

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：13101
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17H04336
研究課題名（和文）進化論モデルを用いた単一起源細胞から子宮癌肉腫への発生機序解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Identification of the pathogenesis from the origin to uterine carcinosarcoma based on evolutionary theory

研究代表者
榎本 隆之（Enomoto, Takayuki）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90283754
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：子宮癌肉腫の本質は子宮内膜由来の癌幹細胞であり、子宮内膜癌の臨床検体から癌幹細胞の特性を備えたスフェロイド細胞について、その生物学的特徴を検討した。ALDH活性の高いスフェロイド細胞は、幹細胞因子の発現、分化能と造腫瘍能が高く、癌幹細胞としての特性を持つことがわかった。ALDH高活性細胞はパクリタキセルに耐性があり、パクリタキセルとALDH阻害剤の併用療法は、スフェロイド細胞の増殖を相乗的に抑制した。タキサン化合物とALDH併用が子宮内膜由来の癌幹細胞に対する新たな治療の選択肢となる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌幹細胞を標的とする難治性癌の新規臨床治療戦略を開発するには三次元スフェロイド培養法が重要な方法となるが、癌幹細胞の特徴を持つ子宮内膜由来のスフェロイドがin vitroで安定して増殖できることを初めて実証した。また子宮内膜由来のスフェロイドの機能解析により、ALDH活性またはALDH1A1発現が癌幹細胞の増殖を促進することが示された。本研究により、タキサン化合物とALDH阻害剤の併用が子宮内膜癌・癌肉腫に対する新たな治療の選択肢となる可能性が示されたことは、治療が限られている子宮内膜癌・癌肉腫にとって大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：The origin of carcinosarcoma is cancer stem cell derived from endometrium. We focused on spheroid cells which had a potential of cancer stem cell and examined biological characteristics of spheroid cells derived from uterine endometrial cancer. ALDH activity was associated with cancer stem cell characteristics in the spheroid cells. High ALDH activity was also related to paclitaxel resistance and combination therapy of paclitaxel and ALDH inhibitor demonstrated the synergistic effect for ALDH-high spheroid cells. Our cultivation method of spheroid cells may be useful for screening of clinical cases with high ALDH activity and respond to anti-ALDH therapy in combination with paclitaxel.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮癌肉腫 発生起源 オミックスデータ 遺伝子変異 融合遺伝子 癌幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮癌肉腫は、子宮体部悪性腫瘍の約4%を占める比較的稀な悪性腫瘍であり、その発症頻度から、子宮癌肉腫のみを対象とした臨床試験を行うことが難しく、標準的治療は確立していないのが現状であり、婦人科腫瘍領域でも最も予後不良な疾患の一つと言える。また子宮癌肉腫は組織学的に悪性の上皮成分と間質成分から構成されていることから、他の婦人科癌に比べて、診断や治療の選択を難しくしており、その病態は依然として不明な点が多い。そのため、子宮癌肉腫の分子メカニズムに基づいた病態解明及び治療戦略の構築は、喫緊の課題である。

申請者は、X染色体不活化に注目したクロナリティー解析によって、子宮癌肉腫のほとんどが単一細胞由来で、腫瘍発生のプロセスで上皮成分と間質成分に分化することを世界に先駆けて証明している(業績: *Cancer Res* 1997, *Hum Pathol* 1998)。その後子宮癌肉腫の多くが単一細胞由来であることは、体細胞性変異解析やマイクロサテライトマーカー解析で検証されている(Kounelis *et al. Hum Pathol* 1998; Fujii *et al. Cancer Res* 2000)。また申請者は子宮癌肉腫に対する多施設共同後方視的臨床研究に参加し、上皮成分と間質成分の組織診断に基づいたサブクラス分類(high-grade/homologous, high-grade/heterologous, low-grade/homologous, low-grade/heterologous)が子宮癌肉腫の無増悪生存期間と有意な関連性を示すことや、間質成分が局所的に浸潤転移するのに対し、上皮成分がリンパ行性に転移する傾向が強いことなど、子宮癌肉腫の臨床病理学的特徴を明らかにしている(業績: *Ann Oncol* 2016)。

また申請者らは、臨床腫瘍検体からスフェロイドを作成する技術を開発し、卵巣癌スフェロイド細胞の癌幹細胞特性を検証し、卵巣癌における癌幹細胞の意義を明らかにしている(業績: *Cancer Res* 2015)。子宮癌肉腫が単一細胞由来であることから子宮癌肉腫の本質は、子宮内膜由来の癌幹細胞であろうという仮説を立て、本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが臨床検体から独自に作成した子宮内膜由来の癌スフェロイド細胞の生物学的特徴を明らかにすることを目的とした。子宮癌肉腫の発生メカニズムを考慮した癌肉腫特異的な治療標的分子を同定し、新規治療法の開発を進めることで、子宮癌肉腫の予後改善につなげる。

3. 研究の方法

子宮内膜癌の手術検体より採取した癌組織を用いて、これまでに9個の子宮内膜がんスフェロイドの安定培養に成功している。安定培養を確立した子宮内膜がんスフェロイド、スフェロイド由来の異種移植腫瘍、および臨床検体について、それぞれアルデヒド脱水素酵素(ALDH)活性、幹細胞関連因子、細胞増殖、および組織学的特徴を検証した。ALDHの機能的役割を調べるために、これらの実験をALDH阻害剤の存在下で実施した。ALDH機能が化学療法抵抗性を付与するメカニズムを確認するため、ALDH高活性細胞が制御しているパスウェイを検索した。ALDH高活性細胞におけるグルコーストランスポーター1(GLUT1)の役割について、GLUT1発現抑制とGLUT1阻害剤により実験した。最後に、バクリタキセルとALDH阻害剤、GLUT1阻害剤の相乗効果について *in vitro*、*in vivo* で評価した。

4. 研究成果

1) 癌スフェロイド細胞の癌幹細胞特性

まず、3次元培養により樹立された癌スフェロイド細胞に、分化能、造腫瘍能があることを確認した。癌スフェロイド細胞、スフェロイド由来の異種移植腫瘍、および臨床検体において組織学的類似性を確認し、PAX8、cytokeratin 7、p53の免疫組織染色パターンも共通していることを確認した。114遺伝子を搭載した癌遺伝子パネル検査を行い、癌スフェロイド細胞、スフェロイド由来の異種移植腫瘍、臨床検体の3つの検体間で、遺伝子変異プロファイルに有意な差を認めなかった(図1)

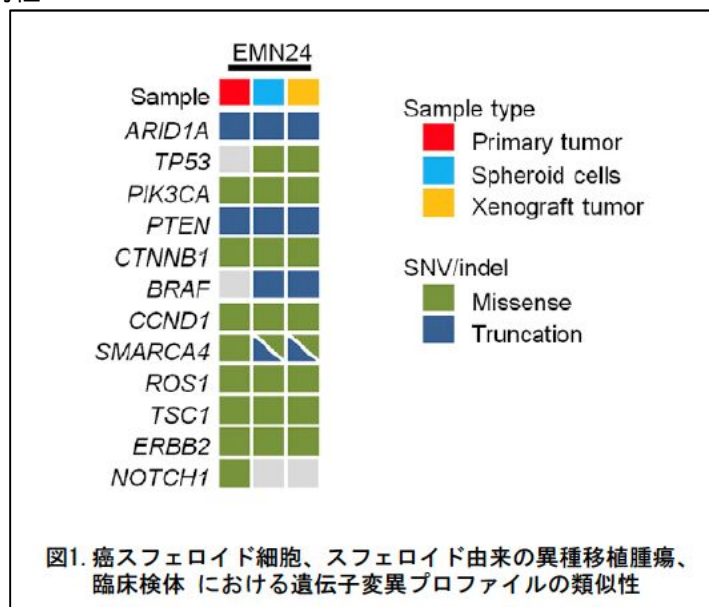


図1. 癌スフェロイド細胞、スフェロイド由来の異種移植腫瘍、臨床検体における遺伝子変異プロファイルの類似性

2) 癌スフェロイド細胞の癌幹細胞特性と ALDH

癌スフェロイド細胞は、分化した癌細胞に比べ、Nanog、c-myc、ALDH1A1 などの幹細胞因子の発現が高いことが明らかになった。特に ALDH 活性の高いスフェロイド (ALDH-high) は、ALDH 活性の低いスフェロイド (ALDH-low) に比べ、幹細胞因子の発現やスフェロイド形成能が高かった。FACS でソートされた ALDH-high と ALDH-low に対し、マイクロアレイを用いて遺伝子発現データを取得後 Gene set enrichment analysis (GSEA) を実施したところ、ALDH-high は有意に幹細胞関連遺伝子の発現が亢進していた。

ALDH-high では、ALDH-low に比し、有意に異種移植モデルでの造腫瘍能が高かった。また ALDH-high は自己複製と ALDH-low への分化の両方の表現型を認めたが、ALDH-low はゆっくり自己複製するのみであり、ALDH1 活性と癌幹細胞特性との間に有意な関連を認めた。

次に、ALDH family の中から、ALDH 活性と相関のある mRNA 発現をしめす遺伝子を検討したところ、ALDH1A1 が最も強い相関を示したことから、ALDH1A1 発現を調節した時のスフェロイドの表現型を検討した。shRNA を用いて ALDH1A1 発現を抑制すると、ALDH 活性・幹細胞因子発現を低下させ、スフェロイド細胞増殖を抑制した。ALDH 阻害薬で処理したところ、ALDH1A1 発現に著明な変化は認めなかったが、ALDH1 活性を低下させ、スフェロイド細胞増殖を抑制した。ALDH 阻害薬によるスフェロイド増殖抑制効果は、ALDH-high で顕著であった (図 2)。一方、ALDH1A1 の過剰発現はスフェロイドの増殖および造腫瘍能を促進した。

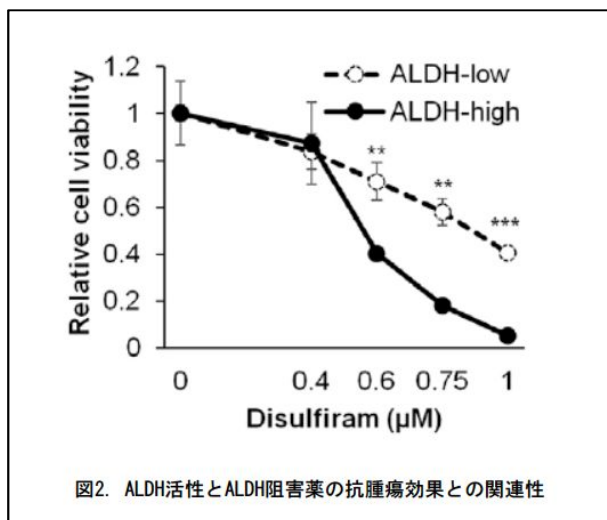


図2. ALDH活性とALDH阻害薬の抗腫瘍効果との関連性

3) 癌スフェロイド細胞の化学療法感受性と ALDH

多くの癌腫で、癌幹細胞は化学療法抵抗性との関連が報告されていることから、子宮内膜由来癌スフェロイド細胞と子宮内膜癌・子宮癌肉腫のキードラッグであるパクリタキセル・シスプラチン感受性について

評価した。シスプラチン感受性は ALDH-high と ALDH-low で有意な差を認めなかったが、ALDH-high は ALDH-low に比較しパクリタキセルに耐性を示した。そこで、パクリタキセルと ALDH 阻害剤を併用したところ、スフェロイド細胞と異種移植腫瘍の増殖を相乗的に抑制した (図 3)。ALDH-high では、解糖系に関連する遺伝子の発現が増加していることから、ALDH1 と糖代謝に注目した。ALDH-high は、細胞内へのグルコース取り込みの増加、解糖系の活性化、および GLUT1 の上昇と相関していた。そこで、GLUT1 の発現を抑制したところ、癌幹細胞としての特性が阻害されることが明らかになった。ALDH の阻害と同様に、GLUT1 の阻害はパクリタキセルと相乗的に作用しインビトロでの子宮内膜がんスフェロイド細胞の増殖と *in vivo* での腫瘍形成を抑制した。最後に、子宮内膜がん症例の臨床組織検体において ALDH1A1 と GLUT1 の発現が高い症例は予後不良であった。

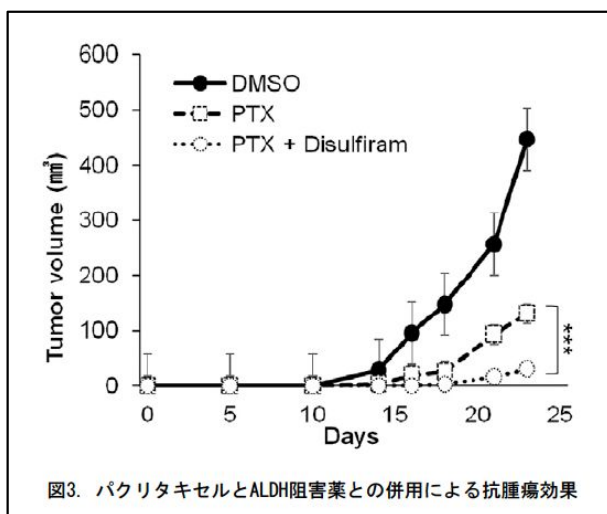


図3. パクリタキセルとALDH阻害薬との併用による抗腫瘍効果

本研究により、ALDH 依存性 GLUT1 活性化と結果として生じる解糖活性化が子宮内膜がん症例の予後と治療に重要であり、タキサン化合物と ALDH または GLUT1 阻害剤の併用が子宮内膜がんに対する新たな治療の選択肢となる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Hata Chihiro, Yahata Natsumi, Isobe Masanori, Kameyama Hitoshi, Wakai Toshifumi, Motoyama Teiichi, Inoue Ituro, Yoshihara Kosuke, Enomoto Takayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Concurrent isolated retroperitoneal HGSC and STIC defined by somatic mutation analysis: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 17-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13000-019-0795-3	査読の有無 無
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 Matsuo Koji, Hom Marianne S., Yabuno Akira, Shida Masako, Kakuda Mamoru, Adachi Sosuke, Mandelbaum Rachel S., Ueda Yutaka, Hasegawa Kosei, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio, Roman Lynda D.	4. 巻 152
2. 論文標題 Association of statins, aspirin, and venous thromboembolism in women with endometrial cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 605 ~ 611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2018.12.020	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 Tamura Ryo, Nakaoka Hirofumi, Yoshihara Kosuke, Mori Yutaro, Yachida Nozomi, Nishikawa Nobumichi, Motoyama Teiichi, Okuda Shujiro, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 57
2. 論文標題 Novel MXD4-NUTM1 fusion transcript identified in primary ovarian undifferentiated small round cell sarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 557 ~ 563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/gcc.22668	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 Ebina Yasuhiko, Mikami Mikio, Nagase Satoru, Tabata Tsutomu, Kaneuchi Masanori, Tashiro Hironori, Mandai Masaki, Enomoto Takayuki, Kobayashi Yoichi, Katabuchi Hidetaka, Yaegashi Nobuo, Udagawa Yasuhiro, Aoki Daisuke	4. 巻 24
2. 論文標題 Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-018-1351-y	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 Matsuo Koji, Machida Hiroko, Mandelbaum Rachel S., Mikami Mikio, Enomoto Takayuki, Roman Lynda D., Wright Jason D.	4. 巻 29
2. 論文標題 Trachelectomy for stage IB1 cervical cancer with tumor size >2 cm: trends and characteristics in the United States	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e85-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2018.29.e85	査読の有無 無
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 Machida Hiroko, Mandelbaum Rachel S., Mikami Mikio, Enomoto Takayuki, Sonoda Yukio, Grubbs Brendan H., Paulson Richard J., Roman Lynda D., Wright Jason D., Matsuo Koji	4. 巻 219
2. 論文標題 Characteristics and outcomes of reproductive-aged women with early-stage cervical cancer: trachelectomy vs hysterectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 461.e1 ~ 461.e18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajog.2018.08.020	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 Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Yoshihara Kosuke, Ishiguro Tatsuya, Tamura Ryo, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Adachi Sosuke, Takahashi Tomoko, Kase Hiroaki, Tanaka Kenichi, Yamamoto Tadashi, Motoyama Teiichi, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1777 ~ 1789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.07.037	査読の有無 無
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 Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS, ..., Enomoto T, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Proposal for a Risk-Based Categorization of Uterine Carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3676 ~ 3684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-6695-z	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 Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS, ... Enomoto T, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Significance of Lymphovascular Space Invasion by the Sarcomatous Component in Uterine Carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2756 ~ 2766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-6547-x	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 Matoda Maki, Takeshima Nobuhiro, Michimae Hirofumi, Iwata Takashi, Yokota Harushige, Torii Yutaka, Yamamoto Yorito, Takehara Kazuhiro, Nishio Shin, Takano Hirokuni, Mizuno Mika, Takahashi Yoshiyuki, Takei Yuji, Hasegawa Tetsuya, Mikami Mikio, Enomoto Takayuki, Aoki Daisuke, Sugiyama Toru	4. 巻 149
2. 論文標題 Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: Results of a multicenter phase II trial (JGOG1067)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 513 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2018.04.009	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 Matsuo Koji, Yabuno Akira, Hom Marianne S., Shida Masako, Kakuda Mamoru, Adachi Sosuke, Mandelbaum Rachel S., Ueda Yutaka, Hasegawa Kosei, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio, Roman Lynda D.	4. 巻 149
2. 論文標題 Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I-II endometrioid endometrial cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 301 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2018.02.012	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 Tamura R, Yoshihara K, Saito T, Ishimura R, Martinez-Ledesma JE, Xin H, Ishiguro T, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Sato S, Itamochi H, Motoyama T, Aoki Y, Okuda S, Casingal CR, Nakaoka H, Inoue I, Verhaak RGW, Komatsu M, Enomoto T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel therapeutic strategy for cervical cancer harboring FGFR3-TACC3 fusions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 4-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-017-0018-2	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 Chihara Makoto, Ogi Kanna, Ishiguro Tatsuya, Yoshida Kunihiro, Godo Chikako, Takakuwa Koichi, Enomoto Takayuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Microdissection testicular sperm extraction in five Japanese patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 209 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12092	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 Ueda Yutaka, Yagi Asami, Nakayama Tomio, Hirai Kei, Ikeda Sayaka, Sekine Masayuki, Miyagi Etsuko, Enomoto Takayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cytology depending on birth year	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23947-6	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 Matsuo Koji, Yabuno Akira, Hom Marianne S., Shida Masako, Kakuda Mamoru, Adachi Sosuke, Mandelbaum Rachel S., Ueda Yutaka, Hasegawa Kosei, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio, Roman Lynda D.	4. 巻 149
2. 論文標題 Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I-II endometrioid endometrial cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 301 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2018.02.012	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 Sekine Masayuki, Kobayashi Yoshiyuki, Tabata Tsutomu, Sudo Tamotsu, Nishimura Ryuichiro, Matsuo Koji, Grubbs Brendan H., Enomoto Takayuki, Ikeda Tomoaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-018-1678-4	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 Arai Masami, Yokoyama Shiro, Watanabe Chie, Yoshida Reiko, Kita Mizuho, Okawa Megumi, Sakurai Akihiro, Sekine Masayuki, Yotsumoto Junko, Nomura Hiroyuki, Akama Yoshinori, Inuzuka Mayuko, Nomizu Tadashi, Enomoto Takayuki, Nakamura Seigo	4. 巻 63
2. 論文標題 Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 447 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0355-1	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 Tamura R, Yoshihara K, Saito T, Ishimura R, Martinez-Ledesma JE, Xin H, Ishiguro T, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Sato S, Itamochi H, Motoyama T, Aoki Y, Okuda S, Casingal CR, Nakaoka H, Inoue I, Verhaak RGW, Komatsu M, Enomoto T	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel therapeutic strategy for cervical cancer harboring FGFR3-TACC3 fusions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41389-017-0018-2	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 Hiramatsu Kosuke, Serada Satoshi, Enomoto Takayuki, Takahashi Yusuke, Nakagawa Satoshi, Nojima Satoshi, Morimoto Akiko, Matsuzaki Shinya, Yokoyama Takuhei, Takahashi Tsuyoshi, Fujimoto Minoru, Takemori Hiroshi, Ueda Yutaka, Yoshino Kiyoshi, Morii Eiichi, Kimura Tadashi, Naka Tetsuji	4. 巻 78
2. 論文標題 LSR Antibody Therapy Inhibits Ovarian Epithelial Tumor Growth by Inhibiting Lipid Uptake	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 516 ~ 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-17-0910	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 Ishiguro T, Kashima K, Yachida N, Motoyama T, Enomoto T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Recurrent ovarian undifferentiated carcinoma resembling hepatoid morphology treated with pegylated liposomal doxorubicin and bevacizumab.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 957-961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13298.	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 Yamawaki K, Ishiguro T, Mori Y, Yoshihara K, Suda K, Tamura R, Yamaguchi M, Sekine M, Kashima K, Higuchi M, Fujii M, Okamoto K, Enomoto T.	4. 巻 108
2. 論文標題 Sox2-dependent inhibition of p21 is associated with poor prognosis of endometrial cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 632-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13196.	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 Ishiguro T, Suda K, Enomoto T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Biochemical analysis of intraplacental choriocarcinoma and fetomaternal transfusion.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 587-591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13232.	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 Ishiguro T, Ohata H, Sato A, Yamawaki K, Enomoto T, Okamoto K.	4. 巻 108
2. 論文標題 Tumor-derived spheroids: Relevance to cancer stem cells and clinical applications.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 283-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13155.	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29件(うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 榎本隆之
2. 発表標題 子宮頸癌
3. 学会等名 第8回生長会 産婦人科レビューコース
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎本隆之
2. 発表標題 婦人科腫瘍におけるPrecision Medicineの現況と展望
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 榎本隆之
2. 発表標題 Effectiveness of national HPV vaccination program for Japanese young women
3. 学会等名 第5回国際婦人科腫瘍学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎本隆之
2. 発表標題 HPVワクチンの有効性についてー本邦の報告ー
3. 学会等名 日本医師会・日本医学会合同公開フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 榎本隆之
2. 発表標題 婦人科がんについての最近の話題～がん薬物療法を含めて～
3. 学会等名 中越産婦人科医会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原弘祐
2. 発表標題 遺伝子発現プロファイルに基づいた卵巣癌の予後予測モデルの構築
3. 学会等名 第6回婦人科バイオマーカー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原弘祐
2. 発表標題 Integrated Analysis of Genomic and Transcriptomic Data in Ovarian Clear Cell Carcinoma
3. 学会等名 日本産科婦人科学会 第70回学術講演会 日韓台ジョイントカンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原弘祐
2. 発表標題 卵巣癌における相同組換え修復異常
3. 学会等名 第135回関東連合産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原弘祐
2. 発表標題 婦人科癌ゲノミクスの現状と課題
3. 学会等名 JSAWI 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原弘祐
2. 発表標題 Somatic mutations on cancer associated genes in endometriosis and normal uterine endometrium
3. 学会等名 第60回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安達聡介
2. 発表標題 腹腔鏡下子宮全摘術後、尿管損傷が判明した症例
3. 学会等名 第58回 日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石黒竜也
2. 発表標題 機能性単角子宮を伴う先天性膈閉鎖に対する腹腔鏡下頸管形成造膈術を施行した1例
3. 学会等名 第27回 新潟内視鏡外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石黒竜也
2. 発表標題 ミューラー管由来組織の遺残を認めた完全型アンドロゲン不応症
3. 学会等名 第58回 日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石黒竜也
2. 発表標題 帝王切開後の腹壁創部内膜炎
3. 学会等名 第180回 新潟産科婦人科集談会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Tamura, Kosuke Yoshihara, Tetsuya Saito, Ryosuke Ishimura, Emmanuel Martinez-Ledesma, Yutaro Mori, Kaoru Yamawaki, Kazuaki Suda, Tetsuya Ishiguro, Youichi Aoki, Seiya Sato, Hiroaki Itamochi, Masaaki Komatsu, Roeland Verhaak, Takayuki Enomoto
2. 発表標題 The significance of activated PI3K/AKT pathway in FGFR3-TACC3 fusion positive cervical cancer
3. 学会等名 AACR annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎本隆之
2. 発表標題 遺伝性乳癌・卵巣癌症候群 (HBOC) - 婦人科腫瘍専門医の立場から
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西野 幸治, 安達 聡介, 榎本 隆之, 梅津 哉, 本山 悌一
2. 発表標題 卵巣癌術前化学療法における腹水細胞診の有用性とピットフォール 進行卵巣癌に対する腹腔鏡生検の意義 腹水細胞診による腫瘍組織型推定は可能か
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryo Tamura, Kosuke Yoshihara, Yutaro Mori, Kaoru Yamawaki, Kazuaki Suda, Tatsuya Ishiguro, Yoichi Aoki, Seiya Sato, Hiroaki Itamochi, Takayuki Enomoto
2. 発表標題 Identification of therapeutically targetable FGFR-fusion genes in cervical cancer through RNA sequencing
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 Kosuke Yoshihara, Nobumichi Nishikawa, Makoto Chihara, Tatsuya Ishiguro, Sosuke Adachi, Masanori Isobe, Kazufumi Haino, Koji Nishino, Masayuki Yamaguchi, Masayuki Sekine, Katsunori Kashima, Takayuki Enomoto
2. 発表標題 The efficacy and safety of radical trachelectomy for early stage cervical cancer during pregnancy
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 安達 聡介, 上田 遥香, 工藤 梨沙, 茅原 誠, 石黒 竜也, 郷戸 千賀子, 吉原 弘祐, 磯部 真倫, 小林 暁子, 西野 幸治, 西川 伸道, 関根 正幸, 榎本 隆之
2. 発表標題 癌性腹膜炎が疑われた結核性腹膜炎の2症例
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 石黒 竜也, 須田 一暁, 榎本 隆之
2. 発表標題 胎盤内絨毛癌の管理
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 西野 幸治, 上田 遥香, 茅原 誠, 石黒 竜也, 安達 聡介, 郷戸 千賀子, 吉原 弘祐, 磯部 真倫, 小林 暁子, 西川 伸道, 関根 正幸, 榎本 隆之
2. 発表標題 卵巣癌に対するペパシズマブ投与後の手術は安全に施行可能か?
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 谷地田 希, 西野 幸治, 安達 聡介, 上田 遥香, 工藤 梨沙, 茅原 誠, 石黒 竜也, 郷戸 千賀子, 吉原 弘祐, 小林 暁子, 西川 伸道, 関根 正幸, 榎本 隆之
2. 発表標題 進行卵巣癌に対する腹腔鏡生検の意義
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 小林 暁子, 茅原 誠, 石黒 竜也, 安達 聡介, 郷戸 千賀子, 吉原 弘祐, 磯部 真倫, 西野 幸治, 西川 伸道, 関根 正幸, 榎本 隆之
2. 発表標題 腹腔鏡下付属器手術後に境界悪性あるいは悪性卵巣腫瘍と診断された9例の検討
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 森 裕太郎, 山脇 芳, 石黒 竜也, 吉原 弘祐, 榎本 隆之
2. 発表標題 高ALDH活性を有する子宮体癌幹細胞の特性
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八木 麻未, 上田 豊, 中江 瑠璃子, 角張 玲沙, 松崎 慎哉, 吉野 潔, 榎本 隆之, 伊藤 ゆり, 中山 富雄, 木村 正
2. 発表標題 子宮頸がんの動向 大阪府がん登録データを用いた子宮頸がんの疫学的解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉原 弘祐, 森 裕太郎, 山脇 芳, 石黒 竜也, 榎本 隆之
2. 発表標題 卵巣明細胞癌における新規治療標的融合遺伝子の同定
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山脇 芳, 石黒 竜也, 森 裕太郎, 吉原 弘祐, 樋口 雅也, 藤井 雅寛, 岡本 康司, 榎本 隆之
2. 発表標題 SOX2は子宮体がんの細胞増殖と細胞周期制御において重要である
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎本隆之
2. 発表標題 これからの卵巣癌の治療・予防とBRCA検査
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

〔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
研究分担者	井ノ上 逸朗 (Inoue Ituro) (00192500)	国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・教授 (63801)	
研究分担者	吉原 弘祐 (Yoshihara Kosuke) (40547535)	新潟大学・医歯学系・研究准教授 (13101)	
研究分担者	安達 聡介 (Adachi Sosuke) (50613147)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	石黒 竜也 (Ishiguro Tatsuya) (80625690)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	