

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09751

研究課題名(和文) 難治性再発卵巣腫瘍を標的とした改変型腫瘍溶解性ウイルスの開発

研究課題名(英文) Development of modified oncolytic virus targeting refractory relapsed ovarian tumor

研究代表者

那波 明宏 (Nawa, Akihiro)

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：90242859

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)：再発卵巣癌の多くが化学療法抵抗性であるため、化学療法に代わる治療法が求められている。腫瘍溶解性ウイルス(OV)療法は、様々な固形癌に対する局注接種で優れた治療成績が報告されている。卵巣癌の腹腔播種においては播種巣の一つずつに接種することは難しいため、卵巣癌細胞を標的化しているOVの腹腔内接種が望ましいが、卵巣癌においては治療標的が同定されていない。蛍光色素FITCをアダプターとして遺伝子改変操作を介さずに様々な分子を標的化できる改良型OV(FOV)の作成を試みた。また、卵巣癌治療標的としての葉酸受容体(FR)の有用性の検討とともに、抗癌剤によって卵巣癌が増悪する可能性について検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FR 標的薬である葉酸シクロデキストリンは、FR だけでなく、プロトン依存性葉酸トランスポーター(PCFT)も標的化することが示唆された。ヒトPCFTは小腸や肝臓などでも発現すると報告されており、FR 標的薬はこれらの臓器を標的化してしまう可能性が考えられた。他方、シスプラチンはマウスに急性腎障害を引き起こし、血中にインドキシル硫酸(IS)を蓄積させること、IS投与マウスにおいては卵巣癌の増殖および転移が促進されることが示唆された。ISは芳香族炭化水素受容体(AhR)を介して卵巣癌細胞のシグナル伝達を異常制御しており、AhRを阻害することで抗癌剤による卵巣癌の増悪を抑制できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Since recurrent ovarian cancers is often resistant to chemotherapy, there is a need for an alternative treatment to chemotherapy. Oncolytic virus (OV) therapy has been reported to have excellent therapeutic effects with local inoculation for various solid tumors. In peritoneal dissemination of ovarian cancer, it is difficult to inoculate each disseminated lesion individually, so intraperitoneal inoculation of OV targeting ovarian cancer cells is desirable, but no therapeutic target has been identified for ovarian cancer. Using the fluorescent dye FITC as an adapter, we attempted to create an improved OV (FOV) that can target various molecules without the intervention of gene modification. In addition to examining the usefulness of folic acid receptor as a therapeutic target for ovarian cancer, we also investigated the possibility that ovarian cancer may be exacerbated by anticancer drugs.

研究分野：産婦人科

キーワード：腫瘍溶解性ウイルス 卵巣癌 抗癌剤 葉酸受容体 インドキシル硫酸

1. 研究開始当初の背景

進行卵巣癌の5年生存率は未だ30%程度で推移し、Taxol、Carboplatin、Doxil、Topotecan や分子標的薬 Bevacizumab の併用により無増悪生存期間は延長されたものの、劇的な改善を望むことは難しく、化学療法以外の新規治療法の導入が火急の課題である。腫瘍溶解性ウイルス(OV)療法は、現在までにVSV、Measles ウイルス、単純ヘルペスウイルス等、様々なウイルスを用いて開発されてきた。近年、頭頸部癌、乳癌、悪性黒色腫等に対する治験が多数実施され、固形癌に対する局注接種では優れた治療成績を得られる場合も多い。しかし、進行卵巣癌のように腹膜播種した癌の場合、多数の癌の一つずつOVを接種していくことは難しいため、卵巣癌細胞を標的化しているOVの腹腔内接種が望ましい。標的化OVは、癌幹細胞など、化学療法抵抗性の癌細胞を標的とすることで真の威力を発揮すると考えられるが、卵巣癌では治療標的として応用できるほど有望な癌幹細胞マーカーが明らかになっていない。また、標的化OV作製の際のウイルスゲノムの改変作業は、技術的な専門性と時間を要するため、様々な標的分子について検討することは困難であり、現在報告されている標的化OVの標的分子はEGFR等の代表的な癌マーカーに留まる。

2. 研究の目的

上記の問題を解決すべく、遺伝子改変操作をすることなく様々な分子を標的化できる改良型OVとして、蛍光色素FITCに特異的に結合するOV(FOV)を発案した。FOVは、FITCに特異的に結合する一本鎖抗体(scFv)を発現するOVであり、対となるFITC標識物をFITC標識抗体・FITC標識リガンド・FITC標識葉酸などに変えることで感染標的の変更が簡便におこなえるため、様々な分子を標的としたOV療法の検討が可能となる。卵巣癌の腹膜播種モデルマウスに対して、FOVを用いた標的変更システムで様々な腫瘍マーカー分子を標的としたOV療法を実施し、治療効果を比較解析することで再発卵巣癌の治療に有効な標的分子を同定することを目的とした。

また、上皮性卵巣癌の90%以上で高発現している葉酸受容体 α (FR α)はFOVによる標的化の第一候補だが、FOVによる標的化に先駆けて、葉酸修飾したドラッグキャリアを用いてFR α による卵巣癌標的化の有用性について検討を行った。

さらに、卵巣癌治療においては化学療法が依然として重要な位置を占めるが、近年、化学療法によって癌の転移が促進されることが明らかになってきており、そのメカニズム解明にむけた検討も行った。とりわけシスプラチン(CDDP)については腎毒性が知られており、化学療法後の癌患者において急性腎障害が観察されることがある。一方、卵巣癌組織ではレニン-アンジオテンシン系(RAS)が活性化しており、活性化RASによって癌細胞の増殖や浸潤能が促進されることが知られている。急性腎障害病態下ではインドキシル硫酸(IS)と呼ばれる尿毒素が血中に蓄積することに着目し、ISは腎組織においてはRAS抑制分子であるMas受容体(MasR)発現を下方制御することでRASを活性化することに焦点を当てつつ、ISが卵巣癌の増殖や浸潤能に及ぼす影響について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) FOVの作製

ウイルスゲノム改変のプラットフォームとして、HSV-1ゲノムが挿入されたバクテリア人工染色体(BAC)であるpYEbac102を用いた。HSV-1の感染特異性の決定に寄与する糖タンパクD(gD)の遺伝子にFITC認識scFv配列を挿入することで、HSV-1由来の感染性を失わせつつFITC標識物に特異的な結合能を付与する。FOVの作製には、薬剤

耐性カセットを挿入することなく gD 遺伝子配列を FITC 認識 scFv 配列に置換することのできる galK 選択法が必要であり、galK 選択法の実施に必要な大腸菌 SW102 株を米国 National Cancer Institute より取り寄せた。SW102 株に pYEbac102 を導入し、gD 遺伝子を galK 遺伝子に置換した後、FITC 認識 scFv 配列への置換を試みた。

(2) 卵巣癌治療標的としての FR α の効果検定

FR α 標的化のドラッグキャリアとして、両親媒性分子であるシクロデキストリンの外周を葉酸で修飾した葉酸修飾シクロデキストリン (Fol-c₁- β -CyD) を用いた。疎水性の内腔にパクリタキセル (PTX) を結合させた複合体 PTX/Fol-c₁- β -CyD を用いて各種の検討を行った。FR α の発現レベルが異なる各種卵巣癌細胞株を PTX/Fol-c₁- β -CyD で処理した際の細胞の生存率を解析した。PTX/Fol-c₁- β -CyD による細胞傷害に関連することが予想される遺伝子の発現を siRNA でノックダウンした条件下で PTX/Fol-c₁- β -CyD 処理後の細胞生存率を解析した。癌の微小環境は乳酸の蓄積によって pH が酸性に傾いていることが報告されているため、乳酸で酸性に調整した条件下でも PTX/Fol-c₁- β -CyD による細胞傷害活性の解析を行った。また、FR α 陽性卵巣癌細胞株、FR α 陰性 / PCFT 陽性卵巣癌細胞株のそれぞれを腹腔内に定着させた卵巣癌腹膜播種モデルマウスに対し、生理食塩水、PTX (5 mg/kg) または PTX/Fol-c₁- β -CyD (パクリタキセル含量はパクリタキセル投与群と等量に設定) を投与し、In vivo Imaging System (IVIS) を用いて腫瘍増殖の観察を行った。水に不溶性である PTX は、その溶剤が好中球減少症を引き起こすことが問題となっていた。そこで、溶剤として Fol-c₁- β -CyD で溶解させた PTX をマウスに腹腔内投与し、好中球数の解析を行った。

(3) 抗癌剤による卵巣癌増悪メカニズムの解明

各種卵巣癌細胞を IS (250 μ M) で処理した際の MasR 発現量を解析した。SK-OV-3 細胞の遊走能や浸潤能に対する IS の影響について解析を行った。発現量解析及び遊走・浸潤アッセイについては、IS の細胞内受容体である芳香族炭化水素受容体 (AhR) 発現のノックダウン条件下や、MasR のリガンドである Angiotensin-(1-7) (Ang-(1-7)) の存在下、MasR のノックダウン条件下などでも行った。SK-OV-3 を卵巣内に定着させた同所性移植モデルマウスに対し、生理食塩水または IS (100 μ g/kg/回) を 2~3 日おきに連続投与し、1 ヶ月後に IVIS を用いて腫瘍増殖の観察を行った。また、生理食塩水または CDDP (10 mg/kg) を腹腔内投与し、血清中の IS 及び尿素窒素濃度の測定を行った。

4. 研究成果

(1) FOV の開発

pYEbac102 を Vero 細胞に導入し、感染性を持つウイルス粒子 (=YK304) を再構築させ、YK304 のウイルス価を測定したところ、Vero 細胞におけるウイルス価は約 0.5×10^7 PFU/mL であった。FOV を武装化するため、抗腫瘍免疫を惹起することが報告されている各種分子 (Hsp1a、Hsp1b、Hsp90aa1、Hsp90ab1) のクローニングを行った。galK 選択法によって上記の抗腫瘍免疫分子および FITC scFv の遺伝子をそれぞれ pYEbac102 の UL43 および gD 遺伝子への挿入を試みた。まず UL43 および gD 遺伝子に galK 遺伝子を挿入し、その後、2-deoxygalactose (2-DOG : galK で代謝されると大腸菌に対して毒性を示す) によるカウンターセレクションによって galK 遺伝子を抗腫瘍免疫分子または FITC scFv の遺伝子に置換する実験を行った。目的の変異型 pYEbac102 を持つ大腸菌株を得ることはできたのだが、すぐに pYEbac102 が大腸菌から抜け落ちてしまうことが分かった。カウンターセレクションで用いる 2-DOG の毒性が弱く、意図しない大腸菌株が増えてしまうようであった。そこで、NeoSt カセットを用いた改変方法を検討してみることにした。NeoSt カセットを用いた選択法におけるカウンターセレクションで用いるストレプトマイシンは大腸菌への毒性が十分に強いことが期待できる。その結果、変異型 pYEbac102 を保持する大腸菌株 SW102 [pYEbac102 (UL43::ZsGreen1)] および SW102 [pYEbac102 (UL43::ZsGreen1-Hsp1a)] の作製に成功した。現在、FOV (SW102 [pYEbac102 (gD::FITC scFv)]) の作製を行っている。

(2) 卵巣癌治療標的としての FR α の効果検定

卵巣癌由来細胞株 A2780、ES2、HEY、SK-OV-3、及び TOV-21G について葉酸受容体の発現解析を行った結果、FR α は SK-OV-3 及び TOV-21G において発現が検出され、FR β はいずれの細胞株でも発現が検出されなかった。少なくとも株化された卵巣癌細胞においては、葉酸受容体を発現していないことが多かった[**図 1**]、いずれの細胞株もパクリタキセルに感受性を示したが[**図 2A**]、PTX/Fol-c₁- β -CyD に対しては A2780、SK-OV-3 及び TOV-21G 細胞のみが感受性を示した[**図 2B**]、A2780 細胞は FR α 及び FR β を発現していないにも関わらず PTX/Fol-c₁- β -CyD によって傷害されたことから、葉酸受容体以外の葉酸関連遺伝子について発現解析を行ったところ、A2780 細胞においてはプロトン/葉酸共輸送担体 (PCFT) の発現量が比較的高いことが分かった[**図 1**]、A2780 細胞における PCFT 発現をノックダウンすると PTX/Fol-c₁- β -CyD 処理による細胞傷害が有意に減少したが、FR α 発現をノックダウンしても細胞傷害の有意性は解消されなかったことから、A2780 細胞における PTX/Fol-c₁- β -CyD の細胞傷害活性は PCFT に依存的であり、FR α は関与していないことが示唆された[**図 3・左**]、一方、SK-OV-3 細胞においては、FR α または PCFT のいずれかをノックダウンすることで PTX/Fol-c₁- β -CyD による細胞傷害活性が有意に減少したことから、SK-OV-3 細胞においては FR α 及び PCFT の両方が PTX/Fol-c₁- β -CyD による細胞障害活性に関与していることが示唆された[**図 3・右**]、PCFT による葉酸輸送活性は酸性 pH 環境において上昇することが報告されている。A2780 細胞に対して pH を 7.1 に下げた条件下で PTX/Fol-c₁- β -CyD 処理を行ったところ、通常の pH 条件 (pH7.6) よりも細胞傷害活性が上昇したことから、A2780 細胞における PTX/Fol-c₁- β -CyD 取り込みが PCFT 依存的であることが支持された[**図 4・左**]、一方、SK-OV-3 細胞においては pH 条件による細胞障害活性の変化は見られなかった[**図 4・右**]、PTX/Fol-c₁- β -CyD はマウス腹腔内に定着した卵巣癌細胞株に対して、従来のパクリタキセルより高い抗腫瘍効果を示した[**図 5・左**]、また、PTX/Fol-c₁- β -CyD は PCFT のみを発現している卵巣癌細胞に対してもマウス腹腔内において抗腫瘍効果を示した[**図 5・右**]、Fol-c₁- β -CyD で溶解させた PTX/Fol-c₁- β -CyD はマウス全血中の好中球比率を低下させなかった。以上、葉酸修飾薬は癌細胞でのみ発現している FR α を標的化できる点が注目されているが、少なくとも Fol-c₁- β -CyD については、FR α に非依存的、かつ、PCFT に依存的な標的化が起こることが示唆された。PCFT は、ヒト生体内において主に腸管系で幅広く発現している(十二指腸から回腸)。研究代表者は腹膜播種卵巣癌に対する治療法の開発を主目的としているため、正常な腸管系組織をも標的化してしまう可能性がある点では Fol-c₁- β -CyD の特異性に疑念が持たれる。しかし一方で、PCFT が上皮性卵巣癌や肝臓癌において高発現し、また、酸性 pH に傾いている腫瘍の微小環境において PCFT が葉酸の取り込みに寄与するという報告もあることから、PCFT を新たな癌治療標的として位置づけられる可能性もある。

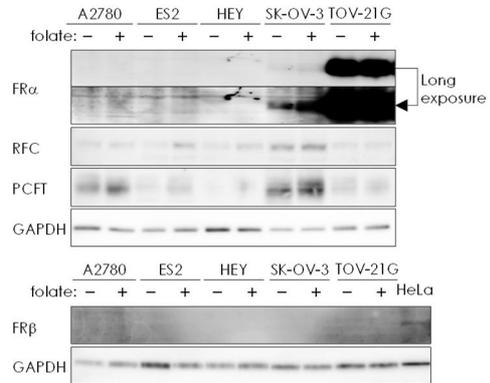


図 1 各種卵巣癌細胞株における遺伝子発現の解析

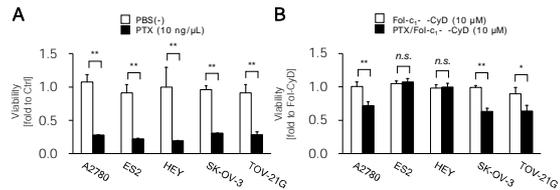


図 2 各種薬剤で処理した細胞の生存率

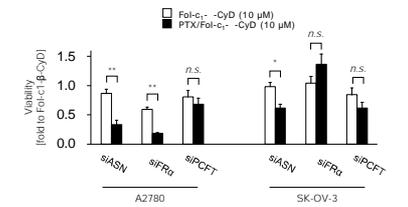


図 3 FR 非依存的な PTX/Fol-c₁- β -CyD の細胞傷害活性

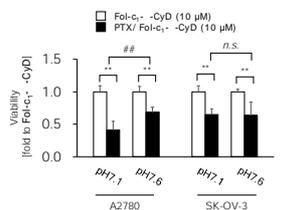


図 4 低 pH による細胞傷害活性への影響

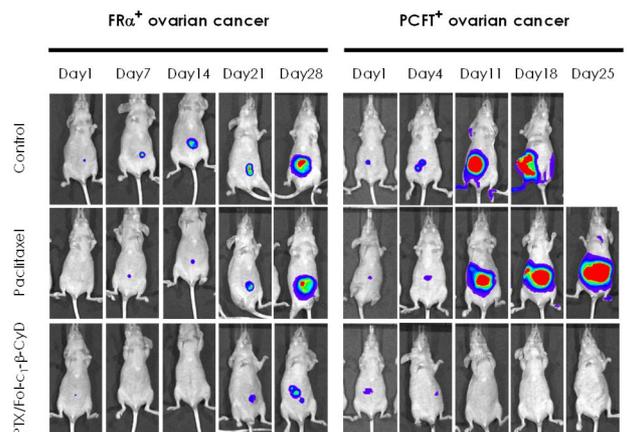


図 5 腹膜播種モデルマウスにおける抗腫瘍効果

腹腔内において抗腫瘍効果を示した[**図 5・右**]、Fol-c₁- β -CyD で溶解させた PTX/Fol-c₁- β -CyD はマウス全血中の好中球比率を低下させなかった。以上、葉酸修飾薬は癌細胞でのみ発現している FR α を標的化できる点が注目されているが、少なくとも Fol-c₁- β -CyD については、FR α に非依存的、かつ、PCFT に依存的な標的化が起こることが示唆された。PCFT は、ヒト生体内において主に腸管系で幅広く発現している(十二指腸から回腸)。研究代表者は腹膜播種卵巣癌に対する治療法の開発を主目的としているため、正常な腸管系組織をも標的化してしまう可能性がある点では Fol-c₁- β -CyD の特異性に疑念が持たれる。しかし一方で、PCFT が上皮性卵巣癌や肝臓癌において高発現し、また、酸性 pH に傾いている腫瘍の微小環境において PCFT が葉酸の取り込みに寄与するという報告もあることから、PCFT を新たな癌治療標的として位置づけられる可能性もある。

現在、マウスにおいてヒト腹膜播種卵巣癌の増殖をモニターする実験系を構築したところであり、この担癌マウスに対して PTX/Fol-c₁-β-CyD を腹腔投与した際の抗腫瘍効果や投与部位周辺に及ぼす影響などの解析を注意深く行っていき、腹膜播種卵巣癌に対する Fol-c₁-β-CyD の有用性についての評価をしたいと考えている。

(3) 抗癌剤による卵巣癌増悪メカニズムの解明

各種の卵巣癌細胞株を IS 処理したところ、MasR 発現が減少した [図 6]、SK-OV-3 細胞において AhR ノックダウン条件下で IS 処理したところ、IS 依存的な MasR 発現の減少が部分的に抑制された [図 7A]、細胞遊走アッセイ及び細胞浸潤アッセイにおいては SK-

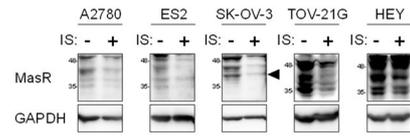


図 6 MasR 発現量に対する IS の影響

OV-3 細胞の遊走能及び浸潤能が IS 処理によって亢進したが、AhR 発現をノックダウンすると抑制された [図 7B,C]、Ang-(1-7) 存在下においても IS 依存的な遊走・浸潤能の亢進が抑制された [図 8]、一方、siRNA によって MasR 発現をノックダウンすると、SK-OV-3 細胞の

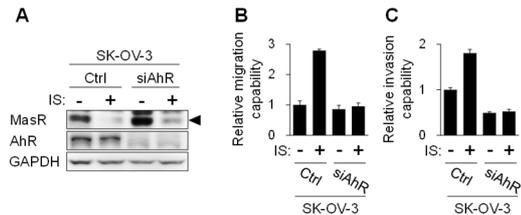


図 7 IS 依存的な MasR 発現抑制に対する AhR の影響

遊走・浸潤能が亢進した [図 9]、マウスに CDDP を単回腹腔内投与したところ、血清中の IS 及び腎機能マーカー (BUN、Cr) が高値を示した [図 10]、卵巣癌細胞を同所移植したマウスに IS を連続投与したところ、増殖及び腹腔などへの進展が促進された [図 11]

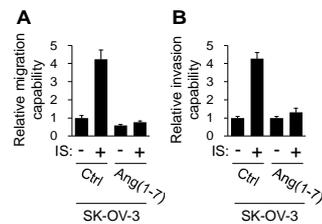


図 8 IS 依存的な MasR 発現抑制に対する Ang(1-7) の影響

以上のことから、CDDP はマウスに急性腎障害を引き起こし、血中に IS を蓄積させること、IS は卵巣癌の増殖および腹膜などへの進展を促進することが示唆された。このことについて、IS 受容体である AhR を阻害するか、或いは MasR を活性化させることで IS を介した卵巣癌の増悪を抑制できる可能性がある。また、今回の研究では十分な検討が出来なかったが、IS が SK-OV-3 細胞における EMT 関連転写因子 (Slug および Zeb2) の発現を上昇させるデータも得ており、Slug や Zeb2 の発現上昇によって卵巣に同所移植した SK-OV-3 細胞の腹腔への進展が促進されたと予想される。一方、IS はマクロファージのインターロイキン-1 産生を促進することが報告されているが、インターロイキン-1 が腫瘍微小環境への骨髄由来抑制細胞の集積を促進して腫瘍増殖を促進することも報告されていることから、IS がマクロファージのインターロイキン-1 産生の促進を介して骨髄由来抑制細胞を腫瘍微小環境に集積させることで卵巣癌の転移を促進した可能性も考えられる。今後、IS による EMT 関連転写因子の発現への影響、および卵巣癌移植マウスの病巣における骨髄由来抑制細胞の集積について解析を行っていき、IS による卵巣癌転移の詳細なメカニズムを明らかにしていく。

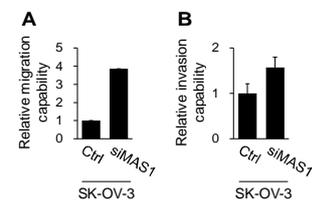


図 9 癌細胞の遊走、浸潤能に対する MasR の影響

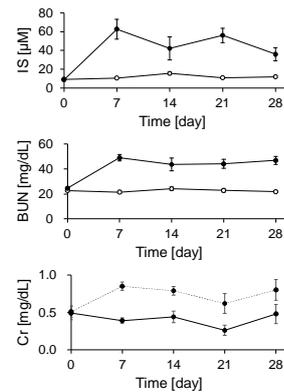


図 10 マウス血中 IS 及び腎機能マーカーに対する CDDP の影響

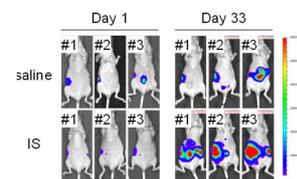


図 11 同所移植卵巣癌細胞に対する IS の影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kaname Uno, Shohei Iyoshi, Masato Yoshihara, Kazuhisa Kitami, Kazumasa Mogi, Hiroki Fujimoto, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Akihiro Nawa, Tomohiro Kanayama, Hiroyuki Tomita, Atsushi Enomoto, Hiroaki Kajiyama	4. 巻 23
2. 論文標題 Metastatic Voyage of Ovarian Cancer Cells in Ascites with the Assistance of Various Cellular Components	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23084383	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 Kazuhisa Kitami, Masato Yoshihara, Satoshi Tamauchi, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Hiroki Fujimoto, Shohei Iyoshi, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Yoshiki Ikeda, Akira Yokoi, Nobuhisa Yoshikawa, Kimihiro Nishino, Kaoru Niimi, Akihiro Nawa, Atsushi Enomoto, Hiroaki Kajiyama	4. 巻 109
2. 論文標題 Peritoneal Restoration by Repurposing Vitamin D Inhibits Ovarian Cancer Dissemination via Blockade of the TGF- 1/Thrombospondin-1 Axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Matrix biology	6. 最初と最後の頁 70-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2022.03.003	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 Shohei Iyoshi, Masato Yoshihara, Kae Nakamura, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Kazuhisa Kitami, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Sho Tano, Hiroyuki Tomita, Keiji Kajiwara, Masayasu Taki, Shigehiro Yamaguchi, Akihiro Nawa, Hiroaki Kajiyama	4. 巻 149
2. 論文標題 Pro-tumoral behavior of omental adipocyte-derived fibroblasts in tumor microenvironment at the metastatic site of ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1961-1972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33770	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 Kazumasa Mogi, Masato Yoshihara, Shohei Iyoshi, Kazuhisa Kitami, Kaname Uno, Sho Tano, Yoshihiro Koya, Mai Sugiyama, Yoshihiko Yamakita, Akihiro Nawa, Hiroyuki Tomita, Hiroaki Kajiyama	4. 巻 13
2. 論文標題 Ovarian Cancer-Associated Mesothelial Cells: Transdifferentiation to Minions of Cancer and Orchestrate Developing Peritoneal Dissemination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061352	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 Kazuhisa Kitami, Masato Yoshihara, Yoshihiro Koya, Mai Sugiyama, Shohei Iyoshi, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Sho Tano, Hiroki Fujimoto, Akihiro Nawa, Fumitaka Kikkawa, Hiroaki Kajiyama	4. 巻 21
2. 論文標題 Microphthalmia-Associated Transcription Factor-Dependent Melanoma Cell Adhesion Molecule Activation Promotes Peritoneal Metastasis of Ovarian Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249776	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 Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Akira Yokoi, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Wenting Liu, Kae Nakamura, Yoshinori Moriyama, Hiroaki Yasui, Shiro Suzuki, Yusuke Yamamoto, Carmela Ricciardelli, Akihiro Nawa, Kiyosumi Shibata, Fumitaka Kikkawa	4. 巻 146
2. 論文標題 Ovarian cancer-associated mesothelial cells induce acquired platinum-resistance in peritoneal metastasis via the FN1/Akt signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2268-2280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32854	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 Masato Yoshihara, Yoshihiko Yamakita, Hiroaki Kajiyama, Takeshi Sengae, Yoshihiro Koya, Mamoru Yamashita, Akihiro Nawa, Fumitaka Kikkawa	4. 巻 392
2. 論文標題 Filopodia play an important role in the trans-mesothelial migration of ovarian cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	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) 10.1016/j.yexcr.2020.112011	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 Kazumasa Mogi, Masato Yoshihara, Shohei Iyoshi, Kazuhisa Kitami, Kaname Uno, Sho Tano, Yoshihiro Koya, Mai Sugiyama, Yoshihiko Yamakita, Akihiro Nawa, Hiroyuki Tomita, Hiroaki Kajiyama	4. 巻 13
2. 論文標題 Ovarian Cancer-Associated Mesothelial Cells: Transdifferentiation to Minions of Cancer and Orchestrate Developing Peritoneal Dissemination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	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) 10.3390/cancers13061352	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 Shinichi Saito, Yoshihiro Koya, Hiroaki Kajiyama, Mamoru Yamashita, Fumitaka Kikkawa, Akihiro Nawa	4. 巻 111
2. 論文標題 Folate-appended cyclodextrin carrier targets ovarian cancer cells expressing the proton-coupled folate transporter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.14379	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 斉藤伸一、小屋美博、梶山広明、山下守、吉川史隆、那波明宏
2. 発表標題 葉酸修飾シクロデキストリンによるFOLR1陽性卵巣癌細胞の標的化
3. 学会等名 第71回日本産婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新たな卵巣がんの化学療法の開発へ！～葉酸修飾シクロデキストリンの有用性評価～
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Can_Sci_200310.pdf
新たな卵巣がんの化学療法の開発へ！～葉酸修飾シクロデキストリンの有用性評価～
<https://research-er.jp/articles/view/87572>

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