

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09287

研究課題名(和文) 子宮体部漿液性癌の治療抵抗性を克服する新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of tumor-host integrative therapies to overcome the refractory nature of uterine serous carcinoma

研究代表者

馬場 長 (B, Tsukasa)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：60508240

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)：子宮体癌の1割を占める子宮体部漿液性癌(SEC)は好転移性で治療抵抗例も多い。本研究ではSECの網羅的遺伝子解析を通してMyc活性がSECの悪性性格を司り、その下流因子が治療標的となりうる可能性を見出した。さらにヒト臨床検体においてSECでは抗腫瘍免疫逃避機構が亢進していたことから、正常免疫下のマウスSECモデルを作成した。このモデルを用いてがん・宿主間で抗腫瘍免疫逃避機構の探索を行い、伝達シグナルとして腫瘍細胞からのCCL7分泌が重要な因子となることを見出した。これらの成果を英語論文として投稿すると共に、これまでの成果を発展させ、がん・宿主間シグナルに働きかける治療法の探索を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在までに有効な治療法の無いSECについてはドライバー遺伝子や治療候補薬剤を同定したという報告もあるが、再現性を示す報告や免疫健全生体内での有効性を示す報告は見られない。我々はこれまで国内外の研究者の協力を得て多コホート・多細胞株での検討を重ねmyc/STAT1がSECの多様な治療抵抗性を司り、予後不良因子となることを明らかにしてきた。これまでの課題を基にSECの免疫健全マウスモデルを作成し、対照モデルとの比較でSECの抗腫瘍免疫逃避機構の一端を明らかにした。この成果は今後のSEC研究への発展に留まらず、女性の健康を蝕む他癌腫にも応用できる可能性が高く、本研究の学術的独自性は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Serous uterine carcinoma (SEC), which accounts for 10% of all uterine cancers, is highly metastatic and often resistant to treatment. In this study, through comprehensive genetic analysis of SEC, we found that Myc activity regulates the malignant nature of SEC and its downstream factors may be potential therapeutic targets. Furthermore, since the anti-tumor immune evasion mechanism was enhanced in SEC in human clinical specimens, we also focused on the anti-tumor immune evasion mechanism and created a mouse model of SEC under normo-immune conditions. Using this model, we searched for anti-tumor immune evasion mechanisms between cancer and host, and found that CCL7 secretion from tumor cells was an important factor as a transduction signal. We submitted these results as an original research article and have begun to expand on our previous findings and search for therapies that act on cancer-host signaling.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 漿液性癌 治療抵抗性 動物モデル

1. 研究開始当初の背景

子宮体部漿液性癌(SEC)は転移能や治療抵抗性が高く、子宮体癌の中で最も予後不良な組織型であり、現時点で有効な治療法は開発されていない。とりわけ STAT1 の発現が高い SEC は浸潤能や腫瘍形成能、化学療法抵抗性が高く、予後が著しく不良である。本研究では難治性子宮体癌である SEC に対する有効な治療法や早期診断法の開発を目指し、SEC の悪性性格を司るドライバー遺伝子である STAT1 や Myc が生体内で SEC の化学療法抵抗性や抗腫瘍免疫逃避機構、高転移能にかかわる機序について検討を行うこととしていた。とはいえ、これまで同系マウスを組み合わせた SEC 発癌モデルは存在せず、腫瘍局所の免疫寛容状態を検証できなかった。本研究開始時点までに我々は Pten/Trp53^{d/d} マウスを C57BL6 純系に改編した C57BL6 系マウス control 細胞株と、さらに SEC の特徴である Myc 増幅を加えたマウス myc 細胞株を樹立し、後者を皮下に接種して作成した腫瘍は SEC 様組織型を取って腫瘍増生が強く、MDSC の浸潤が多いことを確認していた(三瀬ら, 2017 日本癌学会)。

2. 研究の目的

本研究では上記の独自モデルをさらに発展させ、両細胞株を子宮に接種して同所性腫瘍を作成し、腫瘍局所での抗腫瘍免疫関連分子の発現や、免疫担当細胞の浸潤についてプロファイリングを行い、SEC の悪性性格克服に主眼をおいた治療標的分子の探索を進めるために研究開始時点では以下の3点を研究の目的としていた。

- 1) 腫瘍微小環境下のクロストークを介した生体内転移能・治療抵抗性の解明
- 2) 悪性度の高い SEC に対して有効性の高い生体内治療法の確立
- 3) 悪性度の高い SEC を早期検知可能なバイオマーカーの同定

3. 研究の方法

上記3つについて、順次成果を得るべく研究を行った。研究期間初頭に主研究者が京都大学から岩手医科大学に転出したこと、マウス腫瘍実験に従事していた大学院生が妊娠したため、マウス腫瘍実験の計画・遂行・指導が滞った。さらに後半2年は通してコロナ禍にあり、各実験施設での研究遂行および対面型の研究遂行に向けたディスカッションが著しく制限された。上記2つについてはそれぞれ、これまでの研究成果を活かして実験を進めたり、SEC だけではなく、高異型度卵巣漿液性がんや、子宮頸癌についてもクロストークの検証を進めることができたが、SEC 早期発見に役立つバイオマーカー同定と検証については成果を挙げられるまでの研究を進めることはできなかった。

表現型の異なるマウス子宮腫瘍組織を用いた RNAseq 解析および免疫プロファイル: 2種類のマウス子宮腫瘍を作成し、RNAseq 解析および子宮腫瘍内の免疫プロファイル(MDSC および CD8+T 細胞の浸潤)の評価に供した。

RNAseq 解析結果の妥当性、普遍性の検討: SEC 子宮腫瘍モデル群で発現が上昇している RNA と、in vitro 培養された SEC 細胞レベルで発現が上昇している RNA の違いを抽出し、生体内での発現に重きを置いた解析を進めた。さらに、公共データベースを用いて再現性を検証した。

STAT1 経路ないし SEC-Msig を標的とする治療の有効性の検証: CK2 阻害剤により STAT1 経路のセリンリン酸化を抑えて抗腫瘍薬の有効性の向上が叶うか担癌マウスを用いて地用実験を行った。さらに MDSC 除去治療の有効性についても健康免疫担癌マウスでの治療実験を通して検討した。

SEC-Msig に基づく新規診断法の開発: SEC-Msig がもたらす免疫寛容状態を定量的に把握できる因子として、の RNAseq 解析にて2つのマウス腫瘍モデルの間に認められたケモカイン発現の差異を検証し、腫瘍由来 MDSC の機能解析を行った。

4. 研究成果

本研究では SEC の網羅的遺伝子解析を通して Myc 活性が SEC の悪性性格を司り、その下流因子が治療標的となりうる可能性を見出した。さらにヒト臨床検体において SEC では抗腫瘍免疫逃避機構が亢進していたことから抗腫瘍免疫逃避機構にも着目し、正常免疫下のマウス SEC モデルを作成した。このモデルを用いてがん・宿主間で抗腫瘍免疫逃避機構の探索を行い、伝達シグナルとして腫瘍細胞からの CCL7 分泌が重要な因子となることを見出した。

実際の研究成果物である悪性度の高い子宮体癌に対する生体内治療法としては、CK2 阻害剤によりセリンリン酸化を抑えることで SEC のプラチナ耐性を解除できること (Int J Cancer) 抗 Gr-1 抗体を用いて MDSC の除去を図ることで SEC モデルの生命予後を延長できること (Carcinogenesis) を英文論文報告した。

その他、卵巣癌と子宮頸癌を含めた腫瘍微小環境を標的とした研究成果は以下の通り。

1. Mulati K, Hamanishi J, Matsumura N, Chamoto K, Mise N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Horikawa N, Murakami R, Taki M, Budiman K, Zeng X, Hosoe Y, Azuma M, Konishi I, Mandai M. VISTA expressed in tumour cells regulates T cell function. *Br J Cancer*. 2019;120(1):115-127.
2. Zeng X, Baba T, Hamanishi J, Matsumura N, Budiman K, Mise Y, Abiko K, Yamaguchi K, Horikawa N, Huntsman DG, Mulati K, Kitamura S, Taki M, Murakami R, Hosoe Y, Mandai M. Phosphorylation of STAT1 Serine 727 Enhances Platinum Resistance in Uterine Serous Carcinoma. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1635-1647.
3. Yamanoi K, Baba T, Abiko K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Murakami R, Taki M, Hosoe Y, Murphy SK, Konishi I, Mandai M, Matsumura N. Acquisition of a side population fraction augments malignant phenotype in ovarian cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):14215.
4. Kagabu M, Nagasawa T, Fukagawa D, Tomabechi H, Sato S, Shoji T, Baba T. Immunotherapy for Uterine Cervical Cancer. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(3). pii: E108. doi: 10.3390/healthcare7030108.
5. Shoji T, Eto H, Sato T, Soma R, Fukagawa D, Tomabechi H, Takatori E, Nagasawa T, Sato S, Kagabu M, Baba T. A New Therapeutic Strategy for Recurrent Ovarian Cancer-Bevacizumab beyond Progressive Disease. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(3). pii: E109. doi: 10.3390/healthcare7030109.
6. Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Murakami R, Taki M, Ukita M, Hosoe Y, Koshiyama M, Konishi I, Mandai M. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment. *Br J Cancer*. 2020; 122(1):778-788
7. Sato C, Osakabe M, Nagasawa T, Suzuki H, Itamochi H, Baba T, Sugai T. Genome-wide analysis of microRNA to evaluate prognostic markers in isolated cancer glands and surrounding stroma in high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncol Lett*. 2020;20(6):338.
8. Kagabu M, Nagasawa T, Sato C, Fukagawa Y, Kawamura H, Tomabechi H, Takemoto S, Shoji T, Baba T. Immunotherapy for uterine cervical cancer using checkpoint inhibitors: future directions. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21, 2335.
9. Kuwahara R, Kido A, Yajima R, Nishio N, Nakao K, Kurata Y, Tanaka S, Minamiguchi S, Baba T, Mandai M, Togashi K. Microcystic, Elongated and Fragmented Pattern Invasion Can Adversely Influence Preoperative Staging for Low-grade Endometrial Carcinoma. *Magn Reson Med Sci*. 2021;20(1):20-27.
10. Huang Z, Kondoh E, Visco Z, Baba T, Matsumura N, Dolan E, Whitaker RS, Konishi I, Fujii S, Berchuck A, Murphy SK. Targeting dormant ovarian cancer cells in vitro and in an in vivo mouse model of platinum resistance. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(1):85-95.
11. Kagabu M, Yoshino N, Saito T, Miura Y, Takeshita R, Murakami K, Kawamura H, Baba

- T, Sugiyama T. The efficacy of a third-generation oncolytic herpes simplex viral therapy for an HPV-related uterine cervical cancer model. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(3):591-597.
12. Murakami R, Hamanishi J, Brown JB, Abiko K, Yamanoi K, Taki M, Hosoe Y, Yamaguchi K, Baba T, Matsumura N, Konishi I, Mandai M. Combination of gene set signatures correlates with response to nivolumab in platinum-resistant ovarian cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):11427.
 13. Kitamura S, Yamaguchi K, Murakami R, Furutake Y, Higasa K, Abiko K, Hamanishi J, Baba T, Matsumura N, Mandai M. PDK2 leads to cisplatin resistance through suppression of mitochondrial function in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2021;112(11):4627-4640.
 14. Shoji T, Kikuchi K, Kogita H, Jonai N, Tomabechei H, Kudoh A, Takatori E, Nagasawa T, Kagabu M, Baba T. New treatment strategy for ovarian cancer with a BRCA gene mutation. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2021;42(1):1-9
 15. Taki M, Abiko K, Ukita M, Murakami R, Yamanoi K, Yamaguchi K, Hamanishi J, Baba T, Matsumura N, Mandai M. Tumor Immune Microenvironment during Epithelial-Mesenchymal Transition. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4669-4679.
 16. Shoji T, Sato C, Tomabechei H, Takatori E, Kaido Y, Nagasawa T, Kagabu M, Baba T. Expectations and Challenges of First-Line Maintenance Therapy for Advanced Ovarian Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):501.
 17. Shoji T, Tatsuki S, Abe M, Tomabechei H, Takatori E, Kaido Y, Nagasawa T, Kagabu M, Baba T, Itamochi H. Novel Therapeutic Strategies for Refractory Ovarian Cancers: Clear Cell and Mucinous Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):6120.
 18. Miyamoto T, Murakami R, Hamanishi J, Tanigaki K, Hosoe Y, Mise N, Takamatsu S, Mise Y, Ukita M, Taki M, Yamanoi K, Horikawa N, Abiko K, Yamaguchi K, Baba T, Matsumura N, Mandai M. B7-H3 suppresses anti-tumor immunity via the CCL2-CCR2-M2 macrophage axis and contributes to ovarian cancer progression. *Cancer Immunol Res*. 2022;10(1):56-69.
 19. Mise Y, Hamanishi J, Daikoku T, Takamatsu S, Miyamoto T, Taki M, Yamanoi K, Yamaguchi K, Ukita M, Horikawa N, Abiko K, Murakami R, Furutake Y, Hosoe Y, Terakawa J, Kagabu M, Sugai T, Osakabe M, Fujiwara H, Matsumura N, Mandai M, Baba T. Immunosuppressive tumor microenvironment in Uterine Serous Carcinoma via CCL7 signal with myeloid-derived suppressor cells. *Carcinogenesis*. 2022. doi: 10.1093/carcin/bgac032.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Onoue Hiroki, Baba Tsukasa, Koiwa Kanako, Kon Michiko, Ikeda Maki, Kumagai Jin	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical relevance of endometrial polyps diagnosed by hysteroscopy in 613 infertile women: a retrospective, single-center, cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Obstetrics & Gynecology International Journal	6. 最初と最後の頁 137 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15406/ogij.2020.11.00500	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 Onoue Hiroki, Baba Tsukasa, Koiwa Kanako, Kon Michiko, Tsuchiya Shigeichiro, Satoh Chie	4. 巻 4
2. 論文標題 Treatment outcomes of intrauterine insemination and pregnancy prognosis factors: a retrospective single-center cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Family & Community Medicine	6. 最初と最後の頁 78 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15406/ijfcm.2020.04.00189	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 Matsuoka Hideki, Murakami Ryusuke, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Horie Akihito, Hamanishi Junzo, Baba Tsukasa, Mandai Masaki	4. 巻 20
2. 論文標題 UGT1A1 polymorphism has a prognostic effect in patients with stage IB or II uterine cervical cancer and one or no metastatic pelvic nodes receiving irinotecan chemotherapy: a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07225-1	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 Huang Zhiqing, Kondoh Eiji, Visco Zachary R., Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Dolan Emma, Whitaker Regina S., Konishi Ikuo, Fujii Shingo, Berchuck Andrew, Murphy Susan K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Targeting Dormant Ovarian Cancer Cells In Vitro and in an In Vivo Mouse Model of Platinum Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 85 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-20-0119	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 該当する

1. 著者名 Sato Chie, Osakabe Mitsumasa, Nagasawa Takayuki, Suzuki Hiromu?, Itamochi Hiroaki, Baba Tsukasa, Sugai Tamotsu	4. 巻 20
2. 論文標題 Genome-wide analysis of microRNA to evaluate prognostic markers in isolated cancer glands and surrounding stroma in high-grade serous ovarian carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12198	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 Kagabu Masahiro, Yoshino Naoto, Saito Tatsunori, Miura Yuki, Takeshita Ryosuke, Murakami Kazuyuki, Kawamura Hideki, Baba Tsukasa, Sugiyama Toru	4. 巻 26
2. 論文標題 The efficacy of a third-generation oncolytic herpes simplex viral therapy for an HPV-related uterine cervical cancer model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 591~597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01823-6	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 Miyamoto T, Abiko K, Murakami R, Furutake Y, Baba T, Horie A, Hamanishi J, Mandai M.	4. 巻 45(8)
2. 論文標題 Hysteroscopic morphological pattern reflects histological grade of endometrial cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 1479-1487.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13998.	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, Ross MS, Yunokawa M, Johnson MS, Machida H, Omatsu K, Klobocista MM, Im DD, Satoh S, Baba T, Ikeda Y, Bush SH, Hasegawa K, Blake EA, Takekuma M, Shida M, Nishimura M, Adachi S, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Tumor characteristics and outcome of uterine carcinosarcoma in women aged <80 years.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 25-32.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2019.02.002.	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 Zeng X, Baba T, Hamanishi J, Matsumura N, Budiman K, Mise Y, Abiko K, Yamaguchi K, Horikawa N, Huntsman DG, Mulati K, Kitamura S, Taki M, Murakami R, Hosoe Y, Mandai M.	4. 巻 145(6)
2. 論文標題 Phosphorylation of STAT1 Serine 727 Enhances Platinum Resistance in Uterine Serous Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 1635-1647.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32501.	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 Yamanoi K, Baba T, Abiko K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Murakami R, Taki M, Hosoe Y, Murphy SK, Konishi I, Mandai M, Matsumura N.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Acquisition of a side population fraction augments malignant phenotype in ovarian cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50794-w.	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 Kagabu M, Nagasawa T, Fukagawa D, Tomabechi H, Sato S, Shoji T, Baba T. Immunotherapy for Uterine Cervical Cancer.	4. 巻 7(3)
2. 論文標題 Immunotherapy for Uterine Cervical Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Healthcare (Basel).	6. 最初と最後の頁 E108.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare7030108.	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 Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Murakami R, Taki M, Ukita M, Hosoe Y, Koshiyama M, Konishi I, Mandai M.	4. 巻 122(1)
2. 論文標題 Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Cancer.	6. 最初と最後の頁 778-788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0725-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 Kuwahara R, Kido A, Yajima R, Nishio N, Nakao K, Kurata Y, Tanaka S, Minamiguchi S, Baba T, Mandai M, Togashi K.	4. 巻 122(1)
2. 論文標題 Microcystic, Elongated and Fragmented Pattern Invasion Can Adversely Influence Preoperative Staging for Low-grade Endometrial Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	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) 10.2463/mrms.mp.2019-0153.	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 馬場 長	4. 巻 1138号
2. 論文標題 漿液性癌のゲノム解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 婦人科がん (第2版) 最新の研究動向	6. 最初と最後の頁 390-396
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 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 万代昌紀, 濱西 潤三, 安彦 郁, 馬場 長	4. 巻 72巻6号
2. 論文標題 【がん免疫療法の新展開-「知らない」ではすまない今のトレンド】 今日のがん免疫療法をわかりやすく理解するために	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 518-523
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 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 馬場長、滝真奈	4. 巻 269巻4号
2. 論文標題 卵巣がんの免疫逃避のメカニズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 302-304
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 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 Baba Tsukasa, Mandai Masaki, Nishi Hirota, Nishii Osamu, Kitawaki Jo, Sawada Morio, Isaka Keiichi, Fujii Tomoyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Early feasibility surveillance of gynecologic robotic assisted surgeries in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 787 ~ 793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13923	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 Mulati Kumuluzi, Hamanishi Junzo, Matsumura Noriomi, Chamoto Kenji, Mise Nathan, Abiko Kaoru, Baba Tsukasa, Yamaguchi Ken, Horikawa Naoki, Murakami Ryusuke, Taki Mana, Budiman Kharna, Zeng Xiang, Hosoe Yuko, Azuma Miyuki, Konishi Ikuo, Mandai Masaki	4. 巻 120
2. 論文標題 VISTA expressed in tumour cells regulates T cell function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 115 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0313-5	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 Matsuo Koji, Takazawa Yutaka, Ross Malcolm S., Elishaev Esther, Yunokawa Mayu, Sheridan Todd B., Bush Stephen H., Klobocista Merieme M., Blake Erin A., Takano Tadao, Baba Tsukasa, et al.	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 Surgical Oncology	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsuo Koji, Takazawa Yutaka, Ross Malcolm S., Elishaev Esther, Yunokawa Mayu, Sheridan Todd B., Bush Stephen H., Klobocista Merieme M., Blake Erin A., Takano Tadao, Baba Tsukasa, 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 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 該当する

1. 著者名 Matsuo Koji, Takazawa Yutaka, Ross Malcolm S., Elishaev Esther, Yunokawa Mayu, Sheridan Todd B., Bush Stephen H., Klobocista Merieme M., Blake Erin A., Takano Tadao, Baba Tsukasa, 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 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 該当する

1. 著者名 Taki Mana, Abiko Kaoru, Baba Tsukasa, Hamanishi Junzo, Yamaguchi Ken, Murakami Ryusuke, Yamanoi Koji, Horikawa Naoki, Hosoe Yuko, Nakamura Eijiro, Sugiyama Aiko, Mandai Masaki, Konishi Ikuo, Matsumura Noriomi	4. 巻 9
2. 論文標題 Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03966-7	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 Matsuo Koji, Ross Malcolm S., Im Dwight D., Klobocista Merieme M., Bush Stephen H., Johnson Marian S., Takano Tadao, Blake Erin A., Ikeda Yuji, Nishimura Masato, Ueda Yutaka, Shida Masako, Hasegawa Kosei, Baba Tsukasa, et al.	4. 巻 148
2. 論文標題 Significance of venous thromboembolism in women with uterine carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 267 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2017.11.036	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 該当する

1. 著者名 Inayama Yoshihide, Hamanishi Junzo, Matsumura Noriomi, Murakami Ryusuke, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Baba Tsukasa, Horie Katsuyuki, Konishi Ikuo, Mandai Masaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Antitumor Effect of Nivolumab on Subsequent Chemotherapy for Platinum Resistant Ovarian Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 1382 ~ 1384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2018-0167	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 馬場 長
2. 発表標題 婦人科腫瘍医の役割とは？：個別化治療を目指して
3. 学会等名 第9回奈良県婦人科腫瘍疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場 長
2. 発表標題 高リスク子宮体癌、特に漿液性癌に対する新規治療法開発に向けた基礎研究. 第70回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウム婦人科がん治療戦略としての個別化医療の展開～基礎から臨床応用へ
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 Baba Tsukasa
2. 発表標題 Clinicopathologic features of ovarian serous borderline tumors with recurrence or extraovarian lesions; a retrospective multi-intuitional study of Japan Clinical Oncology Group (JCOG)
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Mise , T. baba, R. murakami , K. abiko, J. hamanishi, N. matsumura , M. masaki
2. 発表標題 ESTABLISHMENT OF A MOUSE UTERINE SEROUS CARCINOMA MODEL
3. 学会等名 17th Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 曾翔、馬場長、Budiman Kharna、松村謙臣、安彦郁、浜西潤三、三瀬有香、山口健、万代昌紀
2. 発表標題 STAT1のリン酸化制御により子宮内膜漿液腺癌ノプラチナ抵抗性は克服できる
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuka Mise, Tsukasa baba, Jyuzo Hamanishi, Kaoru Abiko, Ryusuke Murakami, Xiang, Khama Budiman, Noriomi Matsumura, Masaki Mandai
2. 発表標題 Establishment of an immunocompetent mouse endometrial cancer model of uterine Serous Carcinoma(USC)
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
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	村上 隆介 (Murakami Ryusuke) (40782363)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	万代 昌紀 (Mandai Masaki) (80283597)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	Brown John (Brown John) (90583188)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

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