

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18693

研究課題名（和文）p53変異卵巣癌の細胞外小胞を介した腹膜播種進展の病態解明と新規治療戦略

研究課題名（英文）Pathophysiology of Peritoneal dissemination via Extracellular Vesicles in p53 Mutant Ovarian Cancer

研究代表者

芳川 修久（Yoshikawa, Nobuhisa）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60804747

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：p53の活性化に伴って上昇するDDIT4の悪性形質への影響を評価した。DDIT4の発現抑制により増殖抑制効果やシスプラチン抵抗性・遊走能・浸潤能が有意に変化した。臨床検体の免疫染色ではリンパ管侵襲やリンパ節転移といった悪性予後と相関する臨床病理学的因子とDDIT4発現に有意な相関関係を見出した。悪性形質に關与するNF- κ Bパスウェイとの相関を同定した。DDIT4抑制細胞株をヌードマウス腹腔内に投与して転移能が抑制された。また、p53変異を伴う卵巣高異型度漿液性癌におけるプラチナ製剤耐性化同定できるバイオマーカーとして、組織内プラチナ分布が有用となることを、LA-ICP-MSを用いて明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では婦人科悪性腫瘍に関して基礎的・臨床的・Translationalな観点から幅広く実施した。卵巣癌においては特にLA-ICP-MSを用いて世界で初めて卵巣癌の予後と抗癌剤感受性を予め予測できるという例を見ない研究成果を達成した。これは卵巣癌患者の適切な薬物選択による予後改善を期待できるという点において社会的意義が大きい成果となった。p53を介して発現の誘導されるDDIT4の意義について婦人科悪性腫瘍で積極的に解明を試みた。悪性形質への寄与メカニズムとしてNF- κ Bが中心となっていることを示すデータが得られており臨床データとも一貫する内容であり、学術的に意義のある結果となった。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the significance of DDIT4 in gynecologic malignancies, which is upregulated upon p53 activation. Suppression of DDIT4 expression significantly reduced cell growth, cisplatin resistance, migration and invasive capacity. Immunostaining of clinical specimens revealed a significant correlation between DDIT4 expression and clinicopathological factors correlated with malignant prognosis, such as lymphatic invasion and lymph node metastasis. We identified a correlation with the NF- κ B pathway involved in malignant characteristics. Intraperitoneal administration of DDIT4-suppressed cell lines suppressed metastatic potential in nude mice. Using LA-ICP-MS, we found that tissue platinum distribution is a useful biomarker to identify platinum resistance in ovarian hyper-atypical serous carcinoma with p53 mutation.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：p53 DDIT4 プラチナ感受性 卵巣癌 子宮頸癌 子宮体癌 組織内プラチナ分布

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌の腹膜播種には、上皮間葉転換や癌幹細胞様形質の獲得といった癌細胞自身の悪性形質に加えて、細胞外小胞(以下、エクソソーム)等を介した細胞間コミュニケーションに依存した好腫瘍性の腹膜微小環境の構築が重要な役割を果たしている。卵巣癌の中で腹膜播種を伴う進行癌で診断されることが多い高悪性度漿液性癌では、ほぼ全例でTP53変異を認め且つその大部分がミスセンス変異による変異型p53タンパク(以下、変異型p53)の蓄積を伴うこと、変異型p53が癌細胞の悪性形質を促進する機能を有することが報告されている。しかしながら、変異型p53が卵巣癌においてどのように悪性形質を制御しているかに関して十分に明らかとなっていない。また、TP53変異やその他の遺伝子変異等に基づくストレス応答タンパクはプラチナ抵抗性を含む臨床的に重要な腫瘍の悪性度に関与する可能性があり、これを制御することが新たな治療戦略として考えられている。また、卵巣癌患者に対してプラチナ製剤を投与してからしか判明しないプラチナ抵抗性を、より早期から診断できる方法の確立が期待されている。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、TP53変異ならびにストレス応答性に基づき発現するタンパクに着目し、適切なスクリーニング方法を用いて候補タンパクを抽出し、その生物学的機能を解明することを第一の目的とした。

(2) また、卵巣癌のプラチナ抵抗性を早期に検出できる新たな手法の開発として、レーザーアブレーション ICP 質量分析法(LA-ICP-MS)を用いてプラチナ抵抗性を予見できるかどうかについて検証を行うことを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 卵巣癌に着眼した研究を進める予定としたが、適切なデータの絞り込みに難渋したため子宮頸癌に関する解析を進めることとした。腫瘍に特異的なマーカーを同定するために、オープンデータベースとしてGSEデータセット・Oncomineを用いた。免疫組織化学的な発現と臨床的な特徴を分析した。特定したDDIT4の機能は、siRNAを用いて*in vitro*での細胞の増殖、遊走、浸潤を解析した。

(2) LA-ICP-MSを用いたプラチナ抵抗性予測については、プラチナ製剤投与後間もない卵巣癌患者手術検体を用いて微量なプラチナ組織分布をマッピングし特定のパターンを検出することにより、抵抗性との相関ならびに予後との相関を解析した。

4. 研究成果

(1) GSEデータセットを2つ組み合わせることにより、正常組織と比較して子宮頸癌組織で発現の異なる47の候補遺伝子を抽出し、この中で発現が子宮頸癌の予後と相関するかどうかをONCOMINEデータベースを用いて検証し、DDIT4を同定した。このDDIT4については、低酸素刺激やp53パスイエイの活性化に基づいて発現が誘導されることが報告されたタンパクであり、子宮頸癌における機能が報告されていないことからこれを研究対象とすることとした。当施設での患者70名の子宮頸癌病変でのDDIT4の発現を

免疫組織化学染色により評価した。免疫染色の強度を H-score にて算出し、リンパ節転移ならびに脈管侵襲との相関が有意であることが確認された。また、siRNA を用いて DDIT4 の発現を抑制すると子宮頸癌細胞株の遊走能・浸潤能が有意に抑制された。さらに DDIT4 が制御するパスウェイを解析した結果、NF B パスウェイと正の相関が認められた。また、EMT 関連分子も制御しており、これらがリンパ節転移や悪性形質に関与している可能性が示唆された。

(2) 重金属元素を測定する機械である ICP-MS に、レーザーシステムを併用した LA-ICP-MS という機器を使用した(図1)。この LA-ICP-MS は米粒や毛髪の中のカドミウムやヒ素などの重金属元素の分布を見ることなどに広く使われている比較的新しい機器で、環境労働衛生学が日本の医学部では唯一導入した機器である。この機器を用いて、卵巣癌組織に含まれる重金属元素であるプラチナの測定を行うことで、卵巣癌組織に含まれるプラチナを同定した。

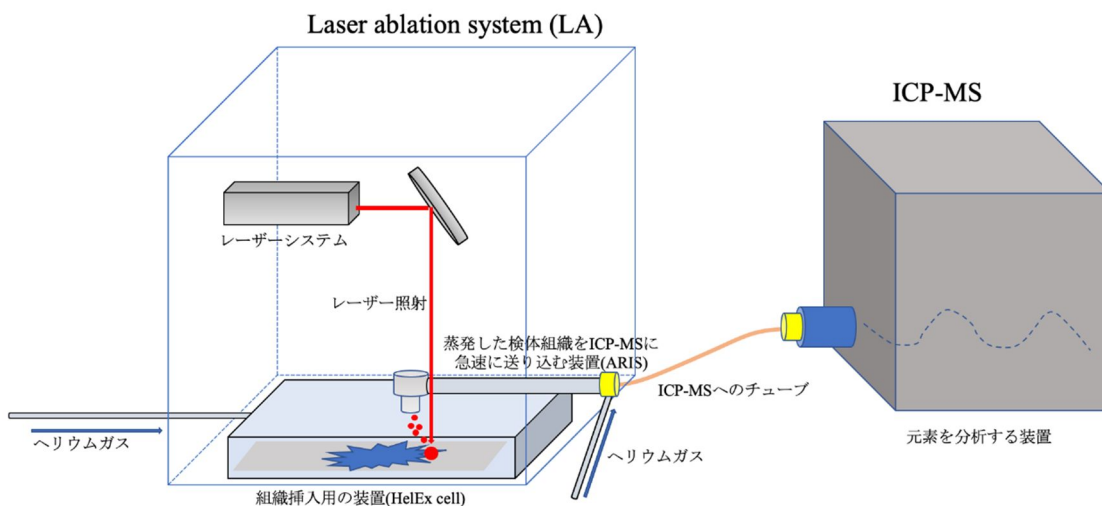


図1 . LA-ICP-MS の簡易的な模式図。

まず、再発卵巣癌組織において、プラチナ抵抗性と臨床的に診断され、手術にて摘出された検体を用いて解析した。その結果、抗癌剤として使用したプラチナは、癌組織中に検出され、この再発卵巣癌の組織では、活発に増殖する卵巣癌組織の中にプラチナは含まれておらず、腫瘍と隣接する正常組織に蓄積している像が確認された(図2)。

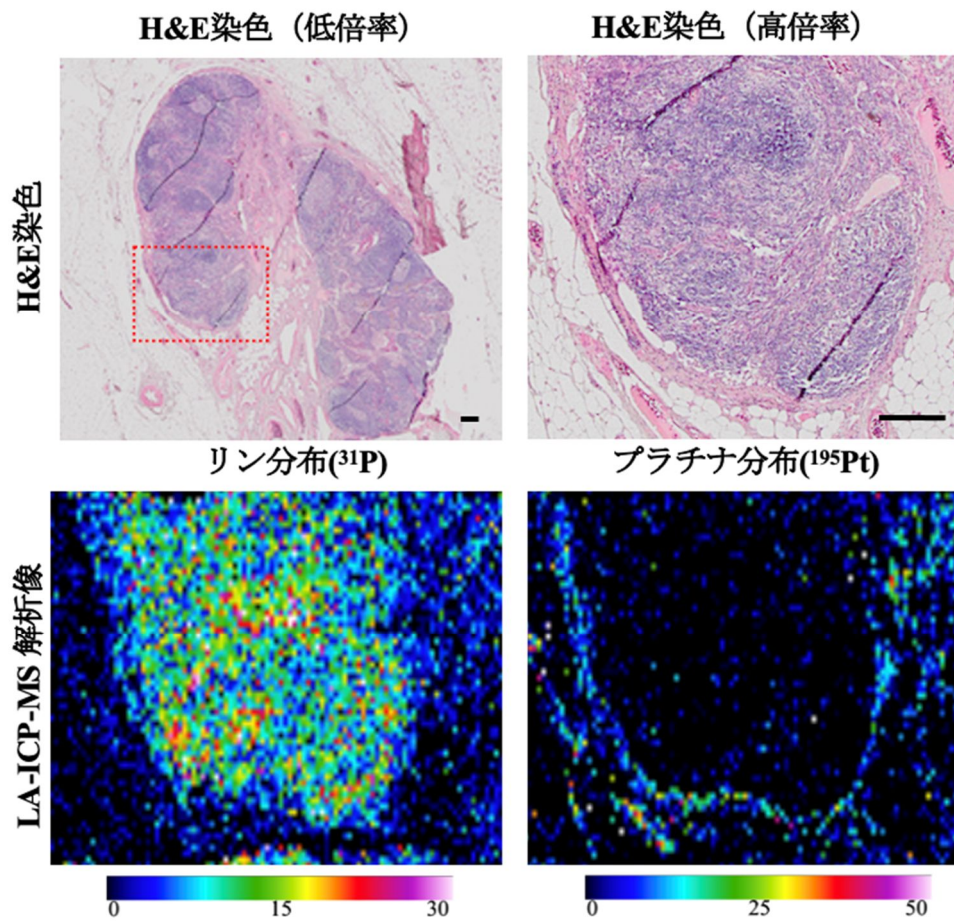


図2 .臨床的にプラチナ製剤に耐性を認めた再発卵巣癌でのプラチナの組織内での分布

続いて、手術前にプラチナ製剤による抗癌剤治療を受けた27例の患者からの検体をLA-ICP-MSにて解析し、腫瘍組織におけるプラチナの分布について、Type Aでは腫瘍の辺縁や周囲の正常組織のみにプラチナが存在しているもの、Type Bでは、腫瘍内にも周囲の正常組織とほぼ同等のプラチナが存在していた。組織をそれぞれType AまたはBに分類し、予後との相関を調べた。Type AではBと比較して、再発までの期間が短く、死亡までの期間が有意に短いこと、特にType Aと判定された患者のうち、術後にそのままプラチナ製剤を使用していた患者で予後不良であることが判明した。また、Type Aの多くが、最終治療から6ヵ月以内に再発しいわゆるプラチナ抵抗性と判断された。この結果からLA-ICP-MSを用いることにより将来のプラチナ感受性を予見でき、先回りして非プラチナ製剤使用により予後改善につながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 SHIMIZU YUSUKE, SUZUKI SHIRO, UKAI MAYU, HATTORI SATOMI, YOSHIKAWA NOBUHISA, KAJIYAMA HIROAKI	4. 巻 41
2. 論文標題 The Prognostic Significance of Peritumoral Lymphocytes' Band-like Structure in Type II Endometrial Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 249 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14771	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 Kosuke, Yokoi Akira, Sugiyama Mai, Oda Shingo, Kitami Kazuhisa, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Kikkawa Fumitaka, Yokoi Tsuyoshi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Expression of the chrXq27.3 miRNA cluster in recurrent ovarian clear cell carcinoma and its impact on cisplatin resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01595-3	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 -
1. 著者名 Nakamura Kae, Yoshikawa Nobuhisa, Mizuno Yuko, Ito Miwa, Tanaka Hiromasa, Mizuno Masaaki, Toyokuni Shinya, Hori Masaru, Kikkawa Fumitaka, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Preclinical Verification of the Efficacy and Safety of Aqueous Plasma for Ovarian Cancer Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13051141	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 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/curronc128030155	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 Kosuke, Yoshikawa Nobuhisa, Kitami Kazuhisa, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Metabolome analysis reveals a diversity of cancer tissues in advanced epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Cell International	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) 10.1186/s12935-021-02014-7	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 -

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 -
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 -

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 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 Satoshi, Moriyama Yoshinori, Suzuki Shiro, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 47
2. 論文標題 Achievement of live birth after overcoming two gynecological malignancies treated with radical trachelectomy and medroxyprogesterone acetate therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 4101 ~ 4105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15001	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 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 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 -

1. 著者名 Nagao Yukari, Yokoi Akira, Yoshida Kosuke, Sumi Masanori, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical effects of cervical conization with positive margins in cervical cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-02635-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 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 -
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 -

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 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

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 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 -

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 Yoshida Kosuke, Yokoi Akira, Sugiyama Mai, Oda Shingo, Kitami Kazuhisa, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Kikkawa Fumitaka, Yokoi Tsuyoshi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Expression of the chrXq27.3 miRNA cluster in recurrent ovarian clear cell carcinoma and its impact on cisplatin resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01595-3	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 SHIMIZU YUSUKE, SUZUKI SHIRO, UKAI MAYU, HATTORI SATOMI, YOSHIKAWA NOBUHISA, KAJIYAMA HIROAKI	4. 巻 41
2. 論文標題 The Prognostic Significance of Peritumoral Lymphocytes' Band-like Structure in Type II Endometrial Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 249 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14771	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 Tamauchi Satoshi, Suzuki Shiro, Xuboya Chang, Yoshihara Masato, Yoshida Kosuke, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 47
2. 論文標題 Establishment of a patient derived xenograft model and cell line of malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 713 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14596	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, Tamauchi Satoshi, Iyoshi Shohei, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Yoshikawa Nobuhisa, Ikeda Yoshiki, Kawai Michiyasu, Nagasaka Tetsuro, Kajiyama Hiroaki	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 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	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 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 Yoshikawa Nobuhisa, Yoshida Kosuke, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Kikkawa Fumitaka, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 The Preoperative Prognostic Nutritional Index for the Prediction of Outcomes in Patients with Early-Stage Ovarian Clear Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64171-5	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 Yoshikawa Nobuhisa, Shirakawa Akira, Yoshida Kosuke, Tamauchi Satoshi, Suzuki Shiro, Kikkawa Fumitaka, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Sarcopenia as a Predictor of Survival Among Patients With Organ Metastatic Cervical Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition in Clinical Practice	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) 10.1002/ncp.10482	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 Hiroaki, Suzuki Shiro, Yoshikawa Nobuhisa, Tamauchi Satoshi, Shibata Kiyosumi, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 31
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 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.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 Kajiyama Hiroaki, Suzuki Shiro, Yoshikawa Nobuhisa, Kawai Michiyasu, Mizuno Kimio, Yamamuro Osamu, Nagasaka Tetsuro, Shibata Kiyosumi, Kikkawa Fumitaka	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 -
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 Hiroaki, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Yoshikawa Nobuhisa, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Shibata Kiyosumi, Kikkawa Fumitaka	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 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	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 Shimbo Akiko, Kajiyama Hiroaki, Tamauchi Satoshi, Yoshikawa Nobuhisa, Ikeda Yoshiki, Nishino Kimihiro, Suzuki Shiro, Niimi Kaoru, Sakata Jun, Kikkawa Fumitaka	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 Oncology Reports	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 Yoshida Kosuke, Yoshikawa Nobuhisa, Shirakawa Akira, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka	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 2019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.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 Kosuke, Yokoi Akira, Kagawa Takumi, Oda Shingo, Hattori Satomi, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yoshikawa Nobuhisa, Nishino Kimihiro, Utsumi Fumi, Niimi Kaoru, Suzuki Shiro, Shibata Kiyosumi, Kajiyama Hiroaki, Yokoi Tsuyoshi, Kikkawa Fumitaka	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 Atsushi, Suzuki Shiro, Tanaka Ayako, Hattori Satomi, Shimizu Yusuke, Yoshikawa Nobuhisa, Koya Yoshihiro, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 -
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 International Journal of Oncology	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/ijco.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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 茂木 一将, 吉原 雅人, 池田 芳紀, 藤本 裕基, 北見 和久, 横井 暁, 芳川 修久, 玉内 学志, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 I期卵巢癌症例に対する妊孕性温存術後補助化学療法の検討
3. 学会等名 第12回 日本がん・生殖医療学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呉 尚郁, 玉内 学志, 吉原 雅人, 横井 暁, 池田 芳紀, 芳川 修久, 梶山 広明
2. 発表標題 高用量medroxyprogesterone acetateの再投与は有効か; 子宮体癌および子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存治療
3. 学会等名 第12回 日本がん・生殖医療学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北見 和久, 池田 芳紀, 吉原 雅人, 芳川 修久, 玉内 学志, 横井 暁, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 境界悪性卵巢腫瘍に対する妊孕性温存術式・腫瘍核出術の安全性に関する多施設協同研究
3. 学会等名 第12回 日本がん・生殖医療学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井 真実, 新美 薫, 吉原 雅人, 玉内 学志, 横井 暁, 池田 芳紀, 芳川 修久, 西野 公博, 梶山 広明
2. 発表標題 バルトリン腺癌との鑑別に難渋したクローン病合併痔瘻癌の1例
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 池田 芳紀, 秋田 寛佳, 茂木 一将, 服部 諭美, 吉原 雅人, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 早期子宮体癌に対する当院の低侵襲手術手順の変遷と再発例の検討
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 北見 和久, 茂木 一将, 宇野 枢, 吉原 雅人, 玉内 学志, 池田 芳紀, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巣類内膜癌における妊孕性温存手術の腫瘍学的予後
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 茂木 一将, 吉原 雅人, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 北見 和久, 玉内 学志, 池田 芳紀, 横井 暁, 芳川 修久, 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 北見 和久, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 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, 梶山 広明
2. 発表標題 Active Vitamin D Inhibits Mesothelial-mesenchymal-transition: Accelerating Peritoneal Dissemination in Ovarian Cancer
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 長尾 有佳里, 横井 暁, 角 真徳, 吉原 雅人, 玉内 学志, 池田 芳紀, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 子宮頸癌における断端陽性円錐切除術の骨盤リンパ節転移への影響に関する検討
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 茂木 一将, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 吉原 雅人, 玉内 学志, 池田 芳紀, 横井 暁, 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 林 欣欣, 芳川 修久, 吉原 雅人, 横井 暁, 玉内 学志, 池田 芳紀, 梶山 広明
2. 発表標題 DDIT4 Acts as a Driver of Lymph Node Metastasis of Cervical Cancer Through Activation of Epithelial-mesenchymal-transition
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 玉内 学志, 吉原 雅人, 横井 暁, 芳川 修久, 池田 芳紀, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 フラボノイドを用いた卵巢癌の新規治療戦略
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 吉田 康将, 横井 暁, 玉内 学志, 池田 芳紀, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 鈴木 史朗, 吉川 史隆, 梶山 広明
2. 発表標題 進行・再発卵巢明細胞癌におけるX染色体長腕27.3領域のマイクロRNAクラスターの発現意義
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, 芳川 修久, 吉原 雅人, 北見 和久, 伊吉 祥平, 大沼 章子, 田崎 啓, 玉内 学志, 横井 暁, 加藤 昌志, 吉川 史隆, 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学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳川 修久, 吉原 雅人, 玉内 学志, 池田 芳紀, 横井 暁, 梶山 広明
2. 発表標題 プラズマ活性化溶液を用いた難治性腹膜播種に対する新規治療戦略
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 長尾 有佳里, 横井 暁, 吉田 康将, 渡邊 絵里, 吉原 雅人, 玉内 学志, 芳川 修久, 山本 雄介, 加藤 友康, 梶山 広明
2. 発表標題 子宮平滑筋肉腫における新規治療薬剤探索
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 北見 和久, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 山北 由彦, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 茂木 一将, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 ビタミンDによる卵巢癌腹膜播種を亢進する腹膜中皮細胞のEMTを標的とした治療
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, 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巢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 北見 和久, 池田 芳紀, 吉原 雅人, 宇野 枢, 茂木 一将, 玉内 学志, 芳川 修久, 横井 暁, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巢境界悪性腫瘍における腫瘍核出術の安全性に関する多施設共同研究
3. 学会等名 第59回 日本癌治療学会学術総会
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総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長尾 有佳里, 横井 暁, 角 真徳, 玉内 学志, 池田 芳紀, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 子宮頸癌における断端陽性円錐切除術が骨盤リンパ節転移に与える影響についての検討
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 池田 芳紀, 秋田 寛佳, 茂木 一将, 服部 諭美, 吉原 雅人, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 当院で手術した80歳以上の子宮体癌患者の臨床的検討
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 秋田 寛佳, 池田 芳紀, 茂木 一将, 服部 諭美, 大野 真由, 北見 和久, 玉内 学志, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 当院における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の後方視的比較検討
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 大野 真由, 吉原 雅人, 横井 暁, 玉内 学志, 池田 芳紀, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 進行卵巣類内膜癌の後腹膜リンパ節郭清に関する検討
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 服部 諭美, 芳川 修久, 吉原 雅人, 玉内 学志, 横井 暁, 池田 芳紀, 西野 公博, 新美 薫, 梶山 広明
2. 発表標題 子宮頸癌IB1期において脈管侵襲は術後再発リスク因子となるか
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 玉内 学志, 茂木 一将, 吉原 雅人, 横井 暁, 池田 芳紀, 芳川 修久, 梶山 広明
2. 発表標題 難治性卵巣癌の微小環境が誘導する抗癌剤ホルミシスとその克服へ向けての新展開
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

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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