

Title	子宮内膜癌に頻発するMMR機構異常に伴う腫瘍免疫変化と抗癌剤ホルモン剤感受性変化
Sub Title	Alteration of tumor immunity and anti-cancer drug / hormone sensitivity accompanied by MMR mechanism abnormality in endometrial cancer
Author	進, 伸幸(Susumu, Nobuyuki) 阪埜, 浩司(Banno, Koji) 平沢, 晃(Hirasawa, Akira) 山上, 亘(Yamagami, Wataru)
Publisher	
Publication year	2013
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2012. )
JaLC DOI	
Abstract	子宮体癌において、制御性T細胞(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だし、MSI陽性例では腫瘍内浸潤T細胞(iTIL)数が有意に多く、低分化例が多いことを明らかにした。妊孕性温存目的の若年体癌症例への黄体ホルモン療法は、当院において、172例に施行し、病変消失率は高いものの子宮内再発率も高く、また分娩後の再発率も高いことを国内外で初めて明確に示した。
Notes	研究種目：基盤研究(C) 研究期間：2010～2012 課題番号：22591867 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22591867seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22591867seika</a>

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.

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591867

研究課題名（和文） 子宮内膜癌に頻発するMMR機構異常に伴う腫瘍免疫変化と抗癌剤  
ホルモン剤感受性変化

研究課題名（英文） Alteration of tumor immunity and anti-cancer drug / hormone  
sensitivity accompanied by MMR mechanism abnormality in endometrial cancer

研究代表者

進 伸幸 (SUSUMU NOBUYUKI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号 90206459

研究成果の概要（和文）：

子宮体癌において、制御性T細胞（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だし、MSI陽性例では腫瘍内浸潤T細胞（iTIL）数が有意に多く、低分化例が多いことを明らかにした。妊孕性温存目的の若年体癌症例への黄体ホルモン療法は、当院において、172例に施行し、病変消失率は高いものの子宮内再発率も高く、また分娩後の再発率も高いことを国内外で初めて明確に示した。

研究成果の概要（英文）：

We detected that those cases with endometrial cancer with many infiltrative regulatory T cells (Treg) were significantly poorly-differentiated or advanced-stage cancer and had poor prognosis, and that those cases with high Treg/CD8 ratio had poor prognosis. In addition, we found that MSI-positive cases had significantly poorly-differentiated tumor with many intra-tumor infiltrative lymphocytes (iTIL). We performed fertility-preserving high-dose progesterone (MPA) therapy for 172 young patients with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia, and found high pathological complete response rate, although we also found high recurrence rate after MPA therapy and, for the first time in the world, we recognized high recurrence rate even after successful deliveries.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜癌の発生機序について、エストロゲン持続刺激機序と *p53* など癌抑制遺伝子、*K-ras* 等の癌遺伝子の異常による機序が知

られているが、第3の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。内膜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、内膜癌症例では約30%もの高頻度にMSI陽性であることより、内膜癌発症にMSIの関与が考えられるがまだ解明されていない。

そこで多数例を対象としてMSI解析と臨床病理学的研究を婦人科領域にて多施設共同研究として開始し、内膜癌におけるMSIとその原因とされる*hMLH1*、*hMSH2*、*hMSH6*などの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、内膜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、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、内膜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。さらに我々は、抗癌剤感受性検査(HDRA法)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ている。また内膜癌細胞株をCDDST法という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ている。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内膜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が初めて示された。また我々は内膜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相対第3相試験としてまとめたデータを、2005年のASCOにおいてoral presentationにて報告した。

加えて、内膜癌治療のもう一つの柱である内分泌学的治療に関しては、我々は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%の症例が子宮内に再発をきたす中で、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ている。

## 2. 研究の目的

発症とその病態にMSIが深く関与する子宮内膜癌という腫瘍に対して、抗癌剤感受性、黄体ホルモン感受性を規定する機序について検索を行う。また、臨床的に、より多くの類内膜腺癌G1例または異型内膜増殖症などを対象として、高用量黄体ホルモン療法(酢酸メドロキシプロゲステロン、MPA療法)を施行し、その安全性と有効性、また今後の問題点を明らかにする。

(1)CD8と指標としたcytotoxic lymphocyteの腫瘍内浸潤の程度と、その腫瘍内への遊走に関与するCox(Cyclooxygenase)-2との関連を、MSI症例とMSS症例で比較検索する。また抗がん剤感受性、予後への影響を明らかにする。

(2)当院で治療を行う子宮体癌(異型増殖症またはIa期相当G1腺癌、黄体ホルモン受容体陽性G2腺癌)を対象として妊孕性温存療法として高用量黄体ホルモン(MPA)療法を行い、臨床データを基に、病変消失率、無再発生存率、再発に関与する危険因子の統計的に解析する。

## 3. 研究の方法

(1)MSI検索と抗癌剤、ホルモン感受性

①臨床腫瘍材料に対して、正常組織由来のDNAを必要としないpoly-A markerのうち、2p21-22に存在するmononucleotid markerであるBAT25、BAT26、さらにD5S346、D2S123、D17S250、*hMSH3*、*hMSH6*、*BAX*、*TGFβRII*、*MBD4(A)10*、*MBD4(A)6*、*PTENEX7*、*PTENEX8*におけるmarkerを用いて、抽出したDNAをALFred DNA Sequencerにて解析する。

②MMR酵素蛋白発現の検索

ミスマッチ修復遺伝子のうち3種類の遺伝子(*hMLH1*、*hMSH2*、*hMSH6*)産物に対する抗体を用いた免疫組織化学検索にて遺伝子蛋白出現の有無を確認し、不活化の頻度を明らかにする。

③抗癌剤感受性検査

手術検体から採取した腫瘍組織の細切片を各種抗剤のいずれかを含むゼラチンフォーム上に静置3次元培養を行う(Histoculture Drug Response Assay(HDRA)法)。殺細胞効果判定にはMMT assayを用い、各検体に対する各薬剤のIC50値を算出し累積有効率曲線を作成し、低感受性群と高感受性群に群別するためのカットオフ値を算出する。

④MSIと臨床病理学的因子(感受性検査を含む)との関連

臨床症例において、上記の諸因子と、組織型、分化度、リンパ節転移、筋層浸潤などの予後因子などとの間にどのような関連があるのか、MSI情報が癌の個性診断として有用か否かを検討する。

⑤1990年～2005年に当院にて手術を施行し、

倫理委員会で承認され同意を得た進行子宮体癌 181 例を対象とした。ITCIL は抗 CD8 抗体を用いた免疫組織化学にて 5 視野の ITCIL 数/HPF 平均値を算出した。COX-2 は抗 COX-2 抗体を用いた免疫組織化学にて、その発現量を 5 段階の染色 score (0~4) に判別した。MSI は HNPCC で用いられる 5 marker を PCR にて検索し陽性 marker が 30%以上/未満のものに分類した。

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 症例において腫瘍部位にて局所的腫瘍免疫反応が働いているか否か検索する。

⑥Cox-2 高発現例での TIL 数の抑制が認められるか否か検討する。

⑦CD8 陽性 TIL 浸潤腫瘍病巣に Apoptosis が惹起されているか否かについて、TIA-1 抗原 (免疫組織化学) と Tunnel 法にて確認する。

#### (2) 妊孕性温存 MPA 療法

当院で治療を施行する子宮体癌 (異型増殖症または Ia 期相当 G1 腺癌、黄体ホルモン受容体陽性 G2 腺癌) を対象として妊孕性温存療法として高用量黄体ホルモン (MPA) 療法 (MPA600mg/d、4-6 ヶ月) を行い、臨床データを基に、病変消失率、無再発生存率、再発に關与する危険因子の統計学的に解析する。

①各組織型別の MPA の奏効率を検討する。

②2 年時の子宮内病変再発率を検討する。

③核異型の有無の判定に 1p、17p の癌抑制遺伝子存在領域とそれぞれのセントロメア領域の DNA probe の組み合わせによる 2 色 FISH 法が純形態学的判定によらない客観的判定 (genetic/chromosomal instability を示す癌細胞の残存の有無の判定) に有用であることが確認されているので、MPA 治療前、治療中、治療後の液状内膜細胞診を 2 色 FISH 法と MSI 検索を比較検討し、黄体ホルモン療法の奏効性の予測が可能か否か検討する。

④MPA 反復治療回数別の妊娠率を検討する。

⑤G2 腺癌の治療成績を検討する。

⑥治療中に MPA 不応性または進行した症例で子宮全摘に至った症例に対して、病理学的に病変の分布を確認し、子宮外病変 (転移・重複癌) の頻度を明かにする。また分化度の増悪頻度も検索する。

⑦妊娠・分娩に成功した後における予後も検索し、再発率を算出する。

#### 4. 研究成果

##### (1) MSI と腫瘍免疫

ITCIL 数が 20 以上であるものが 20 未満のものとは有意に OS において予後良好であり、COX-2score が 2 以上であるものが 1 以下の

ものとは有意に OS・DFS において予後不良であった。ITCIL 数と COX-2 score の間には有意な負の相関があった。MSI 陽性群と陰性群との間に予後の差は認められなかった。MSI 陽性群の ITCIL 数は陰性群と比べ有意に高かった。再発の独立因子として分化度・腹水細胞診陽性・COX-2score2 以上が抽出された。原癌死の独立因子として腹水細胞診陽性・ITCIL 数 20 個未満が抽出された (投稿中)。(2)Cox (Cyclooxygenase) -2、FOXP3 という制御性 T 細胞 (Treg) 特異的のマーカ分子、細胞障害性 T 細胞のマーカである CD8 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だし、CD8+ T 細胞の浸潤が多くても Treg の浸潤が凌駕する場合は予後不良である可能性を明らかにした (Yamagami et al. Int J Gynecol Cancer 2011)。

(3) 妊孕性温存目的の若年体癌症例への黄体ホルモン療法は、当院において 1998 年以降、複雑型異型内膜増殖症 (AEH) 57 例、Ia 期が推定される類内膜癌 G1 例 (G1) 104 例、G2 例 4 例に至った。

①病変消失率は AEH 群 97%、G1 群 90%、G2 群 100%、病変消失までの日数の中央値は 56 日、157 日、249 日であり、分化度が低下するほど有意に長かった。

②MPA 治療終了時 FISH 異常所見持続例では早期に子宮内に再発しやすい傾向が認められ (p=0.062)、FISH 異常所見持続の有無が残存病変の有無の判定に役立つ可能性が示唆された。1p、17p の特定ゲノム領域の数的・構造的異常の残存の有無は、MPA 治療終了時期の決定に有用であるとともに再発の指標ともなり得る可能性が示唆された (学会発表)。

③MPA 療法後妊娠例は 42 例計 61 回に認められ、既婚者例では 36% が妊娠に至った。子宮内再発後の反復 MPA 治療後においても 23 例の妊娠例が認められ、反復治療 5 回後での妊娠例も認められた。反復治療の有用性が強く示唆された。

④観察期間中央値: AEH 群 1230 日、G1 群 1121 日において、MPA 初回治療後の 2 年/5 年時再発率は AEH 群 45%/60%、G1 群 58%/84%、と高値であることを確認した。この数値は今まで諸家より報告されていた数値より高値を示した。当院での follow up における脱落率が少ないことが本疾患の病態をより正確に把握できたと考えられた。

⑤42 例延べ 61 回の妊娠が成立し、分娩後の 2 年/5 年時再発率を検索したところ、AEH 群 0%/20%、G1 群 48%/69%、であり G1 群で高い傾向を認め、この分娩後の再発率は国内外を含め初めて示された。

⑥MPA 治療中・後に 13 例が子宮内病変が進行

し (6例が異型増殖症からG1腺癌へ、1例がG1からG3腺癌へ、6例がG1からG2腺癌へ)、子宮外病変が出現した例は7例(3例は転移、4例は卵巣癌、腹膜癌の重複癌)に認められ、特に子宮内膜症合併例(卵巣内膜症性嚢胞内の卵巣癌重複発生2例と骨盤腔内膜症病変における腺癌発生2例)では、内膜症病変の癌化が原因と考えられた。なお、摘出子宮による検討では、44%に筋層浸潤が確認された。重複癌は5.7%に認められた(卵巣癌、腹膜癌、乳癌、肝癌、腎癌)。子宮外病変がMPA治療例の6.2%に認められたことが100例以上に及ぶ症例検討において初めて報告された。

⑦G2腺癌に対するMPA療法の結果、4例とも病変は一旦消失したが、病変消失に要した日数は390日であり、G1例の112日、異型増殖症例の59日に比較して有意に延長しており、また、再発までの日数も有意に短縮していることが初めて確認された。

⑧治療開始時にパートナーがおらず早期妊娠を希望しない若年体癌婦人に対しても、MPA療法後にHolmstrom療法を行い妊孕能温存が期待できることを初めて確認した。

⑨治療後再発に影響する因子について、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、DNAミスマッチ修復酵素蛋白発現も含めて検討したところ、単変量解析にて月経不正周期、多嚢胞性卵巣の他、近親2度以内のHNPCC関連腫瘍の家系内集積性(以下癌家族歴)、hMLH1蛋白発現減弱の4項目であり、progesteron受容体発現の有無は再発因子としての関与が認められなかった。多変量解析において癌家族歴(HR=3.428,  $P=0.003$ )とhMLH1蛋白発現減弱(HR=7.576,  $P=0.002$ )の2項目が高用量MPA療法後の再発に対する独立予後因子として抽出された。これらは、我々、また諸家によって報告されているマイクロサテライト不安定性に関与する因子であり、腫瘍免疫が黄体ホルモン感受性にも関与している可能性が臨床的データから初めて示唆された(学会発表)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25件)

①Akahane T, Hirasawa A, Susumu N, et al. The origin of stroma surrounding epithelial ovarian cancer cells. *Int J Gynecol Pathol.* 2013 32:26-30. (査読有)

DOI : 10.1097/PGP.0b013e3182518533

②Liao SY, Rodgers WH, Susumu N, et al. Endocervical glandular neoplasia associated with lobular endocervical glandular hyperplasia is HPV-independent and correlates with carbonic anhydrase-IX expression: a Gynaecological

Oncology Group Study. *Br J Cancer.* 2013 108: 613-620 (査読有)

DOI : 10.1038/bjc.2012.578.

③Banno K, Yamagami W, Susumu N, et al. MicroRNAs in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2013 18:186-192 (査読有)

DOI : 10.1007/s10147-013-0526-9.

④Hirasawa A, Masuda K, Susumu N, et al. Experience of Risk-reducing Salpingo-oophorectomy for a BRCA1 Mutation Carrier and Establishment of a System Performing a Preventive Surgery for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in Japan: Our Challenges for the Future.

*Jpn J Clin Oncol.* 2013 Mar 13 [Epub ahead of print] (査読有)

⑤Banno K, Kisu I, Susumu N, et al. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progestin (review). *Int J Oncol.* 2012 40:1755-1762. (査読有)

DOI : 10.3892/ijo.2012.1384.

⑥Banno K, Kisu I, Susumu N, et al. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice. *Epigenomics.* 2012 4:147-162. (査読有)

DOI : 10.2217/epi.12.13

⑦Banno K, Kisu I, Susumu N, et al. Endometrial Cancer and Hypermethylation: Regulation of DNA and MicroRNA by Epigenetics. *Biochem Res Int.* 2012;2012:738274. (査読有)

DOI : 10.1155/2012/738274

⑧Banno K, Kisu I, Susumu N, et al. Epimutation and cancer: a new carcinogenic mechanism of Lynch syndrome (Review). *Int J Oncol.* 2012 41:793-797. (査読有)

DOI : 10.3892/ijo.2012.1528.

⑨Masuda K, Banno K, Susumu N, et al. Relationship of lower uterine segment cancer with Lynch syndrome: a novel case with an hMLH1 germline mutation. *Oncol Rep.* 2012 28:1537-1543. (査読有)

DOI : 10.3892/or.2012.2008.

⑩Hirasawa A, Akahane T, Susumu N, et al. Lobular endocervical glandular hyperplasia and peritoneal pigmentation associated with Peutz-Jeghers syndrome due to a germline mutation of STK11 *Ann Oncol.* 2012 23:2990-2992. (査読有)

DOI : 10.1093/annonc/mds492.

⑪Kisu I, Banno K, Susumu N, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of magnetic resonance imaging and frozen sections. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 16. (査読有)

DOI : 10.1111/aogs.12048.

⑫Kisu I, Banno K, Susumu N, et al. Narrow band imaging in gynecology: a new diagnostic approach with improved visual identification (Review). *Int J Oncol*. 2012 40:350-356. (査読有)

DOI : 10.3892/ijo.2011.1226.

⑬Tanaka H, Tsuda H, Susumu N, et al. Role of circulating free alu DNA in endometrial cancer *Int J Gynecol Cancer*. 2012 ;22:82-86. (査読有)

DOI : 10.1097/IGC.0b013e3182328c94

⑭Chiyoda T, Tsuda H, Susumu N, et al. Expression profiles of carcinosarcoma of the uterine corpus-are these similar to carcinoma or sarcoma? *Genes Chromosomes Cancer* 2012 51:229-239. (査読有)

DOI : 10.1002/gcc.20947

⑮Yamagami W, Susumu N, Tanaka H, et al. Immunofluorescence-Detected Infiltration of CD4+FOXP3+ Regulatory T Cells is Relevant to the Prognosis of Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 22:1628-1634 (査読有)

⑯Nishimura S, Tsuda H, Susumu N, et al. Overexpression of cofilin 1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy. *Hum Pathol*. 2011 42:516-521. (査読有)

DOI : 10.1016/j.humpath.2010.07.019.

⑰Takano M, Kikuchi Y, Susumu N, et al. Complete remission of recurrent and refractory uterine epithelioid leiomyosarcoma using weekly administration of bevacizumab and temozolomide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 157:236-268. (査読有)

DOI : 10.1016/j.ejogrb.2011.02.020

⑱Nishimura S, Tsuda H, Susumu N, et al. Expression of hypoxia-inducible 2 (HIG2) protein in uterine cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32:146-149. (査読有)

⑲Kataoka F, Tsuda H, Susumu N, et al. The chemosensitivity of nodal metastases in recurrent epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32:160-163 (査読有)

⑳Takatsu A, Shiozawa T, Susumu N, et al. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 21:1287-1296. (査読有)

DOI : 10.1097/IGC.0b013e31821f746c

㉑Kisu I, Banno K, Susumu N, et al. Magnifying hysteroscopy with narrow-band imaging for visualization of endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 115:74-75. (査読有)

DOI : 10.1016/j.ijgo.2011.05.009

㉒Kisu I, Banno K, Susumu N, et al. Narrow band imaging hysteroscopy: a comparative study using randomized video images. *Int J Oncol*. 2011 39:1057-1062. (査読有)

DOI : 10.3892/ijo.2011.1131.

㉓Masuda K, Banno K, Susumu N, et al. Carcinoma of the Lower Uterine Segment (LUS): Clinicopathological Characteristics and Association with Lynch Syndrome. *Current Genomics* 2011 12:25-29 (査読有)

㉔Tsuruta T, Kozaki K, Susumu N, et al. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. *Cancer Res* 2011 71:6450-6462 (査読有)

DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-11-0364

㉕Masuda K, Banno K, Susumu N, et al. Relationship between DNA Mismatch Repair Deficiency and Endometrial Cancer. *Mol Biol Int*. 2011;2011:256063. (査読有)

DOI : 10.4061/2011/256063.

[学会発表] (計 19 件)

①山上 亘、進 伸幸、市川義一、他 若年子宮体癌および複雑型子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存療法後のフォローアップにおける子宮内膜細胞診の有用性 第54回日本婦人科腫瘍学会

2013年07月19日 東京

②進 伸幸、山上 亘、青木大輔、他 子宮体癌における妊孕性温存黄体ホルモン療法後の再発予後因子の検討 第54回日本臨床細胞学会春期大会 (招待講演) 2013年5月31日 東京

③赤羽智子、平沢 晃、進 伸幸、他 細胞診検体からの遺伝子診断を志向した微量細胞からの遺伝子解析の試み 第54回日本臨床細胞学会春期大会 (招待講演) 2013年05月31日 東京

④Takigawa A, Susumu N, Yamagami W, et al. The significance of hysteroscopy in endometrial cancer. Comparison between cytology and histology. XVIIIth International Congress of Cytology 2013年5月27日 Paris France

⑤山上 亘、進 伸幸、青木大輔、他 高用量黄体ホルモン療法後に妊娠に至った若年性子宮体癌および複雑型子宮内膜異型増殖症43例の妊娠予後と分娩後のサーベイランス 第65回日本産科婦人科学会 2013年5月10日 札幌

⑥滝川 彩、進 伸幸、山上 亘、他 若年体癌症例に対する高用量黄体ホルモン療法後の生児獲得率。 第65回日本産科婦人科学会 2013年5月10日 札幌

- ⑦山上 亘、進 伸幸、青木大輔、他  
子宮体癌症例における子宮内膜細胞診偽陰性症例の後方視的検討—臨床医の立場から  
第 51 回日本臨床細胞学会秋季大会（招待講演）2012 年 11 月 09 日 新潟
- ⑧滝川 彩、山上 亘、進 伸幸、他  
当院における子宮体癌 IVb 期症例の臨床病理学的検討 第 124 回日本産科婦人科学会関東連合大会 2012 年 10 月 28 日 甲府
- ⑨Susumu N, Yamagami W, Aoki D, et al.  
Analysis of unsuccessful outcome cases among 165 young patients with endometrial cancer who received fertility-preserving hormonal therapy using medroxyprogesterone acetate XVth International Gynecologic Cancer Society. 2012 年 10 月 15 日 Vancouver, Canada
- ⑩坂井健良、山上 亘、進 伸幸、他  
子宮体癌手術における大網切除の臨床病理学的検討 第 52 回日本婦人科腫瘍学会 2012 年 7 月 19 日 東京
- ⑪進 伸幸、山上 亘、青木大輔、他 若年の子宮内膜異型増殖症症例と類内膜腺癌症例に対する妊孕性温存療法の挑戦 52 回日本婦人科腫瘍学会（招待講演）2012 年 7 月 19 日 東京
- ⑫富里祥子、山上 亘、進 伸幸、他  
子宮体癌傍大動脈リンパ節単独転移例の検討 第 123 回日本産科婦人科学会関東連合大会 2012 年 6 月 17 日 東京
- ⑬進 伸幸、山上 亘、青木大輔、他  
メドロキシプロゲステロンアセテート(MPA)療法  
の非成功例の検討—子宮摘出に至った.. 37 例の検討より 第 64 回日本産科婦人科学会 2012 年 4 月 13 日 神戸
- ⑭進 伸幸、山上 亘、青木大輔、他 シンポジウム『生殖医療におけるがん・生殖医療の推進—若年女性の QOL 向上を目指して』若年子宮体癌における妊孕性温存療法の治療成績と問題点—腫瘍学的側面から— 第 56 回日本生殖医学会学術講演会・総会 2011 年 12 月 9 日 横浜
- ⑮進 伸幸、山上 亘、市川義一、他  
若年子宮体癌例の妊孕性温存 MPA 療法はどこまで継続してよいのか?—88 例の長期予後解析より— 第 50 回日本婦人科腫瘍学会 2011 年 12 月 5 日 福岡
- ⑯Susumu N, Yamagami Y, Ichikawa Y, et al.  
How long can young women with endometrial cancer be safely treated with MPA for fertility-preserving?—from a retrospective analysis of 88 cases— XVIIth European Society of Gynecologic Oncology 2011 年 9 月 13 日 Milan, Italy
- ⑰進 伸幸、山上 亘、青木大輔、他

当院における若年子宮体癌における妊孕性温存療法の治療成績 第 12 回 ホルモンと癌研究会 2011 年 7 月 15 日 東京

⑱進 伸幸、阪埜浩司、青木大輔、他 当施設における子宮体がん特殊組織型別予後データ。婦人科がん肉腫研究会 2010 年 12 月 5 日 佐賀

⑲Susumu, N., Hirasawa A., Yamagami Y., et al.

Fertility-preserving high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy for 4 young patients with grade 2 endometrioid adenocarcinoma. 13rd Biennial Meeting International Gynecological Cancer Society. 2010 年 10 月 25 日 Prague (Czech Republic)

〔図書〕(計 4 件)

①進 伸幸、山上 亘、片岡史夫、他  
目地カルレビュー社 婦人科がん低侵襲手術—動画で学ぶエキスパートのテクニック— 2012 年 pp.14-17, 34-39

②進 伸幸、平沢 晃、阪埜浩司、青木大輔  
中外医学社 婦人科がん化学療法ハンドブック 2011 年 pp.96-99

③Susumu N, Nomura H, Yamagami W, et al.  
Intech, Rijeka, Croatia Cancer of the uterus endometrium 2011 年 pp.167-182

④Susumu N, Saito E, Nomura H, et al.  
Transworld reseach network, Kerala, India  
Chemotherapeutic strategies for gynecological cancers 2010 年 pp.43-55

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

進 伸幸 (SUSUMU NOBUYUKI)  
慶應義塾大学・医学部・講師  
研究者番号：90206459

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

阪埜 浩司 (BANNO KOUJI)  
慶應義塾大学・医学部・講師  
研究者番号：70265875

平沢 晃 (HIRASAWA AKIRA)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号：90296658

山上 亘 (YAMAGAMI WATARU)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号：30348718