

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06997

研究課題名(和文) 卵巣癌における、低酸素関連因子の発現からみた組織型の意義：化学療法抵抗性の分別化

研究課題名(英文) How is the histological subtype of the ovarian carcinoma associated with hypoxia-related factors in terms of its chemotherapeutic resistance

研究代表者

安田 政実 (Yasuda, Masanori)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：50242508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：[Silibinin(キク科植物のミルクシスルの活性成分の一つ)がHIF-1の抑制を通して下流分子を抑制する]ことに着目をした。すなわち、[HIF-1の非機能化による休眠療法として、術後化学療法の補助薬に用いた際の有効性]に焦点を置いて検証を行った。また、HDAC6を基軸とした卵巣明細胞癌(OVCCC)の治療標的の同定と治療薬の開発を目標に、複数のOVCCC細胞株を用いRT-PCRによるHDAC6の発現解析を行った。さらにHDAC6高発現の細胞株を対象にsiRNAによってHDAC6をknockdownし、gene expression microarrayを用いて変動した遺伝子を抽出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の一連の研究においては、「卵巣明細胞癌(OVCCC)の低酸素関連因子の発現」に着目し、化学療法抵抗性との関わりから有望とされる標的因子の解明に取り組んできた。卵巣癌の薬物治療においては、昨今、BRCA遺伝子異常をもつ高異型度漿液性癌に対するpoly-ADP ribose polymerase (PARP) 阻害薬の意義が最も大きな話題となっているが、免疫チェックポイント阻害薬なども明細胞癌には有効性があまり注目されていないのが実情である。治療の個別化は今やいずれの悪性腫瘍においても必須の概念であり、がんパネル検査から発掘される新治療薬とも並行して、社会的なニーズに応えていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：In ovarian clear cell carcinomas (OVCCC), the single-nucleotide polymorphism (C1772T) of hypoxia inducible factor (HIF)-1 is more frequent than in healthy population as well as other carcinomas, but the single-nucleotide polymorphism does not affect its protein expression and the prognosis. Immunohistochemical expression of HIF-1 and its regulator histone deacetylase (HDAC) 6 do not correlate with prognosis in OVCCC patients without ARID1A mutation, but with ARID1A mutation significantly reduced survival time. It was supposed that in OVCCC HIF-1 and HDAC6 could be prognostic factors and therapeutic targets along with ARID1A as a biomarker. Following these summaries shown in the report 15K08355, ///

研究分野：婦人科腫瘍病理学

キーワード：卵巣明細胞癌(OVCCC) 高異型度漿液性癌 低酸素誘導因子(HIF) ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC) ARID1A Silibinin

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も死亡者数が多く、外科的切除に加えて化学療法が治療の中心にある。組織型によって化学療法への反応が大きく異なり、一般的に高異型度漿液性癌は化学療法に高感受性であるのに対して明細胞癌は化学療法に感受性が低い。ただし、高異型度漿液性癌においても再発をきたした例では、次第に化学療法への抵抗性を獲得することが知られている。卵巣癌治療における薬物療法は、組織型個別に対応される必然があり、加えて再発例に対する有効な化学療法が模索されてきた。

低酸素誘導因子 hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) は、通常の酸素状態下ではユビキチンリガーゼが結合して速やかに分解されるが、低酸素環境に陥ると細胞質に蓄積して核内に移行する。HIF-1 は核内で様々な腫瘍増殖因子 - vascular endothelial growth factor (VEGF), glucose transfactor-1 (GLUT-1), erythropoietin - の発現を亢進する。我々は、まず、はじめに(低酸素腫瘍学が高揚し始める頃に)、卵巣明細胞癌においてHIF-1 の発現が他織型よりも亢進していることを見出した (Pathol Int. 2009; 59: 19-27)。次にHIF-1 の細胞質内の安定や核内への移行にはヒストン脱アセチル化酵素 histone deacetylase (HDAC: ヒトでは 18 種類が発見されている)が関与することが知られているなかで、HDAC1, 3, 4, 6 は HIF-1 を細胞質内で安定化させ、HDAC7 はHIF-1 と複合体を形成して核内移行を促すとされることも既に報告がなされてきた。すなわち、HIF-1 やHDACは様々な癌腫において、治療標的となる可能性が指摘されている環境が存在している。

既に前回の報告書15K08355では、「卵巣明細胞癌 (OVCCC) のHIF-1 の遺伝子多型(C1772T) は健常群や他癌腫よりも頻度が高いが予後やその蛋白発現には影響しない」、「HDAC の免疫組織化学的発現は、とりわけHDAC6の過剰発現が化学療法抵抗性を引き起こすことによりOVCCCが予後不良となることを紹介している。

## 2. 研究目的

### ■ 研究

卵巣明細胞癌 (OVCCC) の発生率は欧米の約5%に比して本邦においては2割以上と高率に発生し、約半数が 期で診断され、進行例は漿液性癌に比して少ないものの抗癌剤感受性が低いいため予後不良となる例が多い。このようなOVCCCに対し次なる治療戦略の確立していく必要があり、「腫瘍における低酸素環境の中心的な役割を果たす転写因子Hypoxia-inducible factor-1(HIF-1)の抑制に効果があるとされるSilibinin (キク科植物のミルクシスルの活性成分の一つ)によってHIF-1の下流にある種々のエフェクター因子の活性を制御する」ことに着目をした。すなわち、HIF-1の非機能化を通じた術後化学療法の併用補助薬また残存腫瘍の増大を防ぐという、いわゆる休眠療法に着目して基礎的検討を行ったので報告する。

### ■ 研究

OVCCCは化学療法抵抗性で、本邦で頻度が高いことから本邦からの基礎研究および横断的研究の発進が期待され得る環境がある。このような状況下、我々はHDAC6がOVCCCで高発現しAR1D1Aの異常発現群ではHDAC6の発現が予後因子となることを見出したことで、「HDAC6に関連した治

療標的の探索，バイオマーカーの開発，新規治療薬の開発」を次なる目標に掲げた。

#### ■ 研究

卵巣高異型度漿液性癌における「予後および化学療法抵抗性関連因子としてのHDAC6の臨床的病理学的重要性」を評価した。

### 3 . 研究方法

#### ■ 研究

I. [Cell lines] ヒト卵巣明細胞癌細胞株HAC-2, OVISe, RMG-1, ヒト漿液性癌細胞株C13, 2008, ヒト子宮頸部腺扁平上皮癌細胞株HeLaの6種の培養細胞を用いて検討を行った。

II. [細胞障害性評価(LDH測定)] Silibinin (1006211/CAYMAN CHEMICAL)による細胞毒性を計測した。

III. [HIF-1 cell based ELISA] 各細胞にSilibininを添加し, 通常の大気条件と酸素濃度2%の条件で培養したサンプルについてHIF-1 Alpha Cell Based ELISA Kit(CBA-281, CELL BIOLABS, INC.)を用いてHIF-1 のタンパク発現量を測定・比較した。陽性対照として, HIF-1 の発現を誘導することが知られているDeferoxamine Mesylate(DFO)(5764/TOCRIS)を用いた。

IV. [DNAマイクロアレイ] HAC-2とRMG-1細胞株において, Silibinin投与群とnon treatment群において, SurePrint G3 Human GE マイクロアレイ 8x60K Ver. 3.0 (G4858A#72363, Agilent社)を用いてDNAマイクロアレイ解析を行った。本研究ではとくにHIF関連因子について着目した。

V. [統計解析] 各解析についての統計解析はIBM SPSS Statistics Version 25を用いて行った。

#### ■ 研究

卵巣明細胞癌の細胞株4種をRT-PCRによってHDAC6発現解析をした。HDAC6高発現の細胞株を用いてsiRNAによってHDAC6をknockdownし, gene expression microarrayを用いて変動した遺伝子を抽出した。

#### ■ 研究

88人の卵巣高異型度漿液性癌におけるHDAC6の発現を, 予後および化学療法抵抗性の予測因子としての観点から免疫組織化学的に評価した。さらに, プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)およびHIF1 の発現を検討した。

### 4 . 研究成果

#### ■ 研究

DFO投与により, HAC-2, OVISe, およびRMG-1細胞については有意差をもってHIF-1 タンパクが増加した。HeLa細胞では有意差は得られなかったが, わずかな増加を認めた。DFO刺激によるHIF-1 の誘導を検出できたため, 本試験系はHIF-1 のタンパク発現量を比較するのに適した系であることが確認できた。卵巣癌の細胞株ではいずれもLDH放出量はコントロールの10%以下

であったため、Silibininの細胞障害性は少ないと考えられた。HeLaに関しては、Silibinin投与群ではLDH放出量が有意に多くなっていたことに関連して軽度の細胞障害が生じている可能性が示唆された。低酸素処理HAC-2およびOVISE細胞で、Silibinin投与によりHIF-1タンパクが有意に減少した。RMG-1細胞では酸素条件に関わらずSilibinin投与によりHIF-1タンパクが有意に減少していた。DNAマイクロアレイ解析において、Silibininは様々な遺伝子を上昇させる割合の方が高いことがわかった。HIF-1 pathwayにおいては、Silibinin投与群ではHIF-1 mRNAの翻訳を促進するEIF4E2とRPS6が、HAC-2とRMG-1両細胞種において大きく減少したがHIF-1遺伝子をはじめ、HIF-1関連遺伝子にFC2倍以上の変化は認めなかった。

我々はこれまでに、上皮性卵巣癌においてHIF-1の発現とHIF-1の活性化は明細胞癌で有意に亢進していることを報告している。したがって、卵巣明細胞癌においてSilibininにより腫瘍選択的にHIF-1の活性化を抑制し、従来のHIF-1阻害薬に比して副作用を軽減した薬剤を開発することができるものと確信している。また現在、卵巣癌患者においてTC療法にて治療された患者の約70%が再発を起こし、III期およびIV期の患者の割合はさらに高い。我々の検討は、このような明細胞癌の治療に貢献できるものである。Silibinin投与により翻訳開始因子eIF4Eおよび翻訳に関与するRP-S6eが大きく減少していた。Silibinin投与によるこの2つの遺伝子の減少はSilibinin、キャップ依存的翻訳とリボソーム生合成の抑制に大きく寄与すると考えられる。一方、HIF-1遺伝子に変化は見られないが、HIF-1タンパク量は有意に減少し、また、HIF-1を過剰発現させていても強く抑制できることが確認されたことから、卵巣明細胞癌細胞株においてSilibininはHIF-1の遺伝子レベルではなく、タンパクの合成を抑制させることが強く示唆された。このように、SilibininによるmTOR pathwayへの作用は様々ないくつかの癌種で報告されているが、今回我々の検討から明らかとなった、卵巣明細胞癌細胞株における、eIF4E、RP-S6eタンパク遺伝子の減少はこれまでに報告はない。今後はin vivoにおいて明細胞癌に効果を示すSilibinin濃度における副作用など、現行の化学療法との併用について検討を行いたいと考えている。

## ■ 研究

卵巣明細胞癌細胞株の中でHDAC6 mRNAが高発現で、ARID1Aのstatusが異なるOVISE、RMG1を以降の実験に用いた。siRNAによるHDAC6のknockdownをすることでHDAC6 mRNAの有意な発現低下が確認された。Gene expression microarrayでは、HDAC6のknockdownによってATM、p53 inducible protein 1、PRKAR2B、RASSF4、TDRD1などの遺伝子が増加した。HDAC6やATMなどの関連分子は、OVCCCの治療標的となりうることから、HDAC6阻害剤は他がん腫でヒトへの投与経験があることも踏まえて、OVCCC患者へ有効性が期待される。

## ■ 研究

88人中の23人の患者ではHDAC6の発現が高く、10人ではPD-L1発現が陽性で、33人ではHIF-1発現が有意に高かった。HDAC6の活性化は、インターバル減量手術を受けていないこと(p<0.001)、不完全な外科的切除(p=0.002)、および確実な進行と相関していた(p=0.005)。すなわち、HDAC6の発現が強いと、無増悪生存率(p=0.001)および全生存率(p=0.008)の低下と有意に関連していた。多変量解析では、HDAC6発現態度(ハザード比=1.65、95%信頼区間1.03-2.66、

p=0.039)と手術状態は、無増悪生存期間の独立した予後因子であった。PD-L1およびHIF1 の発現は、HDAC6の発現と正の相関を示した。以上から、HDAC6は卵巣高異型度漿液性癌患者における亢進が予後不良と関連していると考えられていることから、同患者に対する潜在的な治療標的となる可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kuriyama S, Yano M, Kusaba T, Zaitzu S, Nishida H, Yasuda M, Nasu K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Immunohistochemical and molecular analysis of an -fetoprotein-producing cervical adenocarcinoma with clear cell morphology.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol.	6. 最初と最後の頁 20-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CMR.0000000000000811.	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 Zaitzu S, Yano M, Adachi S, Miwa M, Katoh T, Kawano Y, Yasuda M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Lymphocyte-activation gene 3 protein expression in tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis of ovarian clear cell carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Ovarian Res.	6. 最初と最後の頁 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13048-023-01179-1.	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 Nagawa K, Kishigami T, Yokoyama F, Murakami S, Yasugi T, Takaki Y, Inoue K, Tsuchihashi S, Seki S, Okada Y, Baba Y, Hasegawa K, Yasuda M, Kozawa E.	4. 巻 15
2. 論文標題 Diagnostic utility of a conventional MRI-based analysis and texture analysis for discriminating between ovarian thecoma-fibroma groups and ovarian granulosa cell tumors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Ovarian Res.	6. 最初と最後の頁 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13048-022-00989-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 Yano M, Nasu K, Yasuda M, Katoh T, Kagabu M, Kobara H, Matsuura M, Tokuyama O, Yamawaki T, Wakahashi S, Noguchi T, Mizuno K, Shitsukawa K, Onohara Y, Nakabori T, Miyasaka A, Nakao T, Matsunaga T, Kunimi Y, Sakurai M, Uchiyama A, Itoh R, Ohike N, Hirakawa T, Watanabe T, Nishino K, Motohashi T, Ito K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinicopathological features and programmed death-ligand 1 immunohistochemical expression in a multicenter cohort of uterine and ovarian melanomas: a retrospective study in Japan (KCOG-G1701s).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Melanoma Res.	6. 最初と最後の頁 150-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CMR.0000000000000811.	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 Yano M, Miyazawa M, Ogane N, Ogasawara A, Hasegawa K, Narahara H, Yasuda M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Up-regulation of HDAC6 Results in Poor Prognosis and Chemoresistance in Patients With Advanced Ovarian High-grade Serous Carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1647-1654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14927	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 Heong V, Tan TZ, Miwa M, Ye J, Lim D, Herrington CS, Iida Y, Yano M, Yasuda M, Ngoi NY, Wong SJ, Okamoto A, Gourley C, Hasegawa K, Tan DS, Huang RY.	4. 巻 255
2. 論文標題 A multi-ethnic analysis of immune-related gene expression signatures in patients with ovarian clear cell carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pathol.	6. 最初と最後の頁 285-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5769.	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 Yano Mitsutake, Katoh Tomomi, Nakajima Yoshie, Iwanaga Shiro, Kin Rei, Kozawa Eito, Yasuda Masanori	4. 巻 15
2. 論文標題 Uterine intravenous leiomyomatosis with an isolated large metastasis to the right atrium: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 4~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-019-0913-2	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 MIYAZAWA MARIKO, YASUDA MASANORI, MIYAZAWA MASAKI, OGANE NAOKI, KATOH TOMOMI, YANO MITSUTAKE, HIRASAWA TAKESHI, MIKAMI MIKIO, ISHIMOTO HITOSHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Hypoxia-inducible Factor-1 Suppression in Ovarian Clear-cell Carcinoma Cells by Silibinin Administration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6791~6798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14702	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 Yano Mitsutake, Katoh Tomomi, Hamaguchi Tetsuya, Kozawa Eito, Hamada Mei, Nagata Koji, Yasuda Masanori	4. 巻 14
2. 論文標題 Tumor-to-tumor metastasis from appendiceal adenocarcinoma to an ovarian mature teratoma, mimicking malignant transformation of a teratoma: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-019-0865-6	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 Yano Mitsutake, Katoh Tomomi, Miyazawa Mariko, Miyazawa Masaki, Ogane Naoki, Miwa Maiko, Hasegawa Kosei, Narahara Hisashi, Yasuda Masanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinicopathological correlation of ARID1A status with HDAC6 and its related factors in ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38653-0	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 Yano Mitsutake, Ito Kozue, Yabuno Akira, Ogane Naoki, Katoh Tomomi, Miyazawa Mariko, Miyazawa Masaki, Hasegawa Kosei, Narahara Hisashi, Yasuda Masanori	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0220-1	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 Kozawa E, Inoue K, Yano M, Yasuda M, Hasegawa K, Tanaka J, Ichikawa T, Niitsu M.	4. 巻 1402736
2. 論文標題 An Unusual Ovarian Mucinous Borderline Tumor with a Large Solid Component.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Rep Radiol.	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/1402736.eCollection	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 Narikiyo M, Yano M, Kamada K, Katoh T, Ito K, Shuto M, Kayano H, Yasuda M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Molecular association of functioning stroma with carcinoma cells in the ovary: A preliminary study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 3562-3568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.9992.	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 Suzuki H, Yano M, Miyazawa M, Miyazawa M, Ogane N, Hasegawa K, Tsuda H, Yoshida M, Okagaki R, Ishihara O, Yasuda M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1 ) gene polymorphisms with prognosis in ovarian clear cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Ovarian Res.	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13048-019-0481-9.	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 Yano M, Shintani D, Katoh T, Hamada M, Ito K, Kozawa E, Hasegawa K, Yasuda M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Coexistence of endometrial mesonephric-like adenocarcinoma and endometrioid carcinoma suggests a Mullerian duct lineage: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagn Pathol.	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-019-0830-4.	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 Matsuo K, Takazawa Y, Yasuda M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Characterizing sarcoma dominance pattern in uterine carcinosarcoma: Homologous versus heterologous element.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 433-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2018.05.017.	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 K, Takazawa Y, Yasuda M.	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 Ann Surg Oncol.	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 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 Yano M, Asami Y, Nishikawa T, Yoshida S, Kamada K, Katoh T, Teramoto Y, Nakamura Y, Yasuda M.	4. 巻 97
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitors of CTLA4 and PD-1 for malignant melanoma arising in ovarian cystic teratoma: A case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore).	6. 最初と最後の頁 e12937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000012937.	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 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 矢野光剛, 奈須家栄, 安田政実
2. 発表標題 内臓症関連卵巣癌ではHDAC6が高発現しており、明細胞癌では予後因子となる
3. 学会等名 第43回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野光剛, 青柳陽子, 安田政実, 奈須家栄
2. 発表標題 Histone Deacetylase 6を基軸とした卵巣明細胞癌の治療標的の同定および治療薬の開発
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 Yano M, Katoh T, Yabuno A, Ogane N, Ito K, Miyazawa M, Miyazawa M, Hasegawa K, Narahara H, Yasuda M
2. 発表標題 Distinct Clinicopathological Features of Endometrial Mesonephric-like Adenocarcinoma
3. 学会等名 USCAP 109th Annual Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsutake Yano, Tomomi Katoh, Mariko Miyazawa, Masaki Miyazawa, Naoki Ogane, Maiko Miwa, Kosei Hasegawa, Hisashi Narahara, Masanori Yasuda
2. 発表標題 Clinicopathological correlation of ARID1A status with HDAC6 and its related factors in ovarian clear cell carcinoma
3. 学会等名 北米病理学会USCAP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野光剛, 伊藤梢絵, 三輪真唯子, 加藤智美, 宮澤麻里子, 宮澤昌樹, 大金直樹, 長谷川幸清, 榎原久司, 安田政実
2. 発表標題 卵巣明細胞癌におけるARID1AとHDAC6の相関
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsutake Yano, Kozue Ito, Akira Yabuno, Tomomi Katoh, Naoki Ogane, Mariko Miyazawa, Masaki Miyazawa, Kosei Hasegawa, Hisashi Narahara, Masanori Yasuda
2. 発表標題 Stratification of endometrial endometrioid carcinoma with a support of p53 immunohistochemical status.
3. 学会等名 The 108th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野光剛, 榊 美佳, 永田耕治, 藤野 節, 新井栄一, 長谷部孝裕, 小笠原仁子, 宮澤麻里子, 宮澤昌樹, 安田政実
2. 発表標題 進行卵巣癌におけるHDACの発現と化学療法感受性の相関 Correlation between expression of HDAC and chemotherapy sensitivity in advanced ovarian cancer
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018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	矢野 光剛  (Yano Mitsutake)  (70817064)	大分大学・医学部・客員研究員   (17501)	
研究分担者	長谷川 幸清  (Hasegawa Kosei)  (30534193)	埼玉医科大学・医学部・教授   (32409)	
研究分担者	宮澤 昌樹  (Miyazawa Masaki)  (30624572)	東海大学・医学部・客員講師   (32644)	
研究分担者	宮澤 麻里子  (Miyazawa Mariko)  (80637091)	東海大学・医学部・特定研究員   (32644)	

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