

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20H03824
研究課題名（和文）アディポペリトクロストークに基づく卵巣癌腹膜進展に関する学際的研究基盤の創成

研究課題名（英文）Interdisciplinary study on the peritoneal metastasis of patients with ovarian cancer based on the adipo-peritoneal crosstalk

研究代表者
梶山 広明（Kajiyama, Hiroaki）

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00345886
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の成果において、独自の天井培養法によって大網から脱分化脂肪由来間葉系細胞（ADSC）が有する卵巣癌悪性化への影響を調べ、卵巣癌細胞の増殖の促進及び卵巣癌細胞の遊走能亢進、*in vivo*での腫瘍形成能の増大が誘導されることを示すことに成功し、一連の成果をもとに論文報告を行った。また、進行卵巣癌の腹膜微小環境において卵巣癌関連腹膜中皮細胞（OCAM）が卵巣癌の進展に深く寄与することをこれまでと同定しているが、正常腹膜中皮細胞がOCAMへと変貌する過程を抑制する候補物質としてcalcitriol（ビタミンD）が有望であることを実証し論文報告を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌大網播種巣で腫瘍増殖が進むメカニズムの一因として、卵巣癌が大網の脂肪細胞に働きかけて脱分化を誘導し、自らの増殖をサポートする細胞を作り出している可能性があることが判明した。この脱分化プロセスを標的とした新規治療戦略を構築できれば、既存の治療戦略とは異なる新たな治療戦略になると考える。またVitamin Dによる腹膜環境の正常化が卵巣癌腹膜播種の新規治療法となる可能性が動物実験を含む様々な実験により明らかになった。癌を標的とした化学療法や分子標的薬などの治療法との相乗効果も期待され、Vitamin D製剤はすでに臨床使用されている安全な薬剤であり、臨床的な効果の検証が期待される。

研究成果の概要（英文）：In outcomes of this study, we investigated impact on the malignancy of ovarian cancer cells due to adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSC) sourced from the omentum, through our unique ceiling culture method. We successfully demonstrated that proliferation of ovarian cancer cells, the enhanced motility of cancer cells, and the increased ability to form tumors *in vivo*, were all induced. We reported these series of results in a research paper. Moreover, we have previously identified that ovarian cancer-associated peritoneal mesothelial cells (OCAM) deeply contribute to progression of advanced ovarian cancer in the peritoneal microenvironment. We demonstrated that calcitriol (vitamin D) is a promising candidate substance to inhibit the process of normal peritoneal mesothelial cells transforming into OCAM, and reported these findings in a research paper as well.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：卵巣癌 腹膜播種 脂肪細胞 中皮細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は診断時に極めて多くの症例で腹膜播種を伴っており、重要な予後因子の一つとなっている。現在、腹膜播種に対する有効な治療法は確立されているとはいえ、卵巣癌の腹膜進展に関する分子生物学的機序については未だ不明な点が多い。近年、癌微小環境を構成する様々な細胞が、多様な増殖因子や生理活性物質を産生することで、治療抵抗性の維持や癌細胞の増殖、浸潤転移などを制御していることが判明した (Kuzet, Cell Tissue Res, 2016)。それら主要な細胞集団の1つに癌関連線維芽細胞 (CAF: Cancer associated fibroblast) と呼ばれる細胞集団が存在し、これらの細胞は、 α -SMA (α -smooth muscle actin) を発現し、癌の進展を多面的に促進することが知られている (Bhowmick, Nature 2004)。我々は腹膜表面の微小環境において卵巣癌側の因子によって本来防御的な腹膜中皮が変貌を遂げ、 α -SMA を高発現する卵巣癌関連腹膜中皮細胞 (Ovarian Cancer associated mesothelial cells: CAM) に変化することを見いだした。我々はこれまで CAM の本質は腹膜中皮の上皮間葉転換であり、実際に CAM が血液腹膜閉門を破壊し、多量の悪性腹水生の成に寄与すること、そして癌性腹膜炎化への進展に寄与していることを報告した (Fujikake K, Oncol Rep 2018; Yokoi A, Nat Commun 2017; Yasui H, Clin Exp Met 2019)。しかしながら我々は最近の予備研究によって、卵巣癌細胞のさらなる悪性化や腹膜進展には腫瘍 - 腹膜に基づく相互作用だけでなく脂肪の存在が必要不可欠であることを見いだした。これは临床上、ダグラス窩や傍結腸腔、そして腸間膜などの腹膜播種の好発部位には常に近隣に脂肪組織が存在することからも明らかであり、脂肪に富んだ大網に播種塊を形成する "Omental cake" などはその最たるものである。これらを背景に微小環境における脂質・脂肪細胞の役割に関して急速に注目が集まりつつあり、実際に脂肪細胞が腫瘍に脂肪酸としてエネルギーを供給している (Lengyel, Nat. Med. 2011)。しかしながら、単なる多くの脂肪の存在を象徴する肥満患者で必ずしも癌が進展しやすいわけではなく、腫瘍が脂肪を動員して自らの「味方」にする能力の存在が示唆される。我々は、独自の天井培養法によって大網から脂肪細胞を分離・培養する過程で脱分化が誘導され、間葉系形態を持ち、かつ多能性を有する脱分化脂肪由来間葉系細胞 (Dedifferentiated adipocyte-derived mesenchymal cells; ADMC) を分離・同定した。大網は腹腔内でサイズの大きなウェイトを占めているが、人間の進化の上で腹腔内の創傷治癒、エネルギーの保存、体温の保持に大きな役割を果たしてきたと考えられる。通常、脂肪細胞は分化型の細胞であり、脱分化し CAF 的な作用を発揮する細胞に変貌するとは考えられなかった。またこれまで皮下脂肪由来の ADMC が多能性を有し乳癌細胞とクロストークするという報告がなされているが (Zoico E, et al. Oncotarget 2016)、大網をはじめとした腹膜直下に豊富に存在する脂肪由来の ADMC が癌 - 腹膜を一体とした腹腔内協調的細胞クロストークの一員として果たす卵巣癌の腹膜進展メカニズムは全く解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は腹腔内、特に大網に多量に存在する中皮細胞および脂質・脂肪細胞に着目して卵巣癌腹膜播種微小環境メカニズムを解明し、新規治療戦略を開発することを目的とした。本課題で得られた知見によって "Occult metastasis" 多発腹膜播種形成 癌性腹膜炎にいたるメカニズムを解明し、将来の癌 - 腹膜の分子標的治療につながる可能性がある。特に腹膜は面積的に広く、標的にしえた場合、治療および QOL 改善効果が多大である点で意義深いと考えられた。

3. 研究の方法

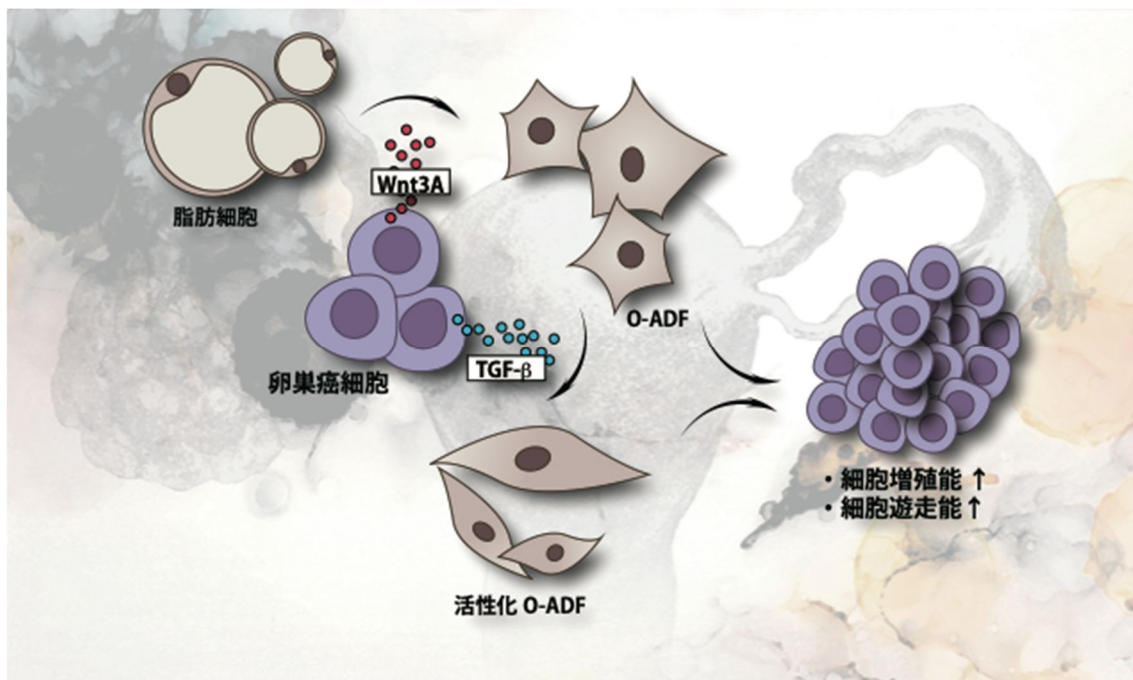
手術検体より得られた大網由来中皮細胞および脂肪細胞を用い、卵巣癌細胞の増殖に与える影響について、各種細胞・動物実験にて評価した。

4. 研究成果

概要: 本研究の成果において、独自の天井培養法によって大網から脱分化脂肪由来間葉系細胞 (ADSC) が有する卵巣癌悪性化への影響を調べ、卵巣癌細胞の増殖の促進及び卵巣癌細胞の遊走能亢進、in vivo での腫瘍形成能の増大が誘導されることを、in vivo imaging system (IVIS) を用いた実験系により示すことに成功し、一連の成果をもとに論文化を行い、International Journal of Cancer に採択された。また進行卵巣癌の腹膜微小環境において卵巣癌関連腹膜中皮細胞 (ovarian cancer-associated mesothelial cells: OCAM) が卵巣癌の進展に深く寄与することをこれまでに同定しているが、正常腹膜中皮細胞が OCAM へと変貌する過程を抑制する候補物質として calcitriol (ビタミン D) が有望であることを実証し、本研究内容にて制作した論文が国際雑誌 Matrix biology に採択された。一連の研究成果は、トランスレーショナルアプロ

一子による基礎・臨床横断的な医学研究において、腹腔内全体を一つの包括的環境基軸と見なした研究基盤となった。

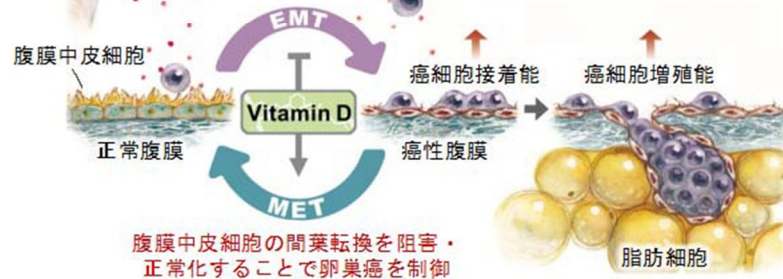
：大網由来脂肪細胞を卵巢癌の症例で得られた悪性腹水存在下で培養すると、脂肪細胞から脂肪滴が抜け落ち、線維芽細胞様の細胞が出現することを確認した。この現象は脂肪細胞を卵巢癌細胞とともに培養することでも促進されることが判明した（下図）。得られた細胞を大網脂肪細胞由来線維芽細胞（O-ADF）と名付け、この細胞の特徴を調べたところ、癌関連線維芽細胞（CAF）に特徴的な α -SMA が陽性となる一方、CD73、CD90、CD105 といった間葉系幹細胞に特徴的な表面マーカーも陽性となることが分かり、脱分化のプロセスが促進されていることが判明した。また、阻害剤やリコンビナントタンパク質を用いた検討から、この脱分化プロセスに関わる因子として、Wnt シグナルが関与していることを確認した。次に O-ADF が卵巢癌細胞に与える影響について検討した。O-ADF とともに培養すると卵巢癌細胞の増殖が促進されるとともに、遊走能も亢進することが確認された。またマウスを用いて生体環境を模した条件で検討を行っても、O-ADF が卵巢癌細胞の増殖を亢進させることが判明した。また、腫瘍細胞や間質細胞から放出され腹水中に高い濃度で存在することが知られている TGF- β 1 を O-ADF に作用させると、こういった腫瘍促進能が更に活性化されることも確認された。共培養した卵巢癌細胞のプロテオミクス解析を行ったところ、解糖系やペントースリン酸経路、DNA 複製といった腫瘍増殖に寄与するパスウェイのエンリッチメントが判明した。以上の結果から、卵巢癌細胞細胞によって脂肪細胞から誘導された O-ADF が、卵巢癌細胞自身の腫瘍性増殖に寄与していることが確認された。



：大網由来の中皮細胞に TGF- β 1 で EMT を誘導し癌関連中皮細胞に変化させた。癌関連中皮細胞は中皮細胞が持つ細胞表面の微絨毛を失い、卵巢癌細胞との接着が亢進することが判明した。さらに癌関連中皮細胞と卵巢癌細胞を共培養すると、癌細胞増殖が亢進することが確認された。一方、Vitamin D により EMT を抑制された中皮細胞は、微絨毛が保たれ、癌細胞の接着や増殖は抑制されることを解明した。中皮細胞の遺伝子網羅解析から、トロンボスポンジン 1 という細胞接着や増殖に関わる細胞外基質が EMT に伴い亢進する一方、Vitamin D によって抑制されることが判明した。次にトロンボスポンジン 1 の関与を、癌関連中皮細胞における発現抑制や中皮細胞への蛋白添加による実験で確認したところ、トロンボスポンジン 1 が中皮細胞と癌細胞間の接着に重要な役割を果たすことが明らかとなった。メカニズムとして Vitamin D 受容体が TGF- β 1 下流の転写因子 Smad2/3 と競合して DNA への結合が阻害されることで、トロンボスポンジン 1 の発現が抑制されることが判明した。また卵巢癌におけるトロンボスポンジン 1 発現量の多さは予後不良因子であり、卵巢癌原発巣よりも腹膜播種巣で発現量が多いことも解明された。マウスを用いて卵巢癌の癌性腹膜炎を模した条件で検討を行うと、Vitamin D が中皮細胞のトロンボスポンジン 1 発現を抑制し、腹膜播種形成を抑制することを確認した。また腫瘍由来のオルガノイドモデルとマウスを用いた検討で、Vitamin D が癌関連中皮細胞に間葉上皮転換（MET）を誘導し、トロンボスポンジン 1 発現を正常化することを確認した（下図）。

卵巢癌

1. 腹腔内に露出しており腹膜播種しやすい
2. 腹膜播種は完全切除困難で難治性
3. 腹腔を覆う腹膜中皮細胞が癌によって間葉転換 (EMT) を起こして“癌の味方”になっている



腹膜中皮細胞の間葉転換を阻害・
正常化することで卵巢癌を制御

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kitami Kazuhisa, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Fujimoto Hiroki, Iyoshi Shohei, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Yoshikawa Nobuhisa, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Nawa Akihiro, Enomoto Atsushi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 109
2. 論文標題 Peritoneal restoration by repurposing vitamin D inhibits ovarian cancer dissemination via blockade of the TGF- β 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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ikeda Yoshiki, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Yokoi Akira, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Survival benefits of retroperitoneal lymphadenectomy for optimally-resected advanced ovarian high-grade serous carcinoma: a multi-institutional retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	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) 10.3802/jgo.2022.33.e40	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 Ikeda Yoshiki, Yoshihara Masato, Yoshikawa Nobuhisa, Yokoi Akira, Tamauchi Satoshi, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Is adjuvant chemotherapy necessary for young women with early-stage epithelial ovarian cancer who have undergone fertility-sparing surgery?: a multicenter retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-022-01642-z	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 Uno Kaname, Yoshikawa Nobuhisa, Tazaki Akira, Ohnuma Shoko, Kitami Kazuhisa, Iyoshi Shohei, Mogi Kazumasa, Yoshihara Masato, Koya Yoshihiro, Sugiyama Mai, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Kikkawa Fumitaka, Kato Masashi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Significance of platinum distribution to predict platinum resistance in ovarian cancer after platinum treatment in neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08503-7	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 該当する

1. 著者名 Yoshihara Masato, Mizutani Shigehiko, Matsumoto Kunio, Kato Yukio, Masuo Yusuke, Tano Sho, Mizutani Hidesuke, Kotani Tomomi, Mizutani Eita, Shibata Kiyosumi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 121
2. 論文標題 Crosstalk between foetal vasoactive peptide hormones and placental aminopeptidases regulates placental blood flow: Its significance in preeclampsia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 32 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2022.02.016	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 該当する

1. 著者名 Matsukawa Tetsuya, Mizutani Shigehiko, Matsumoto Kunio, Kato Yukio, Yoshihara Masato, Kajiyama Hiroaki, Shibata Kiyosumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Placental Leucine Aminopeptidase as a Potential Specific Urine Biomarker for Invasive Ovarian Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 222 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11010222	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 Yoshihara Masato, Mizutani Shigehiko, Kato Yukio, Matsumoto Kunio, Mizutani Eita, Mizutani Hidesuke, Fujimoto Hiroki, Osuka Satoko, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Recent Insights into Human Endometrial Peptidases in Blastocyst Implantation via Shedding of Microvesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13479 ~ 13479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222413479	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 Shigeyama Munehisa, Yoshihara Masato, Kitami Kazuhisa, Mogi Kazumasa, Uno Kaname, Iyoshi Shohei, Tano Sho, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 267
2. 論文標題 Long-term post-recurrence survival outcomes in young women receiving fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2021.11.015	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 該当する

1. 著者名 Ukai Mayu, Suzuki Shiro, Yoshihara Masato, Yokoi Akira, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Adjuvant taxane plus platinum chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma with complete surgical staging: are more than three cycles necessary?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 609 ~ 618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02075-8	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 NOSAKA KAZUTO, SUZUKI SHIRO, YOSHIKAWA TOSHIAKI, SHIMOMURA MANAMI, KITAMI KAZUHISA, YOSHIDA KOSUKE, YOSHIHARA MASATO, KIKKAWA FUMITAKA, NAKATSURA TETSUYA, KAJIYAMA HIROAKI	4. 巻 41
2. 論文標題 Heat Shock Protein 105 as an Immunotherapeutic Target for Patients With Cervical Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4741 ~ 4751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15289	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 Iyoshi Shohei, Yoshihara Masato, Nakamura Kae, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Tano Sho, Tomita Hiroyuki, Kajiwara Keiji, Taki Masayasu, Yamaguchi Shigehiro, Nawa Akihiro, Kajiyama Hiroaki	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Iyoshi Shohei, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of incomplete surgery and adjuvant chemotherapy for the intraoperative rupture of capsulated stage I epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study with an in-depth subgroup analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2021.32.e66	査読の有無 無
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 Ikeda Yoshiki, Yoshihara Masato, Yoshikawa Nobuhisa, Tamauchi Satoshi, Yokoi Akira, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 157
2. 論文標題 Is cystectomy an option as conservative surgery for young patients with borderline ovarian tumor? A multi institutional retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecology & Obstetrics	6. 最初と最後の頁 437 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.13844	査読の有無 無
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 Yoshihara Masato, Emoto Ryo, Kitami Kazuhisa, Iyoshi Shohei, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Tano Sho, Yoshikawa Nobuhisa, Matsui Shigeyuki, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 11
2. 論文標題 A large-scale multi-institutional study evaluating prognostic aspects of positive ascites cytology and effects of therapeutic interventions in epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93718-3	査読の有無 無
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 Hattori Satomi, Yoshikawa Nobuhisa, Mogi Kazumasa, Yoshida Kosuke, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Significance of Concurrent Chemoradiotherapy as Primary Treatment in Patients with Metastatic Cervical Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Oncology	6. 最初と最後の頁 1663 ~ 1672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/curroncol28030155	査読の有無 無
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 Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Niimi K, Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F.	4. 巻 50
2. 論文標題 Is standard radical surgery necessary for elderly patients with early-stage epithelial ovarian carcinoma? -Propensity score matched analysis-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	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) 10.1093/jjco/hyz194.	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 Yoshihara M, Kajiyama H, Yokoi A, Sugiyama M, Koya Y, Yamakita Y, Liu W, Nakamura K, Moriyama Y, Yasui H, Suzuki S, Yamamoto Y, Ricciardelli C, Nawa A, Shibata K, Kikkawa F.	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 Int J 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 該当する

1. 著者名 Yoshihara M, Yamakita Y, Kajiyama H, Senga T, Koya Y, Yamashita M, Nawa A, Kikkawa F.	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 Exp Cell Res.	6. 最初と最後の頁 112011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.	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 Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, Iyoshi S, Yokoi A, Suzuki S, Kawai M, Nagasaka T, Takahashi K, Matsui S, Kikkawa F.	4. 巻 150
2. 論文標題 Impact of uterus-preserving surgery on Stage I primary mucinous epithelial ovarian carcinoma: A multi-institutional study with propensity score-weighted analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Gynaecol Obstet.	6. 最初と最後の頁 177-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.13244.	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 Yoshihara M, Tamauchi S, Iyoshi S, Kitami K, Uno K, Yoshikawa N, Ikeda Y, Kawai M, Nagasaka T, Kajiyama H.	4. 巻 254
2. 論文標題 Does uterine preservation affect survival outcomes of patients with stage I ovarian sex cord-stromal cell tumours? A multi-institutional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	6. 最初と最後の頁 52-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2020.09.009.	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 該当する

1. 著者名 Yoshihara M, Tamauchi S, Iyoshi S, Kitami K, Uno K, Tano S, Matsui S, Kajiyama H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Does complete-staging lymphadenectomy improve survival outcomes in stage I endometrioid epithelial ovarian carcinoma? A multi-institutional retrospective study with propensity score-weighted analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 387-392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa206.	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 該当する

1. 著者名 Kitami K, Yoshihara M, Koya Y, Sugiyama M, Iyoshi S, Uno K, Mogi K, Tano S, Fujimoto H, Nawa A, Kikkawa F, Kajiyama H.	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 Int J Mol Sci.	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 該当する

1. 著者名 Mogi K, Yoshihara M, Iyoshi S, Kitami K, Uno K, Tano S, Koya Y, Sugiyama M, Yamakita Y, Nawa A, Tomita H, Kajiyama H.	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 該当する

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巢癌腹膜播種巣における腫瘍内不均一性と細胞運命決定に関わるNotchシグナルの役割
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 吉原 雅人, 北見 和久, 茂木 一将, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 芳川 修久, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巣癌における腹水細胞診と治療的介入の影響 大規模コホートをを用いた多施設共同研究
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 田野 翔, 玉内学志, 横井 暁, 池田芳紀, 芳川修久, 那波 明宏, 吉川文隆, 梶山 広明
2. 発表標題 Peritoneum-inducible Notch-dependent intra-tumoral heterogeneity mediates cell-fate dynamics and development of metastatic ovarian cancer
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原雅人、小谷友美、田野翔、飯谷友佳子、牛田貴文、小林知子、今井健史、梶山広明
2. 発表標題 AYA世代の卵巣明細胞癌における妊孕性温存手術の影響：傾向スコア加重法による生存解析と産科的転帰の調査
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原雅人、北見和久、伊吉祥平、宇野枢、茂木一将、田野翔、梶山広明
2. 発表標題 新規治療標的化を目指した癌関連腹膜中皮細胞による進行卵巣癌進展機構の解明
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 田野 翔, 玉内学志, 横井 暁, 池田芳紀, 芳川修久, 那波 明宏, 吉川史隆, 梶山 広明
2. 発表標題 Notchシグナルがもたらす腫瘍内不均一性と セクレターゼ活性制御による進行卵巢癌の新規治療戦略
3. 学会等名 第26回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原雅人, 茂木一将, 北見和久, 宇野 枢, 梶山広明
2. 発表標題 若年性卵巢明細胞癌における予後因子と妊孕性温存手術の影響に関する検討
3. 学会等名 JSAWI 第22回シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 藤本 裕基, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巢癌腹膜播種形成における癌関連腹膜中皮細胞の機能的意義
3. 学会等名 第53回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原雅人, 北見和久, 茂木一将, 伊吉祥平, 宇野 枢, 藤本裕基, 山北由彦, 杉山麻衣, 小屋美博, 那波 明宏, 梶山広明
2. 発表標題 腹水中に存在する卵巢癌-中皮細胞複合体と腹膜播種進展メカニズム
3. 学会等名 第20回日本婦人科がん分子標的研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原雅人、北見和久、茂木一将、宇野 枢、伊吉祥平、田野 翔、藤本裕基、芳川修久、梶山広明
2. 発表標題 上皮性卵巢癌再発後生存に対する妊孕性温存手術の影響: 傾向スコア逆数重み付け法による後方視的解析
3. 学会等名 第142回東海産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂木 一将, 吉原 雅人, 伊吉 祥平, 田野翔, 宇野 枢, 北見 和久, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 脂肪-中皮細胞により制御されるがん微小環境と腹膜播種
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂木 一将, 吉原 雅人, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 脂肪-中皮細胞により制御される卵巣がん微小環境と腹膜播種
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 茂木 一将, 吉原 雅人, 玉内 学志, 伊吉 祥平, 横井 暁, 河井 通泰, 長坂 徹郎, 高橋 邦彦, 松井 茂之, 梶山 広明
2. 発表標題 初期粘液性卵巣癌における系統的リンパ節郭清の意義 プロペンシティスコア解析
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂木 一将, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 吉原 雅人, 玉内 学志, 芳川 修久, 梶山 広明
2. 発表標題 妊孕性温存手術を実施した早期卵巢癌患者の再発予後因子の検討
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇野枢, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 山北 由彦, 伊吉 祥平, 北見和久, 茂木 一将, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 Ovarian cancer spheroid with mesothelial cells has higher ability to adhere mesothelial monolayer and promote peritoneal dissemination: complication of a novel metastatic unit
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇野枢, 芳川修久, 吉原 雅人, 大沼章子, 田崎啓, 伊吉 祥平, 北見和久, 茂木 一将, 玉内 学志, 横井 暁, 加藤昌志, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巢癌におけるプラチナ分布に基づいたプラチナ抵抗性の可視化と新規治療戦略
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 田野 翔, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 進行卵巢癌におけるNotchシグナルを介した腫瘍内細胞極性の解明と標的化
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 吉原雅人, 梶山広明, 宇野 枢, 北見和久, 伊吉祥平, 玉内学志, 池田芳紀, 芳川修久, 吉川史隆
2. 発表標題 機械学習を用いたI期卵巣癌予後の検討: ランダムフォレスト法による再発予測
3. 学会等名 第62回日本婦人科腫瘍学会学術講演
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人, 宇野 枢, 北見 和久, 伊吉 祥平, 田野 翔, 玉内 学志, 梶山 広明
2. 発表標題 Impact of incomplete surgery and adjuvant chemotherapy for surgical spill of capsulated stage I epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study with in-depth subgroup analysis
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉原 雅人, 梶山 広明, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 那波 明宏, 吉川 史隆
2. 発表標題 Tumoral caravan migrating in malignant ascites: a novel mechanism of peritoneal dissemination of ovarian cancer resembling anthropological journey
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 田野 翔, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巣癌腹膜播種巣における癌細胞間極性とNotchシグナルの役割
3. 学会等名 第19回日本婦人科がん分子標的研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北見 和久, 梶山 広明, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 那波 明宏, 吉川 史隆
2. 発表標題 活性型ビタミンDによる卵巢癌腹膜播種の新規治療戦略
3. 学会等名 第19回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北見 和久, 梶山 広明, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 那波 明宏, 吉川 史隆
2. 発表標題 Novel therapeutic strategy using drug repositioning of active vitamin D; a possible inhibitor of the tumor-inducible mesothelial-mesenchymal-transition accelerating peritoneal dissemination in ovarian cancer
3. 学会等名 第62回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北見 和久, 梶山 広明, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 那波 明宏, 吉川 史隆
2. 発表標題 Novel therapeutic strategy using drug repositioning of active vitamin D; a possible inhibitor of the tumor-inducible mesothelial-mesenchymal-transition accelerating peritoneal dissemination in ovarian cancer
3. 学会等名 72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北見 和久, 梶山 広明, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 那波 明宏, 吉川 史隆
2. 発表標題 卵巢類内膜癌に対する妊孕性温存手術の腫瘍学的予後の検討
3. 学会等名 第11回日本がん・生殖医療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北見 和久, 梶山 広明, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 那波 明宏, 吉川 史隆
2. 発表標題 Active vitamin D inhibits mesothelial-mesenchymal-transition accelerating peritoneal dissemination in ovarian cancer
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 茂木一将, 吉原雅人, 伊吉祥平, 宇野枢, 北見和久, 玉内学志, 横井暁, 芳川修久, 池田芳紀, 河井通泰, 長坂徹郎, 梶山広明
2. 発表標題 卵巣性索間質性腫瘍I期における子宮温存手術の予後解析
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茂木一将, 宇野枢, 伊吉祥平, 北見和久, 吉原雅人, 玉内学志, 芳川修久, 梶山広明
2. 発表標題 妊孕性温存手術を実施した早期卵巣癌患者の再発予後因子の検討
3. 学会等名 第11回日本がん・生殖医療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂木一将, 吉原雅人, 北見和久, 伊吉祥平, 宇野枢, 田野翔, 杉山麻衣, 小屋美博, 玉内学志, 横井暁, 芳川修久, 那波明宏, 梶山広明
2. 発表標題 卵巣癌の腹膜播種における腹膜中皮と脂肪組織の影響
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 宇野 枢, 吉原雅人, 北見和久, 伊吉祥平, 茂木一将, 杉山麻衣, 小屋美博, 那波明宏, 梶山広明
2. 発表標題 Critical role of cancer associated mesothelial cells to generate dormant ovarian cancer cells in the niche of peritoneal dissemination
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇野 枢, 茂木 一将, 伊吉 祥平, 北見 和久, 吉原 雅人, 玉内 学志, 芳川 修久, 梶山 広明
2. 発表標題 期卵巣性索間質系腫瘍における子宮温存手術の検討
3. 学会等名 第11回日本がん・生殖医療学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究 分担者	芳川 修久 (Yoshikawa Nobuhisa) (60804747)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究 分担者	柴田 清住 (Shibata Kiyosumi) (90335026)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究 分担者	吉原 雅人 (Yoshihara Masato) (00878374)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教 (13901)	

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