

令和 5 年 5 月 3 日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21665

研究課題名（和文）内膜症関連卵巣癌の発生メカニズムの解明と予防法の開発

研究課題名（英文）Investigation of the mechanism of development and preventive method for endometriosis-associated ovarian cancer

研究代表者

松村 謙臣（Matsumura, Noriomi）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：20452336

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、内膜症関連卵巣癌（卵巣明細胞癌）について、発癌メカニズムに焦点を当てて研究を行った。これまでの既報のデータを解析し、内膜症と診断されてから卵巣癌と診断されるまでの期間が短いことを見出した。このことは、真の良性の内膜症性嚢胞から発癌することは考えにくいことを示唆している。そして卵巣明細胞癌症例では、正所性子宮内膜や、併存する子宮内膜症には、卵巣腫瘍とは無関係のPIK3CA変異が多く認められ、発癌におけるDNA修復機構の異常が存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌は予後不良の疾患である。そのなかで明細胞癌は日本で頻度の高い組織型であり、化学療法に抵抗性を示す。卵巣明細胞癌は子宮内膜症と合併することが多く、内膜症関連卵巣癌として知られているが、その発癌メカニズムは明らかになっていない。本研究の成果は、卵巣明細胞癌の発癌メカニズムを明らかにし、その予防や早期発見のための方法を開発するための基礎データとなる。

研究成果の概要（英文）：We studied endometriosis-associated ovarian cancer (ovarian clear cell carcinoma) with a focus on the mechanism of carcinogenesis. We analysed previously published data and found that the time between the diagnosis of endometriosis and the diagnosis of ovarian cancer was short. This suggests that carcinogenesis from a benign endometriotic cyst is unlikely. In ovarian clear cell carcinoma cases, uterine endometrium and endometriosis were often associated with PIK3CA mutations unrelated to the ovarian tumour, suggesting the presence of abnormal DNA repair mechanisms in the carcinogenesis.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巣癌 子宮内膜症 遺伝子変異

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は異所性に子宮内膜腺および間質が増殖し、月経困難症や慢性下腹痛により女性の QOL 低下をきたす疾患である。近年、子宮内膜症病変において、*PIK3CA* など癌遺伝子の体細胞性変異が報告され、それが子宮内膜症の病態に関わっていると考えられている。また、子宮筋層に生じる子宮内膜症(子宮腺筋症)に対する根治療法は子宮摘出術である。子宮腺筋症では、子宮を摘出せず保存的治療を選択しても、結局は子宮摘出術を選択せざるを得なくなることも多い。このような子宮摘出術を必要とする要因は不明である。

子宮内膜症は卵巣癌のリスクファクターとしても知られており、子宮内膜症が合併する、あるいは子宮内膜症と診断された後に発生する卵巣癌は、子宮内膜症関連卵巣癌と呼ばれている。子宮内膜症関連卵巣癌のうちで最も多い組織型は卵巣明細胞癌である。卵巣明細胞癌は卵巣に生じる子宮内膜症性嚢胞から発生すると考えられてきた。しかし、「内膜症性嚢胞からの発癌」について調べた疫学研究はほとんどなく、真に良性の内膜症嚢胞から発癌するのかが否かは不明である。最近の研究では、正常子宮内膜のがん関連変異が報告されており、変異を生じた正所性子宮内膜の経卵管的な腹腔内への逆流が、子宮内膜症や子宮内膜症関連卵巣癌の原因となる可能性がある。そして、子宮内膜症を有する女性において、正所性子宮内膜腺の遺伝子変異を調べることで、卵巣明細胞癌の発生リスクが高いかどうかを判別できる可能性がある。

卵巣明細胞癌は、化学療法に対して抵抗性を示すため、新規治療法の開発が求められている。卵巣明細胞癌では *PIK3CA* 変異の頻度が高いため、PI3K 経路を標的とする分子標的治療は有望視されているものの一つである。また我々は以前から卵巣明細胞癌と代謝の関連にも着目してきた(Oncotarget 2015)。

2. 研究の目的

- ・どのような症例であれば、子宮腺筋症に対する保存的治療を継続できるかについて調べた。
- ・腸管や膀胱に発生する希少部位子宮内膜症や、卵巣明細胞癌成分と未熟な神経上皮を伴う稀な癌肉腫における *PIK3CA* 変異を調べ、病態との関連を検討した。
- ・子宮内膜症からの発癌が、フォロー開始からどのくらいの時期に生じるのかについて調べた。
- ・卵巣明細胞癌症例において、卵巣の腫瘍と正所性子宮内膜腺や併存する子宮内膜症を比較して、共通する *PIK3CA* 変異が認められるかを調べ、その変異のパターンによって、卵巣癌の発生母地を類推できるかについて調べた。
- ・卵巣明細胞癌における代謝および酸化ストレスに対する抵抗性に着目して、卵巣明細胞癌における新規治療標的を調べた。

3. 研究の方法

- ・子宮腺筋症と診断され、保存的治療が行われた女性を抽出した。診断時の年齢、分娩数、子宮の大きさ、腺筋症のサブタイプ、保存療法の種類、保存療法の継続が困難な症例の子宮摘出時期について、後方視的に検討した。
- ・希少部位内膜症症例(膀胱、S 状結腸、盲腸の子宮内膜症)について、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本において、性ホルモン受容体の免疫染色および digital droplet PCR(ddPCR)による *PIK3CA* 変異解析を行った。卵巣明細胞癌成分を伴う癌肉腫症例でも、様々な部位からサンプリングして *PIK3CA* 変異解析を行った。
- ・内膜症性嚢胞から発生したと考えられる卵巣癌の症例を報告した論文を収集した。そして子宮内膜症性嚢胞の経過観察開始から卵巣癌と診断されるまでの期間を算出した。
- ・FFPE 標本から卵巣明細胞癌および子宮内膜症患者の腫瘍、正所性/異所性子宮内膜からレーザーマイクロダイセクションによってサンプリングを行い DNA を抽出した。そして 3 つのホットスポット (E542K、E545K、H1047R) の *PIK3CA* 変異を ddPCR によって調べた。
- ・卵巣明細胞癌の全エクソンシーケンシングデータを用いてコピー数変異解析を行い、卵巣明細胞癌の予後と関連する領域について調べた。また CCLE データセットを用いて、卵巣癌細胞株におけるシスプラチン感受性とコピー数変異の関連について調べた。そして、卵巣明細胞癌細胞株を用いて、PDK2 発現やミトコンドリア活性とシスプラチン感受性の関連について調べた。

4. 研究成果

- ・885 名の患者が子宮腺筋症と診断され、124 名が保存療法を開始した。保存的治療の継続は 96 例(77.4%)、子宮摘出術が必要だったのは 28 例(22.6%)であった。累積子宮摘出率は 32.4% であり、すべての女性が 63 ヶ月以内に子宮摘出術を受けた。分類ツリーの機械学習アルゴリズム(Weka)による解析では、経産回数が 0 または 1 の場合、46 歳以下の女性の 82%(23/28) が保存的治療を継続することが可能であった。経産回数が 2 以上の人では、39 歳以上の 95%(20/21) が子宮摘出術を受けた。結論として、保存的治療を約 5 年間継続した患者は、子宮の温存に成功する可能性が高い。そして多胎と診断時年齢の高さは、保存的治療が不成功に終わって子宮摘出術を行う要因である。そして、今後子宮腺筋症に対してホルモン療法の臨床試験を行う際は、経

産回数と診断時年齢は層別化因子とすべきかもしれない(BMC Womens Health 2021)。

・希少部位内膜症症例において、病変部の腺組織はエストロゲン受容体陽性であったが、プロゲステロン受容体は 30%しか陽性でなかった。そして膀胱病変部の腺組織には *PIK3CA* の H1047R 変異が認められた。同症例はプロゲステロンホルモン療法に反応せず、GnRH アナログ療法により縮小した。本症例の解析から、プロゲステロン受容体の発現低下と発癌性変異は、希少部位子宮内膜症の経過に影響を与える可能性があることがわかった (BMC Womens Health 2021)。

上皮成分が明細胞癌、非上皮成分が未熟奇形腫の卵巢癌肉腫症例は、横紋筋肉腫など様々な組織学的特徴を示した。様々な組織像を呈する部分から DNA を抽出して *PIK3CA* 変異を調べると、すべての箇所から同じ hot spot の変異が検出された。したがって、それらはすべて同一クローンの腫瘍であることが明らかとなった(Int Cancer Conf J 2022)。

・内膜症性嚢胞から発癌した症例を文献的に集めたところ、32 個の論文から 79 症例が同定された。子宮内膜嚢胞の診断から卵巢癌の診断までの期間の中央値はわずか 36 ヶ月であった。約 75% の症例が 60 ヶ月以内に癌と診断され、ほとんどの症例が 120 ヶ月以内に癌と診断されていた。この結果は、内膜症性嚢胞と診断していた嚢胞をフォローアップし、その後卵巢癌の「発癌」と診断される場合、最初の嚢胞の時点で既に癌細胞を含んでいた可能性が高いことを示唆している。そしてこれは良性的内膜症性嚢胞が発癌の母地になりうるという考えに疑問を投げかけるものである (Int J Clin Oncol. 2020)。

・卵巢明細胞癌において、腫瘍の *PIK3CA* 変異を調べたところ、60 例中 16 例で E542K、E545K、H1047R 変異が認められた。これら腫瘍における 3 つのホットスポット変異は相互に排他的であった。腫瘍に *PIK3CA* 変異を有する OCCC の 16 例のうち、14 例は解析可能な子宮内膜を有していた。このうち 3 例では、腫瘍に隣接していない内膜症性嚢胞または深部内膜症病変を含む 4 つの FFPE サンプルが利用可能であった。3 例とも、異所性子宮内膜腺上皮に *PIK3CA* 変異が認められた。そのうち 2 例は、異所性子宮内膜腺上皮に E545K 変異、卵巢腫瘍に H1047R 変異を認めた。もう 1 例は、異所性子宮内膜腺上皮で E545K と E542K の変異が同時に起こり、腫瘍で E545K の変異が認められた。

腫瘍に *PIK3CA* 変異を有する卵巢明細胞癌 14 例との比較のため、腫瘍に *PIK3CA* 変異を有しない卵巢明細胞癌 12 例、子宮内膜症とは無関係の高異型度漿液性癌 5 例、内膜症性嚢胞 6 例から腫瘍と正所性子宮内膜の FFPE サンプルを入手した。また子宮内膜や卵巢に病変を有さない 17 名からコントロールとしての子宮内膜の FFPE サンプルを入手した。卵巢高異型度漿液性癌では、腫瘍内に *PIK3CA* 変異を有する症例はなかった。内膜症性嚢胞 6 例中 2 例の異所性子宮内膜腺上皮は、E542K と E545K の変異を同時に認めた。

全体の 54 例 (卵巢明細胞癌、卵巢高異型度漿液性癌、内膜症性嚢胞、コントロール) において、374 個の正所性子宮内膜腺に対して ddPCR を実施した。対照群と比較して、卵巢明細胞癌群、卵巢高異型度漿液性癌群、内膜症性嚢胞群で正所性子宮内膜腺の *PIK3CA* 変異は有意に多かった。興味深いことに、同一腺内において、3 つのホットスポットのうち 2 つまたは 3 つの変異を認める症例があり、特に *PIK3CA* 変異のない卵巢明細胞癌群で多かった。

全 54 症例から正所性子宮内膜間質を採取し、*PIK3CA* 変異解析を実施した。子宮内膜間質における *PIK3CA* 変異は、162 のホットスポットのうち 3 個、合計わずか 3 例にしか検出されなかった。この 3 例には、卵巢明細胞癌 2 例が含まれていた。

PIK3CA 変異を有する卵巢明細胞癌の 14 例のうち、3 例だけが、腫瘍と一致する単一のホットスポットにおいて、正所性子宮内膜腺上皮に *PIK3CA* 変異を有していた。また、2 例では、腫瘍と子宮内膜間質で *PIK3CA* 変異の部位が一致していた。追加のマクロダイセクションを行ったところ、腫瘍に *PIK3CA* 変異を有する卵巢明細胞癌 4 例のうち 1 例で、追加サンプルにおいて変異を認めなかった。さらに、7 例の卵巢明細胞癌では、非常に近接した腫瘍の 5 つの上皮成分と 3 つの間質成分からレーザーマイクロダイセクションによってサンプルを採取した。その結果、すべての上皮成分が元の腫瘍部分と同じホットスポット変異を持つケースと、一部の上皮成分が *PIK3CA* 変異を持たないケースがあった。腫瘍に *PIK3CA* 変異を有する卵巢明細胞癌症例のうち、腫瘍の上皮成分に均質な *PIK3CA* 変異を有し、腫瘍と一致する単一のホットスポット変異を正所性子宮内膜腺上皮に有する症例は 1 例のみであった。一方で、正所性子宮内膜間質に腫瘍と一致する単一の *PIK3CA* ホットスポット変異を有する 2 例では、腫瘍の上皮成分における *PIK3CA* 変異は均質であった。

以上の結果をまとめると、卵巢癌や子宮内膜症の症例において、正所性子宮内膜腺上皮には腫瘍と一致しない *PIK3CA* 変異の頻度が高く、さらに複数のホットスポット変異が同じ腺管で見つかることが多いことが明らかとなった。これは、卵巢癌や子宮内膜症の症例において、正所性子宮内膜腺上皮細胞における DNA 修復機構が障害されている頻度が高いことを示唆している。そして、卵巢明細胞癌において腫瘍内の *PIK3CA* 変異の不均一性が多くみられることから、卵巢明細胞癌に認められる *PIK3CA* 変異は最初の腫瘍細胞やその発生母細胞に存在したのではなく、腫瘍が増殖していく途中に獲得したものであることが多いことが明らかとなった。これは、これまで *PIK3CA* 変異を標的とする治療が成功していない理由の一端かもしれない。一方、今回の研究成果は、正所性子宮内膜間質細胞が卵巢明細胞癌の発生母地になりうる可能性を示しており、これは今後の検討を要する (Mod Pathol 2021)。

・卵巢明細胞癌に対する新たな治療法を探索するために、卵巢明細胞癌の予後とコピー数変異の

関連を調べたところ、染色体 17q21-24 の増幅が卵巣明細胞癌の再発と関連することが明らかになった。細胞株のデータでも、染色体 17q21-24 増幅とシスプラチン耐性が相関していた。そして、染色体 17q21-24 領域には、ミトコンドリア関連遺伝子であるピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 2 (PDK2) が含まれていた。そして卵巣明細胞癌細胞株において、PDK2 の阻害は、酸化ストレスを増加させることによって、シスプラチン感受性を高めることがわかった。ヌードマウスへの移植モデルでは、PDK2 の発現を抑制すると、シスプラチンによる抗腫瘍効果が増加した。これらの結果から、PDK2 を介するミトコンドリアの代謝と酸化還元ホメオスタシスを標的とすることが、卵巣明細胞癌の薬剤感受性を向上させることが示された(Cancer Sci. 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Sato Hanako, Murakami Kosuke, Fujishima Risa, Otani Tomoyuki, Sakai Kazuko, Nishio Kazuto, Matsumura Noriomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Uterine angioleiomyoma with disseminated intravascular coagulation: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12905-023-02292-5	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 Ishida Kentaro, Ashihara Takahito, So Makiko, Minamiguchi Sachiko, Matsumura Noriomi, Nonogaki Takafumi	4. 巻 49
2. 論文標題 Synchronous ovarian and uterine mesonephric like carcinoma that potentially arose from endometrioid adenofibroma: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1052 ~ 1056
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15539	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 Sato Hanako, Murakami Kosuke, Otani Tomoyuki, Matsumura Noriomi	4. 巻 17
2. 論文標題 Tubulovillous adenoma with high-grade dysplasia of the vulva harboring high tumor mutational burden and cancer-associated mutations: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13000-022-01268-7	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 Aoki Masato, Takaya Hisamitsu, Otani Tomoyuki, Nakai Hidekatsu, Murakami Kosuke, Matsumura Noriomi	4. 巻 11
2. 論文標題 Ovarian teratoid carcinosarcoma with a PIK3CA mutation: a case report and review of the literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 231 ~ 237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13691-022-00571-w	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 Takamatsu Shiro, Yoshihara Kosuke, Baba Tsukasa, Shimada Muneaki, Yoshida Hiroshi, Kajiyama Hiroaki, Oda Katsutoshi, Mandai Masaki, Okamoto Aikou, Enomoto Takayuki, Matsumura Noriomi	4. 巻 128
2. 論文標題 Prognostic relevance of HRDness gene expression signature in ovarian high-grade serous carcinoma; JGOG3025-TR2 study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-02122-9	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 -

1. 著者名 Abiko Kaoru, Hamanishi Junzo, Matsumura Noriomi, Mandai Masaki	4. 巻 128
2. 論文標題 Dynamic host immunity and PD-L1/PD-1 blockade efficacy: developments after “IFN- from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer”	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 461 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-01960-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 Konishi Ikuo, Abiko Kaoru, Hayashi Takuma, Yamanoi Koji, Murakami Ryusuke, Yamaguchi Ken, Hamanishi Junzo, Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Mandai Masaki, Kyoto Study Group for Ovarian Cancer Research	4. 巻 33
2. 論文標題 Peritoneal dissemination of high-grade serous ovarian cancer: pivotal roles of chromosomal instability and epigenetic dynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2022.33.e83	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 Ukita Masayo, Hamanishi Junzo, Yoshitomi Hiroyuki, Yamanoi Koji, Takamatsu Shiro, Ueda Akihiko, Suzuki Haruka, Hosoe Yuko, Furutake Yoko, Taki Mana, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Nakai Hidekatsu, Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Yoshizawa Akihiko, Ueno Hideki, Mandai Masaki	4. 巻 7
2. 論文標題 CXCL13-producing CD4+ T cells accumulate in the early phase of tertiary lymphoid structures in ovarian cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e157215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.157215	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 Nakai Hidekatsu, Matsumura Noriomi	4. 巻 27
2. 論文標題 The roles and limitations of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1120 ~ 1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02169-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 Nakai Hidekatsu, Matsumura Noriomi	4. 巻 27
2. 論文標題 Individualization in the first-line treatment of advanced ovarian cancer based on the mechanism of action of molecularly targeted drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1001 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02163-3	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 Miyagawa Chiho, Murakami Kosuke, Tobiume Takako, Nonogaki Takafumi, Matsumura Noriomi	4. 巻 21
2. 論文標題 Characterization of patients that can continue conservative treatment for adenomyosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-021-01577-x	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 Miyamoto Taito, Murakami Ryusuke, Hamanishi Junzo, Tanigaki Kenji, Hosoe Yuko, Mise Nathan, Takamatsu Shiro, Mise Yuka, Ukita Masayo, Taki Mana, Yamanoi Koji, Horikawa Naoki, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Mandai Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 B7-H3 Suppresses Antitumor Immunity via the CCL2?CCR2?M2 Macrophage Axis and Contributes to Ovarian Cancer Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 56 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0407	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 Kitamura Sachiko, Yamaguchi Ken, Murakami Ryusuke, Furutake Yoko, Higasa Koichiro, Abiko Kaoru, Hamanishi Junzo, Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Mandai Masaki	4. 巻 112
2. 論文標題 PDK2 leads to cisplatin resistance through suppression of mitochondrial function in ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4627 ~ 4640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15125	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 Kosuke, Kanto Akiko, Sakai Kazuko, Miyagawa Chiho, Takaya Hisamitsu, Nakai Hidekatsu, Kotani Yasushi, Nishio Kazuto, Matsumura Noriomi	4. 巻 34
2. 論文標題 Frequent PIK3CA mutations in eutopic endometrium of patients with ovarian clear cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 2071 ~ 2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-021-00861-3	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 Murakami Ryusuke, Hamanishi Junzo, Brown J. B., Abiko Kaoru, Yamanoi Koji, Taki Mana, Hosoe Yuko, Yamaguchi Ken, Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Konishi Ikuo, Mandai Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Combination of gene set signatures correlates with response to nivolumab in platinum-resistant ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91012-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 該当する

1. 著者名 Taki M, Abiko K, Ukita M, Murakami R, Yamanoi K, Yamaguchi K, Hamanishi J, Baba T, Matsumura N, Mandai M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor Immune Microenvironment during Epithelial-Mesenchymal Transition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	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) 10.1158/1078-0432.CCR-20-4459	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 Kanto A, Kotani Y, Murakami K, Miyagawa C, Nakai H, Matsumura N.	4. 巻 21
2. 論文標題 A case report of bladder and intestinal endometriosis, and the relationship between sex hormone receptor expression and PIK3CA mutation analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Womens Health	6. 最初と最後の頁 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-021-01269-6	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 Miyagawa C, Takaya H, Sakai K, Nishio K, Konishi M, Minamiguchi S, Shimada T, Matsumura N.	4. 巻 -
2. 論文標題 A Novel Malignant Peritoneal Mesothelioma with STRN Exon 2 and ALK Exon 20: A Case Report and Literature Review.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncologist	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) 10.1002/onco.13714	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 Gotoh O, Kiyotani K, Chiba T, Sugiyama Y, Takazawa Y, Nemoto K, Kato K, Tanaka N, Nomura H, Hasegawa K, Fujiwara K, Takamatsu S, Matsumura N, Noda T, Mori S.	4. 巻 160
2. 論文標題 Immunogenomic landscape of gynecologic carcinosarcoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 547-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2020.11.030	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 Huang Z, Kondoh E, Visco ZR, Baba T, Matsumura N, Dolan E, Whitaker RS, Konishi I, Fujii S, Berchuck A, Murphy SK.	4. 巻 20
2. 論文標題 Targeting Dormant Ovarian Cancer Cells In Vitro and in an In Vivo Mouse Model of Platinum Resistance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 85-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-20-0119.	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 Murakami K, Kotani Y, Nakai H, Matsumura N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: The Origin and Targeted Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12061676	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10件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 内膜症の癌化とは何を意味しているのか？
3. 学会等名 堺産婦人科医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 子宮内膜症の発生機序から癌化リスクを考える
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 婦人科悪性腫瘍のトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 日本婦人科腫瘍学会教育セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 婦人科がんのゲノムと分子標的治療
3. 学会等名 第96回日本病理学会近畿支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 子宮内膜症関連卵巣癌の発生源地は？
3. 学会等名 第43回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 婦人科がんのゲノムと分子標的治療
3. 学会等名 第96回日本病理学会近畿支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 子宮内膜症関連卵巣癌の発生源地は？
3. 学会等名 第43回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村謙臣
2. 発表標題 卵巣がん薬物療法における 真の個別化医療 ~ PARP阻害剤とVEGF阻害剤の使い分け ~
3. 学会等名 姫路産婦人科医会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norioni Matsumura, Shiro Takamatsu, Kosuke Yoshihara, Tsukasa Baba, Muneaki Shimada, Hiroshi Yoshida, Aikou Okamoto, Hiroaki Kajiyama, Katsutoshi Oda, Takayuki Enomoto
2. 発表標題 Frequency of homologous recombination deficiency in high-grade serous ovarian cancer in Japan; JGOG3025-TR2
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 松村謙臣
2. 発表標題 卵巣がんの予防
3. 学会等名 第63 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (招待講演)
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	村上 幸祐 (Murakami Kosuke) (60734671)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	

6. 研究組織（つづき）

	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	高矢 寿光 (Takaya Hisamitsu) (60734689)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	宮澤 正顯 (Miyazawa Masaaki) (60167757)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	

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