慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	子宮体癌における抗癌剤ホルモン剤感受性の制御機序 : 腫瘍免疫の観点から
Sub Title	Sensitivities for anti-cancer drugs/hormones for endometrial cancer : from the viewpoint of tumor immunology
Author	進, 伸幸(Susumu, Nobuyuki) 山上, 亘(Yamagami, Wataru) 平沢, 晃(Hirasawa, Akira) 坂井, 健良(Sakai, Kensuke) 真壁, 健(Makabe, Takeshi) 平野, 卓朗(Hirano, Takurō) 片岡, 史夫(Kataoka, Fumio) 阪埜, 浩司(Banno, Kōji) 青木, 大輔(Aoki, Daisuke)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	若年体癌・異型増殖症患者297例に妊孕性温存療法では、病変消失率は異型増殖症131例：98.5%、類内膜癌G1例160例：91.9%、G2例6例：100%であったが、子宮内再発率はそれぞれ55%、83%、75%であった。妊娠は87名、延べ138回で103名の生児を得た(妊娠率は45%)。35-39歳台までは35-75%の妊娠率を示し たが、40歳代以降では体癌例で5%に低下した。反復治療でも良好な病変消失率と妊娠率が得られた。多嚢胞性卵巣、月経不整周期、hMLH1蛋白発現低下などが再発上昇と関連していた。制御性T細胞と、分化度、MSI、黄体ホルモン感受性との関連についてはデータ解析中である。 We performed fertility-preserving MPA therapy for young patients with endometrial cancer (EC) and atypical endometrial hyperplasia (AEH). Tumor disappeared in 98.5% in 131 AEH cases, 91.9% in 160 G1 EC cases, 100% in 6 G2 EC cases. Tumor relapsed in uterine cavity in 55%, 83%, 75%, respectively. Pregnancy was obtained in 87 cases. In total, 138 times pregnancies and 103 live-birth children were obtained, and the pregnancy rate was 45%. The pregnancy rates by age and pathological types were 35 to 75% under 40 years in both AEHC and EC patients, however, EC patients in age 40 or more showed 5% pregnancy rate. Repeated MPA therapy after recurrence showed high tumor disappearance rate and pregnancy rate as well as after initial MPA therapy. The clinicopathological factors such as polycystic ovary, irregular menstrual cycle, low expression of hMLH1 were associated with elevated recurrence rate. The data regarding regulatory T cells and sensitivity for progesterone are now in analysis.
Notes	研究種目：基盤研究(C)(一般) 研究期間：2016～2018 課題番号：16K11156 研究分野：婦人科腫瘍学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16K11156seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月　 ５ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ１１１５６

研究課題名（和文）子宮体癌における抗癌剤ホルモン剤感受性の制御機序―腫瘍免疫の観点から―

研究課題名（英文）Sensitivities for anti-cancer drugs/hormones for endometrial cancer - from the viewpoint of tumor immunology

研究代表者
進　伸幸（SUSUMU, NOBUYUKI）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：９０２０６４５９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：若年体癌・異型増殖症患者297例に妊孕性温存療法では、病変消失率は異型増殖症131例：98.5%、類内膜癌G1例160例：91.9%、G2例6例：100%であったが、子宮内再発率はそれぞれ55%、83%、75%であった。妊娠は87名、延べ138回で103名の生児を得た（妊娠率は45%）。35-39歳台までは35-75%の妊娠率を示したが、40歳代以降では体癌例で5%に低下した。反復治療でも良好な病変消失率と妊娠率が得られた。多嚢胞性卵巣、月経不整周期、hMLH1蛋白発現低下などが再発上昇と関連していた。制御性T細胞と、分化度、MSI、黄体ホルモン感受性との関連についてはデータ解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
若年子宮体癌例で妊娠を断念し標準治療の子宮全摘を行うかどうか悩む患者は多い。本研究では、国内の単独施設としては最多数の妊孕性温存療法成績（病変消失率、子宮内再発率、妊娠率、年齢別妊娠率、分娩後再発率、再発後再治療における病変消失率、妊娠率など）を明らかにしたことで、治療の客観性が治療選択の上で役立つと期待される。さらに、黄体ホルモンに対する感受性を規定する因子、再発に関与する因子、再発治療の病変消失に関わる因子なども示し、再発治療の安全性、有効性を示した。再発後の治療選択にも役立つ情報と判断される。

研究成果の概要（英文）：We performed fertility-preserving MPA therapy for young patients with endometrial cancer (EC) and atypical endometrial hyperplasia (AEH). Tumor disappeared in 98.5% in 131 AEH cases, 91.9% in 160 G1 EC cases, 100% in 6 G2 EC cases. Tumor relapsed in uterine cavity in 55%, 83%, 75%, respectively. Pregnancy was obtained in 87 cases. In total, 138 times pregnancies and 103 live-birth children were obtained, and the pregnancy rate was 45%. The pregnancy rates by age and pathological types were 35 to 75% under 40 years in both AEHC and EC patients, however, EC patients in age 40 or more showed 5% pregnancy rate. Repeated MPA therapy after recurrence showed high tumor disappearance rate and pregnancy rate as well as after initial MPA therapy. The clinicopathological factors such as polycystic ovary, irregular menstrual cycle, low expression of hMLH1 were associated with elevated recurrence rate. The data regarding regulatory T cells and sensitivity for progesterone are now in analysis.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌　腫瘍免疫　黄体ホルモン療法　化学療法　MMR

１．研究開始当初の背景

子宮体癌の発生機序としてマイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability, MSI）が指摘され始めている。体癌が家族性非腺腫症性大腸癌 (HNPCC)関連腫瘍の中で大腸癌に合併する頻度が最も高い癌腫であり、体癌症例では約 30%もの高頻度に MSI 陽性であることより、体癌発症に MSI の関与が考えられるがまだ解明されていない。

そこで平成 13 年度科学研究費補助金、特定領域 C「分子疫学的解析による遺伝性子宮内膜癌の病態解明」にて、MSI 解析と臨床病理学的研究を婦人科領域にて開始し、DNA ミスマッチ修復（MMR）遺伝子の蛋白発現変化などについての evidence を蓄積し、子宮体癌では大腸癌同様に MSI 解析が家族性内膜癌症例の screening と予後推定において有用であることを確認した。また、平成 15-16 年基盤研究 C「子宮内膜癌におけるマイクロサテライト不安定性と抗癌剤感受性との関連」にて、発現機序が MMR 遺伝子のメチル化という epigenetic な変化、また遺伝子変異によるもので、体癌では大腸癌と異なり、hMLH1 のメチル化・遺伝子変異、hMSH6 の遺伝子変異が重要であることを確認した（Cancer Genet Cytogenet, 2003）。さらに、抗癌剤感受性検査により、MSI 陽性例では MSI 陰性例に比してシスプラチン感受性が有意に低い事実を、また臨床病理学的には有意に分化度が低く、リンパ節転移頻度が高い事を明らかにした（日本産科婦人科学会雑誌, 57:1673-1682, 2005）。また体癌細胞株を CDDST 法（抗癌剤感受性検査）にて検索し、細胞周期 check point 因子である CHFR 遺伝子のメチル化がタキサン高感受性と相関する傾向を認めた（Anticancer Res, 2006)。さらに、平成 17-18 年度科学研究費補助金、基盤研究 C「子宮内膜癌における DNA ミスマッチ修復異常と抗癌剤・黄体ホルモン剤感受性との関連」にて、体癌由来培養細胞株を用いて、hMLH1 の promoter 領域のメチル化を脱メチル化することにより抗癌剤シスプラチンへの感受性が著明に改善されることを確認した（Oncol Rep, 2006）。加えて、CHFR の promoter 領域のメチル化を脱メチル化することにより抗癌剤パクリタキセルへの感受性が著明に改善することを確認した。このように MSI の原因である DNA ミスマッチ修復遺伝子や細胞周期 check point 因子である遺伝子の発現調節を行うことで子宮体癌治療における抗癌剤感受性を亢進させ、治療効果の向上に寄与し得る可能性を初めて示した。また我々は体癌の術後化学療法の有用性について、本邦の多施設共同無作為比較化第Ⅲ相試験結果を、2005 年の ASCO にて報告した(J Clin Oncol, 2005(abstract), Gynecol Oncol, 2008）。加えて、内分泌学的治療に関して、近年多数例の症例を蓄積し、世界でも有数の治療成績を上げている。2006 年 10 月の国際婦人科癌会議にて、黄体ホルモン療法後に約 50%の症例が子宮内再発をきたす中で、再発後に黄体ホルモン療法を繰り返し、妊娠出産例を 18 例経験し若年早期体癌における黄体ホルモン療法の反復投与が安全でかつ有効であることを世界で初めて多数例の症例に基づき報告した(Int J Gynecol Cancer, 2006）。また治療後再発の危険性に対する独立予後因子として、排卵障害に伴うエストロゲン過剰刺激と、DNA ミスマッチ修復機構異常に関与する癌家族歴の 2 点が抽出され、化学療法のみでなく黄体ホルモン剤の治療効果にも MSI が関与することが明らかとなった(XIth Meeting of European Society of Gynaecol Oncology, 2007 にて発表）。また、単一施設として世界で最多の若年体癌の妊孕性温存黄体ホルモン療法成績を報告している(15th biennial meeting of International Gynecologic Cancer Society, 2014）。また、腫瘍免疫の観点から Cox（Cyclooxygenase）-2、FOXP3 という制御性 T 細胞（Treg）特異的マーカー分子、細胞障害性 T 細胞のマーカーである CD8 の発現などの発現を検索し、Treg の浸潤が多い症例は低分化癌や進行癌で有意に多く予後が不良であること、Treg/CD8 比が高い症例では予後が不良であることを見いだした（Yamagami et al. Int J Gynecol Cancer 2011）。

２．研究の目的

増加の一途を辿る子宮内膜癌の発生機序には、エストロゲン刺激、p53、K-ras 等の遺伝子異常に加えて、我々はマイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability, MSI）、hMLH1 のメチル化・遺伝子変異、hMSH6 の遺伝子変異 CHFR 遺伝子のメチル化 hMLH1 の promoter 領域のメチル化が抗癌剤感受性と関連があることを報告してきた。また腫瘍免疫の局所免疫寛容の観点から、Cox（Cyclooxygenase）-2 ならびに制御性 T 細胞に着目し、FOXP3 という制御性 T 細胞特異的マーカー分子の発現が予後不良の低分化腺癌において有意に亢進している所見を見いだした。そこで今回我々は、FOXP3 発現制御性 T 細胞と、分化度、MSI、抗癌剤感受性、黄体ホルモン感受性との関連を明かにし、抗癌剤・黄体ホルモンの感受性を予測し、オーダーメード治療戦略を確立することを目的とする。

３．研究の方法

臨床症例にて、MSI 検索、MMR 蛋白発現、MMR 遺伝子生殖細胞変異、特に hMLH1 遺伝子の promoter 領域のメチル化検索などと、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）：CD4、CD8 による免疫組織化学にて TIL の腫瘍周辺への homing を検索し、MSI 症例において腫瘍にて局所的腫瘍免疫反応が働いているか検索する。また、制御性 T 細胞を FOXP3 発現の観点から免疫組織化学にて浸潤部位における分布を確認する。

４．研究成果

研究代表者が所属する施設では、新規の妊孕性温存治療を年間約 20 例の若年体癌・異型増殖症患者に対して施行している。該当する研究期間における新規症例 50 例を加えて現在 312 例となり、単一の組織ではこれを上回る治療例報告は世界中にない。現在、297 例の時点での成績をまとめ、国際学会で発表した（2018 年 9 月、IGCS、京都）。

主な治療成績を以下に示す。高容量黄体ホルモン療法による病変消失率は、異型増殖症 AEHC131 例：98.5%、類内膜腺癌 G1 例 160 例：91.9%、また充実性増殖部分が 20%未満で、G1 に近い G2 症例 6 例：100%であった。いずれも高率な寛解率が得られている。しかしながら、子宮内再発率は病変消失後 5 年にて、AEHC 例：55%、G1 例：83%、G2 例：75%と高値であった。妊娠例の総数は 87 名で延べ 138 回（2 名妊娠中）で 103 名の生児を得た。MPA 治療にて寛解した症例のうち、既婚ですぐの挙児希望がある患者での妊娠率は 45%を越える。しかしながら、子宮内再発率は腺癌例で 5 年時に 83%、異型増殖症で 60%であり、高率な子宮内再発率を呈し、また妊娠・分娩まで至った経過良好な患者においても、妊娠終了後、5 年時での子宮内再発率は、腺癌で 59%、異型増殖症で 36%であった。また、分娩にて生児を得られた場合は、有意に再発率が低いことが示された。このような分娩後の臨床データはまだ世界中で報告されていない。年代別と病理組織ごとに妊娠率を算出したところ、35-39 歳台までは異型増殖症例、体癌例はともに 35-75%の妊娠率を示したが、40 歳代以降では体癌例の妊娠率が 5%に低下したことを、世界で初めて報告した。 また、初回 MPA 療法と比較し、再発後の反復 MPA 療法においても良好な病変消失率が認められ、G1 例において反復治療後妊娠率も初回 MPA 療法後妊娠率とほぼ同等の成績であったことを発表した（Yamagami et al. J Gynecol Oncol 2018）。

病変消失と再発に関与する臨床病理学的因子としては、多嚢胞性卵巣、月経不整周期、hMLH1 蛋白発現低下、Lynch 症候群関連癌の家族集積性などが有意に子宮内再発上昇と関連していることが確認されている。病変消失奏効率に関しては、多嚢胞性卵巣、癌家族集積性、病理組織型（腺癌）が初回治療においては有意に治療効果不良と関連していたが、再発時の治療効果に関してはいずれも有意な治療効果不良因子となり得なかった（J Gynecol Oncol 2018）。

腫瘍免疫の観点では、進行子宮体癌において発現している COX-2 はその腫瘍免疫を抑制することで予後を悪化させ、逆に MSI 陽性は腫瘍免疫を賦活化させることで予後を改善していることを見出している。FOXP3 発現制御性 T 細胞と、分化度、MSI、抗癌剤感受性、黄体ホルモン感受性との関連についてはデータ解析中である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 25 件）

① Makabe T, Arai E, Hirano T, Ito N, Fukamachi Y, Takahashi Y, Hirasawa A, Yamagami W, Susumu N, Aoki D, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation profile of early-onset endometrial cancer: its correlation with genetic aberrations and comparison with late-onset endometrial cancer. Carcinogenesis. 40: 1-13, 2019. DOI: 10.1093/carcin/bgz046. 査読有り.

② Ueno M, Shiomi T, Mochizuki S, Chijiiwa M, Shimoda M, Kanai Y, Kataoka F, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D, Okada Y. ADAM9 is over-expressed in human ovarian clear cell carcinomas and suppresses cisplatin-induced cell death. Cancer Sci. 109: 471-482, 2018. DOI: 10.1111/cas.13469 査読有り.

③ Sasaki T, Kato Y, Sato A, Usui N, Baba E, Takano T, Susumu N, Ohnishi K, Nishimoto H, Kiura K. A questionnaire survey of pharmacists regarding the clinical practice guidelines for the appropriate use of granulocyte-colony stimulating factors. J Pharma Health Care Sci. 4: 1-7, 2018. DOI: 10.1186/s40780-018-0098-y. 査読有り.

④ Yamagami W, Susumu N, Makabe T, Sakai K, Nomura H, Kataoka F, Hirasawa A, Banno K, Aoki D. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? J Gynecol Oncol. 29: e21. 2018. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e21. 査読有り

⑤ Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget. 8:112258-112267, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.22733. 査読有り.

⑥ Yamagami W, Susumu N, Kataoka F, Makabe T, Sakai K, Ninomiya T, Wada M, Nomura H, Hirasawa A, Banno K, Nakahara T, Kameyama K, Aoki D. A comparison of dye versus fluorescence methods for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 27:1517-1524, 2017. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000997. 査読有り.

⑦ Nanki Y, Chiyoda T, Kataoka F, Nomura H, Nakadaira N, Iwasa N, Hashimoto S, Arima H, Susumu N, Aoki D. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a preoperative indicator of mature cystic teratoma with malignant transformation. J Obstet Gynaecol Res. 43:744-748, 2017. DOI: 10.1111/jog.13271. 査読有り.

⑧ Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Susumu N, Aoki D. Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer. Jpn J Clin Oncol. 47:473-473,2017. DOI: 10.1093/jjco/hyx037. 査読有り.

⑨ Yoshihama T, Hirasawa A, Nomura H, Akahane T, Nanki Y, Yamagami W, Kataoka F, Tominaga E, Susumu N, Mushiroda T, Aoki D. UGT1A1 polymorphism as a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan. Jpn J Clin Oncol. 47:170-174, 2017. DOI: 10.1093/jjco/hyw163. 査読有り.

⑩ Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Susumu N, Aoki D. Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer. Jpn J Clin Oncol. 47:473-478, 2017. DOI: 10.1093/jjco/hyx037. 査読有り.

⑪ Takeda T, Banno K, Yanokura M, Adachi M, Iijima M, Kunitomi H,Nakamura K, Iida M, Nogami Y, Umene K, Masuda K, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Tominaga E, Susumu N, Aoki D. Methylation Analysis of DNA Mismatch Repair Genes Using DNA Derived from the Peripheral Blood of Patients with Endometrial Cancer: Epimutation in Endometrial Carcinogenesis. Genes (Basel). Genes (Basel). 7: 86-97, 2016. DOI: 10.3390/genes7100086. 査読有り.

⑫ Nogami Y, Yamagami W, Maki J, Banno K, Susumu N, Tomita K, Matsubara K, Obara H, Kitagawa Y, Aoki D. Intravenous low-grade endometrial stromal sarcoma with intracardiac extension: A CASE OF inaccurate tumor location on contrast-enhanced computed tomography. Mol Clin Oncol. 4:179-182, 2016. DOI: 10.3892/mco.2015.691. 査読有り.

⑬ Nogami Y, Fujii-Nishimura Y, Banno K, Suzuki A, Susumu N, Hibi T, Murakami K, Yamada T, Sugiyama H, Morishima Y, Aoki D. Anisakiasis mimics cancer recurrence: two cases of extra—gastrointestinal anisakiasis suspected to be recurrence of gynecological cancer on PET-CT and molecular biological investigation. BMC Med Imaging. 16:31-41, 2016. DOI: 10.1186/s12880-016-0134-z. 査読有り.

⑭ Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T, Hirasawa A, Banno K, Kuji N, Tanaka M, Aoki D. Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. Reprod Biol Endocrinol. 14:2-8, 2016. DOI: 10.1186/s12958-015-0136-7. 査読有り.

⑮ Retrospective Analysis on the Feasibility and Efficacy of Docetaxel-Cisplatin Therapy for Recurrent Endometrial Cancer. Ninomiya T, Yamagami W, Susumu N, Makabe T, Sakai K, Wada M, Takigawa A, Chiyoda T, Nomura H, Kataoka F, Hirasawa A, Banno K, Aoki D. Anticancer Res. 36:1751-1758, 2016. DOI: なし. http://ar.iiarjournals.org.kras1.lib.keio.ac.jp/content/36/4/1751.long 査読有り.

⑯ Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, Aoki D, Ito K, Ito K, Nakanishi T, Susumu N, Takehara K, Watanabe Y, Watari H, Saito T. Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. Int J Clin Oncol. 21:168-176, 2016. DOI: 10.1007/s10147-015-0859-7. 査読有り.

⑰ Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, Aoki D, Ito K, Ito K, Nakanishi T, Susumu N, Takehara K, Watanabe Y, Watari H, Saito T. Optimal cytoreductive surgery in patients with advanced uterine carcinosarcoma: A multi-institutional retrospective study from the Japanese gynecologic oncology group. Gynecol Oncol. 141:447-453, 2016. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.004. 査読有り.

⑱ Kataoka F, Susumu N, Yamagami W, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, Takeuchi H, Nakahara T, Kameyama K, Aoki D. The importance of para-aortic lymph nodes in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer by using hysteroscopic radio-isotope tracer injection combined with subserosal dye injection: Prospective study. Gynecol Oncol. 140:400-404, 2016. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.023. 査読有り.

〔学会発表〕(計 56 件)

① Susumu N, et al. Pregnancy rates by age groups in fertility-preserving hormonal therapy in young patients with early stage endometrial cancer. 17th Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society (国際学会). 2018.

② Takehara K, et al. Prognostic factors in patients with uterine leiomyosarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. 2018 ESMO (European Society for Medical Oncology) (国際学会) 2018.

③ 進 伸幸, 他. 婦人科癌におけるセンチネルリンパ節研究の現状 シンポジウム 2 『SNNS 臨床研究を未来に継ぐ』 第 20 回 SNNS 研究会. 2018.

④ 進 伸幸. 子宮体癌に対する分子標的治療とその展望について 臓器別シンポジウム『難治性子宮体癌に対する抗がん剤治療戦略』 第 56 回日本癌治療学会学術集会. 2018.
⑤ 進 伸幸. 婦人科癌の外来診療における問題点. 第 8 回国際医療福祉大学三田病院連携協議会（招待講演）. 2018.
⑥ 進 伸幸. 子宮内膜細胞診の有用性について pros & cons. 第 70 回栃木県臨床細胞学会学術集会（招待講演）. 2018.
⑦ 進 伸幸. 子宮体癌の UP TO DATE ー若年子宮体癌診断・治療の問題点を中心にー. 第 57 回神奈川リプロダクティブヘルス研究会特別講演. 2018.
⑧ 真壁 健, 進 伸幸, 他. 若年性子宮体がんのゲノム網羅的 DNA メチル化プロファイル (Genome-wide DNA methylation profile of young-onset endometrial cancer). 第 77 回日本癌学会総会. 2018.
⑨ Susumu N. Fertility-preserving hormonal therapy in young patients with early-stage endometrial cancer. The 103rd Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology (KSOG)（招待講演）（国際学会）. 2017.
⑩ Susumu N. The importance of exploring para-aortic region in sentinel node mapping in endometrial cancers. The 22nd Seoul International Symposium（招待講演）（国際学会）. 2017.
⑪ Susumu N, et al. Outcomes of fertility-preserving high-dose progestin therapy for young patients with endometrial cancer. The 5th Biennial Congress of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO)（招待講演）（国際学会）. 2017.
⑫ Susumu N, et al. Post-pregnancy outcomes of young patients with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who received fertility-preserving hormonal therapy using medroxyprogesterone acetate. The 20th International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)（国際学会）. 2017.
⑬ Yokota M, Susumu N, et al. Polymorphisms of the genes ESR1, UGT2B17, and UGT1A1 associated with estrogen metabolism are not associated with osteoporosis in Japanese women after artificial menopause. The 6th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation（国際学会）. 2017.
⑭ Takeda T, Susumu N, et al. Epimutation analysis of DNA mismatch repair genes in unselected patients with endometrial cancer. The 56th Annual Congress & The 6th International Symposium of TAOG（国際学会）. 2017.
⑮ Hirasawa A, Susumu N, et al. The contribution of deleterious germ-line mutations of susceptibility genes to ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in Japanese. AACR Annual Meeting 2017（国際学会）. 2017.
⑯ Yoshihama T, Susumu N, et al. UGT1A1 polymorphism may be a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan. The 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology（国際学会）. 2017.
⑰ 進 伸幸. 最近の子宮体癌診断・治療のアップデート. 第 64 回 埼玉 KG 会(招待講演). 2017.
⑱ 進 伸幸. 早期子宮体癌における センチネルリンパ節マッピングの成績. 第 7 回東京婦人科がん手術手技研究会（招待講演）. 2017.
⑲ 進 伸幸, 他. 婦人科癌における SNNS へ向けての現状. 第 19 回 SNNS 研究会学術集会（招待講演）. 2017.
⑳ 坂井健良, 進 伸幸, 他. A genome-wide association study identifies 10 new susceptibility loci for uterine fibroids in Japanese population. 第 62 回 日本人類遺伝学会. 2017.
㉑ 山上 亘, 進 伸幸, 他. 肥満を合併した若年子宮体癌患者に対する妊孕性温存ホルモン療法の検討. 第 55 回 日本癌治療学会学術集会. 2017.
㉒ 同前 愛, 他. 子宮体癌妊孕性温存療法 における筋層浸潤の評価に 子宮鏡下手術が有用であった 5 例. 第 40 回日本産婦人科手術学会. 2017.
㉓ 平野卓朗, 進 伸幸, 他. 子宮体癌および子宮内膜異型増殖症に対する MPA 療法後の長期予後についての検討. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2017.
㉔ 進 伸幸. 子宮体癌の Up To Date と G-CSF 適正使用ガイドライン改訂の要点. 北九州婦人科腫瘍懇談会学術講演会（招待講演）. 2016.
㉕ Susumu N, et al. Usefulness of intra-operative touch imprinting cytology of sentinel lymph nodes in endometrial cancer for improving intra-operative diagnostic accuracy. The 19th International Congress of Cytology（国際学会）. 2016.
㉖ Susumu N, et al. Diagnostic accuracy of intra-operative touch imprinting cytology of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. 16th Biennial International Gynecologic Cancer Society（国際学会）.2016
㉗ Yamagami W, Susumu N, et al. The evaluation of diagnostic methods for the intrauterine recurrence following high dose hormonal therapy for endometrial cancer.

The 19th International Congress of Cytology（国際学会）. 2016.

㉘ Yamagami W, Susumu N, et al.　Hysteroscopic diagnosis of myometrial invasion for the hormonal treatment in cases with endometrial cancer.17th Asia-Pacific Association for Gynecologic　Endoscopy and Minimally Invasive Therapy Annual Congress.（国際学会）. 2016

㉙ Hirano T, Susumu N, et al.　Three patients with atypical endometrial hyperplasia /endometrial cancer who underwent laparoscopic surgery in order to be diagnosed as double cancer of ovary. .17th Asia-Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Therapy Annual Congress.（国際学会）. 2016.

㉚ 進 伸幸, 他.　内膜細胞診の有用性―臨床医の観点から― 婦人科ディベートセッション『内膜細胞診の意義をめぐる多面的討論』. 第55回日本臨床細胞学会秋期大会.　2016.

㉛ 平野卓朗, 進 伸幸, 他.　子宮体癌／子宮内膜異型増殖症に対するMPA療法後の長期予後についての検討. 第55回日本臨床細胞学会秋期大会.　第69回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）.　2016.

〔図書〕（計　7　件）

① Susumu N, Yamagami N, Kataoka F, Hirano T, Makabe T, Sakai K, Chiyoda T, Nomura H, Hirasawa A, Aoki D. Springer Nature Singapore Pte Ltd. Sentinel Node Navigation Surgery for Endometrial Cancer. Comprehensive Gynecology and Obstetrics. 2019. pp 295-312.

② 山上　亘,　進　伸幸,　真壁　健,　坂井健良,　青木大輔.　メディカ出版.　がん・生殖医療ハンドブック　妊孕性・生殖昨日温存療法の実践ガイド.　2017. pp235-242.

③ 山上　亘,　進　伸幸,　青木大輔.　先端医療技術研究所.　先端医療シリーズ 48　臨床医のための最新産科婦人科.　2017.　pp 221-225.

④ 山上　亘,　仲村勝,　野村弘行,　進　伸幸,　青木大輔.　金原出版.　今すぐ始めたい婦人科がん領域における緩和医療の実践.　2017. pp 39-49.

⑤ 進 伸幸,他.　子宮の腫瘍・類腫瘍　子宮内膜増殖症.　南江堂.　産科婦人科疾患最新の治療2016-2018.　2016.　pp287.

⑥ 進 伸幸,他.　金原出版 Q26『子宮体がん：　がんが子宮の外までひろがっているようだということです。そのような治療法がありますか』　『患者さんとご家族のための　子宮頸がん　子宮体がん　卵巣がん　治療ガイドライン』　2016.　pp107-110.

⑦ Sagae S, Susumu N, Okamoto A, Mori M.　Guneş Publishing, Turkey.　Prevention of Gynaecologic Cancers.“Textbook of Gynaecological Oncology”(EUROPEAN SOCIETY of GYNACOOGICAL ONCOLOGY (ESGO)), 75-77, 2016. ISBN: 978-975-277-645-6

６．研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：山上　亘
ローマ字氏名：YAMAGAMI, Wataru
研究協力者氏名：平沢　晃
ローマ字氏名：HIRASAWA, Akira
研究協力者氏名：坂井　健良
ローマ字氏名：SAKAI, Kensuke
研究協力者氏名：真壁　健
ローマ字氏名：MAKABE, Takeshi
研究協力者氏名：平野　卓朗
ローマ字氏名：HIRANO, Takuro
研究協力者氏名：片岡　史夫
ローマ字氏名：KATAOKA, Fumio
研究協力者氏名：阪埜　浩司
ローマ字氏名：BANNO, Kouji
研究協力者氏名：青木　大輔
ローマ字氏名：AOKI, Daisuke

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。