

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16788

研究課題名（和文）進行卵巣癌の病勢制御を目指した癌関連中皮細胞の機能解析と腹膜再生治療の開発

研究課題名（英文）Functional analysis of cancer-associated mesothelial cells aimed at disease control of advanced ovarian cancer and development of peritoneal restoration therapy

研究代表者

吉原 雅人 (Yoshihara, Masato)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：00878374

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：腹膜播種を伴う進行卵巣癌に対する有効な治療法は未だに確立されてなく、難治性を打破する新たな治療戦略が期待される。申請者はこれまで、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）を同定した。本研究では、本来は“防御的”な作用を有する正常腹膜中皮細胞が、OCAMという卵巣癌の進展を促進する“癌の味方”へとコンバージョンする際の分子生物学的メカニズムを、遺伝子改変実験動物モデルによる腹膜中皮細胞リネージトレーシングを用いて解明した。さらに正常腹膜中皮細胞がOCAMへと変貌する過程を標的として、その変化を抑制する未知の候補物質を、ケミカルライブラリーを用いて探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WT-1遺伝子の下流にCreERT2を発現させ、loxP領域にtdTomatoを挿入したコンディショナルノックインマウスに対して卵巣癌腹膜播種を形成し、OCAMへの変化の過程を詳細に観察し、さらに血管関連細胞への偏分化を示した。動物実験を主体としたこれまでの成果をまとめ、論文投稿を行なっている。さらに正常腹膜中皮細胞がOCAMへと変貌する過程を標的としたスクリーニングシステムの樹立に取り掛かり、知財申請を完了した。ケミカルライブラリースクリーニングを実施したところ、中皮細胞の間葉転換を抑制する10個の候補物質を同定した。本研究成果を基盤として、中皮細胞標的治療の確立を目指して行く。

研究成果の概要（英文）：Effective treatments for advanced ovarian cancer with peritoneal dissemination have yet to be established, and new therapeutic strategies to overcome this intractable disease are highly anticipated. We have previously identified ovarian cancer-associated peritoneal mesothelial cells (OCAM) within the peritoneal microenvironment of advanced ovarian cancer. In this study, we elucidated the molecular biological mechanisms by which normal peritoneal mesothelial cells, which originally have a "protective" function, convert into "cancer allies" that promote the progression of ovarian cancer. This was achieved through lineage tracing of peritoneal mesothelial cells using genetically modified animal models. Furthermore, targeting the process by which normal peritoneal mesothelial cells transform into OCAM, we explored unknown candidate substances that could inhibit this change using a chemical library.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巣癌 腹膜播種 中皮細胞

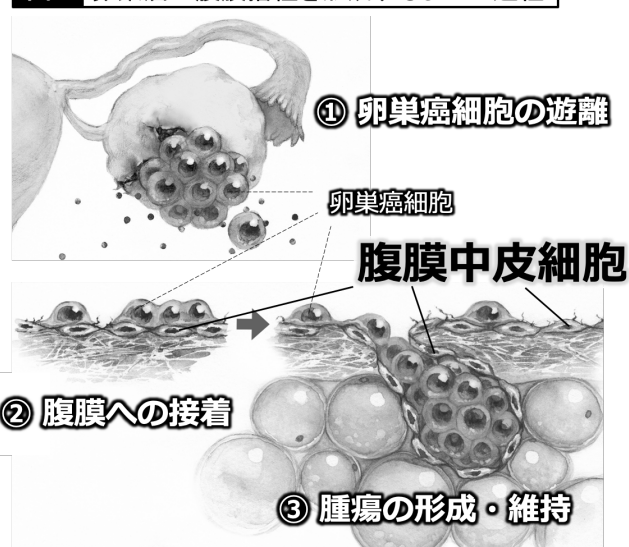
1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科領域における最も予後不良な癌種の一つである。早期癌に対しては手術による根治が見込まれ、進行癌であっても切除可能あるいは化学療法感受性の高い腫瘍は、比較的良好な経過を辿る。一方で、臨床上問題となるのは、切除不能かつ化学療法抵抗性の進行卵巣癌である。中でも腹膜播種を伴う卵巣癌の予後は未だ不良であり、現在有効な治療法は確立されていない。進行卵巣癌の予後を改善する為には、既存の抗腫瘍薬の効果を高め、腫瘍の病勢を制御する新たな治療戦略を開発することにより、現状の難治性を打破する必要がある。

一方、分子標的薬の一つであるベバシズマブは、腫瘍性の血管新生を標的として VEGF の産生を阻害することで、腫瘍微小環境を改善する効果が確認されている。進行卵巣癌患者を対象とした臨床試験においては、全生存期間での有意性は認めなかったものの、無増悪生存期間を有意に延長させ、プラチナ製剤への“シナジー効果 (相乗効果)”を示した (Burger RA, et al. N Eng J Med. 2011, Perron TJ, et al. N Eng J Med. 2011)。また、腹水量産生を低下させ、末期患者の QOL を有意に改善するとの報告もある (Shimizu Y, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2019)。この事実は、腫瘍微小環境を標的とする治療には、癌の進行を完全に防ぐことはできないまでも、病勢を制御し遅延させることで患者予後を改善させる可能性が存在することを示している。

進行卵巣癌の腫瘍環境を「種と土壌」説から考察すれば、「種」である卵巣癌細胞は、腹膜という「土壌」を好んで生着し発育成長すると考えられる。卵巣癌では、血行性とリンパ行性の経路に加えて、経腹水的な腹膜播種という特徴的な転移様式を有する。腹膜播種の成立には、主に図1の三つの過程が関与していると考えられているが、この内の②卵巣癌細胞の腹膜への接着と③腫瘍形成・維持においては、組織学的に腹膜の最表層に位置する腹膜中皮細胞が深く関与する。本来腹膜中皮細胞は、臓器の可動性を保つ潤滑成分を表面に豊富に有し、腹膜での感染や創傷の治癒の一端を担う生態防御的な組織である。しかし、卵巣癌の作用により腹膜中皮細胞は変化し、卵巣癌細胞の進展を促進する機能を獲得することが示されている (Sandoval P, et al. J Pathol. 2013)。

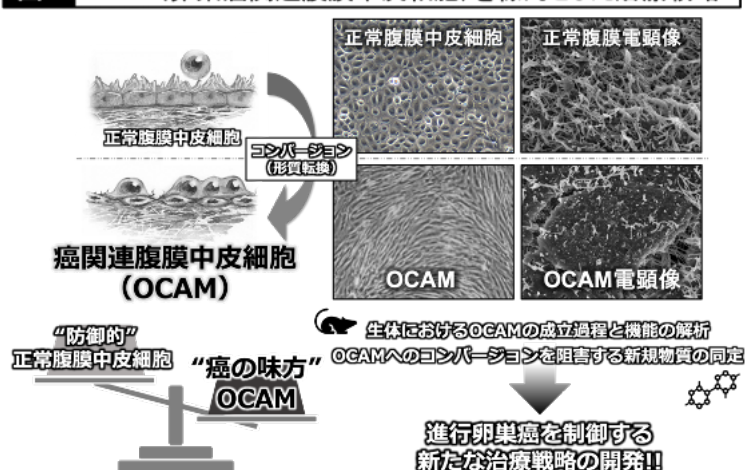
図1 卵巣癌が腹膜播種を形成するまでの過程



申請者の所属する研究グループはこれまでに、卵巣癌から放出される液性因子により、本来は卵巣癌細胞の接着や増殖に対して“防御的”な作用を有する正常腹膜中皮細胞が、卵巣癌関連腹膜中皮細胞 (ovarian cancer-associated mesothelial cells: OCAM) (図2上) という卵巣癌の進展を促進する“癌の味方”へとコンバージョン (形質転換) することを報告した (Kajiyama H, et al. Int J Cancer. 2017)。申請者自身も、OCAMが卵巣癌細胞の微小環境を形成し、腫瘍の増殖や薬剤抵抗性に深く関与することを報告した (Yoshihara M, et al. Int J Cancer. 2020)。

図2 OCAM(卵巣癌関連腹膜中皮細胞)を標的とした治療戦略

こうした学術的背景より、本研究課題の核心において、腫瘍微小環境を正常化することで、腹膜播種を伴う難治性の進行卵巣癌の病勢を制御し、予後を改善することが可能か、という学術的「問い」を立てた。この「問い」に対して、生体における OCAM の成立過程と機能の解析に基づく卵巣癌悪性化のメカニズムを解明し、正常腹膜中皮細胞が OCAM へとコンバージョンする過程を抑制することで、“腹膜中皮細胞という宿主細胞”の再生治療を行うことができると考え



る。さらに、既存の抗腫瘍薬の奏効率をより高める“シナジー効果”により、進行卵巣癌の病勢を制御する革新的な治療戦略の開発を試みた（図2下）。

## 2. 研究の目的

1. 本来は卵巣癌細胞の接着や増殖に対して“防御的”な作用を有する正常腹膜中皮細胞が、OCAMという、卵巣癌の進展を促進する“癌の味方”へとコンバージョンする際の分子生物学的メカニズムを検証する。生体における詳細な機能と変化を捉える為に、遺伝子改変実験動物モデルを用いた腹膜中皮細胞のラベリングによる細胞リネージトレーシング (lineage tracing:系譜追跡) を行い、OCAMの卵巣癌悪性化に関わるプロセスを解明する。

2. 正常腹膜中皮細胞がOCAMへと変貌する過程を標的として、その変化を抑制する未知の候補物質を、大規模ケミカルライブラリーを用いて探索する。“腹膜中皮細胞という宿主細胞”の再生治療を行うことで、既存の抗腫瘍薬の奏効率をさらに高める“シナジー効果”を狙った新規治療戦略を開発し、進行卵巣癌の病勢制御を目的とした研究基盤を確立する。

## 3. 研究の方法

本研究では、遺伝子改変実験動物モデルを用いて、卵巣癌腹膜播種環境における腹膜中皮細胞の細胞リネージトレーシングを行い、その変化の過程を分析する事で、生体におけるOCAMの機能を解明する。さらに、大規模ケミカルライブラリースクリーニングによりOCAMを阻害する未知の候補物質を探索し、進行卵巣癌に対する抗腫瘍薬の効果を高める新規腹膜再生治療の開発を目指す（図3）。

## 4. 研究成果

概要：遺伝子改変実験動物モデルである、WT-1 遺伝子の下流に CreERT2 を発現させ、loxP 領域に tdTomato を挿入したコンディショナルノックインマウスに対して、卵巣癌腹膜播種を形成させ、OCAM への変化の過程を詳細に観察し、さらに血管関連細胞への偏分化を示した。動物実験を主体としたこれまでの成果をまとめ、論文投稿を行なっている。さらに正常腹膜中皮細胞がOCAMへと変貌する過程を標的としたスクリーニングシステムの樹立に取り掛かり、知財申請を完了した。ケミカルライブラリースクリーニングを実施したところ、中皮細胞の間葉転換を抑制する10個の候補物質を同定した。本研究成果を基盤として、中皮細胞標的治療の確立を目指して行く。

1. 腹膜中皮細胞のラベリング・生体におけるOCAMの機能解析：腹膜中皮細胞の細胞内マーカーの一つである WT-1 遺伝子の下流に CreERT2 を発現させ、loxP 領域に tdTomato を挿入したコンディショナルノックインマウスを樹立した。このモデルでは、タモキシフェン投与により WT-1 を発現する細胞のみに蛍光色素を誘導させることで、腹腔内における腹膜中皮細胞を、後天的かつ特異的にラベリングする。本手法により定常状態での腹膜中皮細胞の約 50-80%の標識ができたことを確認した。さらに本モデルでの腹膜中皮細胞のラベリングによる細胞リネージトレーシングを用いて、マウス卵巣癌模倣細胞株 (ID8) を腹腔内移植すると、癌間質に tdTomato 陽性細胞を確認し、卵巣癌腹膜播種において中皮細胞が線維芽細胞や血管内皮細胞の一部を構成していることを発見した。これらの形質転換した中皮細胞の機能解析を実施したところ、間葉系マーカーや血管内皮細胞関連マーカーの上昇を認めた。

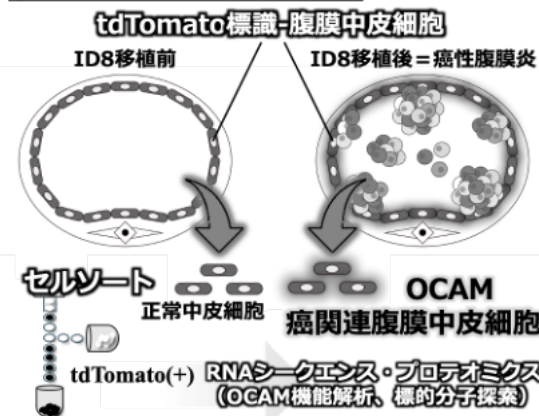
2. ケミカルライブラリースクリーニング：申請者はこれまでに、OCAM への変化を阻害する治療

図3 研究計画の概要

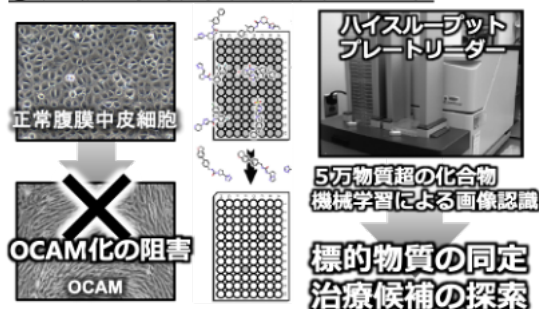
### ① 腹膜中皮細胞のラベリング (マウスモデル樹立)



### ② 生体におけるOCAMの機能解析



### ③ ケミカルライブラリースクリーニング



候補薬の一つとして、ビタミンDを発見した。ビタミンDは、腹膜中皮細胞の間葉転換を抑制することでOCAMへの変化を阻害し、かつ一旦変化したOCAMを正常腹膜中皮細胞へと再生する作用があることが判明している。卵巢癌細胞の腹膜への接着と増殖が抑制されることも分かっており、ビタミンDは腹膜という腫瘍微小環境を正常化し再生させることで、進行卵巢癌に対する既存の抗腫瘍薬の奏効率をさらに高めるシナジー効果を発揮する候補物質であると期待される。しかし一方で、生体への蓄積性も想定され、卵巢癌の病勢制御を目的とした長期投与は困難である可能性も同時に含んでいる。本研究では、生体への毒性が少なく、ビタミンDと同様にOCAM化の抑制効果を有する未知の候補物質の探索に際して、ケミカルライブラリースクリーニングを行った。連携研究機関である名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)の保有するケミカルライブラリーを用いて、OCAM化を阻害する候補物質を探索したところ、腹膜中皮細胞の間葉転換を阻害する新規物質を10物質程度同定した。

## 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 10件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Price Zoe K., Lokman Noor A., Yoshihara Masato, Kajiyama Hiroaki, Oehler Martin K., Ricciardelli Carmela	4. 巻 24
2. 論文標題 Disabled-2 (DAB2): A Key Regulator of Anti- and Pro-Tumorigenic Pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 696 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010696	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 Taniguchi Toshiaki, Tomita Hiroyuki, Kanayama Tomohiro, Mogi Kazumasa, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Yoshihara Masato, Kajiyama Hiroaki, Hara Akira	4. 巻 23
2. 論文標題 Regulation of Mesothelial Cell Fate during Development and Human Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11960 ~ 11960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231911960	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 Masato, Mogi Kazumasa, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Iyoshi Shohei, Tano Sho, Fujimoto Hiroki, Miyamoto Emiri, Yoshikawa Nobuhisa, Emoto Ryo, Matsui Shigeyuki, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Who are the long-term survivors of recurrent ovarian carcinoma?: a retrospective analysis of a multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1660 ~ 1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02214-9	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 Iyoshi Shohei, Sumi Asami, Yoshihara Masato, Kitami Kazuhisa, Mogi Kazumasa, Uno Kaname, Fujimoto Hiroki, Miyamoto Emiri, Tano Sho, Yoshikawa Nobuhisa, Emoto Ryo, Matsui Shigeyuki, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Obesity contributes to the stealth peritoneal dissemination of ovarian cancer: a multi institutional retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Obesity	6. 最初と最後の頁 1599 ~ 1607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/oby.23497	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 Uno Kaname, Iyoshi Shohei, Yoshihara Masato, Kitami Kazuhisa, Mogi Kazumasa, Fujimoto Hiroki, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Nawa Akihiro, Kanayama Tomohiro, Tomita Hiroyuki, Enomoto Atsushi, Kajiyama Hiroaki	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 ~ 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 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- $\beta$ 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 e40
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 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 and 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 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 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, 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 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22件(うち招待講演 5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、山北由彦、伊吉祥平、北見和久、宇野枢、茂木一将、藤本裕基、宮本絵美里、梶山広明
2. 発表標題 卵巣癌腹膜播種におけるNotchシグナルを介した腫瘍内不均一性の解明と新規治療標的化
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、伊吉祥平、北見和久、宇野枢、茂木一将、藤本裕基、宮本絵美里、梶山広明
2. 発表標題 進行卵巣癌の制御を目的とした癌関連中皮細胞の機能解析と腹膜再生治療の開発
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人、宇野枢、北見和久、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 Metastatic unit in ascites mediates progression of peritoneal dissemination and therapeutic resistance of advanced ovarian cancer
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022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、宮本絵美里、那波明宏、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81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、宮本絵美里、宇野枢、北見和久、芳川修久、梶山広明
2. 発表標題 Metastatic unit in malignant ascites promotes progression of peritoneal dissemination and therapeutic resistance of ovarian cancer
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本絵美里、吉原雅人、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、藤本裕基、伊吉祥平、茂木一将、宇野 枢、田野 翔、北見和久、梶山広明
2. 発表標題 進行卵巣癌におけるMeflin陽性cancer associated fibroblastsの生命予後に与える影響
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会 第54回総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人
2. 発表標題 進行卵巣癌の制御を目的とした癌関連中皮細胞の機能解析とビタミンDを用いた腹膜再生治療の開発
3. 学会等名 第7回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本絵美里、小屋美博、吉原雅人、杉山麻衣、伊吉祥平、北見和久、山北由彦、宇野 枢、茂木一将、藤本裕基、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 CD271 Contributes to Progression of Ovarian Cancer via Promoting Cell Migration and Invation
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本絵美里、吉原雅人、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、宇野枢、北見和久、芳川修久、梶山広明
2. 発表標題 A multicenter retrospective study of the characteristics of long-term survivors in recurrent ovarian cancer
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本絵美里、吉原雅人、伊吉祥平、茂木一将、宇野枢、北見和久、藤本裕基、梶山広明
2. 発表標題 AYA世代卵巢癌患者における予後因子と妊孕性温存手術の影響 : 傾向スコアマッチング法を用いた後方視的多施設共同研究
3. 学会等名 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本絵美里、池田芳紀、可世木聡、安井裕子、吉原雅人、玉内学志、清水裕介、横井暁、芳川修久、新美薫、梶山広明
2. 発表標題 ロボット支援腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術において両側側臍靭帯の離断により強出血を来した一例
3. 学会等名 第143回東海産科婦人科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北見和久、吉原雅人、山北由彦、杉山麻衣、小屋美博、藤本裕基、伊吉祥平、宇野枢、茂木一将、玉内学志、池田芳紀、横井暁、芳川修久、西野公博、新美薫、那波明宏、榎本篤、梶山広明"
2. 発表標題 腫瘍促進的腹膜環境の正常化を標的とした難治性卵巣癌に対する新規治療戦略の開発
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北見和久、吉原雅人、山北由彦、杉山麻衣、小屋美博、宮本絵美里、藤本裕基、伊吉祥平、宇野枢、茂木一将、加藤一喜、那波明宏、榎本篤、梶山広明
2. 発表標題 Peritoneal restoration by repurposing vitamin D inhibits ovarian cancer dissemination via blockade of TGF- 1/THBS1
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山麻衣、吉原雅人、小屋美博、北見和久、宇野枢、伊吉祥平、茂木一将、藤本裕基、宮本絵美里、山下守、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 卵巣癌腹膜播種に対するNotchシグナルを標的とした新規治療戦略の創成
3. 学会等名 第75回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山麻衣、吉原雅人、小屋美博、北見和久、宇野枢、伊吉祥平、茂木一将、横井暁、中村香江、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 Notchシグナルは進行卵巣癌の新規治療標的となり得る
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022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, 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 卵巢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世代の卵巢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, 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 晁, 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巣癌の新規治療戦略
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, 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 卵巣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
2. 発表標題 シスプラチンが及ぼす胎盤への影響: LA-ICP-MSを用いた重金属蓄積性の検証とトロホプラストの機能解析
3. 学会等名 第12回日本がん・生殖医療学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 スクリーニング方法	発明者 吉原雅人, 梶山広明, 榎本篤	権利者 東海国立大学機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023- 78510	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

卵巣癌腹膜転移を腹膜環境の正常化により抑制する新規メカニズムを解明  
<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/04/-vitamin-d.html>

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
連携研究者	榎本 篤  (Enomoto Atsushi)  (20432255)	名古屋大学・医学系研究科・教授    (13901)	
連携研究者	佐藤 綾人  (Sato Ayato)  (10512428)	名古屋大学・トランスフォーメティブ生命分子研究所・特任准教授    (13901)	
連携研究者	富田 弘之  (Tomita Hiroyuki)  (50509510)	岐阜大学・医学系研究科・准教授    (13701)	

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