

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09492

研究課題名（和文）卵巣癌細胞を貪食した腹膜中皮細胞による抗腫瘍免疫抑制の機序解明と再賦活化法の検討

研究課題名（英文）Analysis of the mechanism of anti-tumor immunosuppression by peritoneal mesothelial cells phagocytosed with ovarian cancer cells and investigation of the method for reactivation anti-tumor immunity

研究代表者

小屋 美博 (Koya, Yoshihiro)

名古屋大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：80396960

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：中皮細胞（MC）は腹膜腔の最大の構成要素であり、貪食能を有するという報告がある。本研究では、MCが癌細胞に対して貪食能を示すかどうか、また、貪食したMCにどのような変化が生じるのかを評価した。その結果、MCにはアポトーシスを起こした癌細胞の細胞片に対する貪食作用があり、この癌細胞片を貪食したMCは免疫抑制を誘導する分子の遺伝子発現が上昇していることが分かった。貪食したMCは卵巣がん細胞の宿主抗腫瘍免疫からの回避に寄与している可能性が示唆された。また、癌細胞側の細胞表面分子を見出し、その評価も行った。その結果、これらの分子は浸潤能、増殖能、スフェロイド形成能に関与していることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌は婦人科系腫瘍の中で最も死亡数が多く、その一因として、腹膜播種という転移様式が挙げられる。腹膜播種の制御が非常に重要である卵巣癌において、腹腔内での腫瘍免疫の制御と賦活化を可能とする、新たな機序と治療戦略を探索する意義は大きい。腹膜は中皮細胞と結合組織から成り、中皮細胞は異物などを取り込む性質を持ち、恒常性の維持に関与している。腹腔内での中皮細胞による抗腫瘍免疫制御に関する報告はこれまでに無く、学術的意義も大きい。また、癌細胞上の分子の新たな機能を明らかにしたことにより、癌悪性化の理解や治療法開発に寄与をした。

研究成果の概要（英文）：Mesothelial cells (MCs) are the largest component of the peritoneal cavity and have been reported to have phagocytic capacity. In this study, we evaluated whether MCs exhibit phagocytosis against cancer cells and what kind of changes occur in phagocytosed MCs. The results showed that MCs have phagocytic activity against cell fragments of apoptotic cancer cells, and that the gene expression of molecules that induce immunosuppression was increased in MCs that phagocytosed these cancer cell fragments. It was suggested that phagocytosed MCs may contribute to the evasion of ovarian cancer cells from host antitumor immunity. We also found and evaluated cell surface molecules on the cancer cells. The results showed that these molecules are involved in invasive capacity, proliferative capacity, and spheroid formation.

研究分野：腫瘍学、免疫学

キーワード：腫瘍微小環境 腫瘍免疫 卵巣癌 中皮細胞 貪食 転移浸潤 CSPG4 NGFR

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科系悪性腫瘍の中で最も死亡数の多い疾患である。予後増悪の一因として、腹膜播種という特殊な転移様式が挙げられる。腹膜播種は、腹腔内に飛散した卵巣癌細胞が、腹膜の広い範囲に渡って細かな点々とした状態で散らばっている状態である為、手術での完全切除はほぼ不可能である。従って、腹膜播種を抑制、制御することが、卵巣癌の予後を改善する鍵となる。腹膜播種制御としては化学療法が中心に行われるが、低い奏効率である。加えて、免疫チェックポイント阻害薬を用いた臨床試験が複数進行中であるが、他の癌種と比較して単剤の奏効率が低いことが問題視されている。こうした理由により、腹膜播種の制御が他癌種と比べて非常に重要である卵巣癌において、腹腔内での腫瘍免疫の制御と賦活化を可能とする、新たなメカニズムと治療戦略を探索する意義は極めて大きい。腹膜は中皮細胞と結合組織から構成されており、人体最大規模の組織である。中でも、中皮細胞は空気や水分、異物などを貪食し、取り込む性質を持っており、人体における恒常性の維持に参与することが知られている。異物としてアスベストを取り込むことが悪性中皮腫の原因となることは有名であるが、その他に、腹膜炎において細菌を取り込むという報告や、細菌や真菌を取り込み、抗原提示能を示唆するという報告も存在する。この様に、中皮細胞は、表面積と相関して腹腔内での最大規模の細胞数を有し、腹腔内での貪食機能を担う、生体において極めて重要な細胞であることが判明してきた。

2. 研究の目的

癌細胞以外にも、癌細胞に随伴する癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast: CAF)は、抗腫瘍免疫の抑制に関わっているとされているが、我々は、腹膜中皮細胞もCAFと同様に癌関連中皮細胞(cancer-associated mesothelial cell: CAM)として、卵巣癌の進展に寄与し、卵巣癌細胞の腹膜での浸潤や治療抵抗性に関与することを明らかにしてきた。CAFと同様に、CAMは腫瘍免疫への関与も推定されることから、癌細胞もしくは癌細胞由来断片を貪食した中皮細胞は、宿主抗腫瘍免疫系に働きかけ、抑制的に制御していると考えられる。しかしながら、腹腔内での中皮細胞による腫瘍免疫制御に関する報告は未だ無い。本課題において、進行卵巣癌の微小環境に生じ得る、卵巣癌細胞を能動的に取り込む中皮細胞の貪食機能を解析し、中皮細胞を介した卵巣癌に対する宿主腫瘍免疫制御機構の解明を試みた。また、中皮細胞側だけではなく、腫瘍微小環境における癌細胞にも注目し、細胞表面分子であるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4, CSPG4)及び神経成長因子受容体(nerve growth factor receptor; NGFR)の役割に関する解析も行った。

3. 研究の方法

(1) 腹膜中皮細胞の卵巣癌細胞に対する貪食能の解析

腹膜での中皮細胞の挙動を観察しやすくするために、WT1陽性中皮細胞にtdTomatoが発現する中皮細胞-tdTomatoマウス(WT1^{Cre}/ERT2/ROSA26-LSL-tdTomato mouse)を用いた。同系マウス卵巣癌細胞株ID8にGFP発現ベクターを導入し、ID8-GFPを樹立した。蛍光顕微鏡やFACS等で観察する為に、異なる蛍光色素で標識した中皮細胞と卵巣癌細胞を用いた。使用する細胞は、ヒト中皮細胞はヒト腹膜由来中皮細胞(HPMC)、ヒト卵巣癌細胞株A2780を用いた。マウス中皮細胞は、C57BL/6から樹立したマウス中皮細胞株meso-mouse、及び卵巣癌細胞株ID8)を用いた。蛍光標識は、蛍光タンパク(ZsGreenもしくは

DsRed)、蛍光色素 (CellTracker-CMFD A、もしくは-DeepRed) を使用し、中皮細胞、癌細胞に導入後し、組合せの至適化を行った。蛍光標識をした中皮細胞を播種し、一日後に卵巢癌細胞株との共培養を開始し、中皮細胞による癌細胞の貪食の有無を蛍光顕微鏡、共焦点レーザー蛍光顕微鏡により観察した。

(2) 腹膜中皮細胞に生じる変化の解析

マウスの系において解析を進めるにあたり、DsRed 発現ベクターをマウス中皮細胞株 meso-mouse に遺伝子導入し、meso-mouse-DsRed を樹立した。癌細胞には CellTracker-Green CMFD A 標識 ID8 (アポトーシス誘導後に蛍光標識) を用い、共培養を実施した。48 時間後にセルソーターにより、DsRed 陽性/Green CMFD A 陽性分画 (貪食中皮細胞) を分取した。分取した貪食中皮細胞は cytospin を用い濃縮し、蛍光顕微鏡下で観察を行った。また、分取した貪食中皮細胞から total RNA を抽出し、cDNA を合成した後、B7 ファミリーを中心とした免疫チェックポイント分子の遺伝子発現を qPCR により解析した。total RNA を用いて、RNAseq 解析も実施した。

(3) 癌細胞側分子の解析

卵巢癌 (臨床検体、細胞株) における CSPG4、NGFR の発現を qPCR・イムノプロット・FCM 法により評価した。データベースを用い、これらの分子の発現と予後との相関を評価した。細胞株に CSPG4 もしくは NGFR に対する siRNA を導入し、遊走・浸潤能はトランスウェルアッセイと創傷治癒アッセイを用いて解析し、増殖能はトリパンブルー色素排除法および WST-8 アッセイにより解析した。更にプロテオーム解析により、各分子の機能を網羅的に調査した。加えて、CSPG4 においては、プロモーター領域をクローニングし、ルシフェラーゼアッセイを実施した。shRNA による発現抑制株を樹立し、in vitro 及び in vivo での解析も実施した。一方、NGFR においては、NGFR シグナル阻害剤 Ro 08-2750 の存在下での解析を行った。

4. 研究成果

(1) 腹膜中皮細胞の卵巢癌細胞に対する貪食能の解析

中皮細胞-tdTomato マウス (WT1^{Cre}ERT2/ROSA26-LSL-tdTomato mouse) に同系マウス由来卵巢癌細胞株 ID8-GFP を腹腔内接種した。1 か月後に腹膜を採取し、共焦点レーザー蛍光顕微鏡により観察した結果、腹腔中の中皮細胞に卵巢癌由来片が取り込まれているのが確認された (図 1)。

蛍光標識の至適化の結果、ヒト、マウス、どちらにおいても中皮細胞は DsRed もしくは CellTracker-DeepRed、癌細胞は CellTracker-CMFD A による標識が良好であった。また、取り込みはアポトーシス誘導した癌細胞の方が良好であった。

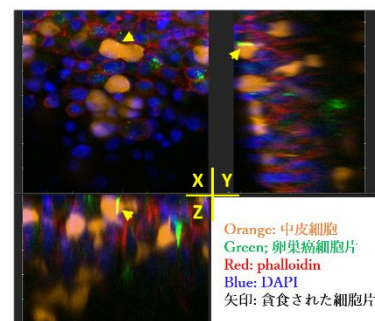


図1. 腹膜中皮細胞による癌細胞片の貪食

(2) 腹膜中皮細胞に生じる変化の解析

大網から中皮細胞を回収し培養、CellTracker-DeepRedにより蛍光標識を行った。アポトーシスを誘導した A2780-GFP と共培養し、48 時間後、sorting により貪食中皮細胞を回収した(図 2)。回収した細胞を顕微鏡下で観察したところ、GFP 陽性の小粒が確認され(図 3) 中皮細胞の貪食の結果と考えられた。

meso-mouse-DsRed/ID8-Green CMFDA の共培養後に分取した DsRed+/Green CMFDA+分画を蛍光顕微鏡下で観察した結果、meso-mouse 細胞内に Green CMFDA 由来の蛍光も確認された。DsRed+/Green CMFDA+meso-mouse から合成した cDNA を鋳型に qPCR を実施した結果、非貪食群に比べて、免疫共抑制分子として報告されている B7-H3、B7-H4、LGALS9 の発現が有意に増加していた(図 4)。RNAseq 解析の結果、貪食した細胞群において、前述以外の免疫共抑制分子の増強が確認された(データ未掲載)。

以上のことから、中皮細胞は貪食作用を持ち、アポトーシスを誘導された卵巣癌細胞片を貪食した中皮細胞は、卵巣癌細胞の宿主の抗腫瘍免疫系からの逃避に寄与している可能性が示唆された。現在、発現が上昇していた B7-H3、B7-H4 等免疫共抑制分子の貪食中皮細胞における解析を進めている。

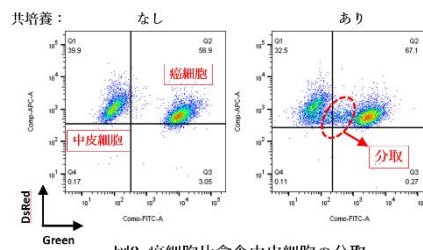


図2. 癌細胞片貪食中皮細胞の分取

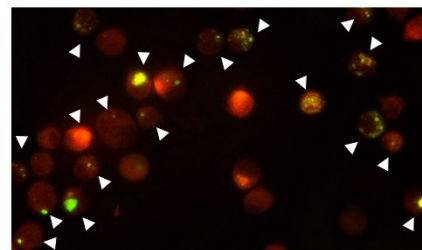


図3. 癌細胞片貪食中皮細胞(矢印)の顕微鏡像

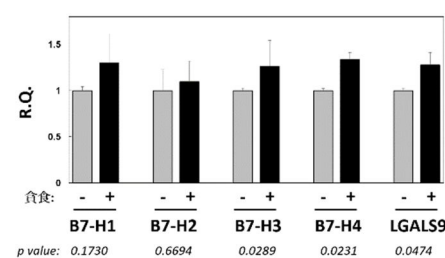


図4. 癌細胞片貪食中皮細胞における免疫共抑制分子の発現解析

(3) 癌細胞側分子の解析

・ 卵巣癌における CSPG4

CSPG4 は、もともとメラノーマ細胞表面の免疫原性の高い腫瘍抗原として同定された膜貫通型プロテオグリカンであり、いくつかの腫瘍型において、腫瘍の増殖、遊走、腫瘍微小環境の形成等に関連している。卵巣癌細胞における CSPG4 の発現とその役割について検討した結果、臨床検体において CSPG4 の発現が確認された。データベースを用いた解析により CSPG4 は進行卵巣癌患者の予後悪化と関連していることが明らかとなった。卵巣癌細胞株のうち、in vitro、in vivo において浸潤能・増殖能の高い細胞株 (ES2, HEY, NOE) は CSPG4 を発現していた(図 5)。CSPG4 を siRNA や shRNA により発現抑制すると、細胞増殖能、遊走能、浸潤能が対照細胞に比べて有意に低下した(図 6)。プロテオーム解析 (siRNA: CSPG4 vs control) では、細胞運動経路に関連するタンパク質の発現に変化が見られた(データ未掲載)。腹膜と CSPG4 の相互関係を調べるために、中皮細胞上での卵巣癌細胞の移動への CSPG4 の関与を解析した。

CSPG4 の発現を抑制すると、中皮細胞上での卵巣癌細胞の移動量が有意に減少した。

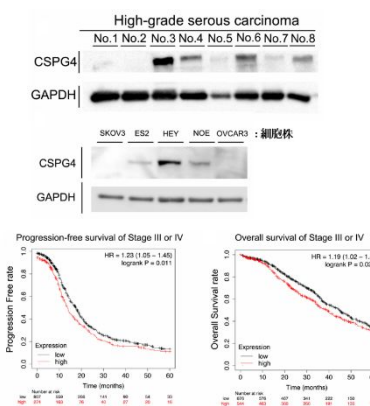


図5. CSPG4の発現と予後との相関

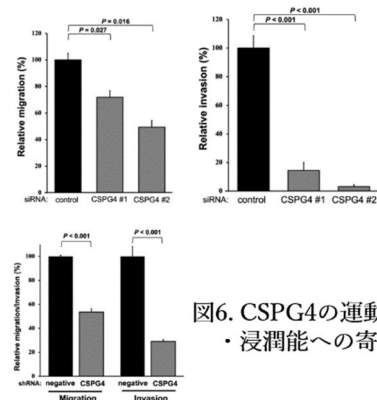


図6. CSPG4の運動能・浸潤能への寄与

CSPG4 は中皮細胞上に発現しているフィブロネクチン等の分子と作用することにより、移動していると考えられた。腫瘍微小環境を考える上で、癌細胞のスフェロイド形成は非常に重要である。CSPG4 発現を抑制された細胞を経時的に観察すると、対照細胞に比べて細胞群がコンパクトになっておらず、即ち、スフェロイド形成が抑えられていた(図8)。癌細胞上の CSPG4 の生体内での役割を調べる為に、shRNA により CSPG4 発現を抑制した細胞をヌードマウスの腹腔内に移入する腹膜播種マウスモデルを用いた。その結果、CSPG4 発現抑制群において腫瘍巣数と大網の腫瘍量が有意に減少していた。また、sh-CSPG4 卵巣癌細胞を移入したマウスの腹腔内洗浄液では、スフェロイドの数が有意に少なかった(図9)。CSPG4 の転写因子として PAX3、SP1 が報告されているが、いずれの因子も卵巣癌細胞において、CSPG4 の転写因子として働いている結果は得られなかった(データ未掲載)。浸潤能・増殖能の高い株に発現している LEF1 に注目した。siRNA による LEF1 発現抑制卵巣癌細胞では、CSPG4 の発現低下が観察され、CSPG4 のプロモーター領域には LEF1 の結合部位が存在していた。ルシフェラーゼアッセイにより、外因性及び内因性の LEF1 により、CSPG4 のプロモーター領域が活性化することがわかった(図10)。CSPG4 は、浸潤能、増殖能、スフェロイド形成能に寄与することにより、卵巣癌の悪性度および予後不良と相関している。CSPG4 は、腫瘍微小環境の形成や腹膜転移を抑制するための新たな治療標的となりうることを期待される(図11)。

・卵巣癌における NGFR (データ未掲載)

神経成長受容体 NGFR は CD271 としても知られている細胞表面分子であり、正常組織の他、悪性黒色腫等においても重要な役割を果たすことが知られている。卵巣癌において NGFR が浸潤能・増殖能に与える影響、予後関連性を評価した。データベースを用いた解析により NGFR は卵巣癌患者の予後悪化と関連していることが明らかとなった。また、NGFR の発現が、全例の臨床検体、高い浸潤能・増殖能を示す卵巣癌細胞株で確認された。siRNA による NGFR 発現抑制下では、増殖能及び創傷治癒能、遊走・浸潤能の有意な減少が確認された。Ro 08-2750 の添加により、濃度依存的に細胞増殖が抑制されることが確認された。さらにプロテオーム解析(siRNA: NGFR vs control)の結果、NGFR は癌細胞の転移・浸潤、増殖に関わる分子等に影響していることが確認された。以上のことから、卵巣癌における NGFR は浸潤能と増殖能の獲得を介して予後不良性と相関することが示唆された。今後、解析を進め卵巣癌における NGFR の役割を明らかにすることは、卵巣癌の悪性化の機序、新規治療標的としての NGFR に新たな知見をもたらすことが期待される。

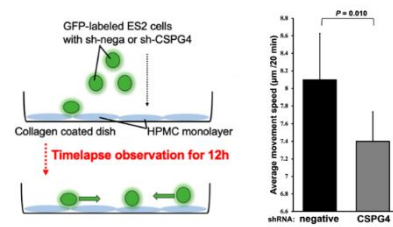


図7. 中皮細胞上の運動能への影響

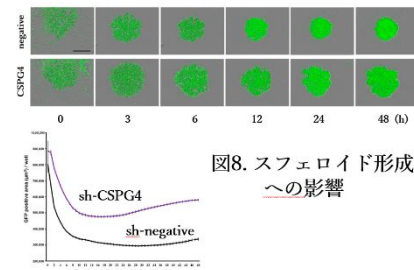


図8. スフェロイド形成への影響

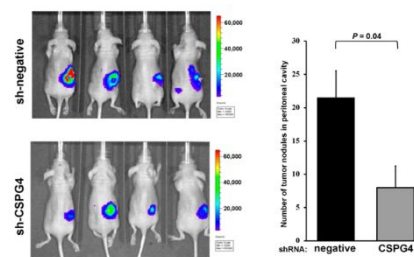


図9. CSPG4の腹膜播種への影響

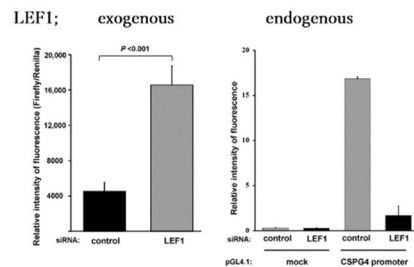


図10. LEF1はCSPG4の転写因子

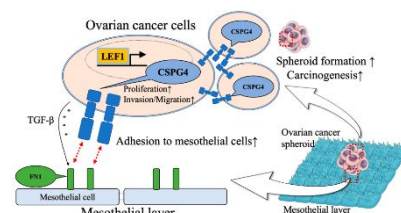


図11. 概要

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Uno Kaname, Koya Yoshihiro, Yoshihara Masato, Iyoshi Shohei, Kitami Kazuhisa, Sugiyama Mai, Miyamoto Emiri, Mogi Kazumasa, Fujimoto Hiroki, Yamakita Yoshihiko, Wang Xinhui, Nawa Akihiro, Kajiyama Hiroaki.	4. 巻 25
2. 論文標題 Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4 Provides New Treatment Approach to Preventing Peritoneal Dissemination in Ovarian Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1626 ~ 1626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25031626	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 Fujimoto Hiroki, Yoshihara Masato, Rodgers Raymond, Iyoshi Shohei, Mogi Kazumasa, Miyamoto Emiri, Hayakawa Sae, Hayashi Maia, Nomura Satoshi, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Nawa Akihiro, Enomoto Atsushi, Ricciardelli Carmela, Kajiyama Hiroaki.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor-associated fibrosis: a unique mechanism promoting ovarian cancer metastasis and peritoneal dissemination	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer and Metastasis Reviews	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) 10.1007/s10555-024-10169-8	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 該当する

1. 著者名 Price Zoe K., Lokman Noor A., Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Yoshihara Masato, Oehler Martin K., Kajiyama Hiroaki, Ricciardelli Carmela	4. 巻 80
2. 論文標題 Disabled-2: a protein up-regulated by high molecular weight hyaluronan has both tumor promoting and tumor suppressor roles in ovarian cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 1 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-023-04972-9	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 該当する

1. 著者名 Mogi K, Koya Y, Yoshihara M, Sugiyama M, Miki R, Miyamoto E, Fujimoto H, Kitami K, Iyoshi S, Tano S, Uno K, Tamauchi S, Yokoi A, Shimizu Y, Ikeda Y, Yoshikawa N, Niimi K, Yamakita Y, Tomita H, Shibata K, Nawa A, Tomoda Y, Kajiyama H.	4. 巻 13
2. 論文標題 9-oxo-ODAs suppresses the proliferation of human cervical cancer cells through the inhibition of CDKs and HPV oncoproteins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-44365-3	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 Uno Kaname, Yoshikawa Nobuhisa, Tazaki Akira, Ohnuma Shoko, Kitami Kazuhisa, Iyoshi Shohei, Mogi Kazumasa, Yoshihara Masato, Koya Yoshihiro, Sugiyama Mai, Tamauchi Satoshi, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Kikkawa Fumitaka, Kato Masashi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Significance of platinum distribution to predict platinum resistance in ovarian cancer after platinum treatment in neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-022-08503-7	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 該当する

1. 著者名 Kitami Kazuhisa, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Fujimoto Hiroki, Iyoshi Shohei, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Ikeda Yoshiki, Yokoi Akira, Yoshikawa Nobuhisa, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Nawa Akihiro, Enomoto Atsushi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 109
2. 論文標題 Peritoneal restoration by repurposing vitamin D inhibits ovarian cancer dissemination via blockade of the TGF- β 1/thrombospondin-1 axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Matrix Biology	6. 最初と最後の頁 70~90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2022.03.003	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 Uno Kaname, Iyoshi Shohei, Yoshihara Masato, Kitami Kazuhisa, Mogi Kazumasa, Fujimoto Hiroki, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Nawa Akihiro, Kanayama Tomohiro, Tomita Hiroyuki, Enomoto Atsushi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Metastatic Voyage of Ovarian Cancer Cells in Ascites with the Assistance of Various Cellular Components	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	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) 10.3390/ijms23084383	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 Taniguchi Toshiaki, Tomita Hiroyuki, Kanayama Tomohiro, Mogi Kazumasa, Koya Yoshihiro, Yamakita Yoshihiko, Yoshihara Masato, Kajiyama Hiroaki, Hara Akira	4. 巻 23
2. 論文標題 Regulation of Mesothelial Cell Fate during Development and Human Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	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) 10.3390/ijms231911960	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 Saito Shinichi, Koya Yoshihiro, Kajiyama Hiroaki, Yamashita Mamoru, Nawa Akihiro	4. 巻 103
2. 論文標題 Indoxyl Sulfate Promotes Metastatic Characteristics of Ovarian Cancer Cells via Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Downregulation of the Mas Receptor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	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.labinv.2022.100025	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 該当する

1. 著者名 Mogi Kazumasa, Yoshihara Masato, Iyoshi Shohei, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Tano Sho, Koya Yoshihiro, Sugiyama Mai, Yamakita Yoshihiko, Nawa Akihiro, Tomita Hiroyuki, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Ovarian Cancer-Associated Mesothelial Cells: Transdifferentiation to Minions of Cancer and Orchestrate Developing Peritoneal Dissemination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1352 ~ 1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061352	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 Iyoshi Shohei, Yoshihara Masato, Nakamura Kae, Sugiyama Mai, Koya Yoshihiro, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Tano Sho, Tomita Hiroyuki, Kajiwara Keiji, Taki Masayasu, Yamaguchi Shigehiro, Nawa Akihiro, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 149
2. 論文標題 Pro tumoral behavior of omental adipocyte derived fibroblasts in tumor microenvironment at the metastatic site of ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1961 ~ 1972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33770	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 該当する

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kazumasa Mogi, Masato Yoshihara, Emiri Miyamoto, Hiroki Fujimoto, Kaname Uno, Shohei Iyoshi, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Akihiro Nawa, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題 Cancer-associated mesothelial cells as a source of intratumoral vessels are potential therapeutic targets for ovarian cancer.
3. 学会等名 第76回日本産科婦人科学会学術総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名	Masato Yoshihara, Hiroki Fujimoto, Shohei Iyoshi, Emiri Miyamoto, Kazumasa Mogi, Kaname Uno, Kazuhisa Kitami, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Nawa Akihiro, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題	Cancer-associated fibrosis as a potential therapeutic target for peritoneal progression of refractory ovarian cancer.
3. 学会等名	第76回日本産科婦人科学会学術総会
4. 発表年	2024年

1. 発表者名	小屋美博, 宮本絵美里, 杉山麻衣, 吉原雅人, 伊吉祥平, 北見和久, 宇野枢, 茂木一将, 藤本裕基, 山下守, 那波明宏, 梶山広明
2. 発表標題	卵巣癌における神経成長受容体NGFR発現は浸潤能・増殖能の亢進を介して悪性形質の獲得と予後不良性に関連する.
3. 学会等名	第75回日本産科婦人科学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	杉山麻衣, 吉原雅人, 小屋美博, 北見和久, 宇野枢, 伊吉祥平, 茂木一将, 藤本裕基, 宮本絵美里, 山下守, 那波明宏, 梶山広明
2. 発表標題	卵巣癌腹膜播種に対するNotchシグナルを標的とした新規治療戦略の創成
3. 学会等名	第75回日本産科婦人科学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Kazumasa Mogi, Masato Yoshihara, Emiri Miyamoto, Hiroki Fujimoto, Kaname Uno, Shohei Iyoshi, Kazuhisa Kitami, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Akihiro Nawa, Hiroaki Kajiyama
2. 発表標題	Single-cell analysis reveals the diversity of cancer-associated mesothelial cells in the peritoneal dissemination
3. 学会等名	第75回日本産科婦人科学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	宇野枢、小屋美博、吉原雅人、北見和久、伊吉祥平、茂木一将、宮本絵美里、藤本裕基、山北由彦、杉山麻衣、那波明宏、梶山 広明
2. 発表標題	卵巣癌腹膜播種制御における新規治療戦略 Chondroitin sulfate proteoglycan 4の役割
3. 学会等名	第65回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	小屋美博、北見和久、吉原雅人、杉山麻衣、宇野枢、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、宮本絵美里、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題	アポトーシスを起こした卵巣癌細胞を貪食した癌関連中皮細胞が宿主抗腫瘍免疫を抑制する可能性
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	宮本絵美里、小屋美博、吉原雅人、杉山麻衣、伊吉祥平、北見和久、宇野枢、藤本裕基、那波明宏、梶 広明
2. 発表標題	NGFRIは細胞増殖、浸潤を促進し、卵巣癌の進展に寄与する
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	吉原雅人、藤本裕基、宮本絵美里、茂木一将、伊吉祥平、宇野枢、北見和久、杉山麻衣、山北由彦、小屋美博、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題	ベンチワークから臨床へ繋げる婦人科がん治療に対する新たな展望 進行卵巣癌腹膜播種の病勢制御を目指した腫瘍随伴性線維化機構の解明に関する研究.
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 宮本給美里、小屋美博、吉原雅人、杉山麻衣、藤本裕基、伊吉祥平、茂木一将、宇野枢、北見和久、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 Nerve growth factor receptor (NGFR)は増殖、浸潤の促進を介して卵巣癌悪性化に寄与する.
3. 学会等名 第22回日本婦人科がん分子標的研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北見 和久, 吉原 雅人, 山北 由彦, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 藤本 裕基, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 茂木 一将, 玉内 学志, 池田 芳紀, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 那波 明宏, 榎本 篤, 梶山 広明
2. 発表標題 難治性婦人科がんの克服を目指して 腫瘍促進的腹膜環境の正常化を標的とした難治性卵巣癌に対する新規治療戦略の開発
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂木 一将, 谷口 寿章, 吉原 雅人, 藤本 裕基, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 山北 由彦, 玉内 学志, 池田 芳紀, 横井 暁, 芳川 修久, 西野 公博, 新美 薫, 富田 弘之, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 コンディショナルノックインマウスを用いた卵巣がん関連中皮細胞の系譜追跡と機能解析
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山 麻衣, 吉原 雅人, 小屋 美博, 北見 和久, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 茂木 一将, 藤本 裕基, 山下 守, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 腹腔内コミュニケーションに注目した卵巣癌腹膜播種におけるNotchシグナルの新規機能:腫瘍内不均一性と薬剤抵抗性への関与
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小屋 美博, 杉山 麻衣, 吉原 雅人, 北見 和久, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 茂木 一将, 藤本 裕基, 山下 守, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 上皮性卵巣癌の転移浸潤におけるNGFR/CD271発現の臨床予後および分子生物学的役割に関する検討
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斎藤 伸一, 小屋 美博, 梶山 広明, 山下 守, 那波 明宏
2. 発表標題 シスプラチン誘導性の急性腎障害による血中インドキシル硫酸の亢進と卵巣癌病態の促進 Mas受容体に焦点を当てて
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊吉 祥平, 吉原 雅人, 中村 香江, 角 朝美, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 宮本 絵美里, 藤本 裕基, 茂木 一将, 宇野 枢, 北見 和久, 江本 遼, 松井 茂之, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 Impact of obesity and the role of dedifferentiated adipocytes upon peritoneal metastasis of ovarian 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 茂木 一将, 吉原 雅人, 谷口 寿章, 山北 由彦, 宮本 絵美里, 藤本 裕基, 北見 和久, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 富田 弘之, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 Lineage tracing and functional analysis of ovarian cancer-associated mesothelial cells
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 北見 和久, 吉原 雅人, 山北 由彦, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 宮本 絵美里, 藤本 裕基, 伊吉 祥平, 宇野 枢, 茂木 一将, 加藤 一喜, 那波 明宏, 榎本 篤, 梶山 広明
2. 発表標題 Peritoneal restoration by repurposing vitamin D inhibits ovarian cancer dissemination via blockade of TGF- 1/THBS1
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 藤本 裕基, 吉原 雅人, 山北 由彦, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 宮本 絵美里, 茂木 一将, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 Establishing the novel experimental model of tumor-associated fibrosis for ovarian cancer's metastasis
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 小屋 美博, 北見 和久, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 茂木 一将, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 藤本 裕基, 宮本 絵美里, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 Mesothelial cells that phagocytosed ovarian cancer cells have enhanced signals that suppress antitumor immunity
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 谷口 寿章, 茂木 一将, 富田 弘之, 山北 由彦, 吉原 雅人, 藤本 裕基, 宇野 枢, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 金山 知弘, 丹羽 亜弓, 木下 喬公, 那波 明宏, 梶山 広明, 原 明
2. 発表標題 Mesothelial cell is a source of vascular component cells in peritoneal dissemination of ovarian 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 茂木 一将, 谷口 寿章, 山北 由彦, 吉原 雅人, 宮本 絵美里, 藤本 裕基, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 富田 弘之, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 がんの微小環境を考える 卵巢癌腹膜微小環境におけるがん関連中皮細胞の系譜追跡と機能解析
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本 裕基, 吉原 雅人, 山北 由彦, 小屋 美博, 宮本 絵美里, 茂木 一将, 宇野 枢, 伊吉 祥平, 北見 和久, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巢癌における癌関連繊維化の意義 卵巢癌治療の新たな治療標的の確立に向けて
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇野 枢, 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 茂木 一将, 伊吉 祥平, 北見 和久, 藤本 裕基, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 Are ovarian cancer spheroids composed of only cancer cells?: the detailed observational findings with multi-photon microscopy
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇野 枢, 吉原 雅人, 山北 由彦, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 茂木 一将, 伊吉 祥平, 北見 和久, 藤本 裕基, 那波 明宏, David Gisselsson, 梶山 広明
2. 発表標題 Real cellular composition of ovarian cancer spheroids: the detailed observational findings with multi-photon microscopy
3. 学会等名 FUTURE PERSPECTIVES IN OVARIAN CANCER RESEARCH (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Masato Yoshihara, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Shohei Iyoshi, Kazuhisa Kitami, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Sho Tano, Satoshi Tamauchi, Akira Yokoi, Yoshiki Ikeda, Nobuhisa Yoshikawa, Akihiro Nawa, Fumitaka Kikkawa, Hiroaki Kajiyama
2. 発表標題	Peritoneum-inducible Notch-dependent intra-tumoral heterogeneity mediates cell-fate dynamics and development of metastatic ovarian cancer.
3. 学会等名	第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kazumasa Mogi, Masato Yoshihara, Iyoshi Shohei, Sho Tano, Kaname Uno, Kazuhisa Kitami, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Nawa Akihiro, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題	Adipose-mesothelial crosstalk regulates peritoneal tumor microenvironment and accelerates metastasis of ovarian cancer.
3. 学会等名	第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Iyoshi Shohei, Masato Yoshihara, Kae Nakamura, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Kazuhisa Kitami, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Nawa Akihiro, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題	Novel strategy for targeting adipo-peritoneal crosstalk in ovarian cancer; A tumor promoting behaviors of omental adipocyte-derived fibroblasts and a methodology to screen anti-dedifferentiation substances as a new therapeutic target.
3. 学会等名	第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kazuhisa Kitami, Masato Yoshihara, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Shohei Iyoshi, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Satoshi Tamauchi, Akira Yokoi, Nobuhisa Yoshikawa, Akihiro Nawa, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題	Active vitamin D inhibits mesothelial-mesenchymal-transition accelerating peritoneal dissemination in ovarian cancer.
3. 学会等名	第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Kazumasa Mogi, Masato Yoshihara, Kaname Uno, Shohei Iyoshi, Kazuhisa Kitami, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Satoshi Tamauchi, Akira Yokoi, Nobuhisa Yoshikawa, Akihiro Nawa, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題 Adipose-mesothelial crosstalk regulates peritoneal tumor microenvironment and accelerates metastasis of ovarian cancer.
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 Kazuhisa Kitami, Masato Yoshihara, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Shohei Iyoshi, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Satoshi Tamauchi, Akira Yokoi, Nobuhisa Yoshikawa, Kimihiro Nishino, Kaoru Niimi, Akihiro Nawa, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題 Vitamin D inhibits mesothelial-mesenchymal-transition accelerating peritoneal dissemination in ovarian cancer via THBS1.
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 Masato Yoshihara, Mai Sugiyama, Yoshihiro Koya, Yoshihiko Yamakita, Shohei Iyoshi, Kazuhisa Kitami, Kaname Uno, Kazumasa Mogi, Hiroki Fujimoto, Hiroaki Kajiyama.
2. 発表標題 卵巣癌腹膜播種形成における癌関連腹膜中皮細胞の機能的意義
3. 学会等名 第53 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北見和久、小屋美博、吉原雅人、杉山麻衣、山北由彦、宇野枢、茂木一将、伊吉祥平、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 腹膜中皮細胞による癌細胞貪食と癌免疫における役割
3. 学会等名 第20回婦人科分子標的研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原雅人、北見和久、茂木一将、伊吉祥平、宇野 枢、藤本裕基、山北由彦、杉山麻衣、小屋美博、那波 明宏、梶山広明.
2. 発表標題 腹水中に存在する卵巣癌-中皮細胞複合体と腹膜播種進展メカニズム.
3. 学会等名 第20回婦人科分子標的研究会
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	梶山 広明 (Kajiyama Hiroaki) (00345886)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	吉原 雅人 (Yoshihara Masato) (00878374)	名古屋大学・医学部付属病院・病院助教 (13901)	

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