

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03821

研究課題名（和文）正常子宮内膜ゲノム解析に基づいた子宮内膜症及び内膜症関連卵巣癌の発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer based on genomic analyses for normal endometrium

研究代表者

榎本 隆之（ENOMOTO, Takayuki）

新潟大学・医歯学系・特任教授

研究者番号：90283754

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：正常子宮内膜のゲノム解析を幅広い年齢で実施した。正常子宮内膜におけるゲノム異常は加齢や累積月経回数に正の相関を示すことが明らかになった。また位置情報を加味したゲノムシーケンスにより、がん関連遺伝子変異を有する子宮内膜腺管が有利に子宮内膜で広がりを示すことが明らかになった。さらに子宮内膜の3次元構造解析とゲノム情報を組み合わせることで、子宮内膜の地下茎構造から発育するそれぞれの腺管はモノクローナルで、地下茎構造の腺管と起源を同じにしていることが判明し、子宮内膜のがん関連遺伝子の空間的広がりの形成に地下茎構造が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代女性の月経回数は100年前に比べて9倍以上増加しており、子宮内膜が受けるストレスが増大している。そのため、子宮内膜関連疾患が増加傾向にあり、女性のQOLを低下させてしまう。本研究では、子宮内膜関連疾患の発症を予防する方法を検討する上で非常に重要な知見であり、新規予防法あるいは早期発見法を開発することで社会に還元していくことが可能である。

研究成果の概要（英文）：Genomic analysis of normal endometrium was performed at a wide range of ages. Genomic aberrations in normal endometrium were positively correlated with age and cumulative number of menstrual cycles. Genomic analysis of normal endometrium also revealed that endometrial glands with cancer-associated genetic mutations showed an advantageous spread in the endometrium. Furthermore, combination of 3D structural analysis of the endometrium with genomic analysis uncovered that each gland arising from the endometrial rhizome structure was monoclonal and shared the same genomic alterations, indicating that the rhizome structure plays an important role in shaping the spatial spread of cancer-associated genes in the endometrium.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：正常子宮内膜 子宮内膜症 内膜症関連卵巣癌 ゲノム 癌関連遺伝子

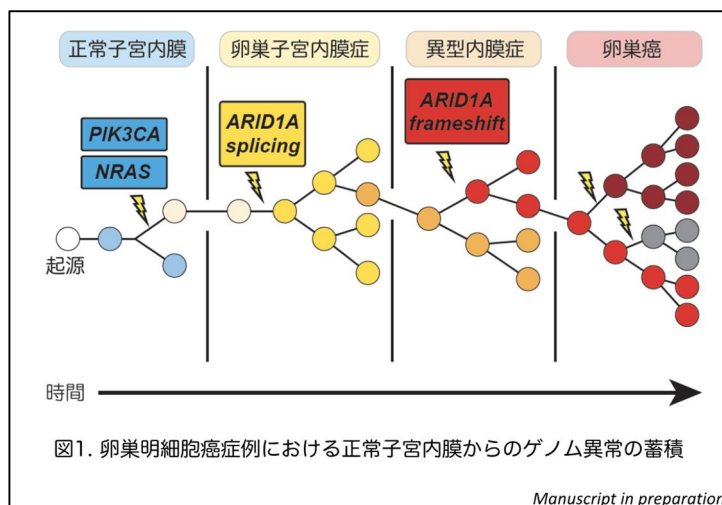
1. 研究開始当初の背景

2010年に内膜症関連卵巣癌に対する遺伝子変異解析の結果が同時期に2つ報告され (Jones *et al. Science* 2010; Wiegand *et al. New Engl J Med* 2010) *ARID1A* や *PIK3CA* などの癌関連遺伝子の体細胞変異が内膜症関連卵巣癌に高頻度に認めることが明らかになった。また、内膜症関連卵巣癌症例の異型内膜症病変においても癌関連遺伝子の体細胞変異が存在することが報告された (Yamamoto *et al. J Pathol* 2011; Anglesio *et al. J Pathol* 2015)。

子宮内膜症に関して、2017年に Anglesio らが深部子宮内膜症病変に対するゲノム解析結果を報告しており (New Engl J Med 2017) 深部子宮内膜病変の26%に癌関連遺伝子の体細胞変異が存在することを明らかにしている。同時期に、我々は卵巣子宮内膜症・正常子宮内膜に対するゲノム解析を実施しており、*PIK3CA* や *KRAS* などの癌関連遺伝子の体細胞変異が卵巣子宮内膜症上皮や正常子宮内膜に認められること、癌関連遺伝子変異は内膜症病変全体に均一に存在しているが、正常子宮内膜組織内では不均一に存在すること、癌関連遺伝子変異は正常子宮内膜の腺管単位でクローナルに存在していること、を世界に先駆けて報告している (業績 Cell Rep 2018)。さらに我々は、レーザーマイクロダイセクション法で子宮内膜症・正常子宮内膜組織から上皮細胞と間質細胞をそれぞれ分けて回収してゲノム解析を行い、*PIK3CA* や *KRAS* などの癌関連遺伝子の体細胞変異は子宮内膜症上皮・正常子宮内膜上皮にのみ認め、内膜症間質・正常子宮内膜間質には認めないことを明らかにしている (Suda *et al. Human Reprod* 2019)。正常子宮内膜における癌関連遺伝子変異の存在については、2つの海外研究グループにより、我々の追試が行われ (J Pathol 2019) 正常子宮内膜に *PIK3CA*・*KRAS* などの癌関連遺伝子変異が存在することは間違いのない事実であるが、その生物学的意義については依然として不明なままである。

また、我々は卵巣明細胞癌症例において、正常子宮内膜・子宮内膜症・異型内膜症・明細胞癌をマルチサンプリング後、全エクソンシーケンスを行い、正常子宮内膜から内膜症、異型内膜症、明細胞癌と進展するにつれてゲノム異常が蓄積されていくことを明らかにしている (図1)

上記先行研究結果から「正常子宮内膜のゲノム異常が、どのように子宮内膜症・内膜症関連卵巣癌の発症に関与しているのか?」というのが、本研究の学術的な問いである。この「問い」に答えるためには、正常子宮内膜におけるゲノム異常の生物学的意義を明らかにすること、正常子宮内膜から子宮内膜症関連癌発症に至るまでの連続的なゲノム・エピゲノム異常を同定すること、そして同定されたゲノム・エピゲノム異常を正常子宮内膜オルガノイドに導入し、内膜症・内膜症関連卵巣癌発症を再現することが必須であると考え、本研究課題を立案した。



2. 研究の目的

本研究の目的は、正常子宮内膜から子宮内膜症・内膜症関連癌発症に至るまでの連続的なゲノム異常に着目し、連続的 OMICS 解析および正常子宮内膜オルガノイドを用いた機能解析を用いて、正常子宮内膜のゲノム異常の生物学的意義を同定し、子宮内膜症及び内膜症関連卵巣癌の発症メカニズムを解明することである。

3. 研究の方法

研究課題 1: 正常から癌への連続的ゲノム異常に着目した子宮内膜症及び内膜症関連卵巣癌の発症メカニズム解明

(1) 臨床検体の評価

本研究は遺伝子倫理委員会の承認を得ている。我々はすでに、内膜症関連卵巣癌 50 症例で、

正常子宮内膜・子宮内膜症・卵巣癌のトリオで凍結サンプルを保管している。まず、各組織について、婦人科病理学の大家である山形大学 病理学教室 本山梯一名誉教授に診断していただく。各組織からレーザーマイクロダイセクション法により上皮サンプル選択後、DNA/RNA を抽出し、匿名化されている状態で共同研究施設である国立遺伝学研究所へ送付する。

(2) 連続的 OMICS データ取得

レーザーマイクロダイセクション法で得られた各サンプルの微量 DNA を用いて、全ゲノム増幅後ライブラリーを作成し、Illumina 社 HiSeq3000 を用いて全ゲノムシーケンス (100bp) を行う。得られた Fastq ファイルから独自のパイプラインを用いてコピー数異常・体細胞変異・融合遺伝子を抽出する。同様に、正常子宮内膜上皮・子宮内膜症上皮・卵巣癌上皮の微量 RNA を用いて Illumina 社 TruSeq RNA サンプル調整キットを用い、ライブラリー作成後 Illumina 社 HiSeq 3000 でペアエンド RNA シーケンス (100bp) を行う。

(3) OMICS データ解析

細胞毎に取得された網羅的遺伝子変異・コピー数プロファイルを用いて進化論的アプローチ (clonal evolution analysis) により、正常子宮内膜から内膜症・癌に進展するにつれて蓄積されるゲノム異常を同定する。正常から癌への蓄積された連続的なゲノム異常について、RNAseq データを用いて遺伝子発現レベルの変動を確認する。さらに遺伝子変異プロファイルについては、Mutational Signature 解析 (Alexandrov *et al.* Nature 2013) を行い、遺伝子変異の原因を推定する。

(4) 子宮内膜オルガノイドを用いた内膜症・内膜症関連卵巣癌の原因遺伝子の同定

正常子宮内膜から子宮内膜症・内膜症癌連卵巣癌が発生することを検討するのに適したリソースがないことから、当科で開発した婦人科癌スフェロイド培養法 (業績 Cancer Res 2016) を改良して子宮内膜症オルガノイドを作成する。まず子宮内膜症オルガノイドに対して全ゲノムシーケンスを行い、オルガノイドのゲノム異常を確認しておく。

上記3で同定された原因遺伝子候補が子宮内膜オルガノイドで異常を認めないことを確認したのち、原因となりうるゲノム異常について、CRISPR を用いたゲノム編集法で子宮内膜オルガノイドに導入する (業績 PNAS 2017)。

ゲノム異常導入前後でオルガノイドの形態変化・細胞増殖能・浸潤転移能・生存能・細胞周期変化・遺伝子/タンパク質発現プロファイルなどの表現型の変化を検証する。次に異常遺伝子の発現調節により、形態、細胞増殖、細胞浸潤能、アポトーシス、細胞内代謝に与える影響を MTS アッセイ、スフィアアッセイ、マトリゲルアッセイ、フローサイトメトリー、細胞外フラックスアナライザーで検討する (業績 Stem Cell Rep 2019)。ゲノム異常導入オルガノイドを Super-SCID mouse に移植し、腫瘍形成能を確認する。

研究課題 2: 正常子宮内膜におけるゲノム異常の生物学的意義の解明

(1) 単一腺管シーケンス法による腺管レベルでのゲノム異常の評価

20 歳から 60 歳までの年齢を対象として、1 症例あたり 10 本以上の腺管を対象とし、各年代に 20 症例以上、合計 100 症例以上を目標に、単一腺管シーケンスデータを取得する (業績 Cell Rep 2018)。腺管を採取した子宮内膜の位置情報を取得したゲノム情報に紐付けすることで、子宮内腔におけるゲノム異常の空間的広がりを検証する。さらに、年齢・喫煙歴などゲノム異常と関連のある臨床情報とゲノム情報との相関を検討する。さらに腺管単位で網羅的遺伝子発現データを取得することで、腺管毎にゲノム異常と遺伝子発現変化を検証する。

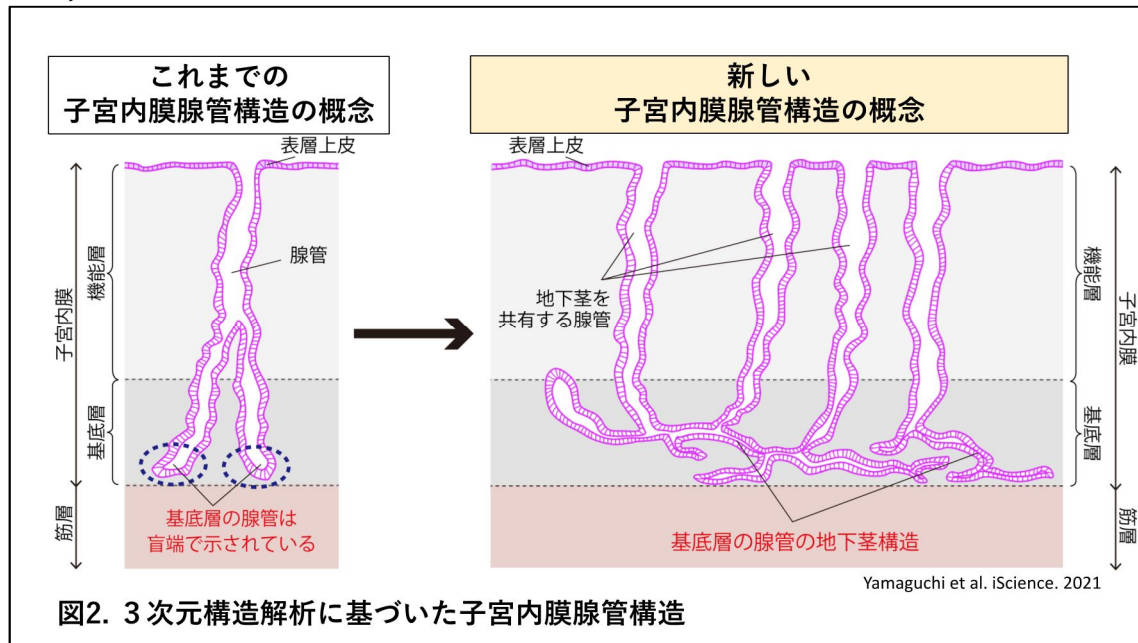
(2) 正常子宮内膜の 3 次元構造評価とゲノム異常の可視化

摘出子宮から内膜組織の一部を研究用に保存し、情報を匿名化して管理する。組織透明化試薬を用いて、我々が開発したヒト子宮内膜用のプロトコールに基づき、透明化を行う。上皮の染色には、蛍光色素付きのサイトケラチン 7 抗体を用いる。シート照明顕微鏡にて透明化された子宮内膜の画像を取り込み、高精細 3D/4D 画像解析ソフトウェア Imaris を用いて子宮内膜 3 次元構造を評価する。

次に、正常子宮内膜で頻度の高いゲノム異常をリストアップし、特定のゲノム異常を認識する蛍光モノクローナル抗体を作成する。組織透明化プロセスの途中で、ゲノム異常同定用蛍光モノクローナル抗体で染色を行い、特定のゲノム異常について 3 次元構造内での可視化を行う。すでに本実験については、透明化技術の権威である新潟大学脳研究所システム脳病態学教授 田井中一貴博士と共同研究を開始しており、パイロット研究で良好な結果を得ている。

4. 研究成果

組織透明化試薬を用いて、我々が開発したヒト子宮内膜用のプロトコールに基づき、透明化を行った。シート照明顕微鏡にて透明化された子宮内膜の画像を取り込み、画像解析ソフトを用いて、子宮内膜3次元構造を評価したところ、子宮内膜の腺管は分岐するだけでなく、基底層で網目のような構造(地下茎)を形成し、しばしば複数の腺管が同一の網目構造を共有していることがわかった。この地下茎構造は観察した正常子宮内膜20サンプル全てで観察された。ヒト子宮内膜腺管は百年来一本ずつが独立して存在していると組織学の教科書では記載されていたが、この発見によって組織学の教科書が書き換えられる可能性がある(図2, Yamaguchi *et al.* iScience 2021)。



ゲノムシーケンスを用いて、正常子宮内膜のゲノム解析を幅広い年齢で実施した。まず、32名の女性からサンプリングを行い、891本の腺管を単離し、単一腺管シーケンスを実施した。正常子宮内膜におけるゲノム異常は、正常子宮内膜で変異の頻度の高い遺伝子は *PIK3CA* と *KRAS* で、それぞれ全体の15.6%、10.9%で変異を認めた。各変異アリル頻度は0.5付近に中央値を認め、多くの腺管がモノクローナルな癌関連遺伝子変異を有していた。症例単位で考えた場合、遺伝子変異量は加齢や累積月経回数に正の相関を示すことが示された。

次に、正常子宮内膜のゲノム異常の空間的な評価のために、子宮内膜を5ミリ平方メートルに細分化して、一つ一つの小空間から腺管を抽出してゲノム解析を実施した。がん関連遺伝子変異を有する子宮内膜腺管は最大で2cmもの距離で子宮内膜組織内に存在することが明らかとなり、癌関連遺伝子変異を有する子宮内膜腺管は子宮内膜組織内で有利な広がり性を示す可能性がある。

さらに子宮内膜の3次元構造解析とゲノム情報を組み合わせることで、子宮内膜の地下茎構造から発育するそれぞれの腺管はモノクローナルで、地下茎構造の腺管と起源を同じにしていることが判明し、子宮内膜のがん関連遺伝子の空間的広がりの形成に地下茎構造が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

また、ゲノムシーケンスを用いて、子宮内膜の経時的変化としてのゲノム異常を評価するため、Molecular Clock Analysis を実行した。進化プロセスを評価すると、空間的広がり性と一致して、クラスターを形成していることが明らかになった。また、若年のうちから *PTEN* 変異などのインパクトのあるイベントが正常子宮内膜で起こっていることを明らかにした。この結果は、Mooreらの報告(Nature 2020)と一致するものであった。我々が提唱する地下茎構造にゲノム異常が生じることで、月経により再生と剥脱を繰り返す子宮内膜であってもゲノム異常が保持されてしまうため、子宮内膜関連疾患の予防を考える上で非常に重要な知見である。

子宮内膜における癌関連遺伝子変異の意義を検討するために、子宮内膜オルガノイドの樹立・長期培養を実施した。本研究に関して、遺伝子倫理委員会の承認を得て、インフォームド Consent後に本研究に同意が得られた婦人科手術症例を対象とした。手術時に摘出された子宮より内膜を採取し、Turcoらの手法(*Nat Cell Biol* 2017)を一部改良して子宮内膜オルガノイド樹立に成功した。次に、正常子宮内膜オルガノイドへのCRISPR-Cas9法による癌遺伝子変異の導入の準備を行った。Turcoらの手法を改良して樹立した正常子宮内膜オルガノイドに対して、子宮内膜で最も頻度の高い *PIK3CA* の hotspot 変異を導入した。シーケンス解析で片アリルに変異が挿入されていることを確認した。

今後、子宮内膜組織のゲノム異常の意義について、正常子宮内膜オルガノイドを用いた機能解析により明らかにしていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27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 6件）

1. 著者名 Kobayashi Eiji, ..., Enomoto Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Surgical skill and oncological outcome of laparoscopic radical hysterectomy: JGOG1081s-A1, an ancillary analysis of the Japanese Gynecologic Oncology Group Study JGOG1081	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	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） 10.1016/j.ygyno.2022.02.005	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 Egawa Takata Tomomi, Ueda Yutaka, Ito Kimihiko, Hori Kensuke, Tadahiro Shoji, Nagasawa Takayuki, Nishio Shin, Ushijima Kimio, Koji Nishino, Enomoto Takayuki, ..., Kimura Tadashi	4. 巻 113
2. 論文標題 Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer (ACE) trial: A randomized phase II study for advanced endometrial carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1693 ~ 1701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15310	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 Yamaguchi Manako, Nakaoka Hirofumi, Suda Kazuaki, Yoshihara Kosuke, Ishiguro Tatsuya, Yachida Nozomi, Saito Kyota, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Revathidevi Sundaramoorthy, Motoyama Teiichi, Tainaka Kazuki, Verhaak Roel G. W., Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-022-28568-2	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 Zanotti-Fregonara Paolo, Ishiguro Tatsuya, Yoshihara Kosuke, Ishii Shiro, Enomoto Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 18F-FDG Fetal Dosimetry Calculated with PET/MRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	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） 10.2967/jnumed.121.263561	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 Yamaguchi Manako, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Yachida Nozomi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Motoyama Teiichi, Watanabe Yu, Okuda Shujiro, Tainaka Kazuki, Enomoto Takayuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102258 ~ 102258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102258	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 Yachida Nozomi, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Yamaguchi Manako, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Kase Hiroaki, Motoyama Teiichi, Enomoto Takayuki	4. 巻 112
2. 論文標題 Biological significance of KRAS mutant allele expression in ovarian endometriosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2020 ~ 2032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14871	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 Ueda Haruka, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Ishiguro Tatsuya, Ohata Hirokazu, Sato Ai, Sugino Kentaro, Yachida Nozomi, Yamaguchi Manako, Suda Kazuaki, Tamura Ryo, Yoshihara Kosuke, Okamoto Koji, Enomoto Takayuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Establishment of in vitro 3D spheroid cell cultivation from human gynecologic cancer tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100354 ~ 100354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100354	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 Yachida Nozomi, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Yamaguchi Manako, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Isobe Masanori, Motoyama Teiichi, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 ARID1A protein expression is retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: implication for the two-hit hypothesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71273-7	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 Kondo Eiji, Tabata Tsutomu, Suzuki Nao, Aoki Daisuke, Yahata Hideaki, Kotera Yoshio, Tokuyama Osamu, Fujiwara Keiichi, Kimura Eizo, Terauchi Fumitoshi, Sumi Toshiyuki, Okamoto Aikou, Yaegashi Nobuo, Enomoto Takayuki, Sugiyama Toru	4. 巻 31
2. 論文標題 The post-progression survival of patients with recurrent or persistent ovarian clear cell carcinoma: results from a randomized phase III study in JGOG3017/GCIG	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2020.31.e94	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 Tamura Ryo, Yoshihara Kosuke, Enomoto Takayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Therapeutic Strategies Focused on Cancer-Associated Hypercoagulation for Ovarian Clear Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2125 ~ 2125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14092125	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 Sekine Masayuki, Enomoto Takayuki, Arai Masami, Den Hiroki, Nomura Hiroyuki, Ikeuchi Takeshi, Nakamura Seigo, the Registration Committee of the Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer	4. 巻 33
2. 論文標題 Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2022.33.e46	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 Shima Eiri, Itsukaichi Mina, Yoshihara Kosuke, Ishiguro Tatsuya, Haino Kazufumi, Nishino Koji, Nishikawa Nobumichi, Nishijima Koji, Enomoto Takayuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Fetal biometric and Doppler measurements following abdominal radical trachelectomy in the second trimester of the pregnancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-022-04671-6	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 Suzuki Yukio, Sukegawa Akiko, Ueda Yutaka, Sekine Masayuki, Enomoto Takayuki, Melamed Alexander, Wright Jason D, Miyagi Etsuko	4. 巻 8
2. 論文標題 The Effect of a Web-Based Cervical Cancer Survivor 's Story on Parents' Behavior and Willingness to Consider Human Papillomavirus Vaccination for Daughters: Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JMIR Public Health and Surveillance	6. 最初と最後の頁 e34715 ~ e34715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/34715	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 Yamaguchi Manako, Nakaoka Hirofumi, Suda Kazuaki, Yoshihara Kosuke, Ishiguro Tatsuya, Yachida Nozomi, Saito Kyota, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Revathidevi Sundaramoorthy, Motoyama Teiichi, Tainaka Kazuki, Verhaak Roel G. W., Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28568-2	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 Bogani Giorgio, ..., Takayuki Enomoto, et al.	4. 巻 164
2. 論文標題 Clear cell carcinoma of the endometrium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 658 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2022.01.012	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 Revathidevi Sundaramoorthy, Nakaoka Hirofumi, Suda Kazuaki, Fujito Naoko, Munirajan Arasambattu Kannan, Yoshihara Kosuke, Enomoto Takayuki, Inoue Ituro	4. 巻 67
2. 論文標題 APOBEC mediated mutagenesis drives genomic heterogeneity in endometriosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 323 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-01003-y	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 Sekine Masayuki, Enomoto Takayuki, et al.	4. 巻 67
2. 論文標題 Correlation between the risk of ovarian cancer and BRCA recurrent pathogenic variants in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 267 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-01002-z	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 Shoji Tadahiro, Enomoto Takayuki, Abe Masakazu, Okamoto Aikou, Nagasawa Takayuki, Oishi Tetsuro, Nagase Satoru, Mori Masahiko, Inokuchi Yuki, Kamiura Shoji, Komiyama Shinichi, Takeshima Nobuhiro, Sugiyama Toru	4. 巻 113
2. 論文標題 Efficacy and safety of standard of care with/without bevacizumab for platinum resistant ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer previously treated with bevacizumab: The Japanese Gynecologic Oncology Group study JGOG3023	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 240 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15185	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 Hamanishi Junzo, ..., Takayuki Enomoto, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3671 ~ 3681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.21.00334	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 Ebina Yasuhiko, Yamagami Wataru, Kobayashi Yoichi, Tabata Tsutomu, Kaneuchi Masanori, Nagase Satoru, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio	4. 巻 163
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics and prognostic factors of ovarian granulosa cell tumors: A JSGO-JSOG joint study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 269 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2021.08.012	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 Tamura Ryo, Yoshihara Kosuke, Matsuo Koji, Yachida Nozomi, Miyoshi Ai, Takahashi Kotaro, Sugino Kentaro, Yamaguchi Manako, Mori Yutaro, Suda Kazuaki, Ishiguro Tatsuya, Okuda Shujiro, Motoyama Teiichi, Nakaoka Hirofumi, Kikuchi Akira, Ueda Yutaka, Inoue Ituro, Enomoto Takayuki	4. 巻 163
2. 論文標題 Proposing a molecular classification associated with hypercoagulation in ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 327 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2021.08.009	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 Yamaguchi Manako, Yoshihara Kosuke, Yachida Nozomi, Suda Kazuaki, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Enomoto Takayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 The New Era of Three-Dimensional Histoarchitecture of the Human Endometrium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 713 ~ 713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11080713	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 Yamawaki Kaoru, Mori Yutaro, Sakai Hiroaki, Kanda Yusuke, Shiokawa Daisuke, Ueda Haruka, Ishiguro Tatsuya, Yoshihara Kosuke, Nagasaka Kazunori, Onda Takashi, Kato Tomoyasu, Kondo Tadashi, Enomoto Takayuki, Okamoto Koji	4. 巻 521
2. 論文標題 Integrative analyses of gene expression and chemosensitivity of patient-derived ovarian cancer spheroids link G6PD-driven redox metabolism to cisplatin chemoresistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 29 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2021.08.018	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 Sekine Masayuki, Enomoto Takayuki, Watanabe Yoh, Katabuchi Hidetaka, Yaegashi Nobuo, Aoki Daisuke	4. 巻 26
2. 論文標題 The efficacy and safety profile of 2-weekly dosing of bevacizumab-containing chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2123 ~ 2129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01996-8	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 Ikeda Masae, Mikami Mikio, Yasaka Miwa, Enomoto Takayuki, Kobayashi Yoichi, Nagase Satoru, Yokoyama Masatoshi, Katabuchi Hidetaka	4. 巻 32
2. 論文標題 Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for CIN 3: a retrospective study of 8,856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2021.32.e68	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 Yachida Nozomi, Yoshihara Kosuke, Yamaguchi Manako, Suda Kazuaki, Tamura Ryo, Enomoto Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 How Does Endometriosis Lead to Ovarian Cancer? The Molecular Mechanism of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1439 ~ 1439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061439	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 Yamaguchi Manako, Yoshihara Kosuke, Suda Kazuaki, Nakaoka Hirofumi, Yachida Nozomi, Ueda Haruka, Sugino Kentaro, Mori Yutaro, Yamawaki Kaoru, Tamura Ryo, Ishiguro Tatsuya, Motoyama Teiichi, Watanabe Yu, Okuda Shujiro, Tainaka Kazuki, Enomoto Takayuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102258 ~ 102258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102258	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2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takayuki Enomoto, Kosuke Yoshihara
2. 発表標題 3D structure and molecular heterogeneity in normal uterine endometrium
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayuki Enomoto, Manako Yamaguchi, Kosuke Yoshihara
2. 発表標題 The naughty genes and 3D structure of the endometrium
3. 学会等名 ESHRE 2021 Virtual
4. 発表年 2021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	井ノ上 逸朗 (INOUE Ituro) (00192500)	国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・教授 (63801)	
研究分担者	吉原 弘祐 (YOSHIHARA Kosuke) (40547535)	新潟大学・医歯学系・研究准教授 (13101)	
研究分担者	安達 聡介 (ADACHI Sosuke) (50613147)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	田村 亮 (TAMURA Ryo) (70650620)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	石黒 竜也 (ISHIGURO Tatsuya) (80625690)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

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