

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09291

研究課題名(和文)腫瘍特異的変異抗原誘導マウスモデルを用いた複合的癌免疫療法の探索

研究課題名(英文) Search of combined cancer immunotherapy with mouse model induced tumor-specific variant antigen

研究代表者

石川 雅子 (Ishikawa, Masako)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：50467718

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)：卵巣癌における癌免疫療法の効果と、体細胞突然変異の頻度や数(mutation burden)の関連について検討し、効果的な治療群を見いだすことを目的とした。卵巣癌においてMSI-Highの頻度は4.3%と低かった。MSIステータスは生存期間や免疫チェックポイント関連分子の発現と関連しないことから、治療効果予測因子となり得ないと考えられた。

次にPOLE欠失卵巣癌細胞株をマウスに移植し、これをmutation burden richモデルとし、ICIと抗癌薬との併用効果を検討したが、併用療法群で生存期間の延長を認めなかった。以後オルガノイド作製に重点を置き、機能実験、薬剤投与実験を施行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

婦人科癌の中でも死亡率の高い卵巣癌の治療成績向上のため癌免疫療法の効果的な治療群を探索した。癌免疫療法の効果予測因子としてマイクロサテライト不安定性について検討したが、卵巣癌では頻度が少なく、予後との関連も認めなかった。次に、体細胞突然変異の頻度や数が多いPolymerase (POLE)変異関連癌のマウスモデルを作製し、抗癌薬と癌免疫療法の併用を行ったが、生存期間を延長しなかった。マウスモデルで一定した結果を得られなかったことから、近年、がん微小環境も含めがんの生物学的特性を反映するとされる三次元培養を行い、卵巣癌からオルガノイドモデルを作製し、さらに併用治療実験を進めるところである。

研究成果の概要(英文)：We investigated effective factor of cancer immunotherapy and the relationship between the effects of cancer immunotherapy and the frequency of somatic mutations and mutation burden in ovarian cancer to find effective treatment groups. The frequency of MSI-High in ovarian cancer was only 4.3%. There was no correlation between MSI status and prognosis and was also no correlation between MSI status and the expression of immune checkpoint-related molecules, so we considered these factors cannot be a predictor for therapeutic effect.

We also examined the effects of combination therapy with ICI (immune check point inhibitors) and other anticancer drugs. We prepared mice xenografts which were injected ovarian cancer cell line knocked out POLE, as a model of mutation burden rich. The group of combination therapy could not contribute prognosis improvement. Next, we started to make organoids from ovarian cancer tissue for functional experiments and drug administration experiments.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：がん免疫療法 卵巣がん マウスモデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

婦人科癌の中でも死亡率の高い卵巣癌の治療成績向上のため、既存の抗悪性腫瘍薬、分子標的薬に加え、癌免疫療法も重要な位置づけとなる。マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability; MSI 以下 MSI とする)関連癌、また Polymerase (*POLE* 以下 *POLE* とする)変異関連癌、すなわち体細胞突然変異の頻度や数が多く mutation burden rich とされる癌には、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI 以下 ICI とする)の効果が期待される。これらの集団における免疫チェックポイント関連分子発現の検討および ICI の効果予測は、今後個別化した治療選択をする上でも非常に重要である。卵巣癌では、既に ICI の奏効が報告された[Hamanishi et al. J Clin Oncol.2015]が、治療効果が特に期待される集団については、いまだ検討されていなかった。われわれはこれまで子宮体癌における MSI 関連癌で Programmed Cell Death-1(PD-1 以下 PD-1 とする)とそのリガンド(PD-L1 以下 PD-L1 とする)に対する阻害薬が有効である可能性があり、MSI の有無の検討が治療効果を予測するバイオマーカーとなる可能性があることを発見した[Yamashita et al. Oncotarget 2017]。

2. 研究の目的

卵巣癌における癌免疫療法の効果予測因子を探索し、より効果的な治療群を見いだすこと、癌免疫療法の効果と、体細胞突然変異の頻度や数(mutation burden)の関連について検討することを目的とした。

- (1) 卵巣癌組織中の免疫チェックポイント関連分子 PD-1、PD-L1 などの発現を確認し、PD-1 経路阻害薬(ICI)の有効性を示すバイオマーカーを明らかにする。
- (2) MSI 関連癌、また *POLE* 変異関連癌は、体細胞突然変異の頻度や数(mutation burden)が多く、ICI の効果が期待される。正常免疫を有するマウスに、*POLE* を欠失させた卵巣癌細胞株を移植する。これを mutation burden rich モデルとして用い、ICI の併用、他の抗がん薬との併用効果を検討する。mutation burden rich の腫瘍モデルを作成することで、腫瘍特異的変異抗原(neo antigen)が誘導される。この治療モデル構築に意義があり、前臨床試験が可能となる。

3. 研究の方法

- (1) 卵巣癌における MSI 症例、*POLE* 変異症例における免疫チェックポイント関連分子発現の頻度、予後についての検討

137 例の卵巣癌症例において、MSI、*POLE* 変異の頻度を確認した。MSI の頻度は免疫染色法、*POLE* 変異はサンガーシークエンス法で検討した。次に腫瘍細胞における PD-L1 の発現、腫瘍周囲リンパ球における CD8、PD-1 の発現を免疫染色法で確認し、それぞれの発現と臨床病理学的意義について検討した。その後、MSI・*POLE* 変異と免疫チェックポイント関連分子発現の間の生物学的意義について、分子生物学的手法を用いて解析した。使用した卵巣腫瘍組織は倫理委員会承認のもとを用いた。

- (2) mutation burden rich マウスモデルを用いた、治療効果予測モデルの作成

クリスパーキャス9によるゲノム編集を行い、*POLE* を欠失させた卵巣癌細胞株を免疫系が正常なマウス; B6C3F1 マウスに移植する。マウスに生着し形成された腫瘍内で、腫瘍細胞の PD-L1 発現、腫瘍周囲の免疫細胞における CD8 陽性細胞率、PD-1 発現を検討し、免疫細胞浸潤が、より誘導されるかを確認する。

上記 *POLE* 欠失卵巣癌モデルマウスを用い、PD-1/PD-L1 経路阻害薬と、抗 CTLA-4 抗体薬

の併用効果を検討する。

上記 *POLE* 欠失卵巣癌モデルマウスを用い、PD-1/PD-L1 経路阻害薬と既存の抗悪性腫瘍薬、分子標的治療薬の併用効果を検討する。

(3) マウスエクソーム解析

CDDP 耐性株をさらに継代し、マウスエクソーム解析を行い、ultra-mutated phenotype となっているか検討する。

4. 研究成果

(1) 卵巣癌における MSI 症例、*POLE* 変異症例における免疫チェックポイント関連分子発現の頻度、予後についての検討

卵巣癌 137 例において免疫染色を行い 4.3% (6/137 例) で MSI を認めた。組織型の内訳は漿液性癌 2 例、粘液性癌 1 例、類内膜癌 1 例、明細胞癌 1 例であった。

MSI-High 群は MSS 群と比較し、無病生存期間 (progression-free survival: PFS)、全生存期間 (overall survival: OS) とともに統計学的有意差のある相関を認めなかった (PFS: $p=0.156$, OS: $p=0.464$) 【図 1】。

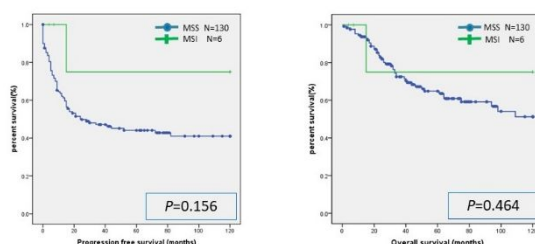


図 1 Kaplan-Meier 生存曲線

卵巣癌症例で MSI ステータスは予後との関連を認めなかった

さらに MSI と免疫チェックポイント関連分子陽性率との相関を検討したが、統計学的有意差のある相関を認めなかった (MSI/CD8 $p=0.187$, MSI/PD-1 $p=0.770$, MSI/PD-L1 $p=0.443$ x 二乗検定) 【表 1】。

卵巣癌における MSI の頻度は比較的低く、ICI 単剤では効果は限定的と考えられたため、ICI とその他の抗悪性腫瘍薬、分子標的薬との併用効果を検討するため、マウスモデルによる複合免疫療法の検討を開始した。

parameter	MSI N=6	MSS N=130	P-value
CD8 (+)	5 (83%)	66 (51%)	0.126
CD8 (-)	1 (17%)	64 (49%)	
parameter	MSI N=6	MSS N=130	P-value
PD-L1 (+)	2 (33%)	30 (23%)	0.432
PD-L1 (-)	4 (67%)	100 (77%)	
parameter	MSI N=6	MSS N=130	P-value
PD-1 (+)	0 (0%)	9 (7%)	0.653
PD-1 (-)	6 (100%)	121 (93%)	

表 1 MSI と免疫チェックポイント関連分子陽性率との関連

(2) mutation burden rich マウスモデルを用いた、治療効果予測モデルの作成

親株：HM-1 (マウス卵巣癌細胞株) に対し CRISPR-Cas9 で *POLE* ノックアウトした細胞株を作成し、A02 (*POLE* WT)、H04、A06 (*POLE* ホモ変異) とした。

薬剤耐性株作成

1) プラチナ耐性株：HRD(-)の状態であり、PARP 阻害薬単剤では効果がないが、PARP 阻害薬 ICI 併用により奏効率上昇の可能性がある。2) PARP 耐性株：PARP 阻害薬使用中に再燃した症例は ICI が奏効する可能性がある。3) マウス卵巣癌細胞株：PARP 単剤またはプラチナ単剤よりも ICI 併用により奏効率上昇の可能性がある、以上を考慮し実験を進めた。

A02 (*POLE* WT)、H04、A06 (*POLE* ホモ変異) に対し、プラチナ薬剤として CDDP、CBDCA、PARP 阻害剤として Olaparib を投与し IC50 を算出した。IC50 (CDDP) A-02: $0.71 \mu\text{M}$, A-06: $0.82 \mu\text{M}$, H-04: $0.94 \mu\text{M}$, IC50 (CBDCA) A-02: $5.555 \mu\text{M}$, A-06: $6.389 \mu\text{M}$, H-04: $8.779 \mu\text{M}$, IC50 (Olaparib) A-02: $14.99 \mu\text{M}$, A-06: $12.29 \mu\text{M}$, H-04: $10.41 \mu\text{M}$ となった【2】-【4】。さらにそれぞれの細胞株での増殖能を確認した【5】。

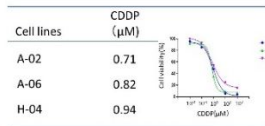


図 2 IC50 (CDDP)

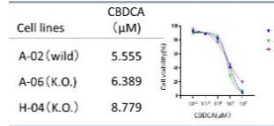


図 3 IC50 (CBDCA)

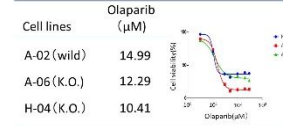


図 4 IC50 (Olaparib)

マウスモデルによる複合免疫療法の検討
 免疫系が正常なマウス B6C3F1 マウスに、卵巣癌細胞株 (マウス卵巣癌細胞株、プラチナ耐性株、PARP 耐性株) を移植し、各種薬物療法を併用し施行した [抗がん剤 (CDDP)、PARP 阻害剤、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体]。当初の予想通り、無投薬と ICI 単剤の比較では、マウス生存期間に有意差を認めなかった (無投薬 vs 抗 PD-1 抗体: $p=0.486$)【6】(無投薬 vs 抗 PD-L1 抗体: $p=0.473$)【7】。また無投薬と CDDP 単剤の比較では生存期間は CDDP 単剤投与で有意に延長した (無投薬 vs CDDP: $p=0.004$)【8】が、無投薬と CDDP + ICI 併用では生存期間に有意差を認めなかった (無投薬 vs CDDP + 抗 PD-1 抗体: $p=0.183$)【9】(無投薬 vs CDDP + 抗 PD-L1 抗体: $p=0.212$)【10】。PARP 阻害剤も投与したが、腫瘍細胞移植の影響が強いためか、薬剤投与の効果が発現する前にマウスが死亡した。以上の結果から、薬剤投与の効果は in vivo で再現性をもって証明されることが困難であると判断した。

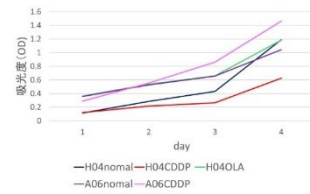


図 5 growth assay

No drug vs anti PD-1 antibody

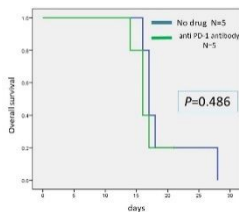


図 6 無投薬と抗 PD-1 抗体で生存期間に有意差を認めなかった

No drug vs anti PD-L1 antibody

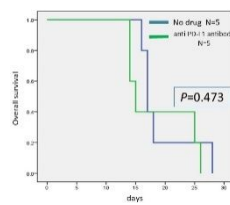


図 7 無投薬と抗 PD-L1 抗体で生存期間に有意差を認めなかった

No drug vs CDDP (A-06)

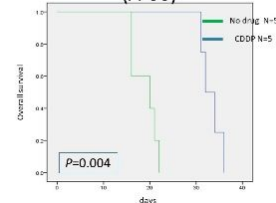


図 8 無投薬と CDDP で CDDP 投与マウスは有意に生存期間が延長した

No drug vs CDDP + anti PD-1 antibody

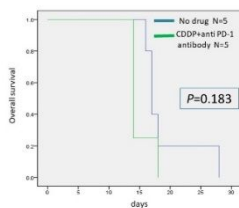


図 9 無投薬と CDDP + 抗 PD-1 抗体では生存期間に有意差を認めなかった

No drug vs CDDP + anti PD-L1 antibody

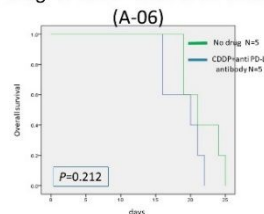


図 10 無投薬と CDDP + 抗 PD-L1 抗体では生存期間に有意差を認めなかった

(3) 卵巣癌オルガノイドモデル樹立

(2)の結果から、マウスモデルを用いた複合免疫療法の検討から方針変更し、生体内の腫瘍状態を反映するとされるオルガノイドモデルを用い、同様の薬物投与実験を行う方針とした。2020年に卵巣癌細胞からオルガノイドモデルを樹立し、現在薬剤投与実験の準備を進めている【11】。

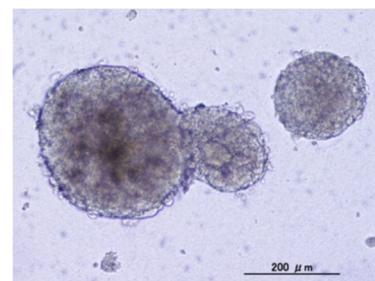


図 11 卵巣癌由来オルガノイド

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kamrunnahar Shanta, Kentaro Nakayama, Masako Ishikawa, Tomoka Ishibashi, Hitomi Yamashita, Seiya Sato, Hiroki Sasamori, Kiyoka Sawada, Sonomi Kurose, Hossain Mohammad Mahmud, Sultana Razia, Kouji Iida, Noriyoshi Ishikawa, Satoru Kyo	4. 巻 12
2. 論文標題 Prognostic Value of Peripheral Blood Lymphocyte Telomere Length in Gynecologic Malignant Tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12061469	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 Kaori Ohnishi, Kentaro Nakayama, Masako Ishikawa, Tomoka Ishibashi, Hitomi Yamashita, Kohei Nakamura, Toshiko Minamoto, Kouji Iida, Sultana Razia, Noriyoshi Ishikawa, Satoru Kyo	4. 巻 302
2. 論文標題 Mucinous borderline ovarian tumors with BRAFV600E mutation may have low risk for progression to invasive carcinomas.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of gynecology and obstetrics	6. 最初と最後の頁 487-495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00404-020-05638-8	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 Masako Ishikawa, Kentaro Nakayama, Kohei Nakamura, Hitomi Yamashita, Tomoka Ishibashi, Toshiko Minamoto, Kouji Iida, Sultana Razia, Noriyoshi Ishikawa, Satoru Nakayama, Yoshiro Otsuki, Satoru Kyo	4. 巻 302
2. 論文標題 High PD-1 expression level is associated with an unfavorable prognosis in patients with cervical adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of gynecology and obstetrics	6. 最初と最後の頁 209-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00404-020-05589-0	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 Toshiko Minamoto, Kentaro Nakayama, Tomoka Ishibashi, Masako Ishikawa, Kohei Nakamura, Hitomi Yamashita, Kamrunnahar Shanta, Hossain Mohammad Mahmud, Sultana Razia, Kouji Iida, Gyosuke Sakashita, Tsukasa Nakamura, Hideyuki Kanda, Satoru Kyo	4. 巻 21
2. 論文標題 Pregnancy by Assisted Reproductive Technology Is Associated with Shorter Telomere Length in Neonates.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International journal of molecular sciences	6. 最初と最後の頁 9688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249688	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 Sonomi Kurose, Kentaro Nakayama, Sultana Razia, Masako Ishikawa, Tomoka Ishibashi, Hitomi Yamashita, Seiya Sato, Asuka Sakiyama, Shinya Yoshioka, Misa Kobayashi, Satoru Nakayama, Yoshiro Otuski, Noriyoshi Ishikawa, Satoru Kyo	4. 巻 9
2. 論文標題 Whole-Exome Sequencing of Rare Site Endometriosis-Associated Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diseases (Basel, Switzerland)	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diseases9010014	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 Hitomi Yamashita, Kentaro Nakayama, Satoru Kyo	4. 巻 4
2. 論文標題 Multi-drug therapy including immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagn Pathol Open Access	6. 最初と最後の頁 159
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satoru Kyo, Noriyoshi Ishikawa, Kohei Nakamura, Kentaro Nakayama,	4. 巻 9
2. 論文標題 The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 421-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2725	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 Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Ishibashi T, Nakamura K, Sawada K, Yoshimura Y, Tatsumi N, Kurose S, Minamoto T, Iida K, Razia S, Ishikawa N, Kyo S.	4. 巻 16;20(20)
2. 論文標題 Relationship between Microsatellite Instability, Immune Cells Infiltration, and Expression of Immune Checkpoint Molecules in Ovarian Carcinoma: Immunotherapeutic Strategies for the Future.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 pii: E5129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20205129.PMID: 31623180	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 Ishibashi T, Nakayama K, Razia S, Ishikawa M, Nakamura K, Yamashita H, Dey P, Iida K, Kurioka H, Nakayama S, Otsuki Y, Ishikawa N, Kyo S.	4. 巻 27;10(1)
2. 論文標題 High Frequency of PIK3CA Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Carcinomas of Japanese Patients. Diagnostics (Basel). 2019;27;10(1). pii: E13.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E13.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10010013.	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 Razia S, Nakayama K, Nakamura K, Ishibashi T, Ishikawa M, Minamoto T, Iida K, Otsuki Y, Nakayama S, Ishikawa N, Kyo S.	4. 巻 18(3)
2. 論文標題 Clinicopathological and biological analysis of PIK3CA mutation and amplification in cervical carcinomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 2278-2284.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7771.	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 Ono R, Nakayama K, Nakamura K, Yamashita H, Ishibashi T, Ishikawa M, Minamoto T, Razia S, Ishikawa N, Otsuki Y, Nakayama S, Onuma H, Kurioka H, Kyo S.	4. 巻 3120(15).
2. 論文標題 Dedifferentiated Endometrial Carcinoma Could be A Target for Immune Checkpoint Inhibitors (Anti PD-1/PD-L1 Antibodies).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 pii: E3744.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153744.	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 Ishikawa Masako, Nakayama Kentaro, Nakamura Kohei, Ono Ruriko, Yamashita Hitomi, Ishibashi Tomoka, Minamoto Toshiko, Iida Kouji, Razia Sultana, Ishikawa Noriyoshi, Kyo Satoru	4. 巻 85
2. 論文標題 High frequency of POLE mutations in synchronous endometrial and ovarian carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 92-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.11.001	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Ohnishi Kaori, Yamashita Hitomi, Ono Ruriko, Sasamori Hiroki, Razia Sultana, Kamrunnahar Shanta, Ishikawa Masako, Kyo Satoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Ultrasound-guided intranodal lymphangiography with lipiodol for treatment of chylous ascites following surgery for ovarian cancer: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 178-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1647	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Tatsumi Nagisa, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Ohnishi Kaori, Yamashita Hitomi, Ono Ruriko, Sasamori Hiroki, Razia Sultana, Kamrunnahar Shanta, Ishikawa Masako, Kyo Satoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic significance of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in non-surgically treated uterine cervical carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 138-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1646	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Ishikawa Masako, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Sato Emi, Sanuki Kaori, Yamashita Hitomi, Ono Ruriko, Iida Kouji, Sultana Razia, Hossain Mohammad, Ishikawa Noriyoshi, Kyo Satoru	4. 巻 16
2. 論文標題 Genetic analysis and phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B signaling pathway status in ovarian endometrioid borderline tumor samples	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 189-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8626	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 Sato Emi, Nakayama Kentaro, Razia Sultana, Nakamura Kohei, Ishikawa Masako, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Yamashita Hitomi, Iida Kouji, Kyo Satoru	4. 巻 19
2. 論文標題 ARID1B as a Potential Therapeutic Target for ARID1A-Mutant Ovarian Clear Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1710-1710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19061710	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Ishikawa Noriyoshi, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Ohnishi Kaori, Yamashita Hitomi, Ono Ruriko, Sasamori Hiroki, Razia Sultana, Hossain Mohammad Mahmud, Kamrunnahar Shanta, Ishikawa Masako, Kyo Satoru	4. 巻 9
2. 論文標題 Preoperative tumor size is associated with deep myometrial invasion and lymph node metastases and is a negative prognostic indicator for patients with endometrial carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23164-23172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25248	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Ohnishi Kaori, Yamashita Hitomi, Ono Ruriko, Sasamori Hiroki, Razia Sultana, Hossain Mohammad Mahmud, Kamrunnahar Shanta, Ishikawa Masako, Ishikawa Noriyoshi, Kyo Satoru	4. 巻 19
2. 論文標題 Lynch Syndrome-Related Clear Cell Carcinoma of the Cervix: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 979-979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19040979	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Ishikawa Masako, Katagiri Atsuko, Katagiri Hiroshi, Ishibashi Tomoka, Sato Emi, Kyo Satoru	4. 巻 38
2. 論文標題 GnRH agonist pre-treatment for microwave endometrial ablation in women with less than 1 centimetre myometrial thickness	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 1183-1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2018.1436163	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 Nakamura Kohei, Nakayama Kentaro, Minamoto Toshiko, Ishibashi Tomoka, Sanuki Kaori, Yamashita Hitomi, Ono Ruriko, Sasamori Hiroki, Komatsu?Fujii Takayoshi, Ishikawa Masako, Kyo Satoru	4. 巻 8
2. 論文標題 High preoperative Glasgow prognostic score is a negative prognostic factor for patients with endometrial carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 429-433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1551	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Ishibashi T, Sawada K, Yoshimura Y, Tatsumi Nm Kurose S, Sato S, Minamoto T, Iida K, Kyo S.
2. 発表標題 Relationship among microsatellite instability, immune cells infiltration, and expression of immune checkpoint molecules in ovarian carcinoma: immunotherapeutic strategies for the future
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishikawa M, Nakayama K, Yamashita H, Ishibashi T, Sato S, Minamoto T, Iida K, Kurose S, Tatsumi N, Sawada K, Kyo M,
2. 発表標題 High PD-1 expression level is associated with an unfavorable prognosis in patients with cervical adenocarcinoma.
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ono R, Nakayama K, Nakamura K, Yamashita H, Ishibashi T, Ishikawa M, Minamoto T, Razia S, Ishikawa N, Otsuki Y, Nakayama S, Onuma H, Kurioka H, Kyo S.
2. 発表標題 Dedifferentiated Endometrial Carcinoma Could be A Target for Immune Checkpoint Inhibitors (Anti PD-1/PD-L1 Antibodies)
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masako Ishikawa , Kentaro Nakayama, Kiyoka Sawada, Akiho Nakamura, Yuki Yoshimura, Hitomi Yamashita, Kohei Nakamura,
2. 発表標題 High PD-1 expression level is associated with an unfavorable prognosis in patients with cervical adenocarcinoma
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2020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	中山 健太郎 (Nakayama Kentaro) (70346401)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授 (15201)	

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