

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07409

研究課題名（和文）子宮頸部腺がんのエストロゲン依存性がんとしての再定義を目指して

研究課題名（英文）Redefining cervical adenocarcinoma as estrogen-dependent cancer

研究代表者

高澤 啓 (Takasawa, Akira)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00593021

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）：子宮頸部腺がんでは、ER発現は予後に関連せず、膜型エストロゲン受容体GPR30高発現群は予後不良であった。エストロゲン-GPR30に発現調節されるclaudin-1の欠損株では、細胞接着分子の発現が抑制されるとともに、細胞形態が変化した。頸部腺がん細胞株で、エストロゲン依存性に発現増加するタンパク質を複数同定し、がん悪性化に強く関与するタンパク質を同定した。頸部腺がん周囲には、ER陽性CAFが確認され、間質反応が高度な頸部腺がんは有意に予後不良であり、エストロゲンのがん微小環境への寄与が示唆された。エストロゲンが複数の細胞、カスケードを介して頸部腺がんの悪性化に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸部腺がんは増加傾向にあり、若年者で予後不良を示すことが問題となっている。また、通常型の頸部腺がんは、ER発現が陰性であり、エストロゲンの悪性化への関与はほとんど議論されてこなかった。我々は頸部腺がん膜型エストロゲン受容体GPR30が高発現し、エストロゲン依存性を示すことを初めて明らかにし、その機序の解析を行った。その結果、エストロゲンで発現誘導される複数のタンパク質が悪性化に関与していることを確認した。更に、がん微小環境に関与している可能性を見出した。本研究成果により、頸部腺がんの悪性化機序の理解が深まり、患者の治療戦略の再構築へ向けた知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：In cervical adenocarcinoma, ER expression was not associated with prognosis, and the high expression group of the membrane estrogen receptor GPR30 had a poor prognosis. In cell lines with a deletion of claudin-1, which expression is regulated by estrogen-GPR30, the expression of cell adhesion molecules was suppressed and the cell morphology was affected. In the cervical adenocarcinoma cell line, we identified several proteins that are upregulated in an estrogen-dependent manner and are intensely involved in the malignant transformation of cancer. ER-positive CAFs were recognized around cervical adenocarcinomas, and cervical adenocarcinomas with strong stromal response had a significantly poor prognosis, suggesting a contribution of estrogen to the cancer microenvironment. Estrogen was suggested to be involved in the malignant transformation of cervical adenocarcinoma via several cells and cascades.

研究分野：人体病理

キーワード：子宮頸部 子宮頸部腺がん エストロゲン 細胞接着 GPR30 比較プロテオーム解析 がん微小環境

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、頸部腺がんの患者数は増加し、子宮頸がん全体の 20%を占めている。頸部扁平上皮がん比べ、頸部腺がんは早期から浸潤・転移し、治療抵抗性が高く、その予後は悪い。さらに最近日本で行われた疫学研究で、頸部腺がんの罹患率、死亡率ともに増加傾向にあり、とくに更年期前の若年層(40 歳未満)では相対的に予後不良であることが報告された (Yagi A et al. Cancer Res, 2019)。これらのことから、子宮頸部腺がんの理解、予後改善のための新たな治療戦略の確立が求められている。

ホルモン依存性悪性腫瘍である乳がん、子宮体がん(類内膜腺がん)などでは、核内エストロゲン受容体(ER)が悪性化に関与することが知られており、乳がんでは、その機序に基づいたホルモン療法が行われている。一方、頸部腺がんは、ER 陰性の婦人科がんとして扱われている。実際、子宮体がんと頸部腺がんとの鑑別困難な症例の病理診断では、免疫組織化学(以下、免疫染色)で ER 陰性であることが頸部腺がんとして診断するうえで一助となる。エストロゲンが作用する受容体 ER の発現が見られないことから、頸部腺がんのほとんどはエストロゲン非依存性のがんと考えられてきた。

我々は、これまでに頸部腺がんにおけるタイト結合関連タンパク質の発現とその意義を、手術材料、細胞株などを用い解析してきた。その結果、claudin-1 が頸部腺がんにおいて過剰発現していることを明らかにした (Histol Histopathol, 2016)。その発現解析の過程で、ER 陰性の頸部腺がん細胞株において、エストロゲン曝露に反応して claudin-1 の発現が用量依存的に増加することを見出し、頸部腺がん細胞株には膜型エストロゲン受容体 GPR30 が発現しており、GPR30 がエストロゲンによる claudin-1 の発現を調節し、悪性化に寄与していることを明らかにした (Neoplasia, 2018) (図 1)。

2. 研究の目的

本研究では、子宮頸部腺がんの GPR30 を軸にエストロゲンが寄与する悪性化メカニズムを明らかにし、頸部腺がんがエストロゲン依存性であることを再定義することを目指した。

そのために、子宮頸部腺がん切除材料での免疫組織学的検討と細胞株を用いた網羅的な解析、標的分子の発現欠損株などを用いた機能解析などを行い、それらの結果を統合して解析することとした。

3. 研究の方法

- ・子宮頸部腺がん切除材料を用いた免疫組織化学

札幌医科大学附属病院で切除された子宮頸部腺癌症例に対して、各種抗体を用いた免疫組織化学を行い、陽性強度・染色範囲をスコア化して評価した。

- ・タンパク質発現欠損子宮頸部腺癌細胞株の樹立の試み

Claudin-1, GPR30, Protein X などの gRNA を設計し、CRISPR-Cas9 システムを用いて発現欠損株の樹立を試みた。

- ・細胞株の機能解析

野性株と樹立した欠損株、薬剤曝露細胞で、増殖能、遊走能、浸潤能、造腫瘍能といったがん悪性化能の評価を行った。

- ・プロテオーム解析

各種細胞株、欠損株、薬剤刺激株などの培養細胞を対象として、ペプチド試料を調製し、LC-MS/MSを用いた比較プロテオーム解析を行った。

- ・超微細構造観察

培養細胞を用いて透過電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡観察用の試料を作製し、観察した。

4. 研究成果

子宮頸部腺癌の切除材料に抗 GPR30 抗体、抗 ER α 抗体を用いた免疫組織化学を行った。ER α は頸管腺上皮で主に発現が見られる一方で、頸部腺がんでは陰性症例が多かった。GPR30 は頸管腺上皮では、ほとんど発現が見られなかったが、頸部腺癌では高発現している症例が多くみられた。また、予後解析においては、有意差は見られないものの ER α の発現が低い症例ほど予後が悪い傾向が見られた。GPR30 が高発現している症例では優位に予後不良であった。

次に、子宮頸部腺癌でエストロゲン-GPR30 経路により発現誘導される claudin-1 の機能解析を行った。子宮頸部腺がん細胞株 OMC-4 を用いて claudin-1 発現欠損株を樹立した。悪性化能を解析したところ、増殖能、遊走・浸潤能、造腫瘍能が claudin-1 発現欠損により顕著に抑制された。さらに、claudin-1 発現回復株を樹立し、それらの細胞を用いた比較プロテオーム解析を行った。その結果、claudin-1 の発現欠損により、細胞間及び細胞接着に関連する分子群が発現低下することが明らかとなった。また、claudin-1 が主要な構成タンパク質であるタイト結合の機能を解析したところ、claudin-1 欠損によりバリア機能、フェンス機能は抑制された。さらにシスプラチン暴露を行ったところ、claudin-1 欠損株でシスプラチンへの感受性が増すことがわかった。次に、細胞株の形態変化を解析したところ、細胞表面の微絨毛が

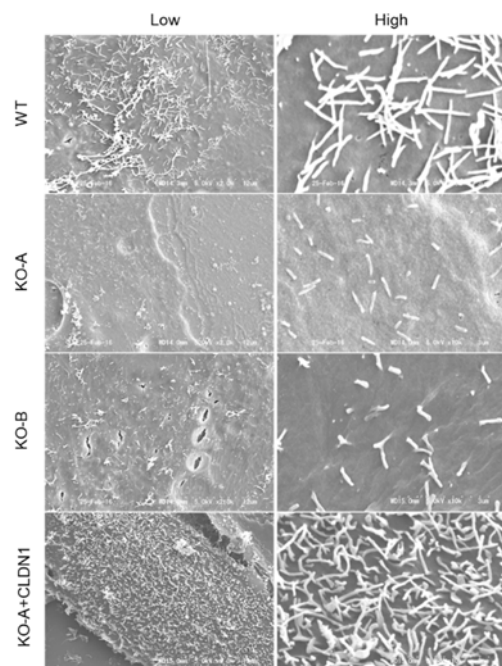


図 1. Claudin-1 欠損による微絨毛形成への影響. Claudin-1 により微絨毛形成が制御される。

claudin-1 の欠損で減少し、その回復により微絨毛形成も回復することが確認された(図 1)。以上の結果は、子宮頸部腺がんでは、エストロゲン-GPR30-claudin-1 経路が、がん悪性化、抗がん剤感受性、細胞間接着や微絨毛形成の変化など、さまざまな機能や形態変化に寄与していることを示していた(図 2)。

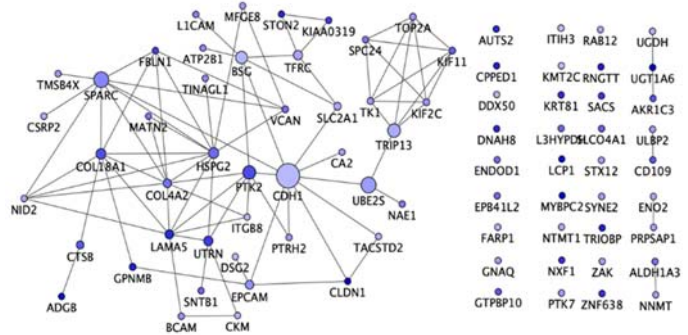


図 2. Claudin-1 欠損株のインタラクトーム解析。E-Cadherin、FAK、EPCAM など細胞接着分子の発現に影響を与えている。

次に、エストロゲン-GPR30 で誘導される claudin-1 以外のタンパク質の同定と解析を行った。子宮頸部腺がん OMC-4, HCA1, HeLa229 を用いて、低濃度エストロゲン曝露、GPR30 作動薬曝露を行い、比較プロテオーム解析を行った。エストロゲン、GPR30 作動薬曝露で、3 細胞株に共通して発現が増加するタンパク質は確認されなかったが、2 細胞株で共通して発現増加するタンパク質は複数同定された。我々は、そのうち、公共データベースやバイオインフォマティクスの結果から、Protein X に注目した。切除材料を用いた免疫組織化学で、Protein X は子宮頸部腺上皮と比較して腺がん病変で高発現していた。そこで、細胞株を用いた検討を行ったところ、用いた細胞株全てでエストロゲン依存性に Protein X の発現増加が確認された。Protein X の発現抑制で、がん悪性化能が抑制されることから、エストロゲン-GPR30 を介した子宮頸部腺がんの進展・悪性化に Protein X が関与していることが強く示唆されており、現在、これらの結果を論文としてまとめている。

子宮頸部腺がん細胞株で、GPR30 発現欠損株の樹立を目指して、多数の gRNA を用いて CRISPR-Cas9 で発現欠損実験を、複数回にわたり試みた。現在までに発現欠損株は得られていない。この結果は、GPR30 が子宮頸部腺がん細胞株の維持・増殖に必須である可能性を示唆していると考え、現在は conditional knockout 株を樹立すべく、研究を進めている。

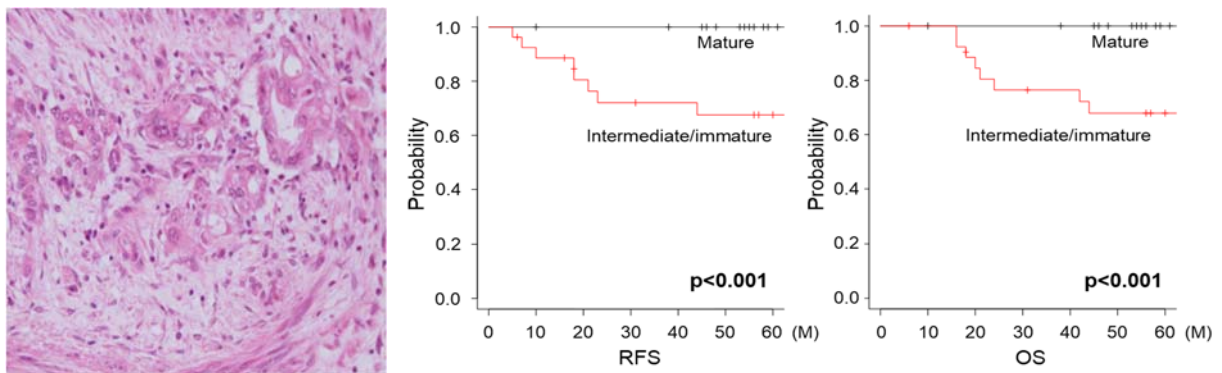


図 3. 頸部腺がんにおける間質反応と予後との関連。頸部腺がん症例の一部で高度な間質反応が観察される(左)。間質反応が高度な症例では、RFS(中)、OS(右)ともに有意に予後不良となる。

前述のように、我々は、子宮頸部腺がんはER陰性、GPR30陽性である一方、がん周囲の線維芽細胞がER陽性、GPR30陰性であることを報告している。このことから、エストロゲンが影響を与える対象として、腺がんだけではなく、がん微小環境を構成するがん関連線維芽細胞の存在が重要となる可能性を考えた。そこで、子宮頸部腺がんの切除材料を用いて、間質反応、炎症反応と臨床病理学的因子や予後に関連があるのかについて、解析を行った。間質反応としてがん関連線維芽細胞が関与するとされる desmoplastic reaction の多寡、炎症細胞浸潤の多寡を評価した。その結果、desmoplastic reaction が強い症例群では、有意に生命予後が悪いことが明らかとなった(図3)。

以上の結果から、子宮頸部腺がんおよび微小環境内線維芽細胞で、エストロゲンが GPR30、ER を介して、様々な機序で頸部腺がんの悪性化に関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takasawa Kumi, Takasawa Akira, Akimoto Taishi, Magara Kazufumi, Aoyama Tomoyuki, Kitajima Hiroshi, Murakami Taro, Ono Yusuke, Kyuno Daisuke, Suzuki Hiromu, Osanai Makoto	4. 巻 565
2. 論文標題 Regulatory roles of claudin-1 in cell adhesion and microvilli formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 36 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.070	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 Ito Yui, Takasawa Akira, Takasawa Kumi, Murakami Taro, Akimoto Taishi, Kyuno Daisuke, Kawata Yuka, Shano Kodai, Kirisawa Kurara, Ota Misaaki, Aoyama Tomoyuki, Murata Masaki, Sugimoto Kotaro, Chiba Hideki, Saito Tsuyoshi, Osanai Makoto	4. 巻 113
2. 論文標題 Aberrant expression of claudin 6 contributes to malignant potentials and drug resistance of cervical adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1519-1530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15284	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 Murakami Taro, Takasawa Akira, Moriki Asako, Igaki Yusuke, Ikeda Hiroshi, Murase Kazuyuki, Takada Kohichi, Magara Kazufumi, Aoyama Tomoyuki, Ono Yusuke, Kyuno Daisuke, Takasawa Kumi, Murata Masaki, Osanai Makoto	4. 巻 479
2. 論文標題 A systemic apolipoprotein A-IV-associated amyloidosis confirmed by proteome analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03073-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 -
1. 著者名 Kyuno Daisuke, Takasawa Akira, Takasawa Kumi, Ono Yusuke, Aoyama Tomoyuki, Magara Kazufumi, Nakamori Yuna, Takemasa Ichiro, Osanai Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Claudin-18.2 as a therapeutic target in cancers: cumulative findings from basic research and clinical trials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Barriers	6. 最初と最後の頁 1967080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21688370.2021.1967080	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 Sudo Gota, Aoki Hironori, Yamamoto Eiichiro, Takasawa Akira, Niinuma Takeshi, Yoshido Ayano, Kitajima Hiroshi, Yorozu Akira, Kubo Toshiyuki, Harada Taku, Ishiguro Kazuya, Kai Masahiro, Katanuma Akio, Yamano Hiro o, Osanai Makoto, Nakase Hiroshi, Suzuki Hiromu	4. 巻 112
2. 論文標題 Activated macrophages promote invasion by early colorectal cancer via an interleukin 1 serum amyloid A1 axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4151 ~ 4165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15080	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 Naka Tomoaki, Hatanaka Yutaka, Tabata Yukiko, Takasawa Akira, Akiyama Hideo, Hida Yasuhiro, Okada Hiromi, Hatanaka Kanako C., Mitsuhashi Tomoko, Kushitani Kei, Amatya Vishwa Jeet, Takeshima Yukio, Inai Kouki, Kaga Kichizo, Matsuno Yoshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of Novel Diagnostic Markers for Malignant Pleural Mesothelioma Using a Reverse Translational Approach Based on a Rare Synchronous Tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 316 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12020316	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 Murakami T, Takasawa A, Takasawa K, Akimoto T, Aoyama T, Magara K, Saito Y, Ota M, Kyuno D, Yamamoto S, Hasegawa T, Saito T, Osanai M.	4. 巻 112
2. 論文標題 Aberrant expression of junctional adhesion molecule-A contributes to the malignancy of cervical adenocarcinoma by interaction with poliovirus receptor/CD155.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 906-917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14734.	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 Saito Y, Takasawa A, Takasawa K, Aoyama T, Akimoto T, Ota M, Magara K, Murata M, Hirohashi H, Hasegawa T, Sawada N, Saito T, Osanai M.	4. 巻 111
2. 論文標題 Aldolase A promotes epithelial-mesenchymal transition to increase malignant potentials of cervical adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3071-3081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14524.	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 Kyuno D, Takasawa A, Kikuchi S, Takemasa I, Osanai M, Kojima T.	4. 巻 1863
2. 論文標題 Role of tight junctions in the epithelial-to-mesenchymal transition of cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Biomembr.	6. 最初と最後の頁 183503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.	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 Muraio Koutaro, Mori Yuki, Takahashi Yukino, Ishikawa Tatsuru, Asai Yuichiro, Kobayashi Tomofumi, Ikeda Kimiyuki, Kuronuma Koji, Magara Kazufumi, Fujita Hiromi, Hirohashi Yoshihiko, Takasawa Akira, Chiba Hirofumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Simultaneous Pseudoprogression and an Immune-related Adverse Event of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma after Combined Therapy with Cytotoxic Anticancer Agents and Immune Checkpoint Inhibitor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3259 ~ 3264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8916-21	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 Kato Koichi, Fukai Moto, Hatanaka Kanako C., Takasawa Akira, Aoyama Tomoyuki, Hayasaka Takahiro, Matsuno Yoshihiro, Kamiyama Toshiya, Hatanaka Yutaka, Taketomi Akinobu	4. 巻 29
2. 論文標題 Versican Secreted by Cancer-Associated Fibroblasts is a Poor Prognostic Factor in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7135 ~ 7146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-11862-0	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 Soini Ylermi, Pirinen Risto, Takasawa Kumi, Osanai Makoto, Takasawa Akira	4. 巻 73
2. 論文標題 Claudin 6 is associated with a short survival and a short recurrent free interval in non-small cell lung carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Polish Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/pjp.2022.117171	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 Akimoto Taishi, Takasawa Akira, Takasawa Kumi, Aoyama Tomoyuki, Matsuura Motoki, Tamate Masato, Iwasaki Masahiro, Habata Shutaro, Murakami Taro, Osanai Makoto, Saito Tsuyoshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Pathological classification of desmoplastic reaction is prognostic factor in cervical adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 275 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-022-00329-6	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 Kyuno Daisuke, Kubo Terufumi, Tsujiwaki Mitsuhiro, Sugita Shintaro, Hosaka Michiko, Ito Hazuki, Harada Keisuke, Takasawa Akira, Kubota Yusaku, Takasawa Kumi, Ono Yusuke, Magara Kazufumi, Narimatsu Eichi, Hasegawa Tadashi, Osanai Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 COVID-19-associated disseminated mucormycosis: An autopsy case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Cases	6. 最初と最後の頁 10358 ~ 10365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12998/wjcc.v10.i28.10358	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 Yorozu Akira, Sekiguchi Shohei, Takasawa Akira, Okazaki Fumika, Niinuma Takeshi, Kitajima Hiroshi, Yamamoto Eiichiro, Kai Masahiro, Toyota Mutsumi, Hatanaka Yui, Nishiyama Koyo, Ogi Kazuhiro, Dehari Hironari, Obata Kazufumi, Kurose Makoto, Kondo Atsushi, Osanai Makoto, Miyazaki Akihiro, Takano Kenichi, Suzuki Hiromu	4. 巻 12
2. 論文標題 CXCL12 is expressed by skeletal muscle cells in tongue oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 5953 ~ 5963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5392	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 Yoshido Ayano, Sudo Gota, Takasawa Akira, Aoki Hironori, Kitajima Hiroshi, Yamamoto Eiichiro, Niinuma Takeshi, Harada Taku, Kubo Toshiyuki, Sasaki Hajime, Ishiguro Kazuya, Yorozu Akira, Kai Masahiro, Katanuma Akio, Yamano Hiro o, Osanai Makoto, Nakase Hiroshi, Suzuki Hiromu	4. 巻 38
2. 論文標題 Serum amyloid A1 recruits neutrophils to the invasive front of T1 colorectal cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 301 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.16055	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 Tada Akinori, Kikuchi Yasuhiro, Murase Kazuyuki, Takada Kohichi, Takasawa Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Drastic Multiorgan Dysfunction Due to Severe Leukostasis: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	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) 10.7759/cureus.31518	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 Osanai Makoto, Takasawa Akira, Takasawa Kumi, Kyuno Daisuke, Ono Yusuke, Magara Kazufumi	4. 巻 56
2. 論文標題 Retinoic acid metabolism in cancer: potential feasibility of retinoic acid metabolism blocking therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-022-00345-6	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 Kamiya Sakura, Nakamori Yuna, Takasawa Akira, Takasawa Kumi, Kyuno Daisuke, Ono Yusuke, Magara Kazufumi, Osanai Makoto	4. 巻 56
2. 論文標題 Vitamin D metabolism in cancer: potential feasibility of vitamin D metabolism blocking therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 85~93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-023-00348-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 -

1. 著者名 Kamiya Sakura, Nakamori Yuna, Takasawa Akira, Takasawa Kumi, Kyuno Daisuke, Ono Yusuke, Magara Kazufumi, Osanai Makoto	4. 巻 49
2. 論文標題 Suppression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 provides increased sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology Reports	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) 10.3892/or.2023.8522	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 Kubota Yusaku, Takasawa Akira, Ono Yusuke, Aoyama Tomoyuki, Takasawa Kumi, Tada Akinori, Magara Kazufumi, Murakami Taro, Daimon Fuminori, Yamamoto Soh, Sato Shota, Hiratsuka Yutaro, Kyuno Daisuke, Osanai Makoto	4. 巻 56
2. 論文標題 Invasive pulmonary aspergillosis with candidiasis: usefulness of molecular and ultrastructural morphological analysis on FFPE tissue for invasive fungal infections	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 144 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-023-00349-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 -

[学会発表] 計31件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Akira Takasawa, Yuki Saito, Kumi Takasawa, Taishi Akimoto, Kazufumi Magara, Tomoyuki Aoyama, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Yoshihiko Hirohashi, Tsuyoshi Saito, Makoto Osanai.
2. 発表標題 Aberrant high expression of ALDOA contributes to the malignant transformation of uterine cervical adenocarcinoma
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kumi Takasawa, Akira Takasawa, Taishi Akimoto, Kazufumi Magara, Tomoyuki Aoyama, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai.
2. 発表標題 Roles of claudin-1 in cell adhesion and microvilli formation of cervical adenocarcinoma cells
3. 学会等名 The 39th Sapporo International ancCer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桐澤くらら、高澤啓、伊藤祐依、車野晃大、小野祐輔、青山智志、高澤久美、及能大輔、小山内誠
2. 発表標題 乳癌におけるALDOA発現とその病理学的意義
3. 学会等名 第67回 日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 車野晃大、高澤啓、伊藤祐依、桐澤くらら、青山智志、小野祐輔、高澤久美、及能大輔、小山内誠
2. 発表標題 悪性神経鞘腫のFFPE組織標本を用いた新規バイオマーカー探索の試み
3. 学会等名 第67回 日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤祐依、高澤啓、桐澤くらら、車野晃大、青山智志、小野祐輔、高澤久美、及能大輔、小山内誠
2. 発表標題 子宮頸部腺癌におけるclaudin-6発現とその意義
3. 学会等名 第67回 日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高澤 啓、高澤 久美、秋元 太志、青山 智志、村上 太郎、北嶋 洋志、真柄 和史、小野 佑輔、及能 大輔、鈴木 拓、小山内 誠
2. 発表標題 タイト結合蛋白質Claudin-1は細胞接着、微絨毛形成を制御する
3. 学会等名 第54回北海道病理談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironori Aoki, Eiichiro Yamamoto, Akira Takasawa, Takeshi Niinuma, Hiro-o Yamano, Akira Yorozu, Hiroshi Kitajima, Masahiro Kai, Makoto Osanai, Hiroshi Nakase, Tamotsu Sugai, Hiromu Suzuki
2. 発表標題 Clinical usefulness of SMOC1 as a diagnostic marker of colorectal precancerous lesions and colorectal cancers
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akira Takasawa, Taishi Akimoto, Kumi Takasawa, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai
2. 発表標題 Elevated expression of GPR30/GPER1 is associated with poor prognosis in patients with uterine cervical adenocarcinoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taishi Akimoto, Akira Takasawa, Makoto Osanai, Tsuyoshi Saito
2. 発表標題 The desmoplastic reaction provides the potential to be a prognostic biomarker in cervical adenocarcinoma.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上太郎、高澤啓、秋元太志、青山智志、高澤久美、及能大輔、齋藤豪、小山内誠
2. 発表標題 子宮頸部腺癌におけるタイト結合関連タンパク質JAM-Aの高発現は、PVR/CD155を介して癌悪性化に寄与する
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田未咲、高澤啓、秋元太志、青山智志、小山内誠、齋藤豪
2. 発表標題 平滑筋肉腫のFFPE組織標本を用いた新規バイオマーカー探索の試み
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋元太志、高澤啓、齋藤祐樹、高澤久美、青山智志、太田未咲、澤田典均、小山内誠、齋藤豪
2. 発表標題 子宮頸部腺癌で高発現するALDOAはがん悪性化に関与する
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木 敬則、山本 英一郎、高澤 啓、新沼 猛、山野 泰穂、萬頭、北嶋 洋志、甲斐 正広、小山内 誠、仲瀬 裕志、菅井 有、鈴木 拓
2. 発表標題 SMOC1の大腸腫瘍診断マーカーとしての臨床的有用性の検討
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤 豪太、山本 英一郎、青木 敬則、高澤 啓、新沼 猛、久保 俊之、萬 頭、北嶋 洋志、甲斐 正広、小山内 誠、仲瀬 裕志、鈴木 拓
2. 発表標題 早期大腸がん浸潤先進部の分子解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高澤 啓、高澤 久美、及能 大輔、小山内 誠
2. 発表標題 子宮頸部腺がんが高発現するALDOAはがん悪性化に関与する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高澤啓、伊藤祐衣、高澤久美、秋元太志、太田未咲、青山智志、小野佑輔、及能大輔、齋藤豪、小山内誠
2. 発表標題 子宮頸部腺がんで異所性高発現するclaudin-6はがん悪性化に寄与する
3. 学会等名 第55回北海道病理談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Takasawa, Kumi Takasawa, Tomoyuki Aoyama, Taro Murakami, Kazufumi Magara, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai
2. 発表標題 Regulatory roles of claudin-1 in cell adhesion and microvilli formation
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Takasawa, Kumi Takasawa, Tomoyuki Aoyama, Taro Murakami, Kazufumi Magara, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai
2. 発表標題 細胞接着と微絨毛形成におけるタイト結合蛋白質claudin-1の役割
3. 学会等名 第54回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akira Takasawa, Taishi Akimoto, Kumi Takasawa, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai
2. 発表標題 Abberant expression of claudin-6 contributes to malignant potentials and drug resistance of cervical adenocarcinoma
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Taro Murakami, Akira Takasawa, Tomoyuki Aoyama, Yusuke Ono, Kumi Takasawa, Masaki Murata, Makoto Osanai
2. 発表標題	Aberrant expression of JAM-A contributes to the malignancy of cervical adenocarcinoma via PVR/CD155
3. 学会等名	第111回日本病理学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Kazufumi Magara, Akira Takasawa, Kumi Takasawa, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai
2. 発表標題	Aberrant expression of JAM-A promotes malignant potentials of breast cancer
3. 学会等名	第111回日本病理学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Yuna Nakamori, Sakura Kamiya, Kazufumi Magara, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Kumi Takasawa, Akira Takasawa, Makoto Osanai
2. 発表標題	Expression of vitamin D-metabolic enzyme CYP24A1 as a prognostic factor in oral squamous cell cancer
3. 学会等名	第111回日本病理学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	井上彩乃、小野佑輔、高澤啓、及能大輔、真柄和史、青山智志、高澤久美、小山内誠
2. 発表標題	レチノイン酸代謝酵素CYP26A1の異常発現は、膀胱癌細胞の悪性形質の促進に関与する
3. 学会等名	第111回日本病理学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Kazufumi Magara, Akira Takasawa, Keisuke Kikuchi, Daisuke Kyuno, Yusuke Ono, Kumi Takasawa, Makoto Osanai
2. 発表標題 電子顕微鏡を用いて結晶状構造物の観察に成功したCrystal storing histiocytosisの一部検例
3. 学会等名 第54回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazufumi Magara, Akira Takasawa, Kumi Takasawa, Yusuke Ono, Daisuke Kyuno, Makoto Osanai
2. 発表標題 Elevated expression of JAM-A contributes malignant progression of breast cancer
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daisuke Kyuno, Akira Takasawa, Kumi Takasawa, Kazufumi Magara, Makoto Osanai
2. 発表標題 Junctional adhesion molecule-A may play a role in the progression of pancreatic cancer
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井美佐、小野佑輔、高澤啓、永井佐和、真柄和史、青山智志、及能大輔、高澤久美、小山内誠
2. 発表標題 膵臓癌におけるALDOA発現とその意義
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷咲良、仲盛優菜、真柄和史、小野佑輔、及能大輔、高澤久美、高澤啓、小山内誠
2. 発表標題 ビタミンD代謝酵素CYP24A1は乳癌に対する新規治療標的である
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井佐和、高澤啓、永井美佐、仲盛優菜、小野佑輔、真柄和史、及能大輔、高澤久美、村田雅樹、小山内誠
2. 発表標題 舌扁平上皮癌におけるPVR発現とその意義
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田雄策、小野佑輔、高澤啓、多田聡法、真柄和史、青山智志、及能大輔、高澤久美、小山内誠
2. 発表標題 両側肺の壊死組織周囲への黒色素、シュウ酸カルシウム結晶の沈着をともなった深在性真菌症の一部検例
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田聡法、真柄和史、高澤啓、久保田雄策、小野佑輔、及能大輔、高澤久美、廣橋良彦、小山内誠
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による偽憎悪および免疫関連有害事象を併発した肺多形癌の一部検例
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022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	秋元 太志 (AKIMOTO TAISHI) (20815435)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究 分担者	青山 智志 (AOYAMA TOMOYUKI) (50737781)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

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