

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18651

研究課題名（和文）卵巣癌の小分子RNA-mRNAネットワークに基づく核酸医薬の実現

研究課題名（英文）Development of nucleic acid drugs based on small RNA-mRNA networks in ovarian cancer.

研究代表者

千代田 達幸（Chiyoda, Tatsuyuki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：40445367

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：卵巣漿液性癌と正常卵巣を用いて全トランスクリプトーム解析・全小分子RNA解析を行い同定したネットワークを解析した。まずmiR-497-5p-SMARCA4について着目した。卵巣癌細胞株においてmiR-497 mimicでは増殖が抑制され、miR-497 inhibitorでは増殖が亢進した。卵巣癌においてSMARCA4発現高値は予後不良であった。また、miR-762 inhibitorによる著明な細胞増殖の抑制を認めた。miR-497によるSMARCA4の有意な発現変化は細胞株において認めなかったが、miR-762阻害およびmiR-497発現上昇は卵巣癌において有効な治療戦略と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌には近年PARP阻害薬などの分子標的治療が導入されたが、約30年間全生存率の大幅な改善は認めていない。本研究では卵巣癌の精密医療実装にむけて、抗がん剤、抗体医薬の次に続く第3の抗腫瘍薬として核酸医薬の可能性を追求する。核酸化学技術、デリバリー担体の開発により核酸医薬は臨床応用されてきている。卵巣癌における小分子RNAとメッセンジャーRNAの有機的なネットワークを解明し、antimiRおよびmiRNA mimic等の核酸医薬を用いて小分子RNAを操作することにより卵巣癌治療を行うことは卵巣癌の予後改善に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the networks identified by whole transcriptome analysis and whole small RNA analysis using ovarian serous carcinoma and normal ovaries. First, we focused on miR-497-5p-SMARCA4. In ovarian cancer cell lines, miR-497 mimic inhibited proliferation, while miR-497 inhibitor enhanced proliferation. High SMARCA4 expression was associated with poor prognosis in ovarian cancer. miR-762 inhibitor markedly suppressed cell proliferation. Although miR-497 did not significantly alter SMARCA4 expression in the cell lines, miR-762 inhibition and increased miR-497 expression may be effective therapeutic strategies in ovarian cancer.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巣癌 核酸医薬 マイクロRNA

1. 研究開始当初の背景

(1) 卵巣癌は従来画一的な治療が行われてきたが、タイプIIとよばれる *de novo* 発癌である漿液性癌、タイプIとよばれる adenoma-carcinoma シークエンスによる発癌機構をとる類内膜癌、明細胞癌、粘液性癌というヘテロな集団からなり、本来は異なる治療アプローチが必要である。明確なドライバーといえる遺伝子変異がないため分子標的薬の導入は遅れていたが、DNA2 本鎖修復機構である相同組換えの異常 (homologous recombination deficiency: HRD) を呈する卵巣癌は Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬の効果が高いことが報告され、卵巣癌治療は画一化したものではなくなってきた。PARP 阻害薬は HRD をもつ卵巣癌には効果を発揮するが、プラチナ製剤抵抗性の卵巣癌に対しては効果を見込めず、新たな治療戦略が求められている。

核酸医薬は分子標的治療の現在の主役である抗体医薬が細胞膜上のエピトープしか標的とできないのに比較して、細胞内、細胞質、核内の標的核酸、タンパク質を広く対象にすることができる。近年の核酸化学技術、デリバリー担体の開発により核酸医薬は臨床応用されてきた。2016年にデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象疾患としたエクソンスキッピング作用を有する人工モルフォリノ核酸であるエテプリルセンが開発され、引き続いて同年脊髄性筋萎縮症を対象疾患として *SMN2* 遺伝子の RNA リテンション作用を発揮する 2'-O-methoxyethyl/DNA mixer 型のアンチセンス核酸 (ASO) であるヌシネルセンが開発されブレークスルーとなった。ヌシネルセンは2017年に日本においても認可され、核酸医薬による遺伝子治療は幕を開けた。癌治療における核酸医薬は途上にあるが、抗体医薬につづく次世代の医療として、その研究発展が必要である。

(2) 非コード RNA であるマイクロ RNA (miRNA) は卵巣癌をふくむ数々の癌でその関与が解析されてきているが、miRNA 以外の小分子 RNA はあまり研究されてきていない。また、The Cancer Genome Atlas により卵巣癌の DNA コピー数異常、メッセンジャー RNA (mRNA)、miRNA の個々の解析は行われたが、非コード RNA と mRNA の卵巣癌における包括的、有機的なネットワーク解明は未だ充分ではない。その包括的ネットワーク解明に基づいた、小分子 RNA を操作することによる核酸治療の可能性は今後明らかにされるべき分野である。

2. 研究の目的

(1) これまでに行った研究において卵巣漿液性癌 5 検体と正常卵巣 2 検体を用いて全トランスクリプトーム解析 (mRNA-seq) および全小分子 RNA 解析 (miRNA-seq) を行ったところ 20-23 塩基長の miRNA は卵巣癌と正常卵巣の間で発現パターンが明らかに異なっていた (図 1A)。また、26-34 塩基長の Piwi-interacting RNA (piRNA) は生殖細胞に特異的に発現する小分子 RNA とされるが、piRNA は卵巣癌において正常卵巣と発現パターンが類似しているものと異なっているものがあることがわかった (図 1B)。そして小分子 RNA が作用している可能性のある mRNA を相補的配列と発現から統合的に解析を行うことにより、卵巣癌に特異的な 10 個の miRNA-mRNA ネットワーク、5 個の piRNA-mRNA ネットワークを同定した。本研究ではこの先行研

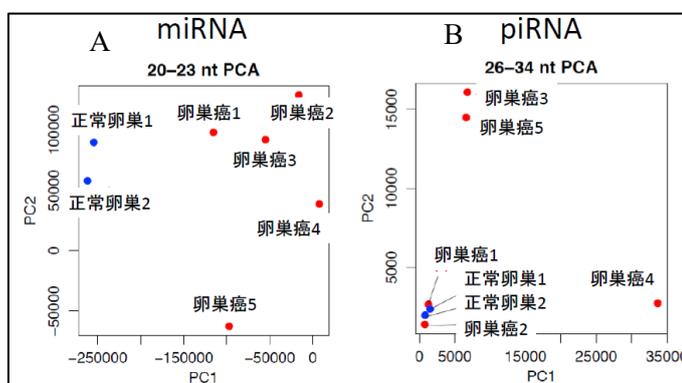


図 1. 卵巣癌と正常卵巣の miRNA、piRNA の主成分解析

究ではこの先行研

究で同定した個々の miRNA および piRNA の作用を解析し、卵巣癌の生存、増殖、転移に関わる小分子 RNA を明らかにする。さらにはそれらの小分子 RNA に対する核酸医薬の創生をはかる。

3. 研究の方法

(1) データベースを用いた予後との関連の解析

同定した小分子 RNA について、パブリックデータベースを用いて予後との関連を解析する。

(2) 小分子 RNA の卵巣癌細胞株を用いた機能解析

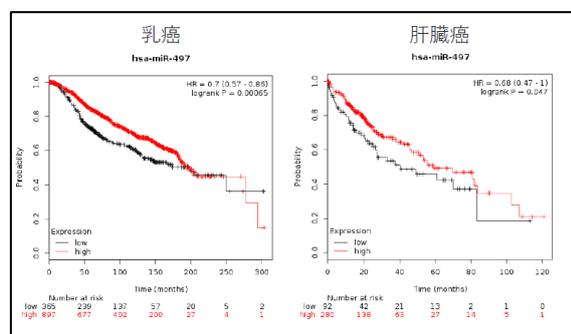
同定した小分子 RNA について、卵巣癌細胞株 (Kuramochi、OVSAHO) を用いて小分子 RNA の mimic および inhibitor 投与時の細胞増殖能、足場非依存性増殖等を評価する。細胞増殖能は ATP 測定、浸潤能はマトリゲルを用いた細胞浸潤アッセイ、足場非依存性増殖はマトリゲルを用いた 3D オルガノイド培養を行い、それぞれ評価を行う。

4. 研究成果

研究の主な成果

(1) miR-497-5p-SMARCA4 ネットワークについて解析を行った。パブリックデータベースを用いた解析において miR497-5p の発現高値は乳癌 (HR 0.7, $p < 0.001$)、肝臓癌 (HR 0.68, $p < 0.05$) において予後良好であった (図 2)。

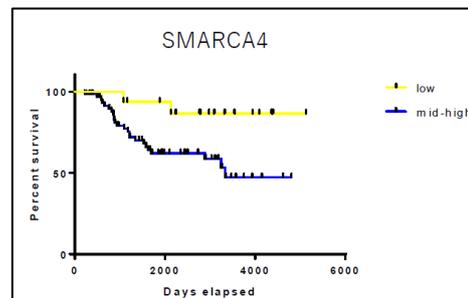
図 2



(2) SMARCA4 の予後との関連

卵巣漿液性癌を対象に免疫組織化学染色を行った。その結果 SMARCA4 低発現は SMARCA4 中一高発現に比べて有意に予後良好であった ($p < 0.05$) (図 3)。

図 3



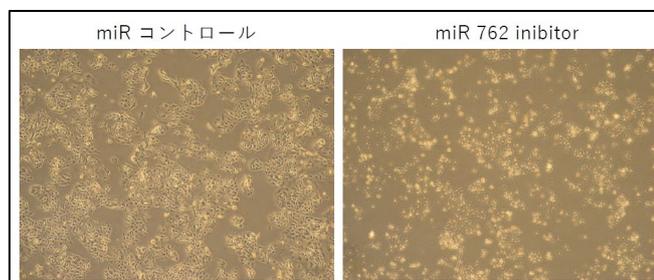
(3) miR-497 の機能解析

卵巣癌細胞株 (Kuramochi、OVSAHO) を対象に miR-497 mimic、miR-497 inhibitor を投与したところ miR-497 mimic ではコントロールに比較し増殖が抑制され、miR-497 inhibitor では増殖が亢進した。このことから卵巣癌細胞株に対し miR-497 は癌抑制的に働くことが明らかとなった。

(4) miR-762 の機能解析

Kuramochi、OVSAHO を対象に miR-762 inhibitor を投与したところ著明な細胞増殖の抑制を認めた (Kuramochi、図 4)。miR-762 は miR-497 と反対に癌促進的に働くことが明らかとなった。

図 4



(5) miR-497、miR-762 と SMARCA4 発現の相関

Kuramochi、OVSAHO 細胞株を対象に miR-497、miR-762 を投与後 SMARCA4 の発現を解析したところ miR-762 inhibitor により SMARCA4 の発現が上昇することが確認された。miR-497 では有意な SMARCA4 の変化を認めなかった。

(6) SMARCA4 の卵巣癌における機能解析

OVSAHO の sh SMARCA4 ノックダウン株を作成したところ、細胞増殖は SMARCA4 ノックダウンにより低下を認めた (図 5)。オルガノイド培養を行ったところ 2D 培養下と同様に SMARCA4 ノックダウンにより細胞増殖の抑制を認めた。細胞周期の解析を行ったところ、SMARCA4 ノックダウン株

ではG1期の比率が増加し、G2M期の比率が低下した。The Cancer Genome Atlasの卵巣癌データにおいて、SMARCA4の変化は21%に認めており、その多くは発現上昇、増幅であり、BRCA1・BRCA2遺伝子の変化と相互排他的であり、CCNE1増幅とは一部重なる部分も認めた(図6)。多くのHRD関連遺伝子変異とはSMARCA4発現上昇は相互排他的であった、

得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望

miR-762はゲフィチニブ抵抗性の非小細胞肺癌で高く、miR-762の発現上昇により細胞株においてもゲフィチニブ体制と関連し予後不良因子であることが報告されている

(文献①)。しかしながら卵巣癌においてはmiR-762が治療ターゲットとなることは現在まで明確に示されていない。miR-497-5pはmiRNA-mRNAのデータベース解析により卵巣癌において主要な役割を果たす腫瘍抑制因子であることが近年報告された(文献②)。これは本研究と一致する結果である。miR-497-SMARCA4ネットワークが同定されていたが、miR-497によりSMARCA4発現は有意な変化を認めず、機能解析において妥当性を証明することはできなかった。miR-762の阻害およびmiR-497の発現上昇は卵巣癌において有効な治療戦略であると考えられ、これらを用いた核酸医薬の臨床応用を今後ははかっていきたい。

図5

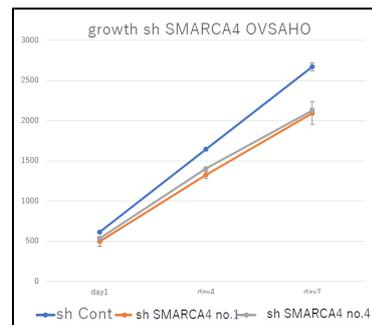
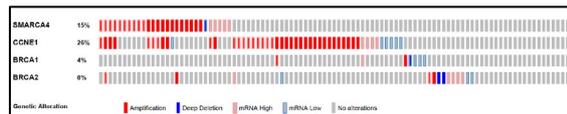


図6



<引用文献>

- ① Ge P, Cao L, Chen X, Jing R, Yue W. miR-762 activation confers acquired resistance to gefitinib in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2019 Dec 10;19(1):1203. doi: 10.1186/s12885-019-6416-4. PMID: 31823748; PMCID:PMC6905032.
- ② Li C, Hong Z, Ou M, Zhu X, Zhang L, Yang X. Integrated miRNA-mRNA Expression Profiles Revealing Key Molecules in Ovarian Cancer Based on Bioinformatics Analysis. Biomed Res Int. 2021 Oct 25;2021:6673655. doi: 10.1155/2021/6673655. PMID: 34734085; PMCID: PMC8560264.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nanki Yoshiko, Nomura Hiroyuki, Iwasa Naomi, Saotome Keiko, Dozen Ai, Yoshihama Tomoko, Hirano Takuro, Hashimoto Shiho, Chiyoda Tatsuyuki, Yamagami Wataru, Kataoka Fumio, Aoki Daisuke	4. 巻 51
2. 論文標題 A prospective cohort study on the safety and efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy in Japanese patients with relapsed ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa140	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 千代田達幸, 青木大輔	4. 巻 4(12)
2. 論文標題 リキッドバイオプシーによるゲノム医療 4 婦人科がんにおけるリキッドバイオプシーの現状と未来	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1118 ~ 1121
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 Kobayashi Yusuke, Hirasawa Akira, Chiyoda Tatsuyuki, Ueki Arisa, Masuda Kenta, Misu Kumiko, Kawaida Miho, Hayashi Shigenori, Kataoka Fumio, Banno Kouji, Kosaki Kenjiro, Aoki Daisuke	4. 巻 51
2. 論文標題 Retrospective evaluation of risk-reducing salpingo-oophorectomy for <i>BRCA1/2</i> pathogenic variant carriers among a cohort study in a single institution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa173	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 千代田 達幸, 青木 大輔	4. 巻 70(5)
2. 論文標題 【卵巣癌におけるHRDとPARP阻害薬の効果】再発治療時のオラパリブとニラパリブのエビデンス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 537 ~ 544
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 Kuroda Yuka, Chiyoda Tatsuyuki, Kawaida Miho, Nakamura Kohei, Aimon Eriko, Yoshimura Takuma, Takahashi Mio, Saotome Keiko, Yoshihama Tomoko, Iwasa Naomi, Sakai Kensuke, Yamagami Wataru, Nishihara Hiroshi, Aoki Daisuke	4. 巻 162
2. 論文標題 ARID1A mutation/ARID1A loss is associated with a high immunogenic profile in clear cell ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 679 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2021.07.005	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 千代田 達幸, 吉浜 智子, 青木 大輔	4. 巻 28(4)
2. 論文標題 【泌尿器生殖がん、婦人科がん】婦人科がん 婦人科がんにおけるゲノム検査、liquid biopsyの有用性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 392 ~ 398
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 Nanki Yoshiko, Chiyoda Tatsuyuki, Hirasawa Akira, Ookubo Aki, Itoh Manabu, Ueno Masaru, Akahane Tomoko, Kameyama Kaori, Yamagami Wataru, Kataoka Fumio, Aoki Daisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69488-9	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 Nanki Yoshiko, Nomura Hiroyuki, Iwasa Naomi, Saotome Keiko, Dozen Ai, Yoshihama Tomoko, Hirano Takuro, Hashimoto Shiho, Chiyoda Tatsuyuki, Yamagami Wataru, Kataoka Fumio, Aoki Daisuke	4. 巻 51
2. 論文標題 A prospective cohort study on the safety and efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy in Japanese patients with relapsed ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa140	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 Chiyoda Tatsuyuki, Sakurai Manabu, Satoh Toyomi, Nagase Satoru, Mikami Mikio, Katabuchi Hidetaka, Aoki Daisuke	4. 巻 31
2. 論文標題 Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2020.31.e67	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 Saotome Keiko, Chiyoda Tatsuyuki, Aiono Eriko, Nakamura Kohei, Tanishima Shigeki, Nohara Sachio, Okada Chihiro, Hayashi Hideyuki, Kuroda Yuka, Nomura Hiroyuki, Susumu Nobuyuki, Iwata Takashi, Yamagami Wataru, Kataoka Fumio, Nishihara Hiroshi, Aoki Daisuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical implications of next generation sequencing based panel tests for malignant ovarian tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 7407 ~ 7417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3383	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 Oka Emiko, Chiyoda Tatsuyuki, Iwata Takashi, Yamagami Wataru, Aoki Daisuke	4. 巻 34
2. 論文標題 Uterine cervical cancer associated with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis (OHVIRA) syndrome: A case report and review of the literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 100645 ~ 100645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gore.2020.100645	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 千代田 達幸, 黒田 由香, 吉村 拓馬, 南木 佳子, 青木 大輔	4. 巻 24
2. 論文標題 新しいバイオマーカーとコンパニオン診断薬】各臓器がん別にみる新しいバイオマーカーとコンパニオン診断薬 婦人科がん	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 467-472
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 千代田 達幸, 四十物 絵理子, 早乙女 啓子, 西原 広史, 青木 大輔	4. 巻 68
2. 論文標題 【卵巣がん征圧へのマイルストーン】「PleSSision検査」の実際	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 283-288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sp.0000000789	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 千代田達幸, 同前 愛, 早乙女啓子, 青木大輔	4. 巻 73
2. 論文標題 卵巣癌実地臨床に導入されたPARP阻害薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 152-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1409209585	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 Hart P, Chiyoda T (co-first author), Liu X, Weigert M, Curtis M, Chiang C, Loth R, Lastra R, McGregor S, Locasale J, Lengyel E, Romero I	4. 巻 17
2. 論文標題 SPHK1 is a novel target of metformin in ovarian cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 870-881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-18-0409	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12件（うち招待講演 4件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tatsuyuki Chiyoda, Daisuke Aoki
2. 発表標題 ARID1A mutation is associated with a high immunogenic profile in clear cell ovarian cancer
3. 学会等名 ISPCM Annual meeting 2021 (International Society of Precision Cancer Medicine Virtual meeting) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千代田達幸
2. 発表標題 卵巣がん薬物療法の最前線
3. 学会等名 Japan Team Oncology Program 2021 Project ECHO ONE (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuyuki Chiyoda, Takao Fujisawa, Kenichi Harano, Tatsuhiro Ohgami, Kiyoko Kato, Mika Sakai, Kazuhiro Takehara, Kei Ihira, Hidemichi, Watari, Motoki Takenaka, Ken-ichirou Morishige, Satoshi Horasawa, Naomi Kuramoto, Yasutoshi Sakamoto, Yoshiaki Nakamura, Hiroya Taniguchi, Takayuki Yoshino, Daisuke Aoki
2. 発表標題 Genomic alterations in circulating tumor DNA in patients with advanced gynecologic cancer: SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南木佳子, 千代田達幸, 平沢 晃, 吉村拓馬, 赤羽智子, 山上 亘, 青木大輔
2. 発表標題 Ovarian cancer organoids recapitulate genomic alterations of the parental tumors.
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉浜智子, 千代田達幸, 中村康平, 四十物絵里子, 同前 愛, 平野卓朗, 黒田由香, 吉村拓馬, 小林佑介, 西尾 浩, 山上 亘, 青木大輔
2. 発表標題 体腔液より作成したセルブロックを用いてがん遺伝子パネル検査を行った症例の検討
3. 学会等名 第59回 日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 洪欣, 千代田達幸, 黒田由香, 高橋美央, 吉村拓馬, 同前 愛, 平野卓朗, 山上 亘, 青木大輔
2. 発表標題 再発卵巣癌のセカンドライン化学療法におけるリポソーマルドキソルピシン+カルボプラチン療法(PLD-C)の有効性および安全性の検討
3. 学会等名 第140回 関東連合産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 同前 愛, 千代田達幸, 高橋美央, 黒田由香, 吉村拓馬, 平野卓朗, 山上 亘, 青木大輔
2. 発表標題 卵巣境界悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の比較検討
3. 学会等名 第60回 日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千代田達幸, 青木大輔
2. 発表標題 卵巣癌に対するBRCA1/2遺伝学的検査の適用, PARP阻害薬の適応, 効果, マネジメント
3. 学会等名 第26回 日本遺伝性腫瘍学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千代田達幸, 早乙女啓子, 四十物絵理子, 中村康平, 谷嶋茂樹, 野原祥夫, 岡田千尋, 吉村拓馬, 黒田由香, 山上 亘, 西原広史, 青木大輔
2. 発表標題 Copy number alterationカウントは卵巣悪性腫瘍において進行期分類と相関する
3. 学会等名 第58回 日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuyuki Chiyoda
2. 発表標題 SPHK1 is a novel target of metformin in ovarian cancer
3. 学会等名 ISPCM Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千代田 達幸, 吉浜 智子, 早乙女 啓子, 同前 愛, 南木 佳子, 平野 卓朗, 小林 佑介, 山上 亘, 野村 弘行, 片岡 史夫, 植木 有紗, 平沢 晃, 青木 大輔
2. 発表標題 生殖細胞系列の遺伝子パネル検査を受けた、家族性の乳癌、卵巣癌が疑われた27例の検討
3. 学会等名 第61回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuyuki Chiyoda, Keiko Saotome, Ai Dozen, Yoshiko Nanki, Tomoko Yoshihama, Wataru Yamagami, Hiroyuki Nomura, Fumio Kataoka, Iris L. Romero, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki
2. 発表標題 Sphingosine kinase 1 is a novel target of metformin in ovarian cancer
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Tatsuyuki Chiyoda, Ai Dozen, Keiko Saotome, Yoshiko Nanki, Daisuke Aoki	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 18
3. 書名 Biomarkers of Gynecological Cancers	

1. 著者名 千代田達幸, 高橋美央, 青木大輔	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 プレジジョンメディシンを目指した前立腺癌診療 ~生検・臨床病理・遺伝子検査・リキッドバイオプシー~	

〔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
---------	---------