

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09233

研究課題名（和文）エストロゲン伝達系を介した子宮体癌浸潤転移機構解明と新規分子治療のための基盤確立

研究課題名（英文）Establishment of novel therapeutic strategies based on estrogen-mediated signaling transduction in uterine endometrial cancer

研究代表者

森 泰輔（Mori, Taisuke）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：00569824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：同定されたERR 転写活性抑制化合物Xを子宮体癌細胞株に投与したところ、抗腫瘍効果を示した。パクリタキセルとの相互作用を検討したところ、パクリタキセル感受性を高めることが示された。ERR は癌-間質相互作用を介してTGF- β を誘導することを示した。ERR はEMT関連因子（E-cadherin, Snailなど）の発現を制御することで、遊走・浸潤能を促進することが示された。以上より、ERR を介した系は子宮体癌の新たな治療ターゲットとして有望である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮体癌に対してこれまで多くの分子標的薬が試行されてきたが、いずれも満足できる結果は得られていない。近年の網羅的遺伝子解析の結果から（Nature, 2013）、子宮体癌は単一の強い癌遺伝子変異では癌化しにくいことが示されており、腫瘍の生物学的特性に基づいた治療戦略が求められている。子宮体癌の腫瘍学的特徴はホルモン依存性であり、その増殖や発癌にエストロゲンやプロゲステロンが深く関与する。本研究は新規エストロゲン受容体であるエストロゲン関連受容体（ERR）に着目し、ERR が子宮体癌における浸潤・進展に関与しており治療ターゲットとして有望であることを示した。

研究成果の概要（英文）：Compound X, identified as an inhibitory transcriptional effect on ERR, showed an anti-tumor effect. X also enhanced paclitaxel sensitivity in uterine endometrial cancer cells. ERR induces TGF- β via cancer-stromal interaction. ERR also promotes migration and infiltration ability by controlling the expression of EMT-related factors (E-cadherin, Snail, etc.). Taken together, the ERR-mediated system is promising as a new therapeutic target for endometrial cancer.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 エストロゲン受容体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国において子宮体癌は著しく増加している。特に手術不能な進行例や再発例が増加しており、このような場合には化学療法が施行されるものの予後はきわめて不良である。一方、初期例は比較的予後良好のものが多いが、子宮全摘および付属器摘出術を治療の原則とするため将来的な妊娠を断念せざるを得ない。子宮内膜に限局する病変に対して妊孕能温存療法としてプロゲステン療法が行われているが、その再発率は高い。このように子宮体癌に対する新たな治療法の開発が切望されている。

子宮体癌における遺伝子異常の特徴は The Cancer Genome Atlas (TCGA) の網羅的統合解析で示されたように、癌の発生初期にミスマッチ修復/ポリメラーゼ遺伝子の変異に伴って癌化能の弱い遺伝子変異が多数集積している点である (*Nature*, 2013)。このことは、子宮体癌は単一の強い癌遺伝子の変異ではむしろ癌化しにくいことを表している。子宮体癌に対する新規治療法を確立させるためには、その腫瘍学的特性をより捉えたバイオマーカーを見つけ出しそれを標的とした治療戦略を立てることが極めて重要である。

子宮体癌の腫瘍学的特徴で最も重要な点はホルモン依存性であり、その増殖や発癌にエストロゲンやプロゲステロンが深く関与する。エストロゲンはエストロゲン受容体 (ER) と結合してプロモーター上のエストロゲン応答配列 (ERE) を認識することでさまざまな遺伝子の転写を制御する。乳癌ではエストロゲン受容体拮抗薬やエストロゲン生合成酵素 (アロマターゼ) 阻害剤が広く用いられるのに対して子宮体癌ではその有用性は確立されておらず、より複雑なエストロゲン伝達経路の存在が疑われる。エストロゲン関連受容体 (ERR) は ER とよく似た構造を有するがエストロゲンのような強力なリガンドを持たないオーファン核内受容体として知られている。研究代表者はこれまでにこの ERRs に注目し子宮体癌における発現や機能を明らかにしてきた。特に近年では ERR α を抑制する系が子宮体癌細胞株 (HEC-1A, KLE) における細胞増殖や浸潤・遊走能を抑制し、G2/M 期停止からカスパーゼ-3 依存性アポトーシスを誘導することを明らかにした。同じ G2/M 期停止によりアポトーシスを引き起こすパクリタキセルとの併用で増感効果を示すことを見出している (Matsushima H, Mori T, et al, *Oncotarget*, 2016)。これらの結果から ERR α は子宮体癌に対する標的として好適であると考えられる。

ERR はオーファン受容体として知られ今のところリガンドは同定されていない。われわれは ERR の結合領域とされるエストロゲン応答配列 (ERE, ERRE) を有するルシフェラーゼアッセイハイスクリーン法を樹立し、これによって ERR α 抑制能を有する新たな低分子化合物を同定した。本研究ではこの薬剤を用いてその抗腫瘍効果、浸潤・遊走能、アポトーシス遊走作用を明らかにする。また ERR α が引き起こす浸潤作用には TGF- β シグナルを介した上皮間葉分化転換現象 (EMT) が関与している。EMT は腫瘍の浸潤および転移の引き金を引く重要なイベントであり、子宮体癌において ERR α 発現の有無がその制御機構を担うことは極めて興味深い。

本研究では上皮間質相互作用を検証するため、子宮体癌細胞株と子宮内膜間質細胞株との共培養法を用いて ERR α が子宮体癌の浸潤転移を制御する未知の機構を明らかにする。

2. 研究の目的

本研究では、ERR α が子宮体癌の浸潤転移を制御する未知の機構を明らかにし、ターゲット化合物として同定された薬剤の抗腫瘍効果について検証することを目的とする。① 同定された低分子化合物を用いた子宮体癌に対する抗腫瘍効果の検証、② 上皮間葉細胞間相互作用による子宮体癌浸潤メカニズムの解明、を大きな目標とし、ERR α をターゲットとする新たな治療戦略を構築するための基盤を確立させる。

3. 研究の方法

① 同定された低分子化合物を用いた子宮体癌に対する抗腫瘍効果の検証

1. エストロゲン関連応答配列 (ERRE: 5' -AGGTCA-3') をレポーターとしたルシフェラーゼアッセイ、ERR/ER 結合アッセイ、リアルタイム PCR 法を用いて ERR α に対するリガンドとしての特性を評価する。
2. WST-8 細胞増殖アッセイ、コロニー形成アッセイ法を用いて細胞増殖作用を明らかにする。
3. マトリゲル浸潤アッセイを用いて浸潤・遊走能を評価する。
4. フローサイトメトリー法を用いて細胞周期解析を行う。
5. 他剤 (パクリタキセルやシスプラチン、ビンクリスチン、その他の抗がん剤治療薬) との併用効果について検討する。
6. 子宮体癌細胞株を皮下移植したモデルマウスを用いて上記作用について検証する。

② 上皮間葉細胞間相互作用による子宮体癌浸潤メカニズムの解明

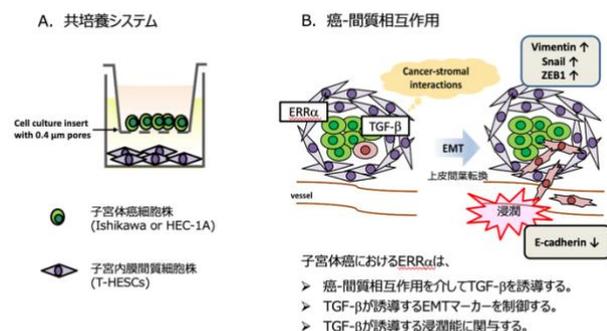
1. 子宮体癌細胞株 (Ishikawa, HEC-1A, AN3CA, KLE他) と子宮内膜間質細胞 (ヒト子宮内膜間質細胞; T-HSEC) を用いて共培養系を作製する。
2. ERR α プラスミドあるいは siRNA を用いて遺伝子導入を行い、リアルタイム PCR、ELISA、ウェスタンブロット法により EMT 関連因子 (E-cadherin, N-cadherin, vimentin,

- Snail/Slug, ZEB-1, Twistなど)を同定する。
- ERR α 過剰発現下あるいは抑制下での浸潤・遊走能について評価する。
 - ERR α 導入による細胞形態変化について3次元培養法を用いて解析する。
 - TGF- β 添加時における上記因子についてそれぞれの細胞における発現レベル変化を評価する。

4. 研究成果

① 同定された低分子化合物を用いた子宮体癌に対する抗腫瘍効果の検証

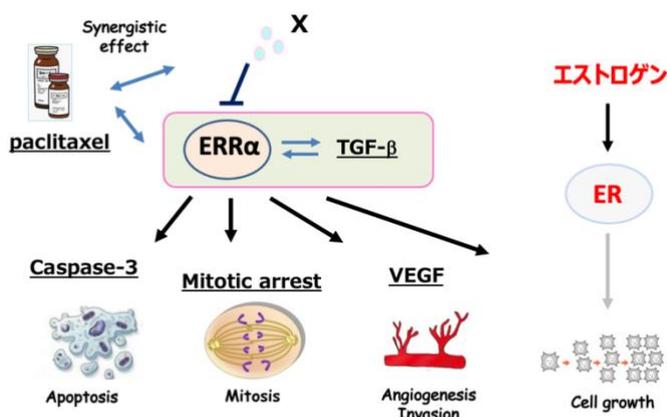
同定された合成化合物 X は細胞毒性試験において、細胞毒性を示すことなく濃度依存的に ERRE を介した転写活性を抑制した ($P < 0.01$)。さらに ERRE をプロモーター領域にもつ血管内皮増殖因子の転写活性も有意に抑制した ($P < 0.01$)。次に細胞増殖能への影響について WST-8 assay を用い検討したところ、濃度および時間依存的に有意な増殖抑制効果を認めた ($P < 0.01$)。その機序について flow cytometry (FCM) および免疫蛍光染色を行い、X が M 期停止を誘導することを示した ($P < 0.01$)。さらに Western blotting では X によって M 期特異的タンパクである histone H3 が増加し、G2-M 期 check point で M 期への移行を促進することを示した。また、X は FCM で Sub-G1 期細胞を増加させ、caspase-3/7 を活性化させたことから X による apoptosis 誘導が示唆された。次に子宮体癌において高頻度に異常活性化している PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達系への影響について Western blotting で評価を行なったところ、X は PI3K に影響を与えることなくリン酸化 Akt, mTOR, そしてその下流の p70S6K を抑制した。微小管阻害薬と X の併用効果を WST-8 で検証したところ、パクリタキセルとの併用で細胞増殖抑制作用の相乗効果を認めた ($P < 0.01$)。子宮体癌細胞株移植マウスに X の経静脈投与を行ったところ、マウスの体重減少を惹起することなく腫瘍発育を抑制した ($P < 0.01$)。摘出腫瘍を用いた免疫染色法 (TUNEL assay, Ki-67, CD31 抗体) では X による apoptosis 誘導効果、細胞増殖抑制作用および血管新生阻害作用を認めた ($P < 0.01$)。



共培養システムと癌-間質相互作用

② 上皮間葉細胞間相互作用による子宮体癌浸潤メカニズムの解明

子宮体癌細胞株である Ishikawa 細胞および HEC-1A 細胞と、子宮内膜間質細胞株である THESCs を共培養した。ERR α /PGC-1 α を一過性導入した系で癌細胞における ERR α が THESCs に及ぼす影響について評価した。ERR α /PGC-1 α を過剰発現させた癌細胞と共培養した THESCs において、ERR α と強力な EMT 誘導因子である TGF- β の発現が有意に上昇した ($P < 0.01$)。siRNA を導入し、ERR α 抑制下での THESCs に及ぼす影響について検討したところ、TGF- β の発現が有意に低下した ($P < 0.01$)。ERR α /PGC-1 α を過剰発現させた癌細胞では、間葉系細胞マーカーである vimentin の発現や EMT 誘導転写因子である Snail や ZEB1 の発現が有意に上昇した ($P < 0.01$)。一方、単培養では弱い反応しか観察できなかった。ERR α 抑制下では、Ishikawa 細胞の Snail 以外の EMT 関連因子の発現は有意に低下した ($P < 0.01$)。これらの所見から、間質細胞から分泌される TGF- β が子宮体癌細胞の EMT を誘導すると考えられた。



子宮体癌におけるERR α を介した伝達機序の解明と新規治療法への分子基盤

子宮体癌細胞における ERR α と TGF- β による EMT 誘導効果との関連について検証するため、単培養で ERR α /PGC-1 α を過剰発現させた癌細胞に TGF- β 10 ng/mL を添加し、EMT 関連因子の発現を定量 PCR と Western blotting を用いて調べた。

ERR α /PGC-1 α を過剰発現させた癌細胞では、TGF- β を添加時には vimentin, Snail, ZEB1 の発現が有意に上昇し ($P < 0.01$)、Western blotting でも同様の変化と上皮細胞マーカーである E-cadherin 発現の低下を認めた。一方、ERR α 抑制下で TGF- β を添加すると vimentin, Snail, ZEB1 の発現が低下し、E-cadherin の変化は認めなかった。すなわち、子宮体癌細胞において ERR α の発現上昇が TGF- β 誘導性の EMT を促進することを見出した。さらに Matrigel invasion chamber system を用いて浸潤・遊走への影響を検討した。TGF- β の添加は癌細胞の遊走能を有

意に促進し ($P < 0.01$)、さらに浸潤能も有意に促進した。一方、ERR α 発現を抑制すると TGF- β 誘導性の遊走能および浸潤能は有意に低下した ($P < 0.01$)。

以上の研究成果から ERR α を介した系は新たな子宮体癌治療ターゲットとして有望であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kokabu T, Mori T, Matsushima H, Yoriki K, Kataoka H, Tarumi Y, Kitawaki J | 4. 巻 42(2) |
| 2. 論文標題 Antitumor effect of XCT790, an ERK inverse agonist, on ER α -negative endometrial cancer cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cellular Oncology | 6. 最初と最後の頁 223-235 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13402-019-00423-5. | 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 Yoriki K, Mori T, Kokabu T, Matsushima H, Umemura S, Tarumi Y, Kitawaki J | 4. 巻 9(1) |
| 2. 論文標題 Estrogen-related receptor alpha induces epithelial-mesenchymal transition through cancer-stromal interactions in endometrial cancer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 6697 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43261-z. | 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 Tarumi Y, Mori T, Okimura H, Maeda E, Tanaka Y, Kataoka H, Ito F, Koshiba A, Kusuki I, Kitawaki J. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Interleukin-9 produced by helper T cells stimulates interleukin-8 expression in endometriosis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol | 6. 最初と最後の頁 e13380 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13380. | 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 Sakai S, Morinaga Y, Koshiba A, Mori T, Kusuki I, Kitawaki J | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Unexpected tumor-to-tumor metastasis of synovial sarcoma within leiomyoma: A case report and literature review. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res | 6. 最初と最後の頁 1216-1223 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14298. | 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 Ito F, Kokabu T, Matsushima H, Koshiba A, Mori T, Kusuki I, Kitawaki J. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Protocol for a modified vaginal pipe for total laparoscopic hysterectomies: Experimental research | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Int J Surg Protoc | 6. 最初と最後の頁 5-7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isjp.2020.02.003. | 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 Waratani M, Ito F, Tanaka Y, Mabuchi A, Mori T, Kitawaki J. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysllasia using 3-dimensional computed tomography: a prospective study. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMC Musculoskelet Disord | 6. 最初と最後の頁 662 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-020-01020-y. | 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 Mabuchi A, Waratani M, Tanaka Y, Mori T, Kitawaki J | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Telediagnosis system for congenital heart disease in a Japanese prefecture. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Med Ultrason | 6. 最初と最後の頁 463-468 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-020-01020-y. | 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 Takeuchi S, Kuroboshi H, Mori T, Ito K, Kondo E, Tabata T, Itani Y, Kawaguchi R, Takeuchi K, Soejima T, Sasaki R. | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Phase 1/2 study of concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan hydrochloride for advanced/recurrence uterine cancer: A multi-institutional study of Kansai Clinical Oncology Group. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Chin J Cancer Res | 6. 最初と最後の頁 218-227 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.09 | 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 Matsumoto H, Shimokawa M, Nasu K, Shikama A, Shiozaki T, Futagami M, Kai K, Nagano H, Mori T, Yano M, Sugino N, Fujimoto E, Yoshioka N, Nakagawa S, Shimada M, Tokunaga H, Yamada Y, Tsuruta T, Tasaki K, Kitagawa R, Kuji S, Motohashi T, Ito K, Yamada T, Teramoto N. | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Clinicopathologic features, treatment, prognosis and prognostic factors of neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a retrospective analysis of 42 cases from the Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Gynecol Oncol | 6. 最初と最後の頁 e103 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2019.30.e103. | 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 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Mori T, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Reprod Biomed Online | 6. 最初と最後の頁 343-353 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2019.03.210. | 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 Kataoka H, Mori T, Okimura H, Matsushima H, Ito F, Koshiba A, Tanaka Y, Akiyama K, Maeda E, Sugahara T, Tarumi Y, Kusuki I, Khan KN, Kitawaki J. | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Peroxisome proliferator-activated receptor- coactivator 1 -mediated pathway as a possible therapeutic target in endometriosis. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Hum Reprod | 6. 最初と最後の頁 1019-1029 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/dez067. | 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 Akiyama K, Nishioka K, Khn KN, Tanaka Y, Mori T, Nakaya T, Kitawaki J. | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol | 6. 最初と最後の頁 e13147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13147. | 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 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Reprod Biomed Online | 6. 最初と最後の頁 634-646 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2018.12.015. | 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 Ito F, Mori T, Tarumi Y, Okimura H, Kataoka H, Tanaka Y, Koshiba A, Kitawaki J. | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Equilin in conjugated equine estrogen increases monocyte-epithelial adhesion via NF-kB signaling. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One | 6. 最初と最後の頁 223-235 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Yabumoto K, Ito F, Matsushima H, Mori T, Kusuki I, Kitawaki J. | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Massive prolapsed submucous fibroid treated with laparoscopic surgery: A case report. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res | 6. 最初と最後の頁 942-946 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Mori T, Makino H, Okubo T, Fujiwara Y, Sawada M, Kuroboshi H, Tsubamoto H, Murakoshi H, Motohashi T, Kitawaki J, Ito K. | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Multi-institutional phase study of neoadjuvant irinotecan and nedaplatin followed by radical hysterectomy and the adjuvant chemotherapy for locally advanced, bulky uterine cervical cancer. A Kansai Clinical Oncology Group study (KCOG-G1201). | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res | 6. 最初と最後の頁 671-678 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13885. | 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 Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Takaoka O, Okimura H, Khan KN, Kitawaki J. | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Reprod Med Biol | 6. 最初と最後の頁 305-311 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12285. | 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 Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Tanaka Y, Okimura H, Khan KN, Kitawaki J. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Aromatase as a target for treating endometriosis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res | 6. 最初と最後の頁 1673-1681 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13743. | 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 Takaoka O, Mori T, Ito F, Okimura H, Kataoka H, Tanaka Y, Koshiba A, Kusuki I, Shigehiro S, Amami T, Kitawaki J. | 4. 巻 181 |
| 2. 論文標題 Daidzein-rich isoflavone aglycones inhibit cell growth and inflammation in endometriosis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol | 6. 最初と最後の頁 125-132 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2018.04.004. | 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 Koshiba A, Mori T, Okimura H, Akiyama K, Kataoka H, Takaoka O, Ito F, Matsushima H, Kusuki I, Kitawaki J. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res | 6. 最初と最後の頁 1970-1976 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13725. | 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 Takekuma M, Shimokawa M, Nishio S, Omi H, Tabata T, Takei Y, Nasu K, Takahashi Y, Toyota S, Ichikawa Y, Arakawa A, Ito F, Tsubamoto H, Mori T, Hirashima Y, Ito K. | 4. 巻 109 |
| 2. 論文標題 Phase study of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and nedaplatin for uterine cervical cancer with lymph node metastasis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Sci | 6. 最初と最後の頁 1602-1608 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13577. | 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 Tarumi Y, Mori T, Matsushima H, Kokabu T, Tsuchiya H, Kitawaki J. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Long-term survival with bevacizumab in heavily pretreated and platinum-resistant mucinous ovarian cancer: A case report. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res | 6. 最初と最後の頁 347-351 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13496. | 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 - |

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 森 泰輔 |
| 2. 発表標題 子宮筋腫と性ステロイドホルモン |
| 3. 学会等名 第42回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会（シンポジウム）（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 森 泰輔 |
| 2. 発表標題 子宮体癌、子宮内膜症におけるエストロゲン伝達経路制御に基づく新規治療戦略の確立 |
| 3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会。（腫瘍1シンポジウム）（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 森 泰輔、高岡 宰、沖村浩之、片岡 恒、伊藤文武、小芝明美、カーンカレク、楠木 泉、北脇 城 |
| 2. 発表標題 イソフラボンサプリメント(DRIAs)の子宮内膜症新規治療薬としての可能性 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 森 泰輔 |
| 2. 発表標題 子宮内膜症の病因・病態アップデート. 内分泌学的因子から考察する子宮内膜症病態メカニズム |
| 3. 学会等名 第41回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会(シンポジウム)(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mori T |
| 2. 発表標題 PGC-1 as a potential therapeutic target in endometriosis. |
| 3. 学会等名 5th Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders 2019, (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mori T |
| 2. 発表標題 PGC-1 -mediated pathway as a potential therapeutic target in endometriosis. |
| 3. 学会等名 International Congress on Endometriosis in India. (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mori T |
| 2. 発表標題 PGC-1 -mediated pathway represents a potential therapeutic target in molecular therapy for endometriosis. |
| 3. 学会等名 Taiwan Endometriosis Society Annual meeting 2018. (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 森 泰輔 |
| 2. 発表標題 ワークショップ「がん生殖最前線」 エストロゲン関連受容体を標的とする新たな子宮体癌内分泌療法 |
| 3. 学会等名 第60回日本婦人科腫瘍学会. (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 森 泰輔 |
| 2. 発表標題 エストロゲン伝達機序からみた子宮内膜症の病態解明と新たな治療戦略 |
| 3. 学会等名 第36回日本受精着床学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018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 |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|