

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17H04338
研究課題名(和文) 卵巣癌関連腹膜中皮に新機軸をおいた腹腔内細胞クロストークに関する学際的機能研究

研究課題名(英文) Interdisciplinary research on intraperitoneal cell-to-cell crosstalk focusing ovarian cancer-associated mesothelial cells

研究代表者
梶山 広明(Kajiyama, Hiroaki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：00345886
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣癌は婦人科領域における最も予後不良な癌腫の一つであり、腹膜播種を伴う特徴的な進行の形を示す。特に、進行・再発した腫瘍では、プラチナ製剤を中心とした化学療法への抵抗性を獲得することで、難治性癌へと変化する。本研究では、腹膜播種における卵巣癌細胞の生存を支える「土壌」、すなわち環境としての腹膜に着目し、腹膜の特徴的な構成要素としての腹膜中皮細胞に焦点を当て、卵巣癌細胞との間で行われる異種細胞間のクロストークと化学療法への抵抗性の関連について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌の腹膜播種では、腹膜中皮細胞が腫瘍内へと侵入し、TGF- β 1により間葉転換を引き起こすことで、卵巣癌関連腹膜中皮細胞(OCAM)へと変化するを見出した。また、OCAMと接することで、卵巣癌細胞はAktシグナルの活性化を通してプラチナ製剤への抵抗性を獲得することを発見した。こうしたメカニズムの要因となるOCAMを治療の標的とすることは、今後、腹膜播種を伴う進行卵巣癌における新たな治療法になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We reported how ovarian cancer (OvCa)-associated mesothelial cells (OCAMs) induce platinum-resistance in OvCa cells through direct cell-to-cell crosstalk. We evaluated mutual associations between OvCa cells and human primary MCs with in vitro co-culturing experimental models and in silico omics data analysis. Results of in vitro experiments show that mesenchymal transition is induced in OCAMs primarily by TGF- β 1 stimulation. OCAMs can induce decreased platinum-sensitivity in OvCa cells via induction of the FN1/Akt signaling pathway via cell-to-cell interactions. Further, we also confirmed activation of Akt signaling in OvCa cells in contact with TGF- β 1 stimulated peritoneum, using an in vivo mice model. Their results suggest that the tumor microenvironment, enhanced by direct cell-to-cell crosstalk between OvCa cells and OCAMs, induces acquisition of platinum-resistance in OvCa cells, which may serve as a novel therapeutic target for prevention of OvCa peritoneal dissemination.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巣癌 腹膜播種 腹膜中皮細胞 化学療法抵抗性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1). 上皮性卵巣癌は腹膜転移やリンパ行性転移を起こしやすく、婦人科悪性腫瘍の中でも最も予後不良な癌種の一つである。一般的に卵巣癌の腹膜播種は主として以下の3つの過程から成り立っている。すなわち、1) 原発巣から腹腔内への腫瘍細胞の離脱、2) 臓側あるいは腹側に広がる腹膜中皮との接着、および3) 腹膜中皮間隙の遊走浸潤と局所増殖である。これらのステップで重要な点は腫瘍細胞の間葉系形質の獲得と癌-腹膜の協調的細胞クロストークの開始と拡大にある。本来腹膜は癌の進展を助けるために存在するのではなく、生体防御的に機能している。しかしながら、パラクライン/オートクラインによって腫瘍側から分泌される様々な液性因子の影響を受け、腹膜中皮は卵巣癌の癌性腹膜炎化を助ける複雑な細胞コミュニケーションを担う一員と変化する。

(2). 先行研究より、癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF) は、癌幹細胞様特性の維持、腫瘍免疫寛容、癌細胞浸潤の先導などに機能することが報告されている。これまでの我々の研究から、卵巣癌関連腹膜中皮細胞 (ovarian cancer-associated mesothelial cell; OCAM) は間葉系形質を獲得した卵巣癌細胞と協調することによって、同様なメカニズムを有し、卵巣癌の悪性を誘導する可能性が強く示唆される。しかしながら、現在のところ、これらの点で、卵巣癌-腹膜協調的細胞クロストークの詳細なメカニズムは不明な点が数多い。

2. 研究の目的

(1). 本来防御的な腹膜中皮が OCAM に至る腫瘍側からの誘導メカニズム探索のため包括的な解析を行う。それらは癌性腹膜炎化のメカニズムの本質にもつながり、本課題の主要項目とする。

(2). OCAM-卵巣癌細胞の直接的クロストークが癌細胞上の各種シグナルを変化させ、化学療法抵抗性や“Stemness”の維持、腫瘍休眠と覚醒のスイッチに關与する機序を解明する。

3. 研究の方法

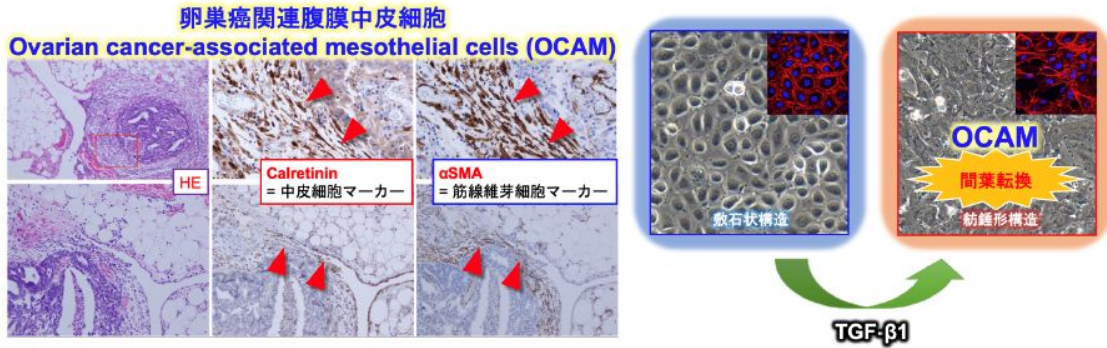
卵巣癌腹膜播種組織を病理学的に観察し、種々の免疫染色を行い、腹膜中皮細胞と卵巣癌細胞との相互関係を分析した。また、患者大網組織より腹膜中皮細胞を初代培養し、卵巣癌細胞との共培養を行うことで、卵巣癌細胞、腹膜中皮細胞の相互作用を調査した。

また、網羅解析として卵巣癌細胞の“Stemness”の維持や化学療法抵抗性を調べるため、腹膜中皮細胞と共培養した卵巣癌細胞の RNA マイクロアレイを行った。また、影響を与えた腹膜中皮細胞側の変化を網羅的に調べるため、LC-MS/MS によるプロテオーム解析を行った。同定されたメカニズムを検証するため、in vitro、in vivo モデルを用いて実験を施行した。

4. 研究成果

(1). 卵巣癌の腹膜播種の組織では、中皮細胞の標識マーカーの一つである calretinin という分子(陽性の細胞)が、腹膜の表面の単層上皮層から腫瘍の微小環境内へと連続して存在することを確認した。これらの変化は、主に卵巣癌から放出される液性因子である TGF- β 1 により誘導される腹膜中皮細胞の間葉転換に基づくことを示し、これらの細胞を卵巣癌に関連する腹膜中皮細胞 (OCAM) と定義した (図 1)。

図 1

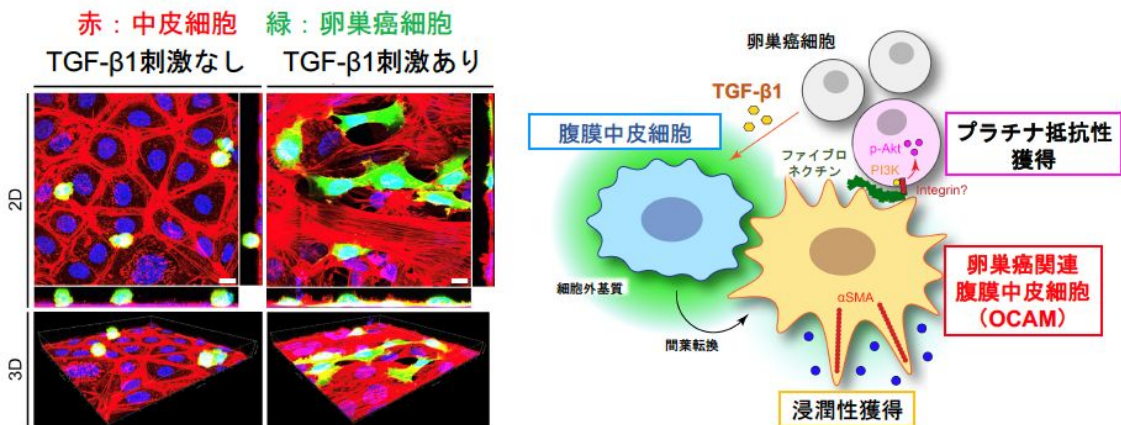


(2). TGF- β 1 刺激後の腹膜中皮細胞を用いて卵巣癌細胞株との共培養を行ったところ、対照と比較して、シスプラチンへの抵抗性が增強していることが判明した。RNA マイクロアレイにより、網羅的にメカニズムの探索を行った結果、卵巣癌細胞内の Akt シグナル活性化が、プラチナ製剤への抵抗性を獲得する原因と同定された。

(3). さらに、上流のシグナルを網羅的にプロテオーム解析をして調査したところ、TGF- β 1 の刺激により、腹膜中皮細胞上に強発現したフィブロネクチンが卵巣癌細胞の Akt シグナル活性を生み出す候補として浮上した。

(4). siRNA を用いて、TGF- β 1 刺激を行った腹膜中皮細胞上のフィブロネクチンを減少させると、共培養実験において卵巣癌細胞の Akt シグナル活性は低下し、プラチナ製剤への抵抗性が改善することが判明した。一方、TGF- β 1 刺激により、マウスの腹膜上にもフィブロネクチンの発現が増えることを同定し、さらに、腹膜播種モデルとして卵巣癌細胞を腹腔内に注入したところ、TGF- β 1 前投与を行ったグループでの腹膜に生着した卵巣癌細胞において、Akt シグナル活性の亢進を確認した。以上の結果から、癌に関連する腹膜中皮細胞は、フィブロネクチンを介して卵巣癌細胞の Akt シグナルを活性化させることにより、プラチナ製剤への耐性を誘導する可能性をもつことが明らかとなった (図 2)。

図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

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 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.	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 Saito S, Koya Y, Kajiyama H, Yamashita M, Kikkawa F, Nawa A.	4. 巻 印刷中
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 Sci.	6. 最初と最後の頁 印刷中印刷中
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, Suzuki S, Yoshikawa N, Tamauchi S, Shibata K, Kikkawa F.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 The impact of systematic retroperitoneal lymphadenectomy on long-term oncologic outcome of women with advanced ovarian clear-cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2020.31.e47.	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 Yoshikawa N, Liu W, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda Y, Tanaka H, Mizuno M, Toyokuni S, Hori M, Kikkawa F, Kajiyama H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Plasma-activated medium promotes autophagic cell death along with alteration of the mTOR pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58667-3.	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 Yoshida K, Kajiyama H, Inami E, Tamauchi S, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, Utsumi F, Niimi K, Suzuki S, Shibata K, Nawa A, Kikkawa F.	4. 巻 34
2. 論文標題 Clinical Significance of Ubiquitin-associated Protein 2-like in Patients With Uterine Cervical Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo.	6. 最初と最後の頁 109-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11751.	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 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Mizuno K, Yamamuro O, Nagasaka T, Shibata K, Kikkawa F.	4. 巻 19
2. 論文標題 Fertility-sparing surgery and oncologic outcome among patients with early-stage ovarian cancer -propensity score- matched analysis-.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer.	6. 最初と最後の頁 1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6432-4.	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 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, Tamauchi S, Iyoshi S, Yokoi A, Suzuki S, Kawai M, Nagasaka T, Takahashi K, Matsui S, Kikkawa F.	4. 巻 50
2. 論文標題 Prognostic impact of pelvic and para-aortic lymphadenectomy on clinically-apparent 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 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 145-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz163.	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 Shimbo A, Kajiyama H, Tamauchi S, Yoshikawa N, Ikeda Y, Nishino K, Suzuki S, Niimi K, Sakata J, Kikkawa F.	4. 巻 42
2. 論文標題 Expression of connective tissue growth factor as a prognostic indicator and its possible involvement in the aggressive properties of epithelial ovarian carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 2323-2332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7352.	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, Tamauchi S, Suzuki S, Takahashi K, Matsui S, Kikkawa F.	4. 巻 30
2. 論文標題 Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol.	6. 最初と最後の頁 e102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2019.30.e102.	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 Yoshida K, Yoshikawa N, Shirakawa A, Niimi K, Suzuki S, Kajiyama H, Kikkawa F.	4. 巻 30
2. 論文標題 Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early-stage ovarian clear-cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol.	6. 最初と最後の頁 e85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2019.30.e85.	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 Yoshida K, Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, Niimi K, Suzuki S, Kikkawa F.	4. 巻 25
2. 論文標題 The role of additional hysterectomy after concurrent chemoradiation for patients with locally advanced cervical cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 384-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01551-6.	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 Hanatani M, Yoshikawa N, Yoshida K, Tamauchi S, Ikeda Y, Nishino K, Niimi K, Suzuki S, Kawai M, Kajiyama H, Kikkawa F.	4. 巻 25
2. 論文標題 Impact of age on clinicopathological features and survival of epithelial ovarian neoplasms in reproductive age.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 187-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01550-7.	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 -

1. 著者名 Yasui H, Kajiyama H, Tamauchi S, Suzuki S, Peng Y, Yoshikawa N, Sugiyama M, Nakamura K, Kikkawa F.	4. 巻 37
2. 論文標題 CCL2 secreted from cancer-associated mesothelial cells promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer cells through the P38-MAPK pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Metastasis.	6. 最初と最後の頁 145-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-019-09993-y.	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 Tanaka H, Mizuno M, Katsumata Y, Ishikawa K, Kondo H, Hashizume H, Okazaki Y, Toyokuni S, Nakamura K, Yoshikawa N, Kajiyama H, Kikkawa F, Horii M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Oxidative stress-dependent and -independent death of glioblastoma cells induced by non-thermal plasma-exposed solutions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50136-w.	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 Sato S, Yamamoto E, Niimi K, Ino K, Nishino K, Suzuki S, Kotani T, Kajiyama H, Kikkawa F.	4. 巻 25
2. 論文標題 The efficacy and toxicity of 4-day chemotherapy with methotrexate, etoposide and actinomycin D in patients with choriocarcinoma and high-risk gestational trophoblastic neoplasia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 203-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01540-9.	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 -

1. 著者名 Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Suzuki S, Kikkawa F.	4. 巻 4
2. 論文標題 Fertility-Sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenteric comparative study using inverse probability of treatment weighting.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.	6. 最初と最後の頁 100071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eurox.2019.100071.	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 Shimizu Y, Kajiyama H, Yoshida K, Tamauchi S, Nakanishi T, Kikkawa F.	4. 巻 45
2. 論文標題 The usefulness of bevacizumab for relief from symptomatic malignant ascites in patients with heavily treated recurrent ovarian cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 2435-2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14112.	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 Yoshida K, Yokoi A, Kagawa T, Oda S, Hattori S, Tamauchi S, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, Utsumi F, Niimi K, Suzuki S, Shibata K, Kajiyama H, Yokoi T, Kikkawa F.	4. 巻 40
2. 論文標題 Unique miRNA profiling of squamous cell carcinoma arising from ovarian mature teratoma: comprehensive miRNA sequence analysis of its molecular background.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis.	6. 最初と最後の頁 1435-1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz135.	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 Sekiya A, Suzuki S, Tanaka A, Hattori S, Shimizu Y, Yoshikawa N, Koya Y, Kajiyama H, Kikkawa F.	4. 巻 55
2. 論文標題 Interleukin-33 expression in ovarian cancer and its possible suppression of peritoneal carcinomatosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 755-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4845.	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 Tamauchi S, Kajiyama H, Moriyama Y, Yoshihara M, Ikeda Y, Yoshikawa N, Nishino K, Niimi K, Suzuki S, Kikkawa F.	4. 巻 45
2. 論文標題 Relationship between preexisting mental disorders and prognosis of gynecologic cancers: A case-control study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 2082-2087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14053.	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 Kajiyama H, Suzuki S, Utsumi F, Nishino K, Niimi K, Mizuno M, Yoshikawa N, Kawai M, Oguchi H, Mizuno K, Yamamuro O, Shibata K, Nagasaka T, Kikkawa F.	4. 巻 81
2. 論文標題 Epidemiological overview of metastatic ovarian carcinoma: long-term experience of TOTSG database.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 198-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.81.2.193.	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 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Niimi K, Kawai M, Shibata K, Kikkawa F.	4. 巻 300
2. 論文標題 Long-term oncologic outcome and its prognostic indicators in reproductive-age women with ovarian clear-cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Gynecol Obstet.	6. 最初と最後の頁 717-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00404-019-05203-y.	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 Miura M, Suzuki S, Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F.	4. 巻 81
2. 論文標題 Estrogen producing ovarian fibrosarcoma: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 717-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.81.1.171	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 Kajiyama H, Suzuki S, Utsumi F, Yoshikawa N, Nishino K, Ikeda Y, Niimi K, Yamamoto E, Kawai M, Shibata K, Nagasaka T, Kikkawa F.	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparison of long-term oncologic outcomes between metastatic ovarian carcinoma originating from gastrointestinal organs and advanced mucinous ovarian carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 950-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01438-6	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 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Shibata K, Nagasaka T, Kikkawa F.	4. 巻 29
2. 論文標題 Oncologic outcomes after secondary surgery in recurrent clear-cell carcinoma of the ovary.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Gynecol Cancer	6. 最初と最後の頁 910-915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ijgc-2018-000142	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 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Shibata K, Nagasaka T, Kikkawa F.	4. 巻 24
2. 論文標題 Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy as a fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 857-862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01416-y.	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 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Nagasaka T, Kikkawa F.	4. 巻 234
2. 論文標題 Survival impact of capsule status in stage I ovarian mucinous carcinoma-A multicentric retrospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	6. 最初と最後の頁 131-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2019.01.009.	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 -

1. 著者名 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Niimi K, Shibata K, Kikkawa F.	4. 巻 133
2. 論文標題 Endometriosis and cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med.	6. 最初と最後の頁 186-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015	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 -

1. 著者名 Nakamura K, Kajiyama H, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sekiya R, Sakata J, Yamamoto E, Shibata K, Kikkawa F	4. 巻 8
2. 論文標題 Secondary cytoreductive surgery potentially improves the oncological outcomes of patients with recurrent uterine sarcomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 499-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1560	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 Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Nishino K, Yoshikawa N, Utsumi F, Niimi K, Mizuno M, Kawai M, Oguchi H, Mizuno K, Yamamuro O, Nagasaka T, Shibata K, Kikkawa F	4. 巻 9
2. 論文標題 The possible existence of occult metastasis in patients with ovarian clear-cell carcinoma who underwent complete resection without any residual tumours.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 6298-6307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23921	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 Yoshida K, Kajiyama H, Utsumi F, Niimi K, Sakata J, Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F	4. 巻 8
2. 論文標題 A post-recurrence survival-predicting indicator for cervical cancer from the analysis of 165 patients who developed recurrence.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 281-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2017.1530	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 Sakata J, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Yamamoto E, Shibata K, Senga T, Kikkawa F, Kajiyama H	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibition of ZEB1 leads to inversion of metastatic characteristics and restoration of paclitaxel sensitivity of chronic chemoresistant ovarian carcinoma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 99482-99494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.20107	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 Teshigawara T, Mizuno M, Ishii T, Kitajima Y, Utsumi F, Sakata J, Kajiyama H, Shibata K, Ishizuka M, Kikkawa F	4. 巻 21
2. 論文標題 Novel potential photodynamic therapy strategy using 5-Aminolevulinic acid for ovarian clear-cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photodiagnosis Photodyn Ther	6. 最初と最後の頁 121-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdpdt.2017.11.013	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 Fujikake K, Kajiyama H, Yoshihara M, Nishino K, Yoshikawa N, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sakata J, Mitsui H, Shibata K, Senga T, Kikkawa F	4. 巻 39
2. 論文標題 A novel mechanism of neovascularization in peritoneal dissemination via cancer-associated mesothelial cells affected by TGF- derived from ovarian cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 193-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2017.6104	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 Yokoi A, Yoshioka Y, Hirakawa A, Yamamoto Y, Ishikawa M, Ikeda Y, Kato T, Niimi K, Kajiyama H, Kikkawa F, Ochiya T	4. 巻 8
2. 論文標題 A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 89811-89823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.20688	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 Sakata J, Kajiyama H, Suzuki S, Utsumi F, Niimi K, Sekiya R, Shibata K, Senga T, Kikkawa F	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of positive ZEB1 expression in patients with epithelial ovarian carcinoma as an oncologic outcome-predicting indicator.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 4287-4293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6658	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 Nakamura K, Peng Y, Utsumi F, Tanaka H, Mizuno M, Toyokuni S, Hori M, Kikkawa F, Kajiyama H	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel Intraperitoneal Treatment With Non-Thermal Plasma-Activated Medium Inhibits Metastatic Potential of Ovarian Cancer Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05620-6	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 Yokoi A, Yoshioka Y, Yamamoto Y, Ishikawa M, Ikeda Y, Kato T, Kiyono T, Takeshita F, Kajiyama H, Kikkawa F, Ochiya T	4. 巻 8
2. 論文標題 Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14470	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22件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Akira Yokoi, Shohei Iyoshi, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 Carcinoma-associated mesothelial cells as a novel therapeutic target in epithelial ovarian cancer
3. 学会等名 第78回日本癌学会学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊吉祥平、梶山広明、中村香江、杉山麻衣、小屋美博、宇野枢、北見和久、吉原雅人、那波 明宏、吉川史隆
2. 発表標題 大網脂肪細胞由来線維芽細胞の卵巢癌腹膜播種微小環境における役割
3. 学会等名 第18回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉原雅人、梶山広明、杉山麻衣、中村香江、小屋美博、伊吉祥平、宇野枢、北見和久、那波 明宏、吉川史隆
2. 発表標題 癌関連腹膜中皮細胞による卵巢癌細胞のプラチナ抵抗性獲得機構
3. 学会等名 第18回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Akira Yokoi, Akihiro Nawa, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 A novel mechanism of cancer evolution and acquired diversity of epithelial ovarian cancer in the peritoneal ecosystem
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Buntei Ryu, Akira Yokoi, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 Cancer-associated mesothelial cells in peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer as a novel therapeutic target
3. 学会等名 17th biennial meeting of the IGCS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原雅人、梶山広明、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、伊吉祥平、那波 明宏、吉川史隆
2. 発表標題 卵巣癌腹膜播種巣における多様性の創出
3. 学会等名 第17回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihara M, Kajiyama H, Suganuma N, Koya Y, Kikkawa F
2. 発表標題 Cancer-associated mesothelial cells orchestrate progression of peritoneal dissemination and acquired platinum-resistance in epithelial ovarian cancer
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yokoi A, Yoshioka Y, Yamamoto Y, Matsuzaki J, Kato K, Kato T, Kajiyama H, Kikkawa F, Ochiya T
2. 発表標題 The role of extracellular RNAs in ovarian cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iyoshi S, Kajiyama H, Yoshihara M, Yamashita Y, Sugiyama M, Koya Y, Ryu B, Kikkawa F
2. 発表標題 Mesothelial cells create invasion frontier in peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tamauchi S, Kajiyama H, Yoshikawa N, Utsumi F, Suzuki S, Kikkawa F
2. 発表標題 A long non-coding RNA "LUCAT1" mediates taxane-resistance acquisition in ovarian cancer
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶山広明
2. 発表標題 改めて、基礎と臨床の観点から卵巣癌の腹膜播種を考える
3. 学会等名 第26回福井婦人科腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wenting Liu, Hiroaki Kajiyama, Kiyosumi Shibata, Yoshihiro Koya, Takeshi Senga, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 Hematopoietic Lineage Cell-Specific Protein1 immunoreactivity indicates increased risk of poor overall survival in patients with ovarian carcinoma
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihiro Koya, Wenting Liu, Yoshihiko Yamakita, Hiroaki Kajiyama, Takeshi Senga, Kiyosumi Shibata, Akihiro Nawa, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 HS1 contributes cell migration/invasion and tumor formation in ovarian carcinoma cells
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kosuke Yoshida, Hiroaki Kajiyama, Masato Yoshihara, Jun Sakata, Fumi Utsumi, Kaoru Niimi, Ryuichiro Sekiya, Shiro Suzuki, Kiyosumi Shibata, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 Does prophylactic irradiation to para-aortic lymph node lead to the positive effects for uterine cervical cancer? ~ a retrospective propensity score adjusted study ~
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田康将、芳川修久、西野公博、坂田純、内海史、新美薫、鈴木史朗、梶山広明、吉川史隆
2. 発表標題 再発子宮頸癌におけるVEGF発現の検討
3. 学会等名 第59回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田康将、芳川修久、西野公博、坂田純、内海史、新美薫、鈴木史朗、梶山広明、吉川史隆
2. 発表標題 再発子宮頸癌におけるVEGFの発現、およびペバシズマブ併用療法の有用性の検討
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田康将、梶山広明、芳川修久、西野公博、内海史、新美薫、鈴木史朗、吉川史隆
2. 発表標題 照射野内再発子宮頸癌でのVEGF発現検討
3. 学会等名 第6回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山麻衣、梶山広明、吉原雅人、安井啓晃、劉文亭、小屋美博、山北由彦、吉川史隆
2. 発表標題 表層上皮性卵巣癌におけるNotch シグナルが及ぼす腹膜中皮細胞との微小環境形成への影響
3. 学会等名 第76 回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉原雅人、梶山広明、杉山麻衣、安井啓晃、吉川史隆
2. 発表標題 表層上皮性卵巣癌におけるNotchシグナルを介した腹膜中皮細胞の役割
3. 学会等名 第22回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Mai Sugiyama, Bunntei Ryu, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Akira Yokoi, Yusuke Yamamoto, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 Carcinoma-associated mesothelial cells induce progression of peritoneal dissemination and acquired platinum resistance in epithelial ovarian cancer
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Mai Sugiyama, Fumitaka Kikkawa
2. 発表標題 Alteration of the tumor microenvironment by Notch signaling enhances the mutual association with epithelial ovarian cancer and mesothelial cells
3. 学会等名 International meeting of the society of gynaecological oncology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉原雅人、梶山広明、杉山麻衣、劉文亭、小屋美博、山北由彦、横井暁、山本雄介、吉川史隆
2. 発表標題 上皮性卵巢癌の腹膜播種進展における腹膜中皮細胞の役割
3. 学会等名 第16回日本婦人科がん分子標的研究会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>名古屋大学医学部産婦人科 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/obgy/</p>
--

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	鈴木 史朗 (Suzuki Shiro) (20612758)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究協力者	吉原 雅人 (Yoshihara Masato) (00878374)	名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教 (13901)	