

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11263

研究課題名(和文) 卵巣癌腹膜播種への遺伝子治療の応用を目指して

研究課題名(英文) Aiming to applying to gene therapy for peritoneal dissemination of ovarian cancer

研究代表者

横山 良仁 (Yokoyama, Yoshihito)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：90261453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：人工ヒト腹膜組織(AHPT)を用いて卵巣癌腹膜播種モデルを作製し、Carbonyl reductase 1 (CR1) DNA-デンドリマー複合体導入による腹膜播種初期動態の変化から、CR1による遺伝子治療効果の機序を明らかにした。癌細胞は穿孔を形成しながら中皮層に侵入し、中皮間・中皮下で増殖し集塊を形成した。24時間後にはリンパ管侵襲がみられ、48時間後には癌細胞が集塊を形成しながら組織深部に浸潤していた。CR1DNA導入により、AHPT上の癌細胞増殖が有意に抑制され、ネクローシスの誘導を示す結果を得た。CR1導入による増殖抑制とネクローシス誘導を通じた卵巣癌腹膜播種抑制効果が実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌患者へ応用するために行った3次元ヒト人工腹膜を用いた研究において、卵巣癌細胞を播種させCBR1 DNA/デンドリマー複合体を添加すると、24時間後から癌細胞の接着・増殖・中皮層への浸潤が有意に抑制された。これはマウス生体内での播種巣にCBR1 DNA/デンドリマー複合体を投与した場合と同様の動態であった。この結果はCBR1 DNA/デンドリマー複合体のヒト卵巣癌治療への応用ができるものと大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：Cancer cells perforated the mesothelium, leaving normal mesothelium intact. However, the cells proliferated between the layers of the mesothelium, forming a mass. After 24 h, cancer cells had invaded the lymphatics, and after 48 to 72 h cancer cells had invaded deep into the mesothelium, where they formed a mass. Invasion of the peritoneum by cancer cells in a murine model of peritoneal carcinomatosis resembled that in a model using Artificial human peritoneal tissue (AHPT), and results substantiated the reproducibility of peritoneal carcinomatosis in AHPT. Proliferation of cells transfected with carbonyl reductase 1(CR1) DNA was significantly inhibited on AHPT, and necrosis was evident. Nevertheless, cancer cell invasion deep into the mesothelium was not inhibited. CR1 DNA does not play a role in inhibiting invasion of the mesothelium during peritoneal metastasis, but it affects cancer cell proliferation. Results suggested that CR1 DNA inhibits cancer cell proliferation via necrosis.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：卵巣癌腹膜播種 Carbonyl reductase 1 遺伝子治療 人工ヒト腹膜組織 ネクローシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マウスの実験的卵巣癌において Peroxisome proliferator-activated receptor (PPRA) リガンドあるクロフィブリン酸の投与により、腫瘍内に Carbonyl reductase 1 (CBR1) が誘導され卵巣癌の Key drug の一つであるシスプラチンと同等の腫瘍縮小効果と生存期間の延長が得られることを見いだした。CBR1 DNA を導入した卵巣癌細胞はコントロールに比べ腫瘍増殖は有意に抑制されることを証明した。これは CBR1 が tumor necrosis factor receptor 1 を介して caspase signaling を活性化することによっておこる腫瘍内アポトーシスの増加と NF- κ B と c-jun の発現減弱によることを初めて証明したものである。逆に CBR1 強発現卵巣癌に CBR1 siRNA を注入すると、腫瘍体積はコントロールに比べ有意に増大し、腹腔内穿破や肺転移が増加することを明らかにした。CBR1 siRNA 注入腫瘍では、血管新生因子である VEGF-C や転移に関与する MMP-9 が増強し、一方で E-cadherin 発現が減弱していた。これらの結果から、CBR1 の腫瘍内の発現増加が、腫瘍縮小に働くことと確証を得たのである。次に CBR1 DNA を PAMAM デンドリマーと複合体を形成させ卵巣癌細胞に特異的にデリバリーする方法を考案した。卵巣癌癌性腹膜炎マウスを作製し CBR1 DNA / PAMAM デンドリマー複合体を 48 時間毎に投与したところ、コントロール群では癌性腹膜炎発症後に 25 日目までに全例死亡したが、CBR1 DNA 投与群ではその期間全例生存する結果となった。この結果は、CBR1 DNA の卵巣癌遺伝子治療への応用の可能性を大いに示唆するものである。

癌細胞内に CBR1 DNA と PAMAM デンドリマーの複合体をデリバリーするためにはデンドリマーの窒素残基数と DNA のリン酸基数の比である N/P ratio の至適条件がある。漿液性卵巣癌細胞株 HRA と DISS の場合の至適 N/P ratio は 20:1 であり、その条件で 48 時間培養することによって CBR1 DNA / PAMAM デンドリマー複合体はエンドサイトーシス経路で細胞内に取り込まれ、CBR1 蛋白が合成されることが確認できた。上皮性卵巣癌には adenoma-carcinoma sequence で発症するタイプ I、de novo 発生のタイプ II がある。組織型によってエンドサイトーシス経路が異なることが予想され、実際卵巣漿液性腺癌細胞と明細胞腺癌細胞では至適 N/P ratio とその後の培養時間が異なることが予備実験で確認された。従って、卵巣癌組織型別の至適 N/P ratio の確立と組織型別の CBR1 DNA / PAMAM デンドリマー複合体の治療効果を検証する必要がある。また、将来 CBR1 DNA を遺伝子治療として応用する場合には、腹腔内投与の経路のみならず静脈内投与の必要性もある。静脈内投与をした場合の治療効果と有害事象についてラットを用いて検証する必要がある。また、腹膜播種病巣内で CBR1 はどのような機能を発揮しているか、人工ヒト腹膜を用いて CBR1 DNA 投与の有無による播種病巣周囲組織の経時的変化を電子顕微鏡で観察することは、血管/リンパ管網、結合組織の変化など腹膜播種の機能的解析の一助になるものと考えた。CBR1 は元来酸化系の脂肪酸代謝に関与する酵素である。比較的低分子であるアミノ酸、有機酸、脂肪酸を含めた低分子の代謝産物をメタボローム解析によって解析することは、CBR1 投与後の癌細胞内の変化のみならず生体機能をより深く理解できるものと考えた。

2. 研究の目的

(1) 卵巣癌組織型別の至適 N/P ratio の確立

CBR1 と PAMAM デンドリマーの複合体作成はすでに確立されており、細胞内導入効率とその抗腫瘍効果を検討することで至適 N/P ratio を調べる。

(2) CBR1 と PAMAM デンドリマーの複合体の静脈内投与の有効性と安全性

卵巣漿液性腺癌 HRA 細胞への至適導入条件は N/P ratio 20:1 である。この条件で CBR1 DNA 複合体を卵巣漿液性癌性腹膜炎ラットの尾静脈から投与する。抗腫瘍効果と副作用(食餌摂

取量、体重の推移、排泄状態)を観察する。

(3) 人工ヒト腹膜を用いた播種病巣の経時的変化

CBR1 DNA 投与の有無による播種病巣周囲組織の経時的変化を電子顕微鏡で観察するとともに CBR1 DNA 投与の有無による腹膜播種の動態を CCD カメラで 48 時間連続撮影する。

(4) CBR1 DNA 複合体で培養された卵巣癌細胞のメタボローム解析

至適 N/P ratio で培養された卵巣癌細胞(HRA細胞等)と無処置の卵巣癌細胞での低分子代謝産物の定量を行い、差異のあった代謝産物と癌治療効果との関連を考察する。

3. 研究の方法

1. CBR1 DNA と dendriマーとの複合体の細胞内導入効率とその抗腫瘍効果の検討

1) CBR1 DNA と dendriマー複合体の作製

ポリアミドアミン(PAMAM) dendriマーキットを用いて CBR1 DNA を PAMAM dendriマーに結合させる。dendriマーは水溶性に作製されており、静脈内投与、腹腔内投与、培養液中添加が可能である。申請者らの先行研究から第 6 世代の PAMAM dendriマーを使用することにする。ヒト卵巣漿液性腺癌から樹立された HRA 細胞と DISS 細胞について至適 N/P ratio と抗腫瘍効果は検証済みであり(Cancer Gene Ther, 2016)、本課題では、明細胞腺癌(OVICE、TOV-21G)、類内膜腺癌(TOV-112D、OVK18#102)、粘液性腺癌(MCAS、RMUG-S)、未分化癌(TYK-nu、KURAMOCHI)の 8 細胞株について検証する。

2) CBR1 DNA-dendriマー複合体の細胞内導入効率の検討

GFP タグ付きの CBR1 DNA と PAMAM dendriマーを N/P ratio 5:1 から 30:1 に設定する。各細胞株を培養し培養液中に N/P ratio 5:1 から 30:1 の CBR1 DNA/PAMAM dendriマー複合体を添加する。培養時間は 24 時間から 48 時間とし、癌細胞内への DNA の導入状況を蛍光顕微鏡で確認する。さらにエンドサイトーシスで合成される CBR1 発現量を Western blot 法で定量し、各細胞の至適 N/P ratio と添加培養時間を決定する。

3) CBR1 DNA-dendriマー複合体の抗腫瘍効果の検討

各癌細胞での癌性腹膜炎マウスモデルに 2) の検討で得られた至適 N/P ratio の CBR1 DNA-dendriマー複合体を腹腔内投与する。至適添加時間が 24 時間の細胞であれば連日、至適時間が 48 時間であれば隔日で CBR1 DNA 複合体を投与し、生存期間をコントロール群と比較する。

2. CBR1 DNA-dendriマー複合体を静脈内投与した場合の有効性と安全性の検討

20:1 の N/P ratio で 48 時間添加が至適条件と判明している漿液性腺癌細胞 HRA 細胞を用いて癌性腹膜炎ラットを作製する。尾静脈から至適条件での CBR1 DNA 複合体を隔日静注し、コントロールと生存期間の比較と、体重の推移、食事摂取量などを観察し有害事象の発生と調べる。コントロールには同量の dendriマーのみを尾静脈から隔日静注する。

<癌性腹膜炎マウス/ラットモデル作製>

各細胞を Microsurgery の手法を用いて卵巣 intrabursa に移植することによって癌性腹膜炎マウス/ラットモデルを作製する(Mol Cell Endocrinol 2005)。生存期間の比較グループとは別に 3 週目に原発巣、腹腔内播種病巣の評価を行う。原発巣と播種巣での CBR1 発現量を比較する。

3. 人工ヒト腹膜を用いた播種病巣の経時的観察

1) 人工ヒト腹膜の作製

ヒト生細胞の細胞外マトリックス・ナノコーティング技術を応用した細胞集積法を用いて、

中皮シート・血管/リンパ管網・結合組織を装備する三次元人工腹膜組織を作製する(Asano et al. Microscopy 63; 219-226, 2014)。右図のトランズウェルインサートで人工腹膜を作製する。細胞集積法の培養により、下層から有孔ポリエステルメンブレン、結合組織様構造、毛細血管網/毛細リンパ管網、結合組織様構造、中皮細胞シートから構成される。弘前大学大学院医学研究科生体構造医科学講座の下田浩教授と浅野義哉助教の研究協力を仰ぐ。

2)人工ヒト腹膜上の腹膜播種病巣の作製

トランズウェルインサート内の人工腹膜に卵巣癌細胞 HRA を 1×10^6 /ml の濃度で生着させる。また、CBR1 DNA 導入 HRA 細胞、CBR1 siRNA 導入 HRA 細胞も同様の濃度で生着させる。

3)癌細胞の腹膜転移過程の経時的観察

癌細胞の接着、増殖と浸潤、脈管浸潤の各過程における癌細胞の挙動、微小環境の変化をリアルタイムで追跡するために、人工腹膜の断片を連日作製し、HE 染色、電子顕微鏡で観察する。その一方で、癌細胞のコロニー形成前から C マウント CCD カメラを搭載した顕微鏡で癌細胞の広がりを連続撮影する。すなわち、腹膜組織に対して癌細胞の縦軸方向広がり、横軸方向の広がりを同時に観察する。以下の条件の細胞で腹膜転移過程を観察する。

HRA 細胞の腹膜転移過程、 HRA 細胞に CBR1 DNA-PAMAM デンドリマー複合体を 48 時間毎に添加した場合の腹膜転移過程、 コントロールとして HRA 細胞に PAMAM デンドリマーのみ 48 時間毎に添加した場合の腹膜転移過程、 CBR1 DNA 導入 HRA 細胞の腹膜転移過程、 CBR1 siRNA 導入 HRA 細胞の腹膜転移過程。

4.卵巣癌細胞のメタボローム解析

CBR1 DNA導入卵巣癌細胞の腫瘍増殖は抑制され、CBR1 siRNA導入細胞では腫瘍増殖、転移とも活発になる。CBR1の作用としては、アポトーシスの誘導と血管新生因子の不活化を通して腫瘍増殖を抑制することを申請者は証明してきた。その一方で、CBR1強発現細胞では腫瘍細胞と間質細胞に貪食細胞に対するeat-me signalであるMilk fat globule EGF factor 8 (MFG-E8)が強発現しており、これはコントロール群では認められなかった現象である。低分子であるアミノ酸、有機酸、脂肪酸を含めた低分子の代謝産物をメタボローム解析によって解析することは、CBR1投与後の癌細胞内の変化のみならず生体機能の変化の理解となる。

1)CBR1 発現の多寡による癌細胞内での低分子代謝産物の変化

卵巣癌細胞株 HRA、 CBR1 DNA 導入 HRA、 CBR1 siRNA 導入 HRA の 3 者間の低分子代謝産物のメタボローム解析を行い、腫瘍増殖との関連のある代謝産物を考察する。

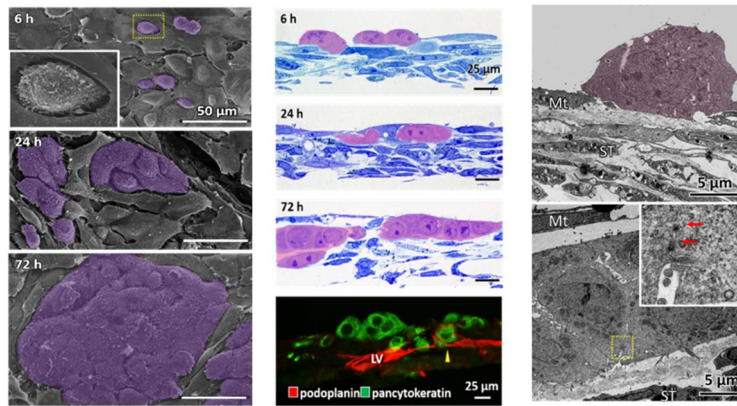
2)CBR1 DNA を静脈内投与した場合の生体機能の変化

ヌードラットを用いて、 CBR1 DNA-PAMAM デンドリマーを静脈内投与後 48 時間で採血を行う、 デンドリマーのみ静脈内投与後 48 時間で採血を行う。血中の低分子代謝産物の変化を調べ、アミノ酸、有機酸、脂肪酸の生体機能の変化について検索する。

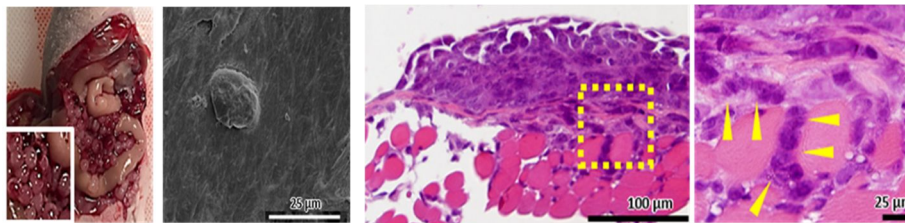
4 . 研究成果

1) SEM では、HRA 細胞が穿孔を形成しながら、中皮層に侵入し、24-72 時間後には中皮間で増殖し集塊を形成していた(次ページ図左)。断面で見ると比較的早期に中皮下への浸潤がみられ、24 時間後にはリンパ管への侵襲もみられた(次ページ図中央)。TEM では、HRA 細胞が中皮細胞に間隙を形成しながら接着していた。中皮下で集塊を形成しながら浸潤した HRA 細胞同士は細胞間接着装置で結合していた(次ページ図左)。両細胞株において、CR1 強発現群で有意に腫瘍増殖が抑制された。OVCAR-3 では腫瘍作成後 12 日目、TOV-21G では 18 日目以降に有意差が認められ、腫瘍摘出時の腫瘍体積、重量ともに CR1 強発現群で有意に小

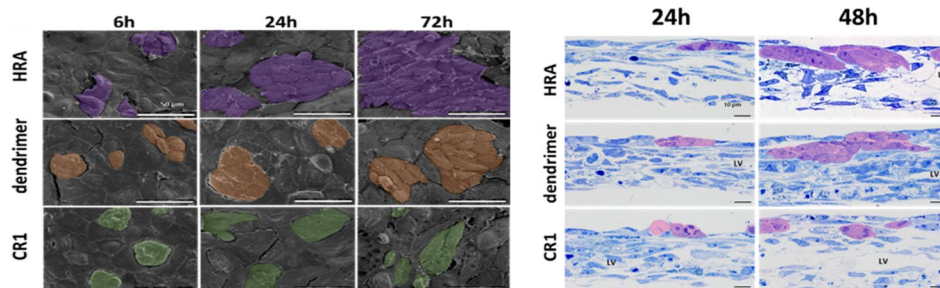
さかった (各々 $P < 0.001$)。



2) マウスの腹腔内に HRA 細胞を投与し、癌性腹膜炎モデル (下図左から 1 つ目) を作成し観察した。腹腔内投与 3 日後の SEM 像では、HRA 細胞の中皮への接着像が *in vitro* の 6 時間後の所見と類似していた (下図左から 2 つ目)。腹腔内投与 9 日後の HE 染色像では、HRA 細胞の浸潤像が *in vitro* の 72 時間後の所見と類似していた (下図左から 3、4 つ目)。以上より、本 *in vitro* モデルにおける卵巢癌腹膜播種動態の再現性を確認できた。



3) 人工腹膜に HRA のみ、HRA と dendrimer、HRA と CR1DNA/dendrimer 複合体を播種し、HRA 細胞増殖の経時的变化を SEM 像で観察した (下図左)。CR1DNA を導入した場合、コントロール (HRA、dendrimer) に比べ増殖が抑制されていた。SEM と同様に播種し、HRA 細胞増殖の経時的变化を断面で観察し (下図右)、中皮下に浸潤した癌細胞は CR1DNA 導入により減少し、腫瘍増殖抑制効果が強く示唆された。人工腹膜に HRA CR1DNA/dendrimer 複合体を播種し 72 時間経過した TEM 像では、中皮下に HRA 細胞のネクロシス像がみられた。また、高電子密度の粒状構造物で示される CR1-DNA/dendrimer 複合体の取り込みは腫瘍細胞だけでなく、中皮細胞にも取り込まれており、これが何かしら結果に影響を及ぼしている懸念もある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Iino C, Shimoyama T Iino K, Yokoyama Y, Chinda D, Sakuraba H, Fukuda S, Nakaji S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Daidzein intake is associated with equol producing status through an increase in the intestinal bacteria responsible for equol production.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11020433	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 Hamano I, Hatakeyama S, Nakamura R, Fukuhara R, Noro D, Tanaka T, Yoneyama T, Yamamoto H, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Yokoyama Y, Ohyama C	4. 巻 25
2. 論文標題 Differences in semen characteristics between patients with testicular cancer and other malignancies using various cutoff values.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 817-824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13732.	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 Komiya S, Nishijima Y, Kondo H, Nomura H, Yamaguchi S, Futagami M, Arai H, Yokoyama Y, Suzuki N, Mikami M, Kubushiro K, Aoki D, Udagawa Y, Nishimura R.	4. 巻 28
2. 論文標題 Multicenter clinicopathological study of high-grade serous carcinoma presenting as primary peritoneal carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Gynecol Cancer	6. 最初と最後の頁 657-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IGC.0000000000001167.	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 Hamano I, Hatakeyama S, Nakamura R, Fukuhara R, Seino H, Noro D, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Yokoyama Y, Ohyama C	4. 巻 28
2. 論文標題 Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) in a single testis with metachronous bilateral testicular cancer: a case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Basic Clin Androl	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12610-018-0066-2	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 Tsuda H, Ito YM, Todo Y, Iba T, Tasaka K, Sutou Y, Hirai K, Dozono K, Dobashi Y, Manabe M, Sakamoto T, Yamamoto R, Ueda K, Akatsuka M, Kiyozuka Y, Nagai N, Imai M, Kobiki K, Fujita H, Itamochi H, Oshita T, Kawarada T, Hatae M, Yokoyama Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Measurement of endometrial thickness in premenopausal women in office gynecology.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 29-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12062. eCollection 2018 Jan	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 Yokoyama Y, Shigeto T, Miura R, Kobayashi A, Mizunuma M, Yamauchi A, Futagami M, Mizunuma H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Differences in the sensitivity of ovarian cancer to photodynamic therapy and the mechanisms for those differences.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4933-4938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6095.	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 Itamochi H, Oishi T, Oumi N, Takeuchi S, Yoshihara K, Mikami M, Yaegashi N, Terao Y, Takehara K, Ushijima K, Watari H, Aoki D, Kimura T, Nakamura T, Yokoyama Y, Kigawa J, Sugiyama T.	4. 巻 117
2. 論文標題 Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	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) 10.1038/bjc.2017.228	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 Nomura H, Aoki D, Susumu N, Mizuno M, Nakai H, Arai M, Nishio S, Tokunaga H, Nakanishi T, Watanabe Y, Yaegashi N, Yokoyama Y, Takehara K	4. 巻 155
2. 論文標題 Analysis of the relapse patterns and risk factors of endometrial cancer following postoperative adjuvant chemotherapy in a phase III randomized clinical trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 413-419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2019.09.023.	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 Yoshioka H, Iwaya M, Horie K, Yokoyama Y, Watanabe J	4. 巻 4
2. 論文標題 Establishment of nuclear grade evaluation method for endometrial endometrioid carcinoma, and the significance of separately evaluating nuclear atypia of the glandular and solid structure parts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Cytol Histopathol Res	6. 最初と最後の頁 220-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Oikiri H, Asano Y, Matsusaki M, Akashi M, Shimoda H, Yokoyama Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Inhibitory effect of carbonyl reductase 1 against peritoneal progression of ovarian cancer: evaluation by ex vivo 3D-human peritoneal model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Biol Rep	6. 最初と最後の頁 4685-4697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-019-04788-6.	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 Oikiri H, Futagami M, Watanabe J, Yokoyama Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Adenocarcinoma of the cervix: its prognosis and difficult pathologic diagnosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Gynaecol Oncol	6. 最初と最後の頁 728-733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 S, Kakizaki I, Tanaka K, Kodama T, Ito-Fukuyama A, Suto S, Takahashi R, Yokoyama Y	4. 巻 7
2. 論文標題 evelopment of new therapeutic agents for preterm birth by glycosaminoglycan chain remodeling of urinary trypsin inhibitor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertens Res Pregnancy	6. 最初と最後の頁 27-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ishihara K, Tanaka K, Oishi M, Ito A, Yokoyama Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 Study on long-term prognosis of women with a history of gestational diabetes mellitus in Tsugaru district, Aomori prefecture. GDM postpartum in Aomori prefecture study (GDM-PPAP Study).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hiroasaki Med J	6. 最初と最後の頁 157-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Oishi M, Iino K, Tanaka K, Ishihara K, Yokoyama Y, Takahashi I, Mizunuma H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of choronic kidney disease: A population based retrospective study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Exp Hypertens	6. 最初と最後の頁 361-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10641963.2016.1267197.	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 Oishi M, Tanaka K, Ishihara K, Iino K, Yokoyama Y, Mizunuma H	4. 巻 5
2. 論文標題 Result of a questionnaire survey on blood pressure management in hypertensive disorders of pregnancy in Aomori prefecture, Japan.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertens Res Pregnancy	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shoji T, Takatori E, Omi H, Kagabu M, Honda T, Futagami M, Yokoyama Y, Kaiho M, Tokunaga H, Otsuki T, Takano T, Yaegashi N, Kojimahara T, Ohta T, Nagase S, Soeda S, Watanebe T, Nishiyama H, Sugiyama T.	4. 巻 80
2. 論文標題 A phase II study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (Tohoku Gynecologic Cancer Unit 104 study).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6. 最初と最後の頁 355-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3363-0.	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 Yamauchi A, Kobayashi A, Oikiri H, Yokoyama Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Functional role of the Tau protein in epithelial ovarian cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 143-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12019. eCollection 2017 Apr.	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 Tokunaga H, Takahashi F, Yamamoto H, Honda T, Watanabe T, Shoji T, Sugiyama T, Yamada H, Tando T, Yoshinaga K, Kagabu S, Otsuki T, Kin S, Yokoyama Y, Wagatsuma S, Sato K, Sato H, Oishi T, Yoshida Y, Hayasaka T, Matsui T, Imai N, Nishigori H, Shimokawa H, Yaegashi N, Watanabe Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Current Status of Uterine Leiomyosarcoma in the Tohoku Region: Results of the Tohoku Translational Center Development Network Survey.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 541-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1097-y.	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 Futagami F, Yokoyama Y, Shimada M, Sato S, Miyagi E, Tozawa-Ono A, Suzuki N, Fujimura M, Aoki Y, Sagae S, Sugiyama T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Contributions of the Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) in Improving the Quality of Life in Women With Gynecological Malignancies.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Curr Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11912-017-0580-y	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19件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Oyama F, Yokoyama Y et al.
2. 発表標題 The quantitative evaluation of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) by using intraepidermal electrical stimulation (IES).
3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takabayashi A, Yokoyama Y, et al
2. 発表標題 Presentation of uterine cervical cancer accompanying complete uterine prolapse
3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oikiri H, Yokoyama Y.
2. 発表標題 Morphological analysis of the inhibition of peritoneal metastasis of ovarian cancer by carbonyl reductase 1 in artificial human peritoneal tissue
3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akaishi A, Yokoyama Y, et al.
2. 発表標題 Granulosa cell tumor of the ovary
3. 学会等名 International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 追切裕江、横山良仁
2. 発表標題 人工ヒト腹膜上での卵巣癌腹膜播種の経時的変化を連続的に観察する
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 追切裕江、浅野義哉、松崎典弥、明石満、横山良仁、下田浩
2. 発表標題 人工ヒト腹膜組織を用いたCarbonyl reductase 1 による卵巢癌腹膜播種抑制効果の形態学的解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 追切裕江、浅野義哉、下田浩、横山良仁
2. 発表標題 人工ヒト腹膜組織を用いたCarbonyl reductase 1 による卵巢癌腹膜播種抑制効果の形態学的解析
3. 学会等名 第155回弘前医学例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山良仁
2. 発表標題 CIPNを緩和するために
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横山良仁
2. 発表標題 悪性腫瘍術後のホルモン補充療法．
3. 学会等名 第32回日本女性医学学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水沼禎人、横山良仁他
2. 発表標題 子宮体癌とFOXP1遺伝子発現の関連性.
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 追切裕江、横山良仁他
2. 発表標題 子宮頸部腺癌の診断と予後の検討.
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 山内愛紗、横山良仁他
2. 発表標題 進行再発子宮頸癌に対するペバシズマブの使用経験
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 Hachidai Hirakawa, Yoshihito Yokoyama
2. 発表標題 The effect of salvage therapy on isolated vaginal recurrence of endometrial cancer.
3. 学会等名 17th Biennial meeting of International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 追切裕江、横山良仁他
2. 発表標題 女性がん患者におけるOncofertilityの現状と今後の課題.
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 Kazuhiro Takehara, Yoshihito Yokoyama et al
2. 発表標題 Retrospective analysis of prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma in 259 Japanese women
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 小山文望恵、横山良仁他
2. 発表標題 in vitro組織モデルを用いたCarbonyl reductase 1発現程度による卵巢癌腹膜播種の形態学的解析
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 横山良仁
2. 発表標題 卵巢癌治療後・上皮性境界悪性腫瘍
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村弘行、横山良仁他
2. 発表標題 術後補助化学療法施行後の子宮体癌再発パターンおよびリスク因子に関する検討 (JGOG2043A-1研究)
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清野学、横山良仁他
2. 発表標題 子宮頸癌IB～IIB期における傍大動脈リンパ節腫大例に対する治療法の検討
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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