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

Title	MMR異常が高頻度の子宮体癌における腫瘍免疫変化と抗癌剤ホルモン剤感受性との関連
Sub Title	Alteration of tumor immunity and anti-cancer drug/hormone sensitivity in endometrial cancer with frequent MMR mechanism abnormality
Author	進, 伸幸(Susumu, Nobuyuki) 山上, 亘(Yamagami, Wataru) 野田, 朋美(Noda, Tomomi) 坂井, 健良(Sakai, Kensuke) 真壁, 健(Makabe, Takeshi) 二宮, 委美(Ninomiya, Tomomi) 平沢, 晃(Hirasawa, Akira) 片岡, 史夫(Kataoka, Fumio) 野村, 弘行(Nomura, Hiroyuki) 阪埜, 浩司(Banno, Koji) 青木, 大輔(Aoki, Daisuke)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	MSI陽性の子宮体癌では, 腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球(TIL)数が高値で, COX-2高発現例ではTIL数は低値で, 多変量解析で, TIL低値, リンパ節転移陽性, 低分化が独立した予後不良因子であった。MSI陽性例にてもCOX-2高発現例は予後不良で, COX-2発現はMSI-高TIL数による腫瘍免疫を抑制する可能性が示唆された。また, 内膜異型増殖症や高分化型子宮体癌の214例に妊孕性温存黄体ホルモン療法を施行し, 再発後に反復治療を施行した症例でも安全に治療を遂行でき, 初回治療後と反復治療後で併せて62例で83回の妊娠を得た。重複癌の発生頻度は7.5%で, 反復治療にて重複癌の発生頻度は上昇しなかった。 The MSI-positive tumors showed significantly higher grades and larger numbers of TILs than MSI-negative tumors. The COX-2-high group showed fewer TILs than COX-2-low group. Multivariate analysis identified a low number of TILs, positive lymph node involvement, and high tumor malignancy grade as factors independently associated with poor prognosis. The number of TILs, which was increased by MSI and decreased by COX-2 expression, was associated with a poorer prognosis in patients with endometrial cancer. We also propose that COX-2 may block MSI-activated TILs in the tumor microenvironment. Regarding fertility-preserving hormonal therapy, we performed hormonal therapy for 214 young patients with atypical endometrial hyperplasia or endometrioid adenocarcinoma G1. We succeeded in 83 pregnancies in 62 patients and showed 7.5% as the frequency of double cancer, and also revealed the safety and effectiveness of repeated MPA therapy after recurrence with the low incidence of double cancer.
Notes	研究種目：基盤研究(C)(一般) 研究期間：2013～2015 課題番号：25462612 研究分野：医歯薬学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25462612seika

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、Ｚ－１９　（共通）

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：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2013～2015
課題番号：２５４６２６１２

研究課題名（和文）MMR異常が高頻度の子宮体癌における腫瘍免疫変化と抗癌剤ホルモン剤感受性との関連

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

研究代表者
進　伸幸（SUSUMU, NOBUYUKI）

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：９０２０６４５９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,900,000円

研究成果の概要（和文）：MSI陽性の子宮体癌では、腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球(TIL)数が高値で、COX-2高発現例ではTIL数は低値で、多変量解析で、TIL低値、リンパ節転移陽性、低分化が独立した予後不良因子であった。MSI陽性例にてもCOX-2高発現例は予後不良で、COX-2発現はMSI-高TIL数による腫瘍免疫を抑制する可能性が示唆された。また、内膜異型増殖症や高分化型子宮体癌の214例に妊孕性温存黄体ホルモン療法を施行し、再発後に反復治療を施行した症例でも安全に治療を遂行でき、初回治療後と反復治療後で併せて62例で83回の妊娠を得た。重複癌の発生頻度は7.5%で、反復治療にて重複癌の発生頻度は上昇しなかった。

研究成果の概要（英文）：The MSI-positive tumors showed significantly higher grades and larger numbers of TILs than MSI-negative tumors. The COX-2-high group showed fewer TILs than COX-2-low group. Multivariate analysis identified a low number of TILs, positive lymph node involvement, and high tumor malignancy grade as factors independently associated with poor prognosis. The number of TILs, which was increased by MSI and decreased by COX-2 expression, was associated with a poorer prognosis in patients with endometrial cancer. We also propose that COX-2 may block MSI-activated TILs in the tumor microenvironment. Regarding fertility-preserving hormonal therapy, we performed hormonal therapy for 214 young patients with atypical endometrial hyperplasia or endometrioid adenocarcinoma G1. We succeeded in 83 pregnancies in 62 patients and showed 7.5% as the frequency of double cancer, and also revealed the safety and effectiveness of repeated MPA therapy after recurrence with the low incidence of double cancer.

研究分野：医歯薬学

キーワード：子宮内膜癌　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

子宮内膜癌は家族性非腺腫性大腸癌(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、その発生機序にマイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability, MSI）が関与し、約30%もの内膜癌症例でMSI陽性であるが、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」(研究分担者)、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」（研究代表者）にて、内膜癌におけるMSIとその原因とされる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、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（Cancer Genet Cytogenet, 2003)。さらに、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く、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,シンポジウム抄録)。また内膜癌細胞株をCDDST法にて検索し、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((Anticancer Res, 2006)、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、内膜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領域メチル化を脱メチル化することによりパクリタキセル感受性が著明に改善することも確認した。

このようにMMR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。引き続き、平成19-20年度科学研究費補助金、基盤研究C「子宮体癌におけるDNAミスマッチ修復異常・腫瘍免疫と抗癌剤・ホルモン剤感受性」、および平成22-24年度科学研究費補助金、基盤研究C「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」にて、腫瘍免疫の局所免疫寛容に関して、FOXP3という制御性T細胞特異的マーカー分子の発現が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（(12)Int J Gynecol Cancer. 2011)。また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化第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(J Clin Oncol, 2005(abstract), original articleとして(35)Gynecol Oncol, 2008)。加えて、妊孕性温存内分泌学的治療に関して、近年多数例の症例を蓄積し、2012年第43回米国婦人科腫瘍学会（SGO）にて、黄体ホルモン療法後5年の間に約86%の腺癌症例が子宮内に再発し、また分娩に至った予後良好な症例においても分娩後5年で70%の症例で子宮内再発を来すことをoral presentationにて世界で初めて報告した（Gynecol Oncol, 2012(abstract),論文投稿中)。また2012年国際婦人科癌会議(IGCS)にて、再発後に黄体ホルモン療法を反復した後の妊娠出産例を23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り、初回療法後の妊娠例と併せ、世界最多の61例の妊娠例についてplenary oral presentationにて報告した(Int J Gynecol Cancer(abstract), 2012)。

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、MMR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(11th Meeting of European Society of Gynaecol Oncology, 2007にて発表)。　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、MSI陽性でCox-2強発現を伴う症例では有意に予後不良で、腫瘍内浸潤T細胞数が少ない所見は多変量解析にて有意に予後不良であることを確認した（論文投稿中）。さらに、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、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（(12)Yamagami et al. Int J Gynecol Cancer 2011）。

このように、MSIが深く関与する子宮内膜癌に対して、我々はさらに抗癌剤感受性、黄体ホルモン感受性を規定する機序を明らかにし、keyである分子検索を行う。

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

臨床症例において、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、などの情報と、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。Cox-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。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検索し、浸潤部位における分布を確認する。さらに、腫瘍組織より RNA を抽出した 20 例については、cDNA を合成し、定量 PCR にて IFN-γ、IL4、TGF-β 等のサイトカインの定量も併せ行い、免疫応答状態を検討する。これらの検索を、化学療法（白金製剤、タキサン製剤）または黄体ホルモン療法を施行する症例において prospective に解析し、奏効性、再発の有無などとの関連を検索する。

特に、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。Cox-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。また、CD8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。

腫瘍免疫寛容に深く関与する制御性 T 細胞を FOXP3 発現の観点から免疫組織化学にて検索し、浸潤部位における分布を確認する。さらに、腫瘍組織より RNA を抽出した 20 例については、cDNA を合成し、定量 PCR にて IFN-γ、IL4、TGF-β 等のサイトカインの定量も併せ行い、免疫応答状態を検討する。

また、若年内膜癌症例で強い妊孕性温存希望がある症例では、黄体ホルモン（medroxyprogesterone acetate）を投与しつつ、内膜組織診、内膜細胞診を繰り返し施行しつつ病変の消失の有無を病理学的に確認する。MSI 検索、PgR のメチル化検索等と比較検討し、黄体ホルモン療法の奏効性の予測が可能か否か prospective に検討する。

４．研究成果

(1)（Suemori T, et al. Int J Gynecol Cancer, 2015）：MSI 陽性症例は低分化傾向を示し、腫瘍浸潤 CD8 陽性リンパ球(TIL)数が有意に高値であり、COX-2 高発現例では TIL 数は有意に低値であった。多変量解析で、TIL 低値、リンパ節転移陽性、低分化が独立した予後不良因子であった。MSI 陽性例においても COX-2 高発現例は予後不良であり、COX-2 発現は MSI-高 TIL 数による腫瘍免疫を抑制する可能性が示唆された。また、病理学的な黄体ホルモンへの反応性（間質の脱落膜反応、腺管の萎縮性変化など）の有無、分化度、との関連を、詳細な治療経過情報を伴う単一施設としては世界でも high volume の症例数を対象とした。

(2)（Yamagmi W, et al. J Obstet Gynaecol Res, 2015）：MRI 上筋層浸潤が疑われた AEHC または ECG1 合併の APAM 症例において、経頸管的腫瘍切除(TCR9 にて筋層浸潤が否定され、妊孕性温存療法の適応となり、病変消失後妊娠・出産に至った成功例 3 例を経験し、APAM の存在が考えられる AEHC や ECG1 では筋層浸潤判定を慎重に行い、安易な子宮全摘は避ける必要があることを初めて指摘した。

(3)（Susumu N, et al. 19th ESGO, 2015）：AEHC や ECG1 の 214 例に妊孕性温温存黄体ホルモン療法を施行したところ、再発後に反復治療を施行した症例でも安全に治療を遂行でき、初回治療後と反復治療後で併せて 62 例で 83 回の妊娠を得た。重複癌の発生頻度は 7.5%であり、反復治療にて重複癌の発生頻度が上昇しないことを初めて示した。

(4)（Inoue O, et al. Reprod Biol Endocrinol, 2016）：妊孕性温存治療を行い、妊娠に至った症例群 45 例と、妊娠に至らなかった 53 例のコホートを後方視的に多変量解析を用いて、妊娠に影響を与える因子について解析したところ、再発なし、妊娠治療開始時の内膜の厚さが厚い、妊娠治療開始時の年齢が低い、の 3 因子が妊娠に至る有利な因子であり、掻爬回数や MPA 投与期間は妊娠へ影響を与えていないことを示した。

(5)得られた成果の国内外の位置づけとインパクト：上記(1)は子宮体癌に関して COX2、MSI、TIL 数に関して、多数の症例で検討している。上記(2)は妊孕性温存療法で APAM において筋層浸潤に関する過大評価の警鐘を世界で初めて指摘した。上記(3)は単一施設としては最も high volume な施設としての妊孕性温存 MPA 療法の治療成績と予後不良因子について述べている。また反復治療の安全性については最も多数の症例の成績を示した。上記(4)は単一施設としても最も多い MPA 療法後の妊娠症例における妊娠への影響因子を解析した。

(6)今後の展望：子宮体癌の化学療法、黄体ホルモン療法への治療効果予測因子を確立するため、様々な MMR 分子、細胞内伝達物質、抗癌剤感受性検査、局所的腫瘍免疫状態について解析を加えていく。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　58 件）

① 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. 2016 Apr 14. doi: S0090-8258(16)30105-6. 査読あり

② 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. 査読あり

③ 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 査読あり

④ 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. 21:168-76, 2016 doi: 10.1007/s10147-015-0859-7 査読あり

⑤ 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. Retrospective Analysis on the Feasibility and Efficacy of Docetaxel-Cisplatin Therapy for Recurrent Endometrial Cancer. Anticancer Res. 2016 Apr;36(4):1751-8 doi なし http://ar.iiarjournals.org.kras1.lib.keio.ac.jp/content/36/4/1751.long 査読あり

⑥ Yokota M, Hirasawa A, Makita K, Akahane T, Sakai K, Makabe T, Horiba Y, Yamagami W, Ogawa M, Iwata T, Yanamoto S, Deshimaru R, Banno K, Susumu N, Aoki D. Polymorphisms of estrogen metabolism-related genes ESR1, UGT2B17, and UGT1A1 are not associated with osteoporosis in surgically menopausal Japanese women. Prz Menopauzalny. 14:161-167, 2015 doi: 10.5114/pm.2015.54339. 査読あり

⑦ Yamagami W, Susumu N, Ninomiya T, Nakadaira N, Iwasa N, Kuwahata M, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Aoki D. Hysteroscopic transcervical resection is useful to diagnose myometrial invasion in atypical polypoid adenomyoma coexisting with atypical endometrial hyperplasia or endometrial cancer with suspicious myometrial invasion. J Obstet Gynaecol Res. 41: 768-775, 2015 doi: 10.1111/jog.12645. 査読あり

⑧ Suemori T, Susumu N, Iwata T, Banno K, Yamagami W, Hirasawa A, Sugano K, Matsumoto E, Aoki D. Intratumoral CD8+ Lymphocyte Infiltration as a Prognostic Factor and Its Relationship With Cyclooxygenase 2 Expression and Microsatellite Instability in Endometrial Cancer. Int J Gynecol Cancer. 25:1165-1172, 2015 doi: 10.1097/IGC.0000000000000482 査読あり

⑨ Kobayashi Y, Nakamura K, Nomura H, Banno K, Irie H, Adachi M, Iida M, Umene K, Nogami Y, Masuda K, Kisu I, Ueki A, Yamagami W, Kataoka F, Hirasawa A, Tominaga E,Kobayashi Y, Susumu N, Aoki D. Clinicopathologic analysis with immunohistochemistry for DNA mismatch repair protein expression in synchronous primary endometrial and ovarian cancers. Int J Gynecol Cancer 25:440-446, 2015 doi 10.1097/IGC.0000000000000377. 査読あり

⑩ Yamagami W, Susumu N, Ninomiya T, Kuwahata M, Takigawa A, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Tsuda H, Aoki D. A retrospective study on combination therapy with ifosfamide, adriamycin and cisplatin for progressive or recurrent uterine sarcoma. Mol Clin Oncol. 2:591-595, 2014 doi なし http://www.ncbi.nlm.nih.gov.kras1.lib.keio.ac.jp/pmc/articles/PMC4051568/ 査読あり

⑪ Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J,

Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, Kawakami Y. Immunosuppression through constitutively activated NF-κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-κB inhibitor. Br J Cancer. 110:2965-2974, 2014 doi: 10.1038/bjc.2014.251. 査読あり

⑫ Iguchi Y, Ito YM, Kataoka F, Nomura H, Tanaka H, Chiyoda T, Hashimoto S, Nishimura S, Takano M, Yamagami W, Susumu N, Aoki D, Tsuda H. Simultaneous analysis of the gene expression profiles of cancer and stromal cells in endometrial cancer. Genes Chromosomes Cancer. 53:725-737, 2014 doi: 10.1002/gcc.22182 査読有り

〔学会発表〕（計 173 件）

① Susumu N, Yamagami W, Sakai K, Makabe T, Ninomiya T, Wada M, Ichikawa Y, Nomura H, Hirasaawa A, Kataoka F, Hirasawa A, Tominaga E, Suzuki A, Banno K, Aoki D. Investigation of double cancer arising in young patients with endometrial cancer who receive fertility -preserving hormonal therapy using medroxyprogesterone acetate. 19th International Meeting of The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). 2015年10月25日，ニース(フランス)

② Susumu N, Yamagami W, Ninomiya T, Wada M, Takigawa A, Ichikawa Y, Nomura H, Kataoka F, Hirasawa A, Suzuki A, Tominaga E, Banno K, Aoki D: Outcomes of repeated fertility-preserving hormonal therapy using medroxyprogesterone acetate among 165 young patients with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. 15th biennial meeting of International Gynecologic Cancer Society. 2014年11月10日，メルボルン（オーストラリア）

③ Susumu N, Yamagami W, Ninomiya T, Kuwahata M, Takigawa T, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Suzuki A, Banno K, Aoki, D: Usefulness of transcervical tumor resection in diagnosing myometrial invasion for young patients with endometrial cancer who received fertility-preserving progesterone therapy. 3rd Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO). 2013年12月13日， 京都国際会館（京都府京都市）

〔図書〕（計 10 件）

① Banno, K, Yanokura, M, Masuda, K, Ueki, A, Kisu, I, Kobayashi, Y, Yamagami, W, Susumu, N, Aoki D Endometrial cancer as a familial tumor: pathology and molecular carcinogenesis. Advances in Genome Science: Changing Views on Living Organisms. 2013 pp3-14

② Banno, K, Kisu, I, Yanokura, M, Yuya, N, Umene, K, Tsuji, K, Masuda, K, Ueki, A, Susumu, N, Aoki, D Epimutation in DNA Mismatch Repair (MMR) genes. New Research Directions in DNA Repair 2013 Intech pp 67-83

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

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・准教授
研究者番号：90206459

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

山上 亘 （YAMAGAMI Wataru）
野田朋美 （NODA Tomomi）
坂井健良 （SAKAI Kensuke）
真壁 健 （MAKABE Takesi）
二宮委美 （NINOMIYA Tomomi）
平沢 晃 （HIRASAWA Akira ）
片岡史夫 （KATAOKA Fumio）
野村弘行 （NOMURA Hiroyuki）
阪埜浩司 （BANNO Kouji）
青木大輔 （AOKI Daisuke）