

機関番号：24601

研究種目：基盤研究C

研究期間：2008～2010

課題番号：20591958

研究課題名（和文） 子宮内膜症の癌化を規定する原因遺伝子の解明と臨床的診断法の確立

研究課題名（英文） The Role of Hepatocyte Nuclear Factor-1Beta in the Pathogenesis of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer

研究代表者

小林 浩 (Kobayashi Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40178330

研究成果の概要（和文）：子宮内膜症から癌化した卵巣癌は明細胞腺癌が多く、この癌組織が他の卵巣癌と根本的に異なる点は、明細胞腺癌が細胞内にグリコーゲンを蓄積し、抗がん剤耐性を示し、細胞周期が遅く、抗アポトーシスを呈することである。この生物現象が HNF-1beta 遺伝子操作により再現できるかどうか調べるため、卵巣癌細胞に HNF-1beta 遺伝子導入した系とノックダウンした系を作成し、細胞形態の変化（グリコーゲン顆粒の存在）やシグナル伝達機構の変化について検討した。以上の生物学的解析を行って、HNF-1beta 遺伝子の下流で制御される遺伝子群を網羅的に解析し、子宮内膜症から明細胞腺癌の発生・発癌過程のプロフィールを解明し、子宮内膜症からの発がん仮説を提示した。子宮内膜症の発生には慢性炎症と酸化ストレスが関与しており、内膜症細胞の生存シグナルに大きな影響を与えている。内膜症による反復する出血のため、蓄積したヘモグロビンによって酸化ストレス遺伝子が産生され、活性酸素種 (ROS) 等によるサイトカイン、血管新生因子、成長因子産生が相まって内膜症細胞が生存可能な状態になっている。転写因子 HNF-1beta の過剰発現により解毒酵素が過剰発現しているが、酸化ストレスと解毒システムのバランスの崩壊ががん化に結びついている。すなわち、酸化ストレス優位の状態が長時間持続することによって、DNA 損傷が起こるが、細胞周期が遅いためこの異常が修復されずに蓄積することにより発がんが起こると推定した（なお現在投稿中の原稿データについてはそれらに含まれる図表及び説明を割愛した）。

研究成果の概要（英文）：Problem Clear cell carcinoma of the ovary (CCC) has a number of features distinguishing it from other epithelial ovarian carcinomas (EOC) because of its characteristic histology and biology, frequent concurrence with endometriotic lesion, and highly chemoresistant nature resulting in an extremely poor prognosis. The incidence of CCC has been steadily increasing in Japan. They comprise approximately 20% of all EOC. Understanding the mechanisms of CCC development and elucidating pathogenesis and pathophysiology are intrinsic to prevention and effective therapies for CCC. Method We have investigated the role of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) for biology, pathogenesis, and pathophysiological studies on endometriosis-associated EOC. Several data are discussed in the context of endometriosis and CCC biology. Results Here, we show that 1) the expression of the genes involved in transcription, signaling, cell cycle, adhesion, matrix, proteinase, and detoxification was greatly increased in the CCC carcinogenesis; 2) upregulation of HNF-1beta and Polo-like kinase (PLK)-Early mitotic inhibitor-1 (Emi1) as well as their downstream targets are specifically found in most CCC. The promising molecular targeting approach will emerge in the context of HNF-1beta and PLK-Emi1 biology; and 3) several significant common pathways observed in CCC of the ovary overlap the datasets identified in CCC of the kidney. To improve the outcome in CCC therapy, we must learn various adaptive treatment strategies for renal CCC, although it is not supported by any preliminary clinical data. These studies based on genome-wide expression analysis technology have noted specific expression of transcription factor genes, HNF-1beta, in endometriosis and CCC, suggesting that early differentiation into the clear cell lineage takes place in the endometriosis. The HNF-1beta-dependent pathway of CCC will be discussed, which are providing new insights into regulation of apoptosis and glycogen synthesis and resistance of CCC to anticancer agents. Conclusion This study demonstrates recent advances in the HNF-1beta and its target genes, the potential challenges to the understanding of carcinogenesis, pathogenesis and pathophysiology of CCC, and a possible novel model is proposed. The inhibitors that target HNF-1beta and PLK-Emi1 and their downstream signaling molecules would be evaluated. The challenges accompanying the recent advance are described in this article.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,600,000	480,000	2,080,000
21年度	1,500,000	450,000	1,950,000
22年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究代表者の専門分野：婦人科腫瘍

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科

キーワード：子宮内膜症・卵巣癌・転写因子・HNF-1beta

### 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は性成熟婦人の約10%に発症し、月経困難症や不妊症を合併し、女性のQOLを最も低下させる婦人科疾患である。我々は昭和60年より現在までの21年間の長期にわたり、超音波検診と腫瘍マーカーを組み合わせた「卵巣癌検診」を行い現在までに11万人の詳細なデータベースを保有している。この中で卵巣に発生した子宮内膜症からの癌化に関する日本初の前方視的疫学研究を実施した。6,398例の卵巣子宮内膜症が含まれていたが、この中から46例(0.72%)の卵巣癌が発生した。子宮内膜症から極めて高率に卵巣癌が発生することを我々は初めて証明した。

### 2. 研究の目的

今回の研究目的は、(1)子宮内膜症から癌化する原因遺伝子を特定する、(2)その癌化過程を発生学的に説明する、(3)子宮内膜症から癌化するときの画像診断を利用し臨床診断基準を作成することである。

### 3. 研究の方法

(1)子宮内膜症から癌化を規定する原因遺伝子の特定

「卵巣癌検診」から入手した46例と近畿地区の複数の施設より子宮内膜症から発癌した症例18例が追加され、合計64例の組織を用いて発癌に関連する原因遺伝子及び蛋白を特定する。

(i) 細胞増殖・細胞周期回転、抗アポトーシス、血管新生、細胞外マトリックス破壊、接着因子産生に関するシグナル伝達関連遺伝子・蛋白分子の同定我々の今までの予備的研究により、閉経後の子宮内膜症組織には若年者の子宮内膜症と異なり、組織学的には悪性像を示さないにもかかわらず、すでにmTORがリン酸化(活性化)され、細胞周期が回転し始めている症例の存在を報告した。そこで、細胞の増殖・アポトーシスなどに関する遺伝子及び遺伝子産物をマイクロアレイ、ノザンプロット、蛋白アレイ、リン酸化蛋白アレイ、ウエスタンプロットなどの生物

学的手法を用いてシグナル伝達の異常を同定する。

(ii) HNF遺伝子下流領域に存在するゲノムの網羅的解析と相互作用

内膜症と卵巣癌(特に明細胞腺癌)の共通点はHepatocyte Nuclear Factor(HNF)-1betaが過剰発現していることが知られている。この転写因子が活性化されるとその下流にあるグリコーゲン産生に関する遺伝子が影響され細胞内にグリコーゲンが貯留する。これが明細胞腺癌に特徴的なHobnail細胞の病理学的形態と類似性を示す。そこで、HNFの下流候補遺伝子を選定し、マイクロアレイのデータと対比することにより責任遺伝子を推定する。さらに卵巣明細胞腺癌細胞株にHNF遺伝子等をノックイン・ノックダウンすることによりその生理活性を探索する。

(2)子宮内膜症から癌化過程を発生学的に説明するための免疫組織学的証明

子宮内膜症の発生機序の一つに化生説があり、子宮内膜症や癌は中皮細胞由来である卵巣表層上皮細胞から発生するといわれている。我々は上皮マーカーであるEMA抗体および中皮マーカーであるカルレチニン抗体を用いた子宮内膜症の免疫組織染色を行った予備実験の結果、EMAは約60%の子宮内膜症組織に陽性でカルレチニンは約30%の組織に陽性であった。すなわち、卵巣子宮内膜症は中皮由来の細胞が上皮に化生した細胞から発生したと考えられる。そこで、子宮内膜症から異形細胞を介して癌化した組織64例について、免疫組織染色を行い卵巣癌の子宮内膜症癌化説を証明する。また特定された遺伝子の導入実験により生理活性を証明する。

### 4. 研究成果

(1)子宮内膜症から癌化する原因遺伝子の特定

子宮内膜症の癌化を示した組織ブロック64例を集積し、子宮内膜症→異形内膜症→卵巣癌の移行帯に着目し癌化過程の遺伝子変異に着目した。各上皮細胞のマイクロディセクションを用いてマイクロアレイを実施する。以上から、探索された候補蛋白はk-r

a s、PTEN、PI3キナーゼ、Akt、MAPキナーゼとしてのMEK1/2、ERK1/2、JNK、p38の活性化、細胞増殖因子としてのMDM2、p21/p27など、抗アポトーシスとしてのBad、FKHR、NF-kappaB、caspase-9など、細胞周期制御因子としてのmTORであり、これら総蛋白及びリン酸化の網羅的解析を蛋白(リン酸化)アレイ、ウエスタンブロットで定量した。さらに子宮内膜症→異形内膜症→卵巣癌の移行帯に着目し候補蛋白の変異を免疫組織学的に確認した。その結果、特異的に過剰発現している遺伝子上流には転写因子であるHNF-1betaが存在していることが判明した。あらためてHNF-1betaの下流遺伝子を調べると、グリコーゲン合成、抗アポトーシス、抗がん剤耐性、細胞周期、酸化ストレスに関連する遺伝子で占められていた。

(2) 子宮内膜症から癌化過程を発生学的に説明するための免疫組織学的証明とその実証実験

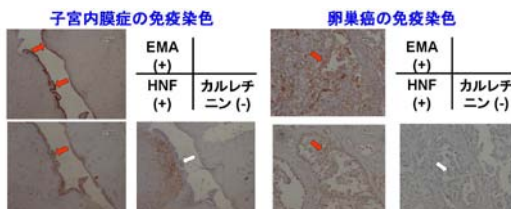


図1

図2

子宮内膜症の発生と癌化の過程を追跡するため、卵巣表層上皮細胞、陥入嚢胞、子宮内膜症、異形内膜症、卵巣癌組織を用いて免疫染色を行った。対象は、子宮内膜症から癌化した64例で卵巣表層上皮細胞→陥入嚢胞→子宮内膜症→異形内膜症→卵巣癌の連続性が確認できた症例12例を選択した。上皮マーカーとしてEMA、中皮マーカーとしてカルレチニン、および明細胞腺癌のマーカーとしてHNF-1betaを用いて免疫染色した。子宮内膜症(図1)と卵巣癌(図2)のEMA、HNF、カルレチニン染色の類似性が示され癌化機序が推察された。

(3) HNF遺伝子下流領域に存在するゲノムの網羅的解析と相互作用

子宮内膜症から癌化した卵巣癌は明細胞腺癌が多く、この癌組織が他の卵巣癌と根本的に異なる点は、明細胞腺癌が細胞内にグリコーゲンを蓄積することである。この生物現象がHNF遺伝子操作により再現できるかどうか検討した。まず、卵巣癌細胞HRAにHNF遺伝子導入した系とノックダウンした系を作成し、細胞形態の変化(グリコーゲン顆粒の存在)やシグナル伝達機構の変化について検討した。以上の生物学的解析を行って、HNF遺伝子の下流で制御される遺伝子群を網羅的に解析し、子宮内膜症から明細胞腺癌の発生・癌化過程のプロフィールを解明

した。子宮内膜症からの癌化機序の仮説を図3に提案する。毎月繰り返し起こる嚢胞内出血のためにヘモグロビンが蓄積しその中に含有される鉄がフェントン反応を起し酸化ストレスを惹起し、慢性持続性の炎症藩の起こる。それに対抗するため内膜症細胞はHNF-1betaを増やし抗アポトーシスを発揮し過酷な環境でも生き続けられる手段を獲得する。この酸化ストレスが解毒機構を凌駕した時に、細胞膜、タンパク、遺伝子の突然変異が起こり、がん化に向かうことが推定された。この機序は、HNF-1beta遺伝子下流には抗アポトーシス、グリコーゲン代謝、解毒シグナルが存在するという依然からの我々の仮説を証明したことになる。

### 癌化の機序

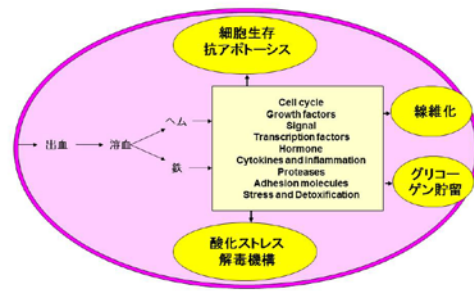


図3

(4) 子宮内膜症と酸化ストレス  
一方、酸化ストレスは子宮内膜症の段階で過剰発現しており、そのために内因性のシグナルであるHSP、S100、Fibronectin、ox-LDL、Neutrophil elastase、Hyaluronanが亢進する。最近ではこれらの因子をDanger Signalと表現している。これらの内因性リガンドはTLRを介してNF-kappaBを活性化し、炎症性サイトカインの過剰産生を介して悪循環を惹起していることがわかった。これが安定しているうちはがん化しないが、酸化ストレスと解毒機構のバランスの破綻ががん化を規定していることが推定された。この誘因は過剰鉄であり、そのためにHNF-1betaの過剰発現と相まって徐々にがん化のプロセスを歩んでいくことが推定された(図4)。

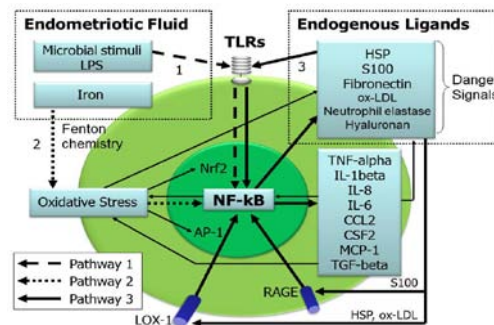


図4

## 【まとめ】

子宮内膜症の発生には慢性炎症と酸化ストレスが関与しており、内膜症細胞の生存シグナルに大きな影響を与えている。内膜症からの反復する出血によりヘモグロビン中の鉄がフェントン反応によって酸化ストレスを産生し、ROS 等によるサイトカイン、血管新生因子、成長因子産生が相まって内膜症細胞が生存可能な状態になっている。転写因子 HNF-1beta の過剰発現により解毒酵素が過剰発現しているが、酸化ストレスと解毒システムのバランスの崩壊ががん化に結びついている。すなわち、酸化ストレス優位の状態が長時間持続することによって、DNA 損傷が起こり、この異常が修復されずに蓄積することにより発がんが起こると推定された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 35 件)

- 1 Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138 (2): 187-93.
- 2 Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Kitanaka T. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18 (3): 414-20.
- 3 Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Kitanaka T. Prevalence of Ovarian Cancer among Women with a CA125 Level of 35 U/ml or Less. *Gynecol. Obstet. Invest.* 65(2):133-8, 2008.
- 4 Kawaguchi R, Ueda S, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Yamada Y, Ooi H, Kobayashi H. Massive ovarian edema in pregnancy after ovulation induction using clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Apr;277(4):375-8.
- 5 Ueda S, Yamada Y, Tsuji Y, Kawaguchi R, Haruta S, Shigetomi H, Kanayama S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Kitanaka K, Kobayashi H. Giant abdominal tumor of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Feb;34(1):108-11.
- 6 Kanayama S, Yamada Y, Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kobayashi H. Hepatocyte growth factor induces anoikis resistance by up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in uterine endometrial cancer cells. *Oncol Rep.* 2008 Jan;19(1):117-22.
- 7 Kanayama S, Yamada Y, Onogi A, Shigetomi H, Ueda S, Tsuji Y, Haruta S, Kawaguchi R, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Kitanaka T, Oi H, Yagyu T, Kobayashi H. Molecular structure and function analysis of bikunin on down-regulation of tumor necrosis factor-alpha expression in activated neutrophils. *Cytokine.* 2008 42; 191-197.
- 8 Kanayama S, Yamada Y, Haruta S, Naruse K, Furukawa N, Kawaguchi R, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. Peritoneal disseminated recurrence and lung metastasis after surgery for stage IA uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 278 (3): 277-280.
- 9 Kobayashi H, Kawaguchi R, Tsuji Y, Yamada Y, Sakata M, Kanayama S, Haruta S, Oi H. Malignancy and thrombosis. Recent advanced in thrombosis and hemostasis 2008. Editor. Tanaka K and Davie EW. 536-550.
- 10 Kobayashi H, Oi H, Kanayama S, Kawaguchi R, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Yamada Y. Mechanisms of Soybean-Derived Protease Inhibitors, Bowman-Birk Inhibitor and Kunitz Trypsin Inhibitor, in Preventing the Development of Cancer and Inflammation. *Frontiers in Bioscience* 2010 (?).
- 11 Mizutani S, Ishii M, Hattori A, Nomura S, Numaguchi Y, Tsujimoto M, Kobayashi H, Murohara T, Wright JW. New insights into the importance of aminopeptidase A in hypertension. *Heart Fail. Rev.* 2008; 13: 273-284.
- 12 Yoshida S, Onogi A, Shigetomi H, Tsuji Y, Haruta S, Naruse K, Kanayama S, Noguchi T, Sakata M, Furukawa N, Sado T, Yamada Y, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. Two cases of pregnant women with ovarian endometrioma mimicking a malignant ovarian tumor. *J Clin Ultrasound.* 2008 Oct;36(8):512-6.
- 13 Ishii M, Hattori A, Numaguchi Y, Tsujimoto M, Ishiura S, Kobayashi H, Murohara T, Wright JW, Mizutani S. The Effect of Recombinant Aminopeptidase A on Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats: Its Effect in Comparison with Candesartan. *Horm Metab Res.* 2008; 40(12): 887-891.
- 14 Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, Fujita H,

- Saito H, Tsuneto K, Kobayashi H. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34(5):872-7.
- 15 Sakata M, Sado T, Kitanaka T, Naruse K, Noguchi T, Yoshida S, Shigetomi H, Onogi A, Oi H, Kobayashi H. Iron-dependent oxidative stress as a pathogenesis for preterm birth. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 Oct;63(10):651-60.
- 16 Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jan;25(1):39-52.
- 17 Ishii M, Naruse K, Hattori A, Tsujimoto M, Ishiura S, Numaguchi Y, Murohara T, Kobayashi H, Mizutani S. Oxytocin Hypersensitivity in Pregnant P-LAP Deficient Mice. *Life Sci*. 2009 May 8;84(19-20):668-72.
- 18 Naruse K, Lash GE, Bulmer JN, Innes BA, Otun HA, Searle RF, Robson SC. The urokinase plasminogen activator (tPA) system in uterine natural killer cells in the placental bed during early pregnancy. *Placenta*. 2009 May; 30(5): 398-404.
- 19 Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H. The role of hepatocyte nuclear factor-1beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):471-9.
- 20 Shibata M, Kanehiro H, Shinkawa T, Fujita Y, Yada K, Kamamoto T, Arai I, Nishikubo T, Sakata M, Kobayashi H, Takeda M, Nonomura A, Takahashi Y. A Neonate with Umbilical Arteriovenous Malformation Showing Hemorrhagic Shock from Massive Umbilical Hemorrhage. *Am J Perinatol*. 2009;26(8):583-586
- 21 Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Oncol. Rep*. 22: 233-240, 2009.
- 22 Nagase K, Kobayashi H, Yoshikawa E, Kurita N. Ab initio molecular orbital calculations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor. *J Mol Graph Model*. 2009 Aug;28(1):46-53.
- 23 Ishii M, Hattori A, Numaguchi Y, Ma X, Nagasaka T, Tsujimoto M, Murohara T, Kobayashi H, Mizutani S. The effect of recombinant aminopeptidase A (APA) on hypertension in pregnant spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Early Hum Dev*. 2009 Sep;85(9):589-94.
- 24 Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, Sakata M, Yamada Y, Oi H, Kobayashi H. Theoretical model of treatment strategies for clear cell carcinoma of the ovary: Focus on perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2009 Nov;35(7):608-15.
- 25 Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, Sakata M, Yamada Y, Oi H, Kobayashi H. Expression profiles of genes involved in poor prognosis of epithelial ovarian carcinoma: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Aug;19(6):992-7.
- 26 Shibata M, Kanehiro H, Shinkawa T, Fujita Y, Yada K, Kamamoto T, Arai I, Nishikubo T, Sakata M, Kobayashi H, Takeda M, Nonomura A, Takahashi Y. A neonate with umbilical arteriovenous malformation showing hemorrhagic shock from massive umbilical hemorrhage. *Am J Perinatol*. 2009 Sep;26(8):583-6.
- 27 Naruse K, Lash GE, Innes BA, Otun HA, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Localisation of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and tissue inhibitors for MMPs (TIMPs) in uterine natural killer cells in early human pregnancy. *Hum Reprod*. 2009 Mar; 24(3): 553-561.
- 28 Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):378-82. Review.
- 29 Kuk C, Gunawardana CG, Soosaipillai A, Kobayashi H, Li L, Zheng Y, Diamandis EP. Nidogen-2: A new serum biomarker for ovarian cancer. *Clin Biochem*. 2010 Mar;43(4-5):355-61.
- 30 Kobayashi H. Screening, epidemiology, molecular biology, and treatment strategies for endometriosis-associated ovarian cancer. *Reprod. Med. Biol*. 2010; 9 (1): 17-22.
- 31 Yaguchi C, Oi H, Kobayashi H, Miura K, Kanayama N. A case of intravenous leiomyomatosis with high levels of hyaluronan. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2010; 36(2): 454-458.
- 32 Shigetomi H, Onogi A, Kajiwara H, Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, Yamada Y, Oi H, Kobayashi H. Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain. *Inflamm Res*. 2010 Sep;59(9):679-87.

33 Oi H, Naruse K, Noguchi T, Sado T, Kimura S, Kanayama N, Terao T, Kobayashi H. Fatal Factors of Clinical Manifestations and Laboratory Testing in Patients with Amniotic Fluid Embolism. *Gynecol Obstet Invest*. 2010 Apr 24;70(2):138-144.

34 Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sado T, Oi H, Kobayashi H. Clear cell carcinoma of the ovary: potential pathogenic mechanisms (Review). *Oncol Rep*. 2010 May;23(5):1193-203.

35 Inoue S, Abe R, Kawaguchi M, Kobayashi H, Furuya H. Beta blocker infusion decreases the magnitude of core hypothermia after anesthesia induction. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Dec;76(12):1002-9.

[学会発表] (計 10 件)

[国際学会]

<一般講演>

1. Sakata M, Shigetomi H, Utsu M, Kobayashi H, Maeda K. Ultrasonic CTAR and PLI Indices Predict Neonatal Congestive Heart Failure in Monochorionic Twin Pregnancies The Fetus as a Patient XXIV International Congress Germany June 12-14,2008

2. Oonogi A, Shigetomi H, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H, Kobayashi H. A Case Report of the Hydrops Fetalis Associated with Chorioangioma The Fetus as a Patient XXIV International Congress Germany June 12-14,2008

3. Shigetomi H, Oonogi A, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H, Kobayashi H. Live-birth deliveries of dichorionic triplet pregnancy The Fetus as a Patient XXIV International Congress Germany June 12-14,2008

4. Naruse K, Oonogi A, Noguchi H, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. High Adiponectin and Low Oxygen Culture of Term Placental Trophoblast: Effects on Cytokine/Protease Secretion 14<sup>th</sup> World Congress of IFPA Austria September 10-13,2008

5. Naruse K, Oonogi A, Sado T, Sakata M, Noguchi T, Yamasaki Y, Kitanaka T, Kobayashi H. High Molecular Weight-Adiponectin and Brain-type Natriuretic Peptide in Preeclamptic Maternal Serum and Cultured Adipocyte 16<sup>th</sup> World congress of the International Society for the Study of Hypertension (ISSHP) (Young Investigators Award 受賞 : 口演) Washington DC, USA September 20-24,2008

6. Naruse K, Onogi A, Sado T, Sakata M,

Yoshizawa Y, Noguchi H, Yoshida S, Sakata M, Oi H, Kobayashi H. Increase of High Molecular Weight/Active Form Adiponectin in Preeclampsia is Induced by Brain-type Natriuretic Peptide on Adipocyte. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation (SGI). Glasgow, Scotland. March 17-21,2009 (Poster)

7. Onogi A, Shigetomi H, Naruse K, Kanayama S, Noguchi T, Yoshida S, Furukawa N, Sakata M, Sado T, Yamada Y, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. Better management for cesarean scar pregnancy: Review of literatures and our three cases. 56<sup>th</sup> SGI. Glasgow, Scotland. March 17-21,2009 (Poster)

8. Naruse K, Onogi A, Sado T, Shigetomi H, Yoshida S, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. Adipocyte-derived cytokines in hypertensive pregnancy: A trigger for systemic inflammation. European branch of International Society for Study of Hypertension in Pregnancy (ESSHP). Oxford, England. September 10-14, 2009 (Poster)

9. Onogi A, Naruse K, Shigetomi H, Yoshizawa Y, Noguchi H, Sado T, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. Effects of Adiponectin in Differentiation, Invasion and Migration of Human Trophoblastic Cells 15<sup>th</sup> World Congress of International Federation of Placenta Association (IFPA). Adelaide, Austraria. October 6-9, 2009 (Poster)

10. Naruse K, Endo M, Onogi A, Shigetomi H, Yoshizawa Y, Sado T, Oi H, Oike Y, Kobayashi H. Angiopoietin-like Protein 2 (AngPTL2) in Human Maternal Serum, Amniotic Fluid and Term Placental Trophoblast in Pregnancy. 15<sup>th</sup> IFPA. Adelaide, Austraria. October 6-9, 2009 (Poster)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 浩 (Kobayashi Hiroshi)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 40178330

### (2) 研究分担者

金山 清二 (Kanayama Seiji)  
奈良県立医科大学・医学部・博士研究員  
研究者番号 : 10423914

伊藤 高広 (Ito Takahiro)  
奈良県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 60285369