

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 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390452

研究課題名（和文）卵巣癌播種性転移における癌細胞”進化”のゲノムワイド解析とその臨床応用

研究課題名（英文）Evolution of ovarian carcinoma cells through peritoneal dissemination: genome-wide analysis and clinical application.

研究代表者 小西 郁生 (KONISHI IKUO) 京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90192062

研究成果の概要（和文）：1) 卵巣癌細胞 39 株および、初代培養 17 サンプルに DNA メチル化阻害剤を添加し、発現マイクロアレイを行うことによって、卵巣癌におけるメチル化遺伝子群を同定した。その解析から、卵巣癌において、TGF-beta 経路がゲノムワイドな DNA メチル化によって制御されている事が明らかとなった。2) 卵巣癌において、原発巣に比して大網播種性転移巣では TGF-beta 経路の活性が亢進していることを明らかにした。そして、マウスモデルを用いて、TGF-beta 阻害剤が卵巣癌の腹膜播種性転移の治療薬になりうることを明らかにした。3) 卵巣癌細胞における PDL-1 発現は、CD8 陽性 T リンパ球の活性を抑制して腫瘍免疫からの escape をもたらし、そのことが卵巣癌の腹膜播種を促進させることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：1) Treatment of 39 ovarian cancer cell lines and 17 primary culture samples with the inhibitor of DNA methylation, followed by expression microarray, identified genes targeted by DNA methylation in ovarian cancer. This analysis revealed TGF-beta signaling pathway is regulated by genome-wide DNA methylation. 2) We found TGF-beta pathway activity is upregulated in the omental metastases of ovarian cancer. Then we demonstrated the inhibitor of TGF-beta signaling pathway is effective against disseminated metastasis of ovarian cancer using a mouse model. 3) We found expression of PDL-1 in ovarian cancer cells suppresses activity of CD8 positive T lymphocytes, causes immune escape, and facilitates peritoneal dissemination of ovarian cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
平成 22 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
平成 23 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

1) 卵巣癌播種性転移のシグナル解析の重要性：卵巣癌は女性性器に発生する悪性腫瘍のうちで最も予後不良の疾患である。卵巣癌患

者における最大の予後不良因子は腹腔内播種性転移であり、患者の予後を飛躍的に向上させるには卵巣癌細胞の播種性転移に関するシグナル伝達経路を包括的に解析・同定

し、これを抑制する新たな治療法の開発が求められている。最近、癌細胞の増殖、生存、浸潤、転移にはその微小環境 microenvironment が大きな影響を及ぼすことが知られ、我々はこの観点からアプローチしてきた。卵巣癌の播種性転移は、癌細胞の原発巣からの離脱、酸素供給を欠いた状態での生存、腹膜への接着・浸潤・増殖・血管新生から成ることから、まず低酸素環境に注目した。実際、卵巣腫瘍における HIF-1 α 発現の検討から、卵巣癌では HIF-1 α 、VEGF 発現が亢進し (Osada, Konishi, et al: Hum Pathol, 2007)、in vitro でも低酸素環境は卵巣癌細胞の HIF-1 α 、VEGF 発現を増強し、低分子量 GTP 結合蛋白質 RhoA を介して (Horiuchi, Konishi, et al: Lab Invest, 2003)、播種性転移を促進することを示した (Horiuchi, Konishi, et al: Cancer Sci, 2008)。さらに低酸素環境は転写抑制因子 SNAIL を介して細胞接着因子 E-cadherin 発現を抑制し浸潤能亢進に働くことを初めて見出した (Imai, Konishi, et al: Am J Pathol, 2003)。

2) 播種性転移過程における卵巣癌細胞の”進化”：さらに一連の研究から、腹水中に存在して低酸素環境で発現が増強し、卵巣癌細胞の浸潤・転移を促進する新たなシグナル伝達物質として S100A4 が同定された。我々は卵巣癌では S100A4 が細胞外に分泌され autocrine/paracrine 機序で浸潤能亢進に関与すること (Kikuchi, Konishi, et al: Cancer Sci, 2006)、さらに興味深いことに、慢性的な低酸素環境下で卵巣癌細胞は S100A4 遺伝子の脱メチル化をきたし、恒常的に S100A4 発現亢進状態を生ずることを初めて示した (Horiuchi, Konishi, et al: 第 60 回日本産科婦人科学会シンポジウム講演, 2008)。このことは「癌細胞はその微小環境に適応して、まずトランスクリプショナルな遺伝子発現変化、次いでエピジェネティックな変化、最後にジェネティックな変化をきたしながら”進化”する」という仮説を強く示唆している。またこれが卵巣癌細胞の治療抵抗性とも深く関連していると考えられる。

3) 卵巣癌 cancer stem cell とそのエピジェネティクス: 癌化そのものが cancer stem cell 様の形質獲得であるという”進化”論もある。我々はこれまでに cancer stem cell の増殖シグナルである Hedgehog シグナルに着目し、卵巣癌では ligand (SHH, DHH)、受容体の Patched、転写因子の Gli 発現が亢進し増殖を促進させていること、シグナル阻害物質の cyclopamine は細胞増殖を抑制することを示した (Chen, Konishi, et al: Cancer Sci, 2006)。さらに最近では、cancer stem cell マーカーとして用いられる CD133 分子に着目し、実際の卵巣癌において CD133 陽性細胞は全体の約 2% を占め、高い in vivo 腫瘍形成

能を示し cancer stem cell であると確認できたが、そのプロモーター領域がメチル化されていることを初めて見出した (Baba, Matsumura, et al: Oncogene, 2008)。

2. 研究の目的

発現マイクロアレイを用いて、包括的に卵巣癌の進展や腹膜播種性転移の分子機構や治療ターゲットを明らかにすることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

1) 卵巣癌細胞 39 株と、初代培養卵巣癌細胞 13 サンプル、卵巣境界悪性腫瘍 2 サンプル、正常卵巣表層上皮細胞 2 サンプルに、メチル化阻害剤を添加し、発現マイクロアレイを用いて、卵巣癌においてメチル化で制御される遺伝子群およびシグナル伝達経路を調べた。

2) 発現マイクロアレイを用いて、卵巣癌の原発巣に比して大網播種性転移巣で亢進しているシグナル伝達経路を明らかにし、その経路が卵巣癌の転移において果たす役割を明らかにした。

3) 卵巣癌の腹膜播種性転移において PDL1 分子の果たす役割について検討した。

4. 研究成果

1) 卵巣癌でメチル化のターゲットとなる 378 遺伝子を明らかにした。それらの中には TGF-beta シグナル経路に属する遺伝子が多く含まれ、ゲノムワイドなメチル化パターンは TGF-beta 経路の活性を抑制していることが明らかとなった。

2) 卵巣癌の大網転移巣では、TGF-beta 経路が活性化していることが明らかとなった。さらに、TGF-beta 経路は卵巣癌細胞の浸潤能、遊走能、接着能を亢進させ、TGF-beta 経路の阻害剤はマウスの卵巣癌播種性転移モデルにおいて、マウスの予後を改善することが明らかになり、TGF-beta 阻害剤が卵巣癌の治療薬として有望であることが明らかとなった。

3) 卵巣癌細胞に発現している PDL1 分子は、腹水中の CD8 陽性 T リンパ球の活性を抑制し、卵巣癌細胞の播種性転移を促進していることが明らかになった。

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 48 件)

1) Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A. Laeverin/amino peptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. Hum Reprod. 2012 May;27(5):1267-76.

査読有り DOI:10.1093/humrep/des068

2) Taki M, Baba T, Mandai M, Suzuki A, Mikami Y, Matsumura N, Konishi I. Solitary fibrous tumor arising slowly in the vulva over 10 years: Case report and review. J Obstet Gynaecol Res. 2012 May;38(5):884-8. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01792.x

3) Yoshioka Y, Ono M, Osaki M, Konishi I, Sakaguchi S. Differential effects of inhibition of bone morphogenic protein (BMP) signalling on T-cell activation and differentiation. Eur J Immunol. 2012 Mar;42(3):749-59. 査読有り

DOI:10.1002/eji.201141702

4) Baba T, Su S, Umeoka S, Abiko K, Nakamoto Y, Mandai M, Matsumura N, Konishi I. Advanced extragonadal yolk sac tumor serially followed up with (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computerized tomography and serum alpha-fetoprotein. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Mar;38(3):605-9. 査読有り DOI:10.1002/eji.201141702

5) Matsumoto K, Katsumata N, Saito I, Shibata T, Konishi I, Fukuda H, Kamura T. Phase II study of oral etoposide and intravenous irinotecan for patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study 0503. Jpn J Clin Oncol. 2012 Mar;42(3):222-5. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01752.x

6) Taki M, Sato Y, Kakui K, Tatsumi K, Fujiwara H, Konishi I. Management of fetal death with placenta previa. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Feb;25(2):196-9. 査読有り

DOI:10.3109/14767058.2011.560624

7) Horiuchi A, Hayashi T, Kikuchi N, Hayashi A, Fuseya C, Shiozawa T, Konishi

I. Hypoxia upregulates ovarian cancer invasiveness via the binding of HIF-1 α to a hypoxia-induced, methylation-free hypoxia response element of S100A4 gene. Int J Cancer. 2012 Jan 27. [Epub ahead of print] 査読有り

DOI:10.1002/ijc.27448

8) Yamamura S, Matsumura N, Mandai M, Huang Z, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Kang HS, Okamoto T, Abiko K, Mori S, Murphy SK, Konishi I. The activated transforming growth factor-beta signaling pathway in peritoneal metastases is a potential therapeutic target in ovarian cancer. Int J Cancer. 2012 Jan 1;130(1):20-8. 査読有り

DOI:10.1002/ijc.25961

9) Hamanishi J, Mandai M, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I. The comprehensive assessment of local immune status of ovarian cancer by the clustering of multiple immune factors. Clin Immunol. 2011 Dec;141(3):338-47. 査読有り

DOI:10.1016/j.clim.2011.08.013

10) Shimizu M, Kondoh E, Ueda M, Kakui K, Tatsumi K, Konishi I. Secondary postpartum hemorrhage due to uterine artery pseudoaneurysm rupture in von Willebrand disease. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Dec;37(12):1887-90. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01674.x

11) Takahashi Y, Sasaki H, Mogami H, Hamada S, Konishi I. Adjuvant combined paclitaxel and carboplatin chemotherapy for glassy cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases with clinicopathological analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Dec;37(12):1860-3. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01643.x

12) Takahashi Y, Mogami H, Hamada S, Urasaki K, Konishi I. Alpha-fetoprotein producing ovarian clear cell carcinoma with a neometaplasia to hepatoid carcinoma arising from endometriosis: a case report. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Dec;37(12):1842-6. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01622.x

13) Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Konishi I. Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the

carcinogenesis and cancer phenotype. *Cancer Lett.* 2011 Nov 28;310(2):129-33. 査読有り

DOI:10.1016/j.canlet.2011.06.039

14) Ikeuchi T, Koyama T, Tamai K, Fujimoto K, Mikami Y, Konishi I, Togashi K. CT and MR features of struma ovarii. *Abdom Imaging.* 2011 Nov 4. [Epub ahead of print] 査読有り

DOI:10.1007/s00261-011-9817-7

15) Takai H, Kondoh E, Sato Y, Kakui K, Tatsumi K, Konishi I. Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of gastric cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Nov;37(11):1717-9. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01561.x

16) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, Kurosawa K, Kashima H, Yamada T, Kaku T, Mikami Y, Kiyokawa T, Tsuda H, Ishii K, Togashi K, Koyama T, Fujinaga Y, Kadoya M, Hashi A, Susumu N, Konishi I. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Oct;21(7):1287-96. 査読有り

DOI:10.1097/IGC.0b013e31821f746c

17) Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Kamura T. The history of the Gynecologic Cancer Study Group (GCSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Oct;41(10):1156-61. 査読有り

DOI:10.1093/jjco/hyr111

18) Miyamoto T, Kashima H, Suzuki A, Kikuchi N, Konishi I, Seki N, Shiozawa T. Laser-captured microdissection-microarray analysis of the genes involved in endometrial carcinogenesis: stepwise up-regulation of lipocalin2 expression in normal and neoplastic endometria and its functional relevance. *Hum Pathol.* 2011 Sep;42(9):1265-74. 査読有り

DOI:10.1016/j.humpath.2010.07.027

19) Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, Murakoshi T, Ohkuchi A, Okai T, Saito S, Sakai M, Satoh S, Sekizawa A, Suzuki M, Takahashi T,

Tokunaga A, Tsukahara Y, Yoshikawa H; Japan Society of Obstetrics and Gynecology; Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Sep;37(9):1174-97. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2011.01653.x

20) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Nagase S, Ishiko O, Shiozawa T, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Tonegawa S, Konishi I. Involvement of proteasome β li subunit, LMP2, on development of uterin leiomyosarcma. *N Am J Med Sci.* 2011 Sep;3(9):394-9. 査読有り

DOI:10.4297/najms.2011.3394

21) Hosono K, Matsumura N, Matsuda N, Fujiwara H, Sato Y, Konishi I. Successful recovery from delayed amniotic fluid embolism with prolonged cardiac resuscitation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Aug;37(8):1122-5. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01470.x

22) Satoh H, Baba T, Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Konishi I. Primary squamous cell carcinoma of fallopian tube accompanied by gastric metaplasia of female genital tract: case report and review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Aug;37(8):1106-11. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01464.x

23) Sato H, Hirabayashi Y, Tsubokura H, Kanai M, Ashida T, Konishi I, Uchida-Ota M, Konishi Y, Maki A. Cerebral hemodynamics in newborn infants exposed to speech sounds: A whole-head optical topography study. *Hum Brain Mapp.* 2011 Jun 28. [Epub ahead of print] 査読有り

DOI:10.1002/hbm.21350

24) Suga T, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Hamanaka Y, Tatsumi M, Hayashida K, Hara T, Konishi I, Fujii S, Togashi K. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. *Ann Nucl Med.* 2011 May;25(4):269-75. 査読有り

DOI:10.1007/s12149-011-0474-2

25) Fujii H, Fujiwara H, Horie A, Suginami

K, Sato Y, Konishi I. EphrinA1 stimulates cell attachment and inhibits cell aggregation through the EphA receptor pathway in human endometrial carcinoma-derived Ishikawa cells. *Hum Reprod*. 2011 May;26(5):1163-70. 査読有り

DOI:10.1093/humrep/der034

26) Kitahara T, Sato Y, Kakui K, Tatsumi K, Fujiwara H, Konishi I. Management of retained products of conception with marked vascularity. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 May;37(5):458-64. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01363.x

27) Kang HS, Baba T, Mandai M, Matsumura N, Hamanishi J, Kharma B, Kondoh E, Yoshioka Y, Oishi S, Fujii N, Murphy SK, Konishi I. GPR54 is a target for suppression of metastasis in endometrial cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011 Apr;10(4):580-90. 査読有り

DOI:10.1158/1535-7163.MCT-10-0763

28) Baba T, Mandai M, Yamanishi Y, Suzuki A, Kang HS, Konishi I. Endometrial cancer implanted within a cesarean section scar. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Mar;37(3):245-9. 査読有り

DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01381.x

29) Okamoto T, Matsumura N, Mandai M, Oura T, Yamanishi Y, Horiuchi A, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Shiozawa T, Konishi I. Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: an algorithm using the novel marker DPEP1. *Mod Pathol*. 2011 Feb;24(2):267-76. 査読有り

DOI:10.1038/modpathol.2010.204

30) Matsumura N, Huang Z, Mori S, Baba T, Fujii S, Konishi I, Iversen ES, Berchuck A, Murphy SK. Epigenetic suppression of the TGF-beta pathway revealed by transcriptome profiling in ovarian cancer. *Genome Res*. 2011 Jan;21(1):74-82. 査読有り

DOI:10.1101/gr.108803.110

31) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Shiozawa T, Tonegawa S, Konishi I. Molecular Approach to Uterine Leiomyosarcoma: LMP2-Deficient Mice as an Animal Model of Spontaneous Uterine Leiomyosarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:476498. 査読有り

DOI:10.1155/2011/476498

32) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Sudo T, Tagawa Y, Nishimura R, Ishiko O, Kanai Y, Yaegashi

N, Aburatani H, Shiozawa T, Konishi I. Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. *Sci Rep*. 2011;1:180. 査読有り

DOI:10.1038/srep00180

33) Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Matsumura N, Baba T, Horiuchi A, Mikami Y, Yoshioka S, Wakasa T, Shiozawa T, Konishi I. Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: relevance to histologic grade and degree of differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2010 Dec;34(12):1842-8. 査読有り

DOI:10.1097/PAS.0b013e3181fed707

34) Matsumura N, Mandai M, Okamoto T, Yamaguchi K, Yamamura S, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Kang HS, Matsui S, Mori S, Murphy SK, Konishi I. Sorafenib efficacy in ovarian clear cell carcinoma revealed by transcriptome profiling. *Cancer Sci*. 2010 Dec;101(12):2658-63. 査読有り

DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01736.x

35) Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Konishi I. Suppression of metastatic murine ovarian cancer cells by transduced embryonic progenitor cells. *Horm Cancer*. 2010 Dec;1(6):291-6. 査読有り

DOI:10.1007/s12672-010-0046-2

36) Hayashi A, Horiuchi A, Kikuchi N, Hayashi T, Fuseya C, Suzuki A, Konishi I, Shiozawa T. Type-specific roles of histone deacetylase (HDAC) overexpression in ovarian carcinoma: HDAC1 enhances cell proliferation and HDAC3 stimulates cell migration with downregulation of E-cadherin. *Int J Cancer*. 2010 Sep 1;127(6):1332-46. 査読有り

DOI:10.1002/ijc.25151

37) Suzuki A, Horiuchi A, Ashida T, Miyamoto T, Kashima H, Nikaido T, Konishi I, Shiozawa T. Cyclin A2 confers cisplatin resistance to endometrial carcinoma cells via up-regulation of an Akt-binding protein, periplakin. *J Cell Mol Med*. 2010 Sep;14(9):2305-17. 査読有り

DOI:10.1111/j.1582-4934.2009.00839.x

38) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Shiozawa T, Tonegawa S, Konishi I. Mice-lacking LMP2, immuno-proteasome subunit, as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma. *Protein Cell*. 2010 Aug;1(8):711-7. 査読有り

DOI:10.1007/s13238-010-0095-x

39) Fakhry H, Miyamoto T, Kashima H, Suzuki A, Ke H, Konishi I, Shiozawa T. Immunohistochemical detection of histone deacetylases in endometrial carcinoma: involvement of histone deacetylase 2 in the proliferation of endometrial carcinoma cells. Hum Pathol. 2010 Jun;41(6):848-58. 査読有り

DOI:10.1016/j.humpath.2009.11.012

40) Kondoh E, Mori S, Yamaguchi K, Baba T, Matsumura N, Cory Barnett J, Whitaker RS, Konishi I, Fujii S, Berchuck A, Murphy SK. Targeting slow-proliferating ovarian cancer cells. Int J Cancer. 2010 May 15;126(10):2448-56. 査読有り

DOI:10.1002/ijc.24919

41) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1727-32. 査読有り

DOI:10.1200/JCO.2009.24.8617

42) Miyamoto T, Horiuchi A, Kashima H, Suzuki A, Yamada T, Kurai M, Konishi I, Shiozawa T. Inverse correlation between Skp2 and p27(Kip1) in normal endometrium and endometrial carcinoma. Gynecol Endocrinol. 2010 Mar;26(3):220-9. 査読有り

DOI:10.1080/09513590903215482

43) Suzuki N, Yoshioka N, Uekawa A, Matsumura N, Tozawa A, Koike J, Konishi I, Kiguchi K, Ishizuka B. Transcription factor POU6F1 is important for proliferation of clear cell adenocarcinoma of the ovary and is a potential new molecular target. Int J Gynecol Cancer. 2010 Feb;20(2):212-9. 査読有り

DOI:10.1111/IGC.0b013e3181c97ae0

44) Abiko K, Baba T, Ogawa M, Mikami Y, Koyama T, Mandai M, Konishi I. Minimal deviation mucinous adenocarcinoma ('adenoma malignum') of the uterine corpus. Pathol Int. 2010 Jan;60(1):42-7. 査読有り

DOI:10.1111/j.1440-1827.2009.02473.x

45) Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Fujii S, Konishi I. Activated local immunity by CC chemokine

ligand 19-transduced embryonic endothelial progenitor cells suppresses metastasis of murine ovarian cancer. Stem Cells. 2010 Jan;28(1):164-73. 査読有り

DOI:10.1002/stem.256

46) Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. Int J Clin Oncol. 2009 Oct;14(5):383-91. 査読有り

DOI:10.1007/s10147-009-0935-y

47) Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis. Int J Clin Oncol. 2009 Oct;14(5):377. 査読有り

DOI:10.1007/s10147-009-0930-3

48) Yoshida J, Horiuchi A, Kikuchi N, Hayashi A, Osada R, Ohira S, Shiozawa T, Konishi I. Changes in the expression of E-cadherin repressors, Snail, Slug, SIP1, and Twist, in the development and progression of ovarian carcinoma: the important role of Snail in ovarian tumorigenesis and progression. Med Mol Morphol. 2009 Jun;42(2):82-91. 査読有り

DOI:10.1007/s00795-008-0436-5

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西郁生 (KONISHI IKUO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：90192062

(2) 研究分担者

万代昌紀 (MANDAI MASAKI)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：80283597
松村謙臣 (MATSUMURA NORIOMI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：20452336
鈴木彩子 (SUZUKI AYAKO)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：90378696
馬場長 (BABA TSUKASA)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：60508240

(3) 連携研究者

なし