (Illumina)を用いて解析を行った。

(3) 遺伝子点変異を細胞内 (in situ) で視覚化する方法の開発

① BaseScope™法

BRAFV600E の変異を有する C32TG と野生型の DEOC-1 から直接回収法によるセルブロックを作製した。BaseScope 用の *BRAFV600E* を検出するプローブおよび BRAF 野生型のプローブ (Advanced Cell Diagnostics (ACD), Newark, CA, USA)および BaseScope™ Reagent Kit v2 (ACD)を用い、ACD 社のプロトコールに従い、培養細胞 DEOC-1 および C32TG を用いて、*BRAFV600E* の点変異の検出を行った。

② mutaFISH™法

KRAS G12D 変異を有する PANC-1 に CellTracker (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を反応させ、*KRAS* 野生型の BxPC-3 とチャンバースライドに共培養した。その後、mutaFISH™ *KRAS G12wt G13wt* RNA Probes (Abnova Corporation, Taiwan)および mutaFISH RNA Accessory Kit (Abnova)を用い、Abnova 社のプロトコールに従い、培養細胞 BxPC-3 および PANC-1 を用いて、*KRAS* の点変異の有無の検出を行った。

4. 研究成果

(1) 結果

① LBC 固定液および固定時間による形態変化

LBC 用の固定液に一定時間浸漬したところ、溶血作用がある H-C やホルマリン含有の B-R および 10%NBF は核が濃染傾向にあった。それ以外の固定液についても 6 か月保存すると核内構造が不明瞭になる傾向にあった (図 1)。

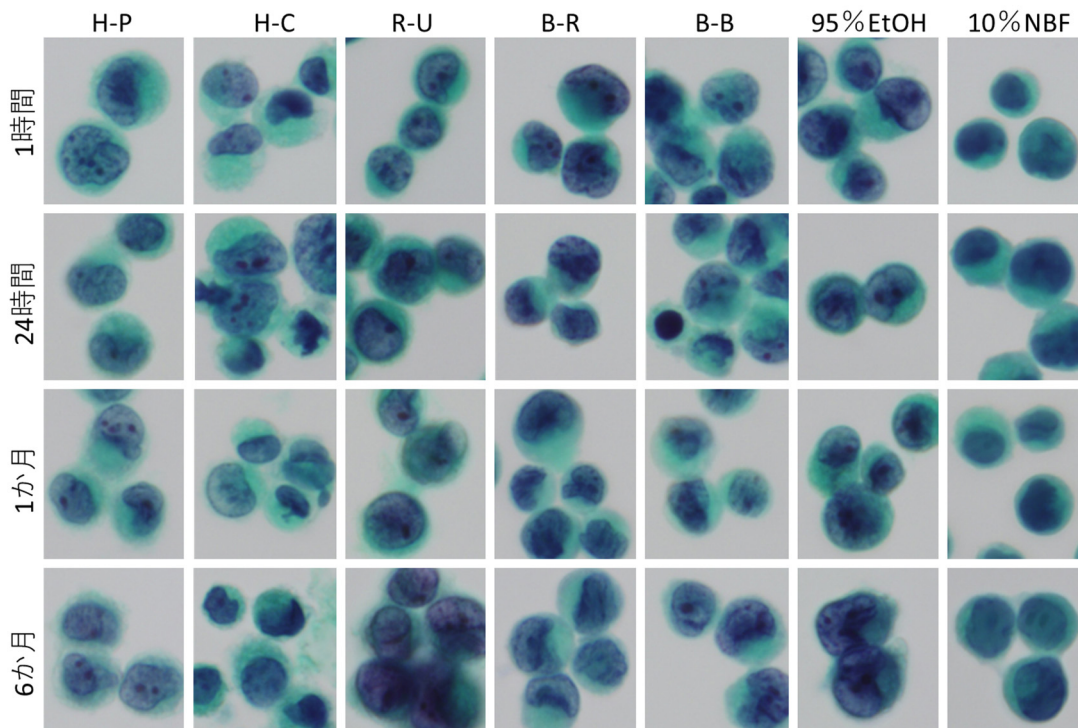


図 1. LBC 固定液および固定時間による形態変化

② LBC 固定液および固定時間による NGS 法による変異検出の差

固定液に浸漬しない状態で、抽出した DNA から検出された変異と比較して、それぞれの固定液で浸漬したサンプルからのみ検出された変異を抽出した (図 2)。それぞれの固定液で、アーチファクトと考えられる変異が検出された。特にホルマリンが含有されている B-R に 1 年間浸漬したサンプルからでは C>T の変異が他の固定液に比べて多い傾向にあった。

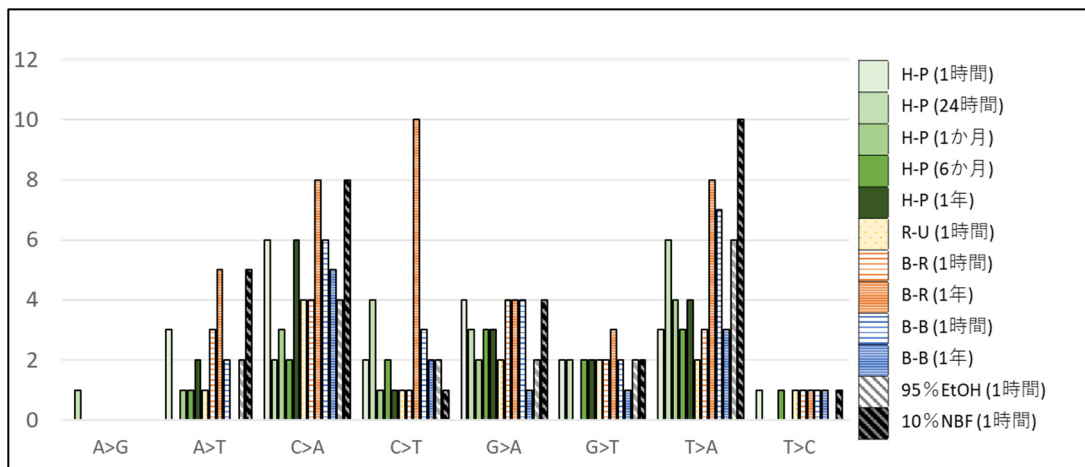


図 2. LBC 固定液および固定時間による NGS で検出された変異の頻度
固定せずに抽出した DNA から行った NGS の結果と比較して、それぞれの固定液に浸漬したサンプルからのみ検出された変異の塩基置換別に表している。

③ BaseScope™法

培養細胞から作製した Cell block を 4 μm に薄切し、BRAFFV600E 検出用プローブおよび野生型のプローブを使用し、BaseScope を行ったところ、BRAFF 野生型の DEOC-1 は、野生型のプローブでシグナルを検出し、BRAFFV600E プローブではシグナルは検出できなかった。また、BRAFFV600E の変異を有する C32TG は BRAFFV600E を検出するプローブでシグナルを検出した (図 3)。

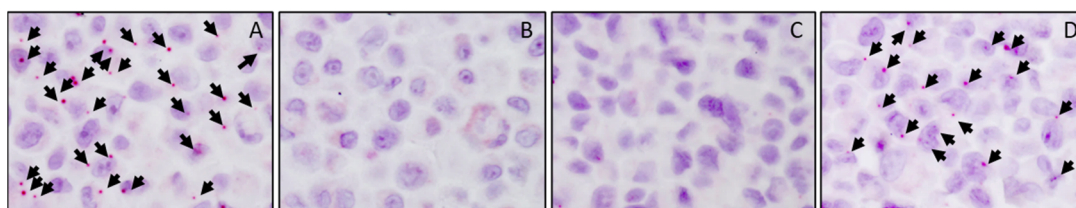


図 3. BaseScope™法による BRAFFV600E の検出
BRAFF 野生型の DEOC-1 に BRAFF 野生型のプローブ (A)、BRAFFV600E 検出のプローブ を使用 (B)。BRAFFV600E 変異を有する C32TG に BRAFF 野生型のプローブ (C)、BRAFFV600E 検出のプローブ を使用 (D)。

④ mutaFISH™法

CellTracker を作用させた KRASG12D を有する PANC-1 に CellTracker を詐称させ、KRAS 野生型の BxPC-3 とチャンバー上で共培養したのち、mutaFISH™法を行なった。CellTracker による色素がない細胞に、mutaFISH™法によるシグナルが強く観察された (図 4)。

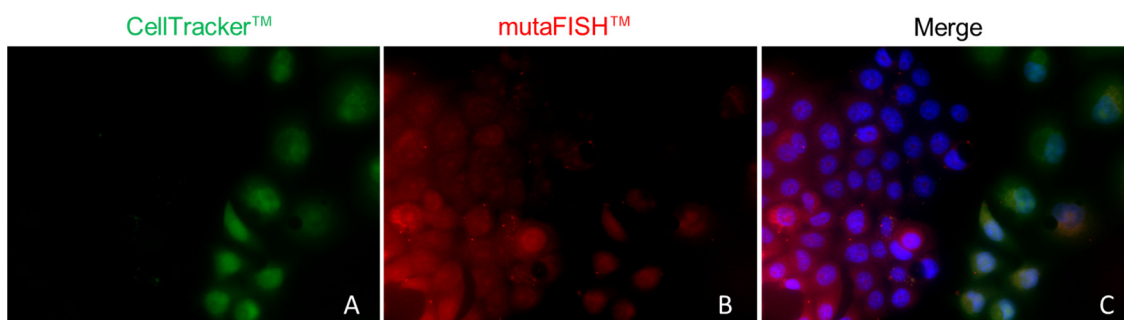


図 4. mutaFISH™法による KRAS 野生型の検出
CellTracker による色素を有する細胞 (A)、mutaFISH™法のシグナル (B)、およびそれらの分布 (C)。

(2) 考察

本研究は、細胞診材料を用いて、細胞内 (in situ) で遺伝子点変異視覚化する方法を開発し、形態学的変化を解析することを目的とした。in situ で視覚化するに先立って、培養細胞を用いて、細胞診材料で通常使用される固定液によって、細胞形態や検出遺伝子に差がないかを調査した。その結果、固定液の種類や固定時間によって、形態学的変化が生じた。ホルマリン含有もしくは溶血作用がある固定液は、核内構造が不明瞭化するなどの形態学的変化が観察された。また、NGS で検出される変異遺伝子にも固定液には浸漬しなかった同一の培養細胞では検出されなかった変異が検出され、固定液ごとに検出される変異は異なった。とくにホルマリンが含有されている固定液の場合、核酸塩基の化学修飾が知られており、特にシトシンの加水分解に伴う脱アミノ化によりウラシルに置換し、その後の増幅反応によってチミンが生成 (C>T 置換) することが知られている^{1,2)}。これらが、in situ で点変異を検出する場合に、影響がある可能性があり、さらなる検討が必要と思われる。

BaseScope 法や mutaFISH 法を使用して、点変異検出の検討を行ったところ、培養細胞を用いた場合では、変異の有無により、検出シグナルに差があることが示唆された。しかし、現在、BaseSpace 法は、点変異での検出プローブの販売を停止していることから、今後は mutaFISH 法を主軸にし、細胞診材料を用いて、さらなる検討をしていく予定である。

<引用文献>

- 1) Williams C, Pontén F, Moberg C, et al. A high frequency of sequence alterations is due to formalin fixation of archival specimens. *Am J Pathol.* 1999; 155: 1467-71. 17.
- 2) Do H, Dobrovic A. Sequence artifacts in DNA from formalin-fixed tissues: causes and strategies for minimization. *Clin Chem.* 2015; 61: 64-71.

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 0件）

1. 著者名 Musangile Fidele Y., Matsuzaki Ibu, Okodo Mitsuaki, Shirasaki Ayaka, Mikasa Yurina, Iwamoto Ryuta, Takahashi Yuichi, Kojima Fumiyoshi, Murata Shin-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of HPV infection in urothelial carcinoma using RNAscope: Clinicopathological characterization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 5534 ~ 5544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4091	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 Kojima Fumiyoshi, Matsuzaki Ibu, Kuroda Naoto, Mikasa Yurina, Musangile Fidele Y, Iwamoto Ryuta, Takahashi Yuichi, Matsubara Akiko, Kohjimoto Yasuo, Hara Isao, Murata Shin-ichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinicopathological and Molecular Characteristics of Macroscopically Yellowish-Colored Chromophobe Renal Cell Carcinoma Compared to Non-Yellowish-Colored Chromophobe Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Pathology	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) 10.1177/2632010X211064821	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 Iwahashi Naoyuki, Ikezaki Midori, Nishitsuji Kazuchika, Yamamoto Madoka, Matsuzaki Ibu, Kato Naoki, Takaoka Naoyuki, Taniguchi Mana, Murata Shin-ichi, Ino Kazuhiko, Ihara Yoshito	4. 巻 10
2. 論文標題 Extracellularly Released Calreticulin Induced by Endoplasmic Reticulum Stress Impairs Syncytialization of Cytotrophoblast Model BeWo Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1305 ~ 1305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10061305	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 Iwahashi Naoyuki, Ikezaki Midori, Fujimoto Masakazu, Komohara Yoshihiro, Fujiwara Yukio, Yamamoto Madoka, Mizoguchi Mika, Matsubara Kentaro, Watanabe Yudai, Matsuzaki Ibu, Murata Shin-ichi, Ihara Yoshito, Ino Kazuhiko, Nishitsuji Kazuchika	4. 巻 13
2. 論文標題 Lipid Droplet Accumulation Independently Predicts Poor Clinical Prognosis in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5251 ~ 5251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13205251	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 Itonaga Masahiro, Ashida Reiko, Murata Shin-Ichi, Yamashita Yasunobu, Hatamaru Keiichi, Tamura Takashi, Kawaji Yuki, Kayama Yuudai, Emori Tomoya, Kawai Manabu, Yamaue Hiroki, Matsuzaki Ibu, Nagai Hirokazu, Kinoshita Yuichi, Wan Ke, Shimokawa Toshio, Kitano Masayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Kras Gene Analysis Using Liquid-Based Cytology Specimens Predicts Therapeutic Responses and Prognosis in Patients with Pancreatic Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 551 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14030551	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 Murakami Daisuke, Matsuda Kenji, Iwamoto Hiromitsu, Mitani Yasuyuki, Mizumoto Yuki, Nakamura Yuki, Matsuzaki Ibu, Iwamoto Ryuta, Takahashi Yuichi, Kojima Fumiyoshi, Murata Shin-ichi, Yamaue Hiroki	4. 巻 17
2. 論文標題 Prognostic value of CD155/TIGIT expression in patients with colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0265908 ~ 0265908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0265908	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 Enomoto Keisuke, Hirayama Shun, Kumashiro Naoko, Jing Xuefeng, Kimura Takahito, Tamagawa Shunji, Matsuzaki Ibu, Murata Shin-Ichi, Hotomi Muneki	4. 巻 13
2. 論文標題 Synergistic Effects of Lenvatinib (E7080) and MEK Inhibitors against Anaplastic Thyroid Cancer in Preclinical Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 862 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13040862	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 Kojima Fumiyoshi, Alaghebandan Reza, Kuroda Naoto, Matsuzaki Ibu, Mikasa Yurina, Musangile Fidele Y., Iwamoto Ryuta, Takahashi Yuichi, Iwahashi Yoshifumi, Warigaya Kenji, Iba Akinori, Hara Isao, Murata Shin-ichi, Hes Ondrej	4. 巻 51
2. 論文標題 Paneth-like cells in renal cell carcinomas and in cysts associated with acquired cystic kidney disease: Clinicopathologic analysis, comparative study and description of precursor lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 151707 ~ 151707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anndiagpath.2021.151707	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 Murata Shin-ichi, Kuroda Masayo, Kawamura Naomi, Warigaya Kenji, Musangile Fidele Yambayamba, Matsuzaki Ibu, Kojima Fumiyooshi	4. 巻 478
2. 論文標題 Microtubule-organizing center-mediated structural atypia in low- and high-grade urothelial carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 327 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02895-5	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 Muraoka Kyoko, Fujimoto Masakazu, Iwahashi Yoshifumi, Matsuzaki Ibu, Yonei Nozomi, Murata Shin-ichi, Jinnin Masatoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Primary cutaneous peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified, associated with lymphomatoid papulosis after a 9 year follow up: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 641 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15351	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 Musangile Fidele Y., Matsuzaki Ibu, Iwamoto Ryuta, Sagan Kanako, Nishikawa Mizuki, Mikasa Yurina, Takahashi Yuichi, Kojima Fumiyooshi, Hara Isao, Murata Shin-ichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Targeted Next-Generation Sequencing of Flat Urothelial Lesions Reveals Putative Pathobiological Pathways, Potential Biomarkers, and Rational Therapeutic Targets	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 100120 ~ 100120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.modpat.2023.100120	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 Nishikawa Toui, Matsuzaki Ibu, Ryuta Iwamoto, Musangile Fidele Y., Sagan Kanako, Nishikawa Mizuki, Mikasa Yurina, Takahashi Yuichi, Kojima Fumiyooshi, Murata Shin-ichi	4. 巻 193
2. 論文標題 Use of Artificial Intelligence for the Interpretable Prediction of the Pathologic Diagnosis and Molecular Abnormalities of Flat Urothelial Lesions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 39 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2022.09.013	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 Nishikawa Toui, Iwamoto Ryuta, Matsuzaki Ibu, Musangile Fidele Yambayamba, Takahashi Ayata, Mikasa Yurina, Takahashi Yuichi, Kojima Fumiyoshi, Murata Shin-ichi	4. 巻 158
2. 論文標題 Pathologic Image Classification of Flat Urothelial Lesions Using Pathologic Criteria-Based Deep Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 759 ~ 769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcp/aqac117	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松崎 生笛
2. 発表標題 Thinprep法による尿細胞診の標準化と利点
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会春期大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎 生笛
2. 発表標題 尿細胞診LBC検体を用いた次世代シーケンシング解析の有用性
3. 学会等名 第64回日本臨床細胞学会近畿連合会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎 生笛
2. 発表標題 Thin Prep尿細胞診検体を使った人工知能解析と網羅的遺伝子解析
3. 学会等名 第20回泌尿器細胞診カンファレンスin別府
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎 生笛
2. 発表標題 細胞像と遺伝子解析から組織像に迫る
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松崎 生笛
2. 発表標題 尿路上皮癌におけるHPV感染～RNAscopeによる解析～
3. 学会等名 第63回日本臨床細胞学会春期大会
4. 発表年 2022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