

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861471

研究課題名(和文) 子宮体癌・子宮内膜間質肉腫におけるアロマターゼインヒビターの有用性に関する検討

研究課題名(英文) Antitumor activity of aromatase inhibitor and molecular targeted drugs in endometrial cancer and endometrial stromal sarcoma

研究代表者

有本 貴英 (Arimoto, Takahide)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30401087

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)：子宮体癌細胞株HEC-6において、olaparib添加により経時的にPARP切断が誘導され、sub-G1期の割合が著明に増加した。PI3K/mTOR阻害薬DS-7423を用いた検討では、卵巣明細胞腺癌9細胞株全てにおいて感受性があり、ヌードマウス皮下移植モデルでも濃度依存性に増殖抑制効果が認められ、p-AKTの発現レベルの高い細胞株のモデルで効果が顕著であった。PI3K/mTOR阻害薬vostalisibとMEK阻害薬pimasertibを用いた検討では、pimasertib感受性子宮体癌細胞株で両薬剤の相乗効果が認められ、併用によりsub-G1期の細胞の割合が上昇することが示された。

研究成果の概要(英文)：Following the exposure to olaparib, a PARP inhibitor, cleaved-PARP was induced and the induction level was increased chronologically in the HEC-6 cells. Flow cytometric analysis revealed that olaparib markedly increased the sub-G1 population in HEC-6 cells. On the analysis using DS-7423, a dual inhibitor of PI3K and mTOR, all the nine ovarian clear cell adenocarcinoma(OCCA) cell lines were sensitive for DS-7423. In mouse xenograft models, DS-7423 suppressed the tumor growth of OCCA in a dose-dependent manner. The anti-tumor effect of DS-7423 was stronger in xenografts which the basal level of p-Akt was high. In addition, we examined the anti-tumor effect of vostalisib (a PI3K/mTOR inhibitor) and/or pimasertib (a MEK inhibitor) in endometrial cancer cell lines. A combination of both compounds caused a synergistic antitumor effect in 6 out of 12 endometrial cancer cell lines. Flow cytometric analysis showed that this combination significantly increased the population of G1 cells.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：抗腫瘍効果 子宮体癌 分子標的治療薬

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

子宮体癌・子宮内膜間質肉腫ともに、治療の第一選択は手術療法であるが、進行・再発例も多く、手術療法のみで治癒しえない症例が多い。化学療法・放射線療法は子宮体癌の術後療法として追加されることも多いが、有効性のある抗癌剤の種類は乏しい。子宮体癌に対する化学療法では、プラチナ系薬剤、アドリマイシン、タキサン系薬剤が有用とされるが、その奏効率はアドリマイシン単剤で 17~26%、シスプラチン・カルボプラチン単剤で 25~33%、パクリタキセル単剤で 27~36%、併用療法を行っても、アドリマイシン・シスプラチン (AP 療法) で 43~60%、パクリタキセル・カルボプラチン (TC 療法) でも 60%前後にとどまる。さらに、その後に再発した症例や、TC 療法等の前化学療法が無効例に対する化学療法の奏効率は 10~20%前後と極めて低い。また子宮体癌の化学療法において key drug の一つであるアドリマイシンに関しては、その心毒性により投与コース数が 6~8 コースに制限されるという問題点もある。一方、子宮内膜間質肉腫では初回治療時から化学療法に抵抗性のもが多く、治療に難渋する。

両者における共通点はホルモン感受性腫瘍が極めて多いことである。子宮体癌の 70~80%がエストロゲン依存性 (Type I) であり、エストロゲン受容体 (ER)・プロゲステロン受容体 (PgR) を発現していると報告されている。子宮内膜間質肉腫 (低悪性度) では、80~90%以上が ER, PgR 陽性である。PgR 陽性子宮体癌では黄体ホルモン療法の奏効率が 75%との報告があり (Kauppila, 1989)、本邦でも酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を用いたホルモン療法は両腫瘍に対して投与することが可能である。進行・再発子宮体癌症例に対しては、Gynecologic Oncology Group (GOG) による MPA の有効用量を検討した研究があり、200mg/日 で奏効率 25%、PgR 陽性例では奏効率 37%と報告されている。ホルモン療法は化学療法に不応となった再発癌の治療において、毒性が少なく認容性が高く、長期間投与が可能であるなど、有利な点が多い薬剤である。同じくホルモン依存性がんである、進行・再発乳癌の治療においては、タモキシフェンのほか、アロマターゼインヒビター (AI) のようなホルモン療法が広く用いられており、その有用性が確立されているが、子宮体癌・子宮内膜間質肉腫で臨床上用いることのできるホルモン治療は MPA に限られているのが現状である。また、MPA の副作用として糖尿病の増悪、血栓・肺塞栓症、体重増加などが挙げられるが、Type I 子宮体癌患者の多くが肥満、糖尿病合併、血栓症既往などを有しているため、ホルモン療法そのものを断念せざるを得ない症例にしばしば遭遇する。

閉経後・卵巣摘出後の女性におけるエストロゲンの主な供給源は、末梢脂肪組織におけるアロマターゼの作用によるアンドロステンジオンのエストロゲンへの変換である。実際に、アロマターゼの発現は子宮体癌間質において上昇しており、子宮体癌の成長を促進することが報告されている (Krasner, 2007; Bellone et al. 2008; Garrett and Quinn, 2008)。以上のことより、ホルモン受容体陽性の子宮体癌・子宮内膜間質肉腫において、AI は抗腫瘍効果が大きい期待できる治療であるといえる。そこで、本研究では新たなホルモン療法の提唱を目指し、AI の子宮体癌・子宮内膜間質肉腫に対する、抗腫瘍効果を検証することを目的とした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、子宮体癌・子宮内膜間質肉腫において、新たな治療戦略の確立のために、アロマターゼ阻害剤や各種分子標的治療薬を用い基礎的・臨床的有用性を検討することである。

具体的には、

子宮体癌、子宮内膜間質肉腫の細胞株やヌードマウス皮下移植モデルにおけるアロマターゼ阻害剤 / 各種分子標的治療薬の抗腫瘍効果の解析

臨床症例におけるアロマターゼ阻害剤 (アナストロゾール) の有用性 (奏効率、予後、有害事象) の解明を主たる目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 基礎研究: 各種薬剤の抗腫瘍効果の解析

in vitro での抗腫瘍効果の検証: 子宮体癌 16 細胞株 (うちホルモン感受性のある類内膜腺癌由来の細胞株 15 株)、卵巣癌 9 細胞株を用い、MTT アッセイにて 50% 増殖抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出し、細胞株間、各種分子標的治療薬剤間で比較した。また、Flowcytometry 解析を行い、G1 または G2/M 期で細胞周期停止の誘導能を算出することにより、細胞周期に与える影響を検討した。さらに、Annexin V や TUNEL 法を用いて、アポトーシスが誘導される細胞を検出した。アポトーシスの指標となる PARP 切断についても検討した。

in vivo における腫瘍増殖抑制効果の検証: in vitro での検証をもとに、各々の細胞株について、BALB/c ヌードマウス皮下移植モデルを作成し、各種薬剤を経口投与することによって、腫瘍増殖抑制効果 (腫瘍体積) や有害事象 (体重減少など) を検討した。

#### (2) 臨床研究: 子宮体癌に対するアナストロゾール療法の治療成績の検討

ER, PgR のうち少なくとも一方が陽性である進行・再発子宮体癌症例に対し、アナストロゾール 1mg を 1 日 1 回経口投与した。有害事象により治療継続が不可能の場合、患者の治療中止希望の場合を除き、病変の増悪が認められるまで治療を継続した。奏効率、病勢コントロール率の解析については、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria) に従い腫瘍縮小効果判定を行った。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 により評価を行った。

### 4. 研究成果

(1) 基礎研究: 子宮体癌 16 細胞株 (うちホルモン感受性のある類内膜腺癌由来の、細胞株 15 株) を用い、分子標的治療薬 olaparib の抗腫瘍効果を clonogenic assay を用いて行った。Olaparib 添加下で 14~21 日間培養を行い、50% 増殖抑制濃度は細胞株により 8nM から 2500nM までの幅を認めたが、100nM 以下である感受性株は 4 細胞株 (25%)、1000nM 以上である耐性株は 4 細胞株 (25%) であった。Olaparib の感受性と、癌抑制遺伝子 PTEN の遺伝子変異の有無との間に相関は認められなかった。次に類内膜腺癌細胞株 HEC-6 を用い、olaparib 10 μM 添加下で、アポトーシスの指標となる PARP 切断につき検討したところ、経時的に PARP 切断が誘導された。さらに類内膜腺癌細胞株 HEC-6 を用い、olaparib 添加下での細胞培養を行い、olaparib が細胞周期に与える影響を flow cytometry 解析したところ、コントロール群で sub-G1 期の割合が 3% であったのに対し olaparib 添加群では 24% と著明に増加していた。以上より olaparib が

G2/M 期での細胞周期停止と PARP 切断の両方を誘導することによって、アポトーシスを誘導することが示唆された。

次に PI3K と mTOR の両方の阻害作用のある分子標的治療薬 DS-7423 を用い、卵巣明細胞腺癌 9 細胞株での抗腫瘍活性を調べたところ、全細胞株において 50%細胞増殖抑制濃度が 75nM 以下であり、感受性があると考えられた。うち 3 細胞株を用いて BALB/c ノードマウス皮下移植モデルを作成し、DS-7423 を経口投与して in vivo での腫瘍増殖抑制効果を検討したところ、全細胞株のモデルで濃度依存性に増殖抑制効果を認めたと、うち p-AKT の発現レベルの高い 2 細胞株のモデルで効果が顕著であった。さらに、PI3K/mTOR 阻害薬である voxtalisib と MEK 阻害薬である pimasertib を用い子宮体癌細胞株での抗腫瘍効果を検討したところ、pimasertib に感受性のある 6 細胞株で両方の薬剤を使用することによる相乗効果が認められた。Flow cytometry 解析では、両薬剤の併用により有意に sub-G1 期の細胞の割合が上昇することが示された。

(2) 臨床研究：前化学療法歴のある、再発子宮体癌症例 5 例に対し、書面による同意取得の下アナストロゾール 1mg を 1 日 1 回経口投与を行った。全症例で重大な有害事象は認められなかった。最良総合効果は 5 例中 3 例で stable disease, 2 例が progressive disease であり、stable disease の 3 例ではそれぞれ 23, 10, 12 ヶ月の無増悪生存期間が得られた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

1. Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, Wada-Hiraike O, Kashiyama T, Enomoto A, Hosoya N, Koso T, Fukuda T, Inaba K, Sone K, Uehara Y, Kurikawa R, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Nakagawa S, Kuramoto H, Miyagawa K, Yano T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Anti-tumor activity of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2014 Mar 13;14:179. DOI: 10.1186/1471-2407-14-179
2. Kashiyama T, Oda K, Ikeda Y, Shiore Y, Hirota Y, Inaba K, Makii C, Kurikawa R, Miyasaka A, Koso T, Fukuda T, Tanikawa M, Shoji K, Sone K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Nakagawa S, Matsuda K, McCormick F, Aburatani H, Yano T, Osuga Y, Fujii T. Antitumor activity and induction of TP53-dependent apoptosis toward ovarian clear cell adenocarcinoma by the dual PI3K/mTOR inhibitor DS-7423. *PLoS One*. 2014 Feb 4;9(2):e87220. DOI: 10.1371/journal.pone.0087220
3. Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, Koga K, Inoue T, Nishida H, Kojima S, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Kang JX, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cancer-associated fibroblasts (CAFs) is suppressed by omega-3 polyunsaturated fatty acids in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89605. DOI: 10.1371/journal.pone.0089605
4. Yamashita A, Kawana K, Tomio K, Taguchi A, Isobe Y, Iwamoto R, Masuda K, Furuya H, Nagamatsu T, Nagasaka K, Arimoto T, Oda K, Wada-Hiraike O, Yamashita T, Taketani Y, Kang JX, Kozuma S, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T. Increased tissue levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids prevents pathological preterm birth. *Sci Rep*. 2013 Nov 1; 3: 3113. DOI: 10.1038/srep03113.
5. Inaba K, Nagasaka K, Kawana Kei, Arimoto T, Matsumoto Y, Tsuruga T, Uchino M, Miura S, Sone K, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fujii T. High-risk HPV correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with CIN3: a long-term follow-up retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Feb; 40(2): 554-60. DOI: 10.1111/jog.12196.
6. Tomio K, Kawana K, Taguchi A, Isobe Y, Iwamoto R, Yamashita A, Kojima S, Mori M, Nagamatsu T, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Taketani Y, Kang JX, Arai H, Arita M, Kozuma S, Fujii T. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids suppress the cystic lesion formation of peritoneal endometriosis in transgenic mouse models. *PLoS One* Sep 10; 8(9): e73085, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0073085.
7. Halimi SA, Maeda D, Shinozaki-Ushiku A, Koso T, Matsusaka K, Tanaka M, Arimoto T, Oda K, Kawana K, Yano T, Fujii T, Fukayama M. Claudin-18 overexpression in intestinal-type mucinous borderline tumour of the ovary. *Histopathology* 2013; 63(4): 534-44. DOI: 10.1111/his.12182.
8. Nagasaka K, Kawana K, Tomio K, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Tanikawa M, Miyamoto Y, Ikeda Y, Sone K, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Positive peritoneal cytology at interval surgery is a poor prognostic factor in patients with stage T3c advanced ovarian carcinoma: A retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(5): 755-62. DOI: 10.1111/jog.12616
9. Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, Fukuda H, Kamura T; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(1): 123-6. DOI: 10.1093/jjco/hyu168
10. Kawana K, Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O, Oda K, Sewaki T, Osuga Y, Fujii T. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. *Vaccine*. 2014; 32(47): 6233-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.020
11. Oda K, Ikeda Y, Maeda D, Arimoto T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Huge pyogenic cervical cyst with endometriosis, developing 13 years after myomectomy at the lower uterine segment: a case report. *BMC Womens Health*. 2014 Sep 3; 14: 104. DOI: 10.1186/1472-6874-14-104
12. Inoue T, Oda K, Arimoto T, Samejima T, Takazawa Y, Maeda D, Fukayama M, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Xanthogranulomatous inflammation of the perimetrium with infiltration into the uterine myometrium in a postmenopausal woman: a case report. *BMC Womens Health*. 2014 Jul 15; 14: 82. DOI: 10.1186/1472-6874-14-82

13. Ikeda Y, Oda K, Ishihara H, Wada-Hiraike O, Miyasaka A, Kashiyama T, Inaba K, Fukuda T, Sone K, Matsumoto Y, Arimoto T, Maeda D, Ikemura M, Fukayama M, Kawana K, Yano T, Aoki D, Osuga Y, Fujii T. Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2015; 113(10): 1477-83. DOI: 10.1038/bjc.2015.369.

14. Inaba K, Oda K, Ikeda Y, Sone K, Miyasaka A, Kashiyama T, Fukuda T, Uehara Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T. Antitumor activity of a combination of dual PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 and selective MEK1/2 inhibitor pimasertib in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(2): 323-31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.031.

15. Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, Sone K, Fukuda T, Inaba K, Makii C, Enomoto A, Hosoya N, Tanikawa M, Uehara Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Miyagawa K, Yano T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- /VEGF pathway in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(1): 174-80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.015.

16. Arimoto T, Kawana K, Adachi K, Ikeda Y, Nagasaka K, Tsuruga T, Yamashita A, Oda K, Ishikawa M, Kasamatsu T, Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Yaegashi N; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: a review. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(7): 611-6. DOI: 10.1093/jjco/hyv048.

17. Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Nakamura H, Taguchi A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T. HPV-16 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1 in cervical malignancy. *BMC Cancer*. 2015 Apr 7; 15: 230. DOI: 10.1186/s12885

18. 児嶋真千子、富尾賢介、有本貴英、木下紗林子、山本泰廣、江口聡子、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 細胞診のみでは悪性診断に至らなかった子宮頸部腺癌の2例 東京産科婦人科学会誌 査読有 63(4), 2014, 677-681

19. 木下紗林子、有本貴英、江口聡子、富尾賢介、谷川道洋、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 ドセタキセル、カルボプラチン療法にて長期 stable disease を得た再発卵巣癌肉腫の1例 東京産科婦人科学会誌 査読有 63(2), 2014, 318-322

20. 篠原智子、曾根献文、森嶋代、足立克之、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮体癌根治術後に、大動脈の壁に血栓による急性下肢動脈閉塞症をきたした1例 東京産科婦人科学会誌 査読有 64(4), 2015, 630-636

21. 有本貴英、矢野哲 卵巣癌 検査と技術 査読無 41(7), 2013, 578-583

〔学会発表〕(計51件)

1. 高橋樹里、川名敬、宮本雄一郎、佐藤英貴、三浦紫保、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、矢野哲、藤井知行、上妻志郎 再発時腫瘍マーカーパターンから見た子宮体癌再発例の予後の検討 第65回日本産科婦人科学会学術講

演会 2013年5月 札幌

2. 松本陽子、川名敬、有本貴英、織田克利、矢野哲、藤井知行、上妻志郎 難治性成人喉頭乳頭腫治療経過におけるヒトパピローマウイルスジェノタイプング検査と再発リスクの検討 第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2013年5月 札幌

3. 秋野なな、有本貴英、川名敬、宮本雄一郎、佐藤英貴、三浦紫保、長阪一憲、松本陽子、織田克利、矢野哲、藤井知行、上妻志郎 卵巣癌3,4期再発症例における維持化学療法の有用性についての検討 第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2013年5月 札幌

4. 松村慶子、織田克利、神尊貴裕、有本貴英、松本陽子、長阪一憲、三浦紫保、佐藤英貴、川名敬、藤井知行、矢野哲、上妻志郎 卵巣低悪性度漿液性腺癌の臨床像 第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2013年5月 札幌

5. 佐藤雅和、川名敬、宮本雄一郎、佐藤英貴、曾根献文、三浦紫保、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、藤井知行 高分化型子宮内膜腺癌に対する黄体ホルモン(大量MPA)療法の効果予測マーカーに関する検討 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2013年7月 東京

6. 高橋樹里、松本陽子、宮本雄一郎、佐藤英貴、曾根献文、三浦紫保、長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、藤井知行、上妻志郎 子宮体癌の術後療法と再発部位の検討 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2013年7月 東京

7. 南川麻里、織田克利、有本貴英、曾根献文、前田大地、松本陽子、長阪一憲、三浦紫保、佐藤英貴、上原ゆり子、宮本雄一郎、川名敬、藤井知行、上妻志郎 40歳以上の卵巣悪性胚細胞腫瘍の臨床像の検討 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2013年7月 東京

8. 西島明、有本貴英、織田克利、宮本雄一郎、上原ゆり子、佐藤英貴、鶴賀哲史、三浦紫保、長阪一憲、松本陽子、川名敬、藤井知行、上妻志郎 当科における子宮頸部腺扁平上皮癌1,2期症例の検討 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2013年7月 東京

9. 木下紗林子、有本貴英、森田吉洋、田中麻理子、前田大地、小島聡子、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮体癌の術後病理組織診断で偶発的に卵管漿液性腺癌が発見された重複癌の一例 第126回関東連合産科婦人科学会学術集会 2013年10月 浜松

10. 河田啓、有本貴英、金愛理、小島聡子、富尾賢介、谷川道洋、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮頸部小細胞癌に対してEP療法を施行した症例の検討 第51回日本癌治療学会学術集会 2013年10月 京都

11. 飯高さゆり、長阪一憲、織田克利、田中智基、池田悠至、鶴賀哲史、足立克之、松本陽子、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 ペバシツマブ併用療法を施行した進行卵巣癌の3例 第128回関東連合産科婦人科学会学術集会 2014年10月 松本

12. 鈴木研資、長阪一憲、織田克利、田中智基、池田悠至、鶴賀哲史、足立克之、松本陽子、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 リンパ節郭清術後にリンパ脈管筋腫と診断された子宮体癌の1例 第128回関東連合産科婦人科学会学術集会 2014年10月 松本

13. 松本陽子、平池修、齊藤亜子、江口聡子、高村将司、伊藤正典、鶴賀哲史、足立克之、長阪一憲、原田美由紀、廣田泰、有本貴英、平田哲也、甲賀かをり、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮頸管狭小化・狭窄例に対する子宮鏡検査・手術等の経子宮頸管処置におけるミソプロストール前投与の有用性 第54回日本産科婦人科内視鏡学会学

術講演会 2014年9月 鹿児島

15. 鶴賀哲史、織田克利、大木慎也、江口聡子、富尾賢介、足立克之、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮平滑筋肉腫 15 例の検討 第 52 回日本癌治療学会学術集会 2014 年 8 月 横浜

16. 児嶋真千子、有本貴英、江口聡子、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 当科における卵巣癌肉腫症例の検討 第 52 回日本癌治療学会学術集会 2014 年 8 月 横浜

17. 大木慎也、鶴賀哲史、織田克利、河田啓、川田淑子、江口聡子、富尾賢介、足立克之、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 初回治療から一年以内に腫瘍死に至った卵巣癌症例の検討 第 52 回日本癌治療学会学術集会 2014 年 8 月 横浜

18. 本城晴紀、長阪一憲、織田克利、河田啓、川田淑子、江口聡子、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、松本陽子、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 遠隔転移を有する卵巣癌 T1/T2 期の臨床病理学的因子と予後の検討 第 52 回日本癌治療学会学術集会 2014 年 8 月 横浜

19. 有本貴英、江口聡子、長阪一憲、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 再発子宮平滑筋肉腫に対するパゾパニブの使用経験 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2014 年 7 月 宇都宮

20. 金愛理、川名敬、江口聡子、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行 当院における腹式子宮頸部摘出術 (Trachelectomy) 23 例の検討 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2014 年 7 月 宇都宮

21. 川田淑子、川名敬、前田大地、河田啓、金愛理、江口聡子、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行 卵管上皮発生漿液性腺癌が併存した子宮体癌 G2, 1a 期症例の腹膜播種再発の一例 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2014 年 7 月 宇都宮

22. 河田啓、川名敬、川田淑子、金愛理、江口聡子、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、長阪一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行 子宮体部中分化型 (G2) 腺癌症例の予後解析と治療成績の検討 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2014 年 7 月 宇都宮

23. 川田淑子、松本陽子、江口聡子、富尾賢介、長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行、伊藤哲也、花房規男 婦人科悪性腫瘍に対する CART (腹水濾過濃縮再静注法) 施行症例の検討 第 127 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2014 年 6 月 東京

24. 秋野なな、松本陽子、有本貴英、江口聡子、富尾賢介、鶴賀哲史、足立克之、長阪一憲、織田克利、川名敬、藤井知行 子宮脱に対する長期ペッサリー挿入後に発生した陰癌の 1 例 第 127 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2014 年 6 月 東京

25. 河田啓、有本貴英、金愛理、江口聡子、富尾賢介、谷川道洋、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮頸部神経内分泌癌の初回治療法別の予後に関する検討 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

26. 田口歩、川名敬、長阪一憲、橋本浩介、西田晴香、井上知子、松本陽子、有本貴英、平池修、織田克利、大須賀稯、藤井知行 子宮頸癌制圧を目指して CIN から子宮頸癌への癌進展制御に関わる HPV 由来の新規 non-coding RNA の同定とその機能解析 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会

2014 年 4 月 東京

27. 藤本麻葉、川名敬、松本陽子、田口歩、長阪一憲、西田晴香、井上知子、平池修、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行 子宮頸癌制圧を目指して リアルタイムイメージングを用いた腫瘍内微小環境における子宮頸癌特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の抗腫瘍動態の解明 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

28. 足立克之、川名敬、長阪一憲、横山照史、江口聡子、富尾賢介、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行 婦人科腫瘍・臨床試験 CIN3 に対する粘膜免疫を介した抗 HPV 分子標的癌免疫療法の第 I/IIa 相臨床試験の最終解析 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

29. 長阪一憲、川名敬、富尾賢介、江口聡子、谷川道洋、曾根献文、鶴賀哲史、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行 卵巣癌 T3c 期に対する Interval Debulking Surgery (IDS) の臨床的意義に関する研究 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

30. 井上知子、川名敬、永松健、田口歩、長阪一憲、西田晴香、松本陽子、有本貴英、平池修、織田克利、大須賀稯、藤井知行 子宮体癌における腫瘍間質細胞 (Cancer-associated fibroblast: CAF) は NK 細胞の細胞障害活性を抑制する 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

31. 松浦宏美、有本貴英、江口聡子、富尾賢介、谷川道洋、長阪一憲、松本陽子、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行 当科における子宮体癌肥満症例の検討 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

32. 金愛理、織田克利、有本貴英、松本陽子、長阪一憲、足立克之、鶴賀哲史、富尾賢介、江口聡子、川名敬、大須賀稯、藤井知行 プラチナ抵抗性またはプラチナアレルギーを呈した再発卵巣癌におけるネダプラチンの有効性の検討 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 2014 年 4 月 東京

33. 川田淑子、長阪一憲、松本陽子、織田克利、山下亜紀、曾根献文、森蘭代、足立克之、有本貴英、花房規男、川名敬、大須賀稯、藤井知行 婦人科悪性腫瘍に対する CART (腹水濾過濃縮再静注法) の有用性に関する検討 第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 京都

34. 外島由梨、森蘭代、折山豊仁、山下亜紀、曾根献文、足立克之、長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、大野能之、長瀬幸恵、鈴木洋史、大須賀稯、藤井知行 Pegfilgrastim は婦人科腫瘍化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制に有用である 第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 京都

35. 鶴賀哲史、川名敬、藤本麻葉、三浦紫保、森蘭代、足立克之、長阪一憲、有本貴英、堀江弘二、織田克利、荷見よう子、喜納奈緒、八杉利治、横田治重、藤井知行 子宮頸癌手術に傍大動脈リンパ節廓清は不要か? IB2, IIA2, IIB 期 308 例の後視的検討 第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 京都

36. 川名敬、鶴賀哲史、松本陽子、森蘭代、長阪一憲、足立克之、曾根献文、有本貴英、田口歩、山下亜紀、平池修、織田克利、大須賀稯、藤井知行 腹腔鏡下子宮体癌手術における安全性、手術完遂度、スキルアップ法の検討に関する研究 第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 京都

37. 長阪一憲、織田克利、田中智基、田口歩、山下亜紀、曾根献文、森蘭代、足立克之、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 進行卵巣癌に対するペバシズマブ両方の至適使用および安全性に関する後視的検討 第 53 回日本癌治療学会学術集会 2015 年 10 月 京都

38. 山口広平、田口歩、足立克之、山下亜紀、曾根献文、森  
爾代、長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、  
藤井知行 子宮肉腫の術前鑑別診断 フローチャートの提  
言 第 130 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2015 年 10  
月 千葉

39. 柳澤愛実、松本陽子、前田大地、曾根献文、森爾代、足  
立克之、長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、  
藤井知行 子宮頸部胃型腺癌症例における臨床病理学的検  
討 第 130 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2015 年 10  
月 千葉

40. 柳澤愛実、松本陽子、曾根献文、菊地良直、足立克之、  
長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、藤井知行 当科に  
おける子宮頸部胃型腺癌症例の検討 第 56 回日本臨床細胞  
学会総会 2015 年 6 月 松江

41. 鈴木研資、長阪一憲、織田克利、鶴賀哲史、足立克之、  
松本陽子、有本貴英、川名敬、大須賀稯、藤井知行 子宮体  
癌に合併するリンパ脈管筋腫症の 2 症例 第 56 回日本臨床  
細胞学会総会 2015 年 6 月 松江

42. 田中智基、足立克之、曾根献文、森爾代、長阪一憲、松  
本陽子、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知行  
子宮部分切除および MEA 療法にて寛解を得た治療抵抗性侵  
入奇胎の一例 第 129 回関東連合産科婦人科学会学術集会  
2015 年 6 月 東京

43. 三村暢子、長阪一憲、秋葉直也、曾根献文、森爾代、足  
立克之、松本陽子、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、  
藤井知行 当院における成熟嚢胞性奇形腫悪性転化 11 症例  
に対する後方視的検討 第 129 回関東連合産科婦人科学会  
学術集会 2015 年 6 月 東京

44. 馬場聡、足立克之、森爾代、曾根献文、鶴賀哲史、長阪  
一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、  
藤井知行、深山正久、柴原純二 既存の分類で診断困難な、  
筋上皮腫・筋上皮癌への類似性を認めた外陰部悪性腫瘍再発  
の 1 例 第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2015 年 8  
月 盛岡

45. 鈴木研資、長阪一憲、織田克利、田中智基、山下亜紀、  
曾根献文、森爾代、足立克之、松本陽子、有本貴英、川名敬、  
大須賀稯、藤井知行 プラチナ製剤を再投与された子宮頸癌  
再発例に関する予後因子の検討 第 57 回日本婦人科腫瘍学  
会学術講演会 2015 年 8 月 盛岡

46. 田中智基、長阪一憲、川名敬、山下亜紀、曾根献文、森  
爾代、足立克之、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、  
藤井知行 子宮頸部上皮異形成 1368 例の HPV 型分布の年次  
推移と年齢分布に関する後方視的検討 第 57 回日本婦人科  
腫瘍学会学術講演会 2015 年 8 月 盛岡

47. 石川光也、笠松高弘、加藤達矢、岡田智志、高野政志、  
荷見よう子、鈴木佳世、谷口義実、岩田卓、高橋一彰、有本  
貴英、金田容秀、小野重満、児玉省二、宮本強、津田均、福  
永真治、坂本あつ彦、加来恒壽、八重樫伸生 子宮頸部神経  
内分泌腫瘍に対する多施設共同観察研究 早期症例の解析  
第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2015 年 8 月 盛岡

48. 山下亜紀、川名敬、曾根献文、森爾代、足立克之、長阪  
一憲、松本陽子、有本貴英、織田克利、大須賀稯、藤井知行  
20-40 歳代の卵巣類内膜腺癌における子宮内膜症合併 vs 非  
合併症例の比較検討 第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演  
会 2015 年 8 月 盛岡

49. 田中智基、長阪一憲、山下亜紀、池田悠至、鶴賀哲史、  
足立克之、松本陽子、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀  
稯、藤井知行 Interval Surgery(IS)を施行した進行卵巣癌  
の再発に関する検討 第 67 回日本産科婦人科学会学術講演  
会 2015 年 4 月 横浜

50. 石川光也、笠松高弘、加藤達矢、岡田智志、高野政志、  
荷見よう子、鈴木佳世、谷口義実、高橋一彰、有本貴英、金  
田容秀、岩田卓、小野重満、児玉省二、宮本強、中西透、水  
野美香、馬場長、松本佳也、中井英勝、野河孝充、有吉和也、  
井上貴史、横山正俊、齋藤文誉、川畑宜代、久高亘、恩田貴  
志、八重樫伸生 子宮頸部神経内分泌腫瘍に対する集学的治  
療を探索する多施設共同観察研究 第 67 回日本産科婦人科  
科学会学術講演会 2015 年 4 月 横浜

51. 鈴木研資、松本陽子、池田悠至、鶴賀哲史、足立克之、  
長阪一憲、有本貴英、織田克利、川名敬、大須賀稯、藤井知  
行 肥満患者の創部感染予防における Double Aspiration  
Catheter(DAC)法の有用性 第 67 回日本産科婦人科学会学  
術講演会 2015 年 4 月 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

有本 貴英 (ARIMOTO, Takahide)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：30401087