

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19562

研究課題名（和文）腹腔内細胞コミュニケーションが誘導するオカルト播種の休眠維持環境構築のメカニズム

研究課題名（英文）Elucidating the mechanisms of intracellular communication within the peritoneal cavity inducing the construction of a dormancy-maintaining environment for occult cancer metastasis

研究代表者

梶山 広明 (Kajiyama, Hiroaki)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00345886

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：腹膜播種を生じた癌患者はたとえ治療によって寛解に至っても一定の「休眠」を経て大多数が再発する。これまで様々な殺細胞性抗腫瘍薬や分子標的が維持療法として用いられてきたが、残念ながら「休眠している癌細胞集塊（種）」を完全に除去できるものはない。本研究では癌関連中皮細胞（CAM）がどのようなメカニズムで腫瘍細胞の休眠や進化を助け、既存の抗腫瘍薬からの攻撃回避に機能しているか学際的研究によって解明することを最大の目的とした。CAMによる腹腔内オカルト播種の維持機構を探求することから、腹膜全体をターゲットとした包括的治療戦略の策定や新規バイオマーカーの同定を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OCAMに発現するNotchリガンドの一つであるDLL3を介して、一部の卵巢癌細胞にNotchシグナルが誘導され、Notch陽性となった卵巢癌細胞は、幹細胞形質を獲得し、細胞周期の遅延や低栄養耐性などの休眠様の状態を呈することを解明した。Notch陽性細胞はアミノ酸の代謝変容を引き起こし、プラチナ製剤などへのストレス抵抗性を獲得している機序を明らかにし、この機序を標的とした薬剤候補を同定し、その効果を各種実験モデルで実証した。本研究結果を基盤として、OCAMを標的とした新規治療戦略の確立を目指して行く。

研究成果の概要（英文）：Cancer patients with peritoneal dissemination often experience recurrence after a period of "dormancy," even if they achieve remission through treatment. Various cytotoxic antitumor drugs and molecular targets have been used as maintenance therapy, but unfortunately, none can completely eradicate the "dormant cancer cell clusters (seeds)." This study aims to elucidate, through interdisciplinary research, the mechanisms by which cancer-associated mesothelial cells (CAM) assist in the dormancy and evolution of tumor cells and help them evade attacks from existing antitumor drugs. By exploring the maintenance mechanisms of intra-abdominal occult seeding by CAM, we attempted to develop a comprehensive treatment strategy targeting the entire peritoneum and identify novel biomarkers.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巢癌 腹膜播種 休眠 細胞間コミュニケーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腹膜播種の成立は主に以下の3つの過程から成り立っている。すなわち、1) 原発巣から腹腔内への腫瘍細胞の離脱、2) 臓側あるいは壁側腹膜中皮との接着、3) 腹膜中皮間隙への遊走浸潤と局所増殖である。これらのステップで重要なのは、腫瘍細胞が間葉系形質を獲得し、癌と腹膜の協調的細胞クロストークが開始されることである。先行研究では、CAM(癌関連中皮細胞)の本質が腹膜中皮の上皮間葉転換(EMT)であり、もともと生体防御機能を持つ中皮が腫瘍の手先となることが示されている。実際、CAMが血液腹膜関門を破壊し、その透過性を高めることで大量の腹水生成に寄与し、これを標的とすることで腹水量を減少させ、癌性腹膜炎の改善に寄与することが報告されている(Fujikake, Oncol Rep 2018)。さらに、卵巣癌の癌性腹膜炎の進展における癌と腹膜の協調的細胞コミュニケーションについて、以下の点が解明されている。

1. CAMと変貌した中皮はケモカインSDF-1 $\alpha$ の分泌を亢進させ、その受容体CXCR4を高発現する卵巣癌細胞を腹膜側に誘導し、結果として“Seed & Soil”のメカニズムで腹膜播種を増加させることが明らかにされた(Kajiyama H, Int J Cancer 2008)。
2. CAMではmiR200ファミリーの発現が減少し、その結果、ターゲットであるファイブロネクチンの発現が亢進し、腫瘍の腹膜播種形成能を増強するメカニズムが明らかにされた(Sugiyama K, Mol Cancer Ther 2014)。
3. 腹膜中皮が卵巣癌のニッチとして機能し、卵巣胚細胞腫瘍細胞の「Stemness」の維持に重要な役割を果たすことが報告された(Mitsui H, Gynecol Oncol 2012)。
4. 卵巣明細胞癌由来のエクソソームを腹膜中皮細胞に添加したところ、中皮細胞の遺伝子解析(マイクロアレイ解析)で腹膜播種を促進する遺伝子群の発現変化が認められた(Yokoi A, Nat Commun 2017)。

CAF(癌関連線維芽細胞)に関する先行研究では、幹細胞様特性の維持、免疫寛容、腫瘍浸潤の先導などの機能が報告されている。これまでの我々の研究成果から、CAMが間葉系形質を獲得した卵巣癌細胞と協調することで、同様のメカニズムが存在する可能性が強く示唆されている。しかし、現在のところ、癌と腹膜の協調的細胞クロストークの詳細な機序は不明な点が多い。腹膜は人体で最大の臓器の一つであり、これを一つの生物学的世界として見ると、腹膜上でのオカルト転移や休眠維持、免疫回避などの過程には、腫瘍と腹膜が多階層的かつ多方向的に結びついた「腹腔内細胞コミュニケーション」が深く関与していると考えられる。以上の背景から、本課題では特に腹腔内オカルト癌の「休眠維持」におけるCAMの役割に着目した。

### 2. 研究の目的

本研究ではCAMがどのようなメカニズムで腫瘍細胞の休眠や進化を助け、既存の抗腫瘍薬からの攻撃回避に機能しているか学際的研究によって解明することを最大の研究目的とした。CAMによる腹腔内オカルト播種の維持機構を探求することから、引いては腹膜全体をターゲットとした包括的治療戦略の策定や新規バイオマーカーの同定を視野に入れる。

### 3. 研究の方法

一般的に癌細胞における細胞膜型タンパクであるNotchは近傍細胞の細胞膜にDeltaやJaggedが結合し“Stemness”の維持やアポトーシス回避に関与しているとされる。先行研究で卵巣癌細胞にはNotch3が、またCAMにはそのリガンドであるDLL4が高発現していることを確認した。この結合が休眠状態や腫瘍内不均一性の一要因であるかを種々の方法で検証した。さらにNotchシグナルレポーターコンストラクトを、ゲノム編集技術を用いて作成し、腹膜播種巣モデルにおける腫瘍不均一性の変化を可視化し、腫瘍内の幹細胞局在の変動を動的に捉え、“Stemness”が微小環境で相対的に生じるか否かを検証した。

### 4. 研究成果

卵巣癌腹膜播種の手術標本におけるNotch陽性細胞の発現パターンを免疫組織染色で観察した。Hes1陽性細胞と陰性細胞を検出し、比較したところ、Notch陽性細胞は癌組織内でまばらに陽性を示し、原発腫瘍と比較して腹膜播種巣ではより多くのHes1陽性癌細胞が存在した。マウス異種移植腹膜播種腫瘍においても同様の結果が得られた。さらに、Notchレポーター細胞株を作成しマウスに移植したところ、腹腔内移植腫瘍では発光が確認されたが、皮下移植腫瘍では確認されなかった。これにより、Notchシグナルによる腫瘍内の不均一性が腹膜との相互作用によって誘導されることが示唆された。

In vitro では、癌関連中皮細胞 CAM が一部の卵巣癌細胞に Notch シグナルを誘導することを見出した。Hes1 陽性細胞は Hes1 陰性細胞よりもシスプラチン暴露に対してアポトーシス耐性があることが分かった。タンパク発現解析により、卵巣癌細胞と癌関連中皮細胞 CAM の両方で Notch リガンドとレセプターの発現上昇を確認し、癌関連中皮細胞 CAM に Notch リガンドの一つである DLL3 が発現していることを確認した。DLL3 を癌関連中皮細胞 CAM 上でノックダウンすると、卵巣癌細胞の Notch シグナル活性が低下し、CAM 上の DLL3 が卵巣癌細胞上の Notch3 受容体を介して Notch シグナルを誘導することが分かった。卵巣癌細胞株における Notch シグナルの過剰発現により、細胞増殖は遅くなり、形態的な変化が観察された。対照の癌細胞は紡錘形を示すが、Notch シグナル過剰発現細胞では上皮様の外観を示した。透過型電子顕微鏡写真では、代謝変化を示唆するミトコンドリアの融合が確認され、細胞周期の遅延も認められた。幹細胞マーカーの一つである ALDH1 陽性細胞の割合が増加していた。つまり、Notch 陽性細胞は、Notch 陰性細胞と比較して遅い細胞周期、上皮性かつ幹細胞様の表現型を示し、代謝変化を起こしていると考えられた。

Notch レポーター細胞株において、Notch 陽性細胞と陰性細胞それぞれのメタボロミクスを実行した結果、Notch 陽性細胞では陰性細胞に比べて解糖系やアミノ酸代謝機能の動的な変化が生じ、卵巣癌細胞の運命のダイナミクスに寄与していることが示唆され、プラチナ抵抗性の一つのメカニズムである可能性が考えられた。得られた結果より同定した因子 A の発現上昇を確認した。因子 A 阻害剤による Notch シグナルを標的とした治療の可能性を検討した。CAM と共培養した卵巣癌細胞にシスプラチンを加えると Notch シグナルの活性化が生じたが、因子 A 阻害剤をさらに加えることで細胞死が増加し、Notch シグナルの活性も抑制された。卵巣癌細胞株をマウス腹腔内に移植し、シスプラチンに因子 A 阻害剤を投与したところ、シスプラチン単独使用群に比べて腫瘍の形成が減少した。これにより、Notch シグナルを標的とした因子 A 阻害剤がプラチナ製剤とのシナジー効果を発揮し、卵巣癌の進展を阻害する可能性が示された。

結論として、本研究の結果は、卵巣癌において腹膜誘導性の Notch 依存性腫瘍内不均一性が、細胞運命のダイナミクスを生み出し、卵巣癌腹膜播種の進展を促進することを示している。治療抵抗性の腹膜転移のメカニズムを標的とした治療が、卵巣癌の病勢制御に新しい戦略となり得ることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Price Zoe K., Lokman Noor A., Yoshihara Masato, Kajiyama Hiroaki, Oehler Martin K., Ricciardelli Carmela	4. 巻 24
2. 論文標題 Disabled-2 (DAB2): A Key Regulator of Anti- and Pro-Tumorigenic Pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 696 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010696	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 11960 ~ 11960
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 -
1. 著者名 Yoshihara Masato, Mogi Kazumasa, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Iyoshi Shohei, Tano Sho, Fujimoto Hiroki, Miyamoto Emiri, Yoshikawa Nobuhisa, Emoto Ryo, Matsui Shigeyuki, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Who are the long-term survivors of recurrent ovarian carcinoma?: a retrospective analysis of a multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1660 ~ 1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02214-9	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 Iyoshi Shohei, Sumi Asami, Yoshihara Masato, Kitami Kazuhisa, Mogi Kazumasa, Uno Kaname, Fujimoto Hiroki, Miyamoto Emiri, Tano Sho, Yoshikawa Nobuhisa, Emoto Ryo, Matsui Shigeyuki, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Obesity contributes to the stealth peritoneal dissemination of ovarian cancer: a multi institutional retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Obesity	6. 最初と最後の頁 1599 ~ 1607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/oby.23497	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 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 4383 ~ 4383
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 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- $\beta$ 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 Ikeda Yoshiki, Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Yokoi Akira, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Survival benefits of retroperitoneal lymphadenectomy for optimally-resected advanced ovarian high-grade serous carcinoma: a multi-institutional retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2022.33.e40	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 Ikeda Yoshiki, Yoshihara Masato, Yoshikawa Nobuhisa, Yokoi Akira, Tamauchi Satoshi, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Is adjuvant chemotherapy necessary for young women with early-stage epithelial ovarian cancer who have undergone fertility-sparing surgery?: a multicenter retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-022-01642-z	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 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 4513
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 Yoshihara Masato, Mizutani Shigehiko, Matsumoto Kunio, Kato Yukio, Masuo Yusuke, Tano Sho, Mizutani Hidesuke, Kotani Tomomi, Mizutani Eita, Shibata Kiyosumi, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 121
2. 論文標題 Crosstalk between foetal vasoactive peptide hormones and placental aminopeptidases regulates placental blood flow: Its significance in preeclampsia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 32 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2022.02.016	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 Matsukawa Tetsuya, Mizutani Shigehiko, Matsumoto Kunio, Kato Yukio, Yoshihara Masato, Kajiyama Hiroaki, Shibata Kiyosumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Placental Leucine Aminopeptidase as a Potential Specific Urine Biomarker for Invasive Ovarian Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 222 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11010222	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 Yoshihara Masato, Mizutani Shigehiko, Kato Yukio, Matsumoto Kunio, Mizutani Eita, Mizutani Hidesuke, Fujimoto Hiroki, Osuka Satoko, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Recent Insights into Human Endometrial Peptidases in Blastocyst Implantation via Shedding of Microvesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13479 ~ 13479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222413479	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 Shigeyama Munehisa, Yoshihara Masato, Kitami Kazuhisa, Mogi Kazumasa, Uno Kaname, Iyoshi Shohei, Tano Sho, Yoshikawa Nobuhisa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 267
2. 論文標題 Long-term post-recurrence survival outcomes in young women receiving fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2021.11.015	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 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

1. 著者名 Yoshihara Masato, Tamauchi Satoshi, Iyoshi Shohei, Kitami Kazuhisa, Uno Kaname, Mogi Kazumasa, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of incomplete surgery and adjuvant chemotherapy for the intraoperative rupture of capsulated stage I epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study with an in-depth subgroup analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2021.32.e66	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 Ikeda Yoshiki, Yoshihara Masato, Yoshikawa Nobuhisa, Tamauchi Satoshi, Yokoi Akira, Nishino Kimihiro, Niimi Kaoru, Kajiyama Hiroaki	4. 巻 157
2. 論文標題 Is cystectomy an option as conservative surgery for young patients with borderline ovarian tumor? A multi institutional retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecology and Obstetrics	6. 最初と最後の頁 437 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.13844	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23件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉原雅人、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、伊吉祥平、北見和久、宇野枢、茂木一将、藤本裕基、宮本絵美里、梶山広明
2. 発表標題 卵巣癌腹膜播種におけるNotchシグナルを介した腫瘍内不均一性の解明と新規治療標的化
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 吉原雅人、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、伊吉祥平、北見和久、宇野枢、茂木一将、藤本裕基、宮本絵美里、梶山広明
2. 発表標題 進行卵巣癌の制御を目的とした癌関連上皮細胞の機能解析と腹膜再生治療の開発
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人、宇野枢、北見和久、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 Metastatic unit in ascites mediates progression of peritoneal dissemination and therapeutic resistance of advanced ovarian cancer
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 吉原雅人、杉山麻衣、小屋美博、伊吉祥平、北見和久、宇野枢、茂木一将、藤本裕基、宮本絵美里、那波明宏、梶山広明
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81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、宮本絵美里、宇野枢、北見和久、芳川修久、梶山広明
2. 発表標題 Metastatic unit in malignant ascites promotes progression of peritoneal dissemination and therapeutic resistance of ovarian cancer
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 宮本絵美里、吉原雅人、杉山麻衣、小屋美博、山北由彦、藤本裕基、伊吉祥平、茂木一将、宇野 枢、田野 翔、北見和久、梶山広明
2. 発表標題 進行卵巣癌におけるMeflin陽性cancer associated fibroblastsの生命予後に与える影響
3. 学会等名 日本臨床分子形態学会第54回総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原雅人
2. 発表標題 進行卵巣癌の制御を目的とした癌関連中皮細胞の機能解析とビタミンDを用いた腹膜再生治療の開発
3. 学会等名 第7回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022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、山北由彦、宇野 枢、茂木一将、藤本裕基、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 CD271 Contributes to Progression of Ovarian Cancer via Promoting Cell Migration and Invasion
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 宮本絵美里、吉原雅人、茂木一将、伊吉祥平、藤本裕基、宇野枢、北見和久、芳川修久、梶山広明
2. 発表標題 A multicenter retrospective study of the characteristics of long-term survivors in recurrent ovarian cancer
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 宮本絵美里、吉原雅人、伊吉祥平、茂木一将、宇野枢、北見和久、藤本裕基、梶山広明
2. 発表標題 AYA世代卵巢癌患者における予後因子と妊孕性温存手術の影響 : 傾向スコアマッチング法を用いた後方視的多施設共同研究
3. 学会等名 第13回日本がん・生殖医療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本絵美里、池田芳紀、可世木聡、安井裕子、吉原雅人、玉内学志、清水裕介、横井暁、芳川修久、新美薫、梶山広明
2. 発表標題 ロボット支援腹腔鏡下_子宮悪性腫瘍手術において_両側側臍靱帯の離断により_強出血を来した一例
3. 学会等名 第143回東海産科婦人科学会_
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 腫瘍促進的腹膜環境の正常化を標的とした難治性卵巢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 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 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 卵巢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講演会
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、横井暁、中村香江、那波明宏、梶山広明
2. 発表標題 Notchシグナルは進行卵巢癌の新規治療標的となり得る
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 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巢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 上皮性卵巢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 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 卵巢がん細胞を貪食した中皮細胞は抗腫瘍免疫を抑制するシグナルが増強される
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 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 那波 明宏, 梶山 広明
2. 発表標題 卵巢癌腹膜播種巣における腫瘍内不均一性と細胞運命決定に関わるNotchシグナルの役割
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 吉原 雅人, 杉山 麻衣, 小屋 美博, 伊吉 祥平, 北見 和久, 宇野 枢, 茂木 一将, 田野 翔, 玉内 学志, 横井 暁, 池田 芳紀, 芳川 修久, 那波 明宏, 吉川 文隆, 梶山 広明
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 吉原 雅人、北見 和久、伊吉 祥平、宇野 枢、茂木 一将、田野 翔、梶山 広明
2. 発表標題 新規治療標的化を目指した癌関連腹膜中皮細胞による進行卵巣癌進展機構の解明
3. 学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人、杉山 麻衣、小屋 美博、伊吉 祥平、北見 和久、宇野 枢、茂木 一将、田野 翔、玉内 学志、横井 暁、池田 芳紀、芳川 修久、那波 明宏、吉川 史隆、梶山 広明
2. 発表標題 Notchシグナルがもたらす腫瘍内不均一性と セクレターゼ活性制御による進行卵巣癌の新規治療戦略
3. 学会等名 第26回日本病態プロテアーゼ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原 雅人、杉山 麻衣、小屋 美博、伊吉 祥平、北見 和久、宇野 枢、茂木 一将、藤本 裕基、梶山 広明
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（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

卵巣癌腹膜転移を腹膜環境の正常化により抑制する新規メカニズムを解明  
<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/04/-vitamin-d.html>

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	吉原 雅人  (Yoshihara Masato)  (00878374)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教    (13901)	
研究分担者	横井 暁  (Yokoi Akira)  (30737135)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師    (13901)	
研究分担者	芳川 修久  (Yoshikawa Nobuhisa)  (60804747)	名古屋大学・医学部附属病院・講師    (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