

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592057

研究課題名（和文）光力学的診断を用いた尿中剥離腫瘍細胞の遺伝子変異解析システムの開発

研究課題名（英文）Development of a gene mutation analysis system using photodynamic diagnosis for tumor cells exfoliated in the urine

研究代表者 藤本清秀 (FUJIMOTO KIYOHIDE)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50264867

研究成果の概要（和文）：膀胱癌を対象とした従来の尿細胞診は、特異度は高いが、low-grade/low-stage 腫瘍に対する感度が低く、スクリーニングのツールとしては満足できる検査ではない。本研究では、尿中の腫瘍細胞において蓄積した光感受性物質アミノレブリン酸によって誘導されるプロトポルフィリンIX（PpIX）の光力学反応を利用し、尿中剥離細胞から腫瘍細胞を検出する蛍光尿細胞診と PpIX特異的な蛍光陽性細胞を自動検出する装置の開発ならびに実用性の評価を行い、さらに尿中剥離細胞の膀胱癌関連遺伝子（FGFR3、p53、第9染色体）の異常を解析し、蛍光陽性細胞の分子生物学的意義を検討した。その結果、蛍光尿細胞診も蛍光陽性細胞検出装置も、従来の尿細胞診に比べ low-grade/low-stage 膀胱癌患者尿から高率に蛍光陽性細胞を検出し、尿中に剥離した腫瘍細胞の検出感度を向上させた。一方、尿中剥離細胞からは高率に遺伝子異常が検出され、蛍光陽性細胞を含む検体では第9染色体欠失が最も高率に、続いて high-grade 腫瘍では p53 遺伝子欠失、low-stage 腫瘍では FGFR3 遺伝子変異の順に異常が検出された。また、尿中剥離細胞が少数の場合でも、peptide nucleic acid real-time PCR clamping 法や pyrosequencing によって効率的に遺伝子異常を検出できることを確認した。現在、本システムを micro-electro-mechanical systems やマイクロ PCR プレートを取り入れたハイスループット型マイクロ流路遺伝子診断システムに改良中であり、ワークステーションとしての高速化にも取り組んでいる。また、腹水、喀痰、血液などの体液検体を対象にした細胞診への応用の可能性も示唆された。

研究成果の概要（英文）：The specificity of conventional urine cytology for bladder cancer is high, whereas the sensitivity toward low-grade/low-stage tumors is unsatisfyingly low. In this study, we developed a fluorescence urine cytology system and a protoporphyrin IX (PpIX)-specific fluorescence positive cell detector based on the mechanism of photodynamic reaction of intracellularly accumulated Pp IX that is induced by 5-aminolevulinic acid exposure. Clinical feasibility of fluorescence cytology and the fluorescence positive cell detector was examined by using urine samples from bladder cancer patients and bladder cancer cell lines comparing with conventional cytology. Besides, we investigated significances of genetic alterations of chromosomes 9 and 17 and FGFR3 of tumor cells in urine specimens. Consequently, the PpIX-specific fluorescence positive cell detector, as well as fluorescence cytology, could detect fluorescence positive cells more sensitively in patients with low-grade/low-stage tumors when compared to conventional cytology. Meanwhile, the genetic alterations of shedding tumor cells in urine were highly detected and fluorescence positive tumors included chromosome 9 loss most frequently, p53 loss in high-grade tumors, and FGFR3 mutations in low-stage tumors in incidence order. Peptide nucleic acid real-time PCR clamping or pyrosequencing could detect the genetic alterations even in less shedding cells sensitively. We are currently promoting the system version-up by adopting micro-electro-mechanical systems for cell sorting and a micro-PCR plate for gene analysis to develop a more practical workstation utilizing the above high through-put micro-flow channel systems. The availability for other fluid samples such as ascites, sputum, or blood is also promising.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：(1)膀胱癌、(2)光学的診断、(3)5-aminolevulinic acid、(4)尿細胞診、(5)遺伝子

1. 研究開始当初の背景

(1) **光力学診断の原理**：光力学診断に用いられる蛍光前駆物質アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid: 5-ALA) は癌細胞に選択的に取り込まれ、その誘導体の hexyl aminolevulinate (HAL) は ALA よりさらに効率的に癌細胞に取り込まれる。ALA は、本来ヘムの合成経路にある生理的生体内物質であり、投与による重篤な副作用もなく、ミトコンドリア内において蛍光物質 protoporphyrin IX (PpIX) に代謝され、癌細胞内に選択的に蓄積し、410nm 波長の青紫色光の照射により蛍光励起されると、635nm の赤色蛍光を発する。正常細胞より癌細胞に PpIX が蓄積する。

(2) **蛍光膀胱鏡下内視鏡手術の有用性**：筋層非浸潤性膀胱癌の生命予後は良好であるが、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 後、5年以内に約 60-70% が再発する。再発の要因としては、TUR-BT 後の腫瘍の残存もしくは内視鏡では確認しえない非可視・微小病変の関与が強く示唆される。特に、膀胱上皮内癌においては、通常の膀胱鏡では正常粘膜と癌病変粘膜との識別は明確ではなく、完全な内視鏡切除は困難である。このため、5-ALA やその誘導体である HAL を用いた蛍光膀胱鏡が開発され、通常の膀胱鏡では診断が難しい微小病変や上皮内癌を蛍光膀胱鏡にて確実に検出し、膀胱癌の再発や進展を減少させることを目的とした光力学診断の臨床研究が諸外国で盛んに行われていた。蛍光膀胱鏡下の TURBT 群と従来の膀胱鏡による TURBT 群との比較を行い、筋層非浸潤性膀胱癌の再発率が有意に低下することが報告されている。

(3) **尿中剥離細胞に対する光力学診断の着想**：当施設においても 2006 年 6 月以降、35

例の膀胱腫瘍患者に対して、5-ALA と HAL を用いた蛍光膀胱鏡下 TURBT を施行した。蛍光膀胱鏡で採取した 263 検体を解析した結果、蛍光膀胱鏡診断の精度は、感度：96%、特異度：64%であった。偽陽性として異形成、過形成、乳頭腫などの前癌病変や良性腫瘍性病変も検出された。さらに、蛍光膀胱鏡で担癌膀胱内を観察すると、蛍光発色する多数の浮遊細胞塊を膀胱内に認めることから、これらの細胞塊は多数の癌 (あるいは腫瘍/異型) 細胞を含んでいると考えられ、尿中剥離細胞を対象にした光力学診断システムの開発が可能と考え、本研究を開始した。

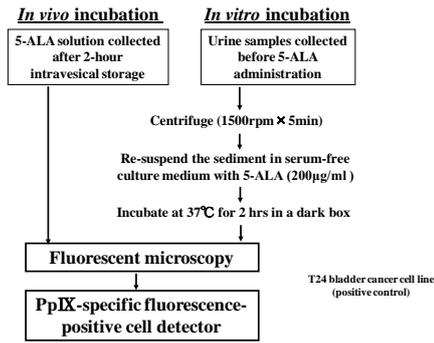
2. 研究の目的

光感受性物質 5-ALA を尿中剥離細胞に暴露させ、5-ALA の代謝産物の PpIX を蛍光マーカーとした蛍光尿細胞診、フローサイトメトリーや蛍光陽性細胞自動検出装置による尿中剥離細胞スクリーニングの自動化システムの開発が目的である。また、スクリーニングによって回収された尿中剥離細胞の第 9 番染色体と第 17 番染色体短腕 (p53 遺伝子) の欠失、さらに FGFR3 遺伝子変異の解析をおこない、尿中剥離細胞を対象とした遺伝子変異解析システムの開発も目的とした。

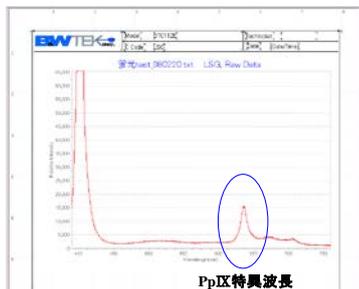
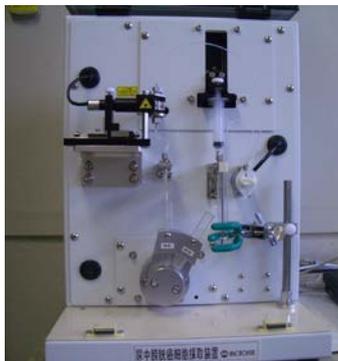
3. 研究の方法

(1) **ALA 処理**：蛍光膀胱鏡下 TURBT の施行前に 5-ALA 溶液を膀胱内注入する。この時、膀胱内に貯留している尿を同時にカテーテル導尿により採取し、尿中剥離細胞を遠心により回収し、5-ALA 溶液を添加して 2 時間、37°C incubator 内で遮光保温した (*in vitro* incubation 法)。また、TURBT 開始時に、膀胱内で 2 時間保持された 5-ALA 溶液も回収し、5-ALA に暴露され膀胱内で反応させた細胞を遠心にて回収した (*in vivo* incubation 法)。

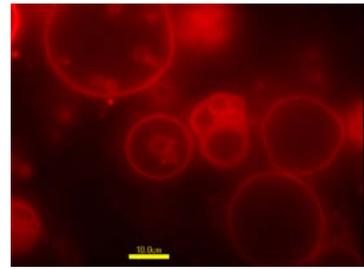
ALA-induced fluorescence-positive cell detection



(2) 蛍光陽性細胞の検出：蛍光顕微鏡観察による蛍光尿細胞診を施行し、通常の細胞診と蛍光細胞診の診断精度を、膀胱癌組織の病理組織診断を参照に比較検討した。また、5-ALAで誘導されるPpIXに特異的な蛍光陽性細胞を自動的に検出・分離できる装置(410nm波長の青紫色光照射により細胞を励起させ、635nm波長の赤色蛍光を観察波長として検出する)を作製し、培養細胞と患者検体を用いて5-ALAで誘導された蛍光陽性細胞の検出と分離を行った。本器作製に際しては、マイクロニクス社(京都府)と共同で開発を行い、蛍光陽性細胞を選択的に分離する機能を付加するため、電磁バルブ機構と光脱色防止の遮光処理などの技術的改良を加えた(下図)。



さらに、ヒトの上皮細胞と同程度のサイズの巨大リポソームを作製し、PpIXを脂質膜に封入したものを標準物質(positive control)として利用し、マイクロニクス社と共同開発した蛍光陽性細胞検出装置の検出条件や精度の設定を行いながら、蛍光陽性細胞の検出・分離を行った(右上図)。



Protoporphyrin IX-enclosed giant liposome in the size similar to human urothelial cell

(3) 遺伝子変異解析：尿中剥離細胞を回収し、第9番染色体(短腕：D9S775, D9S925, D9303, D9S304; 長腕：D9S303, ALDOB, D9S747, VAV2: ABO blood type-related gene, ヘテロ接合性 75%)および第17番染色体短腕 p53 遺伝子(D17S695, D17S919, D17S969, p53: exon4, intron1, intron7)の多形マーカーを、非蛍光細胞(および末梢白血球)を対照にしてPCR-SSCP法で解析した。FGFR3 遺伝子変異は peptide nucleic acid real-time PCR clamping 法(PNA-PCR法)による解析を併用した。SSCP法とPNA-PCR法で感度が低い場合はパイロシーケンス法による解析を追加した。パイロシーケンス法による増幅ターゲットとした single peptide polymorphism (SNP)の領域は、rs10810945(9p22.2)、rs10812234(9p21.3)、rs756769(9q34.13)、rs13295634(9q34.13)、rs883838(9q34.13)、rs2270341(17p13.1)、rs858521(17p13.1)、FGFR3(exon 7: R248C, S249C, exon 10: G372C, S373C, Y375C, exon 15: K652E)とした。

4. 研究成果

(1) *In vitro* incubation 法と *in vivo* incubation 法の比較：27例の膀胱癌患者と10例の非膀胱癌患者の尿中剥離細胞を対象に、5-ALA誘導蛍光陽性細胞を検出する尿細胞診およびFACSscan™(フローサイトメトリー:FCM)による解析を行った。5-ALA濃度を200ug/mLに調整した無血清培養液に尿沈渣を溶解し、37°Cで2時間暗室保温する *in vitro* incubation 法による蛍光陽性率は、グレード別ではG1: 50%、G2: 67%、G3: 82%、ステージ別ではpTa: 50%、pT1: 64%、pTis: 100%、pT2≤: 100%であった。膀胱癌患者20例の膀胱内で2時間保持した1.5g 5-ALA /50 mL 緩衝液(5-ALA溶液)から回収した尿沈渣を用いた *in vivo* incubation 法での陽性率は、G1: 50%、G2: 80%、G3: 100%、pTa: 60%、pT1: 75%、pTis: 100%、pT2≤: 100%であった。一方、従来法の細胞診では陽性率はG1: 0%、G2: 50%、G3: 100%、pTa: 20%、pT1: 37.5%、pTis: 100%、pT2≤: 100%であった。さらに、FCMによる陽性率は、*in vitro* incubation

法では G1: 50%、G2: 55%、G3: 80%、pTa: 40%、pT1: 55%、pTis: 80%、pT2 \leq : 100%であった。非膀胱癌患者は蛍光細胞診および FCM とともに全例陰性で、5-ALA 誘導蛍光尿細胞診は従来の尿細胞診に比べ low-grade/low-stage 腫瘍でも高感度で、尿中剥離細胞の診断に有用であった。

(2) 蛍光顕微鏡による蛍光尿細胞診: 膀胱癌患者 69 例と非膀胱癌患者 10 例を対象に、蛍光顕微鏡下の蛍光尿細胞診と当施設が開発した蛍光陽性細胞自動検出装置を用いて、5-ALA で誘導された PpIX 特異的な蛍光陽性細胞の検出を行った。蛍光尿細胞診 (69 例) の陽性率は、グレード別では G1: 78%、G2: 74%、G3: 85%、ステージ別では pTa: 72%、pT1: 77%、pTis: 100%、pT2 \leq : 92%であった。一方、従来の尿細胞診での陽性率は G1: 22%、G2: 85%、G3: 73%、pTa: 44%、pT1: 46%、pTis: 100%、pT2 \leq : 100%であった。

(3) PpIX 蛍光陽性細胞自動検出装置: 膀胱癌患者 43 例と非膀胱癌患者 10 例における蛍光陽性細胞検出装置による陽性率は、G1: 50%、G2: 77%、G3: 89%、pTa: 67%、pT1: 89%、pTis: 100%、pT2 \leq : 100%であった。非膀胱癌患者では、蛍光尿細胞診も蛍光陽性細胞自動検出装置も全例陰性であった。5-ALA 誘導蛍光陽性細胞診は従来の尿細胞診に比べ low grade/low stage 腫瘍でも高感度で、尿中に剥離した腫瘍細胞の検出に有用であった(下表)。ただし、尿中剥離細胞の細胞数が少ない症例や細胞の viability が低下している症例では、蛍光陽性細胞の検出感度は低かった。

従来細胞診 vs. 蛍光細胞診 vs. PpIX 蛍光陽性細胞自動検出装置 (n=43)

症例数 (n=)	Cancer							Control 10
	G1	G2	G3	Ta	T1	CIS	T2<	
陽性症例数(%)	2	13	28	15	17	2	9	
従来細胞診	0 (0)	5 (38)	17 (61)	8 (53)	7 (41)	2 (100)	6 (67)	0
蛍光細胞診	2 (100)	10 (77)	26 (93)	13 (87)	14 (82)	2 (100)	9 (100)	0
蛍光陽性細胞自動検出装置	1 (50)	10 (77)	25 (89)	10 (67)	15 (89)	2 (100)	9 (100)	0

(4) 遺伝子解析: 膀胱癌患者 75 例の尿検体を用いて 5-ALA 誘導 PpIX 特異的な蛍光細胞を自動検出装置にて検出し、同時に尿中剥離細胞の遺伝子解析を行った。9q の LOH (ヘテロ接合性喪失) が G1: 0%、G2: 14%、G3: 30%、Ta: 20%、T1: 46%、T2 \leq : 28%であった。9p の LOH は G1: 100%、G2: 65%、G3: 79%、Ta:

71%、T1: 79%、T2 \leq : 78%であった。また、17p の LOH は G1: 0%、G2: 19%、G3: 59%、Ta: 21%、T1: 53%、T2 \leq : 78%であった。さらに、FGFR3 の変異については G1: 0%、G2: 11%、G3: 7%、Ta: 9%、T1: 13%、T2 \leq : 0%であった。いずれかの遺伝子異常が認められたのは G1: 100%、G2: 71%、G3: 76%、Ta: 70%、T1: 80%、T2 \leq : 78%で、従来の細胞診陽性率が G1: 0%、G2: 25%、G3: 60%、Ta: 24%、T1: 63%、T2 \leq : 61%、であった。この結果から遺伝子の変化で異常を判定 (遺伝子診断) する方が、従来の細胞診 (病理学的診断) より感度が高かった (下表)。

Diagnostic rates of urine samples

	9p	9q	17p	FGFR3		Total	Conventional Cytology
				ex.7	ex.10		
Ta (n=33)	20.0	71.4	20.8	9.1	6.1	69.7	24.2
T1 (n=24)	45.5	78.6	53.3	4.2	12.5	79.2	62.5
T2 (n=16)	20.0	73.3	77.8	0	0	75.0	56.3
T4 (n=2)	100	100	100	0	0	100	100
G1 (n=2)	0	100	0	0	0	100	0
G2 (n=28)	14.3	65.0	18.8	3.6	10.7	71.4	25.0
G3 (n=45)	38.1	79.3	59.3	6.7	3.6	75.6	60.0

The samples, at least one locus on each chromosomal arms showed heterozygosity, were analyzed.

(5) 培養細胞での光力学反応増強効果

Heme 合成酵素 ferrochelatase (FECH) をノックダウンすると、5-ALA 投与後に細胞内に集積する PpIX は増加し、光感受性が亢進することがわかり、FECH 阻害剤を併用することで光力学反応の増強効果が示された。また、heme 分解酵素 heme oxygenase-1 (HO-1) の阻害剤である亜鉛型 PpIX は、抗癌剤による細胞毒性作用やアポトーシス誘導作用の増強効果を示し、血管新生阻害作用もあることが確認された。

(6) 今後の研究展望:

- ①細胞数の少ない検体を遺伝子解析する場合は、PCR-SSPC 法より PNA-PCR 法やパイロシーケンス法を用いると解析の感度が改善するため、今後の研究ではこれらを用いる。
- ②膀胱癌以外にも、前立腺癌患者の前立腺分泌液中剥離細胞の蛍光細胞診は、直腸診や超音波検査より感度が高く、PSA (前立腺特異抗原) よりも特異度は高かったことから、前立腺癌のスクリーニング法としての可能性が示唆された。血液、腹水や喀痰などの他の体液検体を対象にした診断も可能であり、対象疾患・検体を広げることが可能である。
- ③従来の尿細胞診では検出の難しかった low-grade/low-stage 腫瘍でも、尿中剥離細胞の光力学診断と遺伝子解析によって高感度な癌細胞検出が可能である。しかし、実臨

床での利用を視野に入れ、現在、効率的な蛍光陽性細胞の検出・分離を実現するために、MEMS(micro-electro-mechanical system)の photolithography 技術(移動マスク露光法)を用いて、三次元微細構造を数十マイクロ厚の厚膜レジストにフローセル・微細切替弁システムを組み込んだハイスループット型蛍光陽性細胞検出分離装置を作製中である。今後さらに、マイクロ流路、蛍光プレートリーダー、マイクロPCRプレートを用いたマイクロ流路高速遺伝子診断システムの開発に発展させる予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

- ① 藤本清秀, 松村善昭, 三宅牧人, 平尾佳彦. 筋層非浸潤性膀胱癌の基礎と臨床 update. 膀胱癌における非可視粘膜病変に対する生検診断の問題点と展望—random biopsy から photodynamic selected biopsy へ—. *第35回尿路悪性腫瘍研究会記録* 47-53, 2009.
- ② 藤本清秀, 井上啓史, 松山豪泰. 光力学的診断の泌尿器科領域への応用. *明日の治療指針* 2-15, 2009.
- ③ Miyake M, Ishii M, Kawashima K, Kodama T, Sugano K, Fujimoto K, Hirao Y. siRNA-mediated knockdown of the heme synthesis and degradation pathways: modulation of treatment effect of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in urothelial cancer cell lines. *Photochem Photobiol* **85**: 1020-1027, 2009.
- ④ 藤本清秀, 松村善昭, 三宅牧人, 千原良友, 近藤秀明, 穴井智, 井上剛志, 平尾佳彦. 膀胱癌における 5-aminolevulinic acid を用いた蛍光膀胱鏡下経尿道的腫瘍切除術および尿中剥離細胞に対する光力学的診断. *日本レーザー医学会誌* **30**: 399-404, 2010.
- ⑤ Miyake M, Sugano K, Sugino H, Imai K, Matsumoto E, Maeda K, Fukuzono S, Ichikawa H, Kawashima K, Hirabayashi K, Kodama T, Fujimoto H, Kakizoe T, Kanai Y, Fujimoto K, Hirao Y. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in voided urine is a useful diagnostic marker and significant indicator of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer Sci* **101**: 250-258, 2010.
- ⑥ Miyake M, Fujimoto K, Anai S, Ohnishi S, Nakai Y, Inoue T, Matsumura Y,

Tomioka A, Ikeda T, Tanaka N, Hirao Y. Clinical significance of heme oxygenase-1 expression in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Int* **85**: 355-363, 2010.

- ⑦ Miyake M, Fujimoto K, Anai S, Ohnishi S, Nakai Y, Inoue T, Matsumura Y, Tomioka A, Ikeda T, Okajima E, Tanaka N, Hirao Y. Inhibition of heme oxygenase-1 enhances the cytotoxic effect of gemcitabine in urothelial cancer cells. *Anticancer Res* **30**: 2145-2152, 2010.
- ⑧ Miyake M, Ishii M, Koyama N, Kawashima K, Kodama T, Anai S, Fujimoto K, Hirao Y, Sugano K. 1-tert-Butyl-3-[6-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(4-diethylamino-butylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-urea (PD173074), a selective tyrosine kinase inhibitor of fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR3), inhibits cell proliferation of bladder cancer carrying the FGFR3 gene mutation along with up-regulation of p27/Kip 1 and G1/G0 arrest. *J Pharmacol Exp Ther* **332**: 795-802, 2010.
- ⑨ 藤本清秀, 三宅牧人, 穴井智, 中井靖, 桑田真臣, 松村善昭, 平尾佳彦. 膀胱癌の光力学的診断—蛍光尿細胞診の有用性—. *Jpn J Endourol* **24**: 14-22, 2011.
- ⑩ Miyake M, Fujimoto K, Anai S, Ohnishi S, Kuwada M, Nakai Y, Inoue T, Matsumura Y, Tomioka A, Ikeda T, Tanaka N, Hirao Y. Heme oxygenase-1 promotes angiogenesis in urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Oncol Rep* **25**: 653-660, 2011.

[学会発表](計9件)

- ① Fujimoto K. New endourological diagnosis of bladder tumor. The 27th World Congress of Endourology & SWL, 2009年10月9日, ミュンヘン, ドイツ.
- ② 穴井智, 中井靖, 井上剛志, 三宅牧人, 田中宣道, 藤本清秀, 平尾佳彦. 前立腺針生検時尿におけるALAを用いた前立腺癌に対する光力学的診断. 第59回日本泌尿器科学会中部総会, 2009年10月30日, 金沢市.
- ③ 三宅牧人, 石井正純, 小山尚樹, 川島清隆, 児玉哲郎, 菅野康吉, 藤本清秀, 平尾佳彦. 尿路上皮癌細胞株を対象とした5-アミノレブリン酸投与下光線力学的治療の作用増強効果の検討. 第68回日本癌学会, 2009年10月2日, 横浜市.
- ④ 藤本清秀, 三宅牧人, 中井靖, 松村善昭,

- 穴井智, 平尾佳彦. 膀胱癌の光力学的診断-蛍光尿細胞診の有用性. 第98回日本泌尿器科学会, 2010年4月27日, 盛岡市.
- ⑤ 穴井智, 三宅牧人, 田中宣道, 藤本清秀, 平尾佳彦. 前立腺直腸診後における5-ALAによる光力学的診断の癌マーカーとしての有用性. 第69回日本癌学会, 2010年9月24日, 大阪市.
- ⑥ 菅野康吉, 三宅牧人, 松本絵里, 前田耕史, 福藪真一, 児玉哲郎, 垣添忠生, 金井弥栄, 藤本清秀, 平尾佳彦. 尿中FGFR3遺伝子変異検出による表在性膀胱がんの診断と分子標的療法への応用. 第69回日本癌学会, 2010年9月22日, 大阪市.
- ⑦ Fujimoto K, Miyake M, Anai S, Chihara Y, Hirao Y. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic detection for diagnosing urothelial cancer cells in urine sediments. 31st Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 2011年11月16日, Berlin.
- ⑧ Anai S, Nakai Y, Kuwada M, Miyake M, Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y. Can the photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid (ALA) predict how malignant the prostate cancer cells in the urine are, obtained following prostate massage? 31st Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 2011年11月16日, Berlin.
- ⑨ Chihara Y, Fujimoto K, Yoshikawa M, Kuwada M, Miyake M, Anai S, Luo Y, Kuniyasu H, Hirao Y. Integrated genetic analysis of allelic imbalance and FGFR3 mutation by SNP-based pyrosequencing in urothelial cancer. 31st Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 2011年11月16日, Berlin.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本清秀 (FUJIMOTO KIYOHIDE)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50264867

(2) 研究分担者

平尾佳彦 (HIRAO YOSHIHIKO)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：00133207