

令和 6 年 4 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09519

研究課題名（和文）子宮体癌細胞の上皮間葉移行を介した浸潤能に関わる代謝調節機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of energy metabolism involved in EMT and cell invasion of endometrial cancer cells

研究代表者

浅野間 和夫（ASANOMA, KAZUO）

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：30380413

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：BHLHE40は様々な細胞活動に関わる転写因子である。子宮体癌細胞株を用いてBHLHE40をノックダウンすると酸素消費量が低下し、細胞外酸性化が上昇した。BHLHE40はPDHA1とLDHAのリン酸化を制御することによりPDHとLDHの活性を制御していることが分かった。またBHLHE40は脱リン酸化酵素PPM1Fの転写を抑制することによりAMPKのリン酸化を上げることが分かった。臨床検体を用いた免疫組織染色の解析によりBHLHE40、PPM1F、リン酸化AMPKの発現量が子宮体癌患者の予後に相関することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はBHLHE40-PPM1F-AMPKの経路が解糖系と酸化的リン酸化を制御することにより細胞内のエネルギー調節を司り、子宮体癌の進展を制御していることが示唆された。これらの結果はBHLHE40、PPM1F、リン酸化AMPKが予後マーカーとして利用できる可能性を提示し、また、BHLHE40-PPM1F-AMPK経路を標的とした分子治療の可能性を提示するものである。

研究成果の概要（英文）：BHLHE40 is a transcription factor that is involved in multiple cell activities. In this study, we found that BHLHE40 expression was downregulated in cases of endometrial cancer of higher grade and advanced disease. Knockdown of BHLHE40 in endometrial cancer cells resulted in suppressed oxygen consumption and enhanced extracellular acidification. Suppressed PDH activity and enhanced LDH activity was observed in the knockdown cells. Knockdown of BHLHE40 also led to dephosphorylation of AMPK Thr172 and enhanced phosphorylation of PDH E1 subunit alpha 1 (PDHA1) Ser293 and LDHA Tyr10. These results suggested that BHLHE40 modulates PDH and LDH activity by regulating the phosphorylation status of PDHA1 and LDHA. We found that BHLHE40 enhanced AMPK phosphorylation by directly suppressing PPM1F. Our immunohistochemical study showed that the expression of BHLHE40, PPM1F, and phosphorylated AMPK correlated with the prognosis of endometrial cancer patients.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 解糖系 酸化的リン酸化 エネルギー代謝 転写調節 脱リン酸化酵素

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ライフスタイルの欧米化や高齢化、肥満、寡産などから本邦における子宮体癌の罹患率は上昇傾向である。早期であれば根治手術が有効であるが、進行期症例は集学的治療を行うも再燃・再発を来し、コントロール不可能となる症例が多い。従来的な治療に加えて分子標的治療の開発も試みられているが他癌種に遅れをとっている。肥満と子宮体癌の関連は確実と言われ糖尿病との関連も示唆されており、メトホルミンの治験など癌代謝の観点からの癌治療戦略も考えられている。

我々はこれまで子宮体癌をモデルとして癌細胞の浸潤機構を研究してきた。その中で bHLH 型の転写因子である BHLHE40 に注目してきた。この転写因子はその発現が子宮体癌の浸潤・進展と逆相関し、細胞株を用いた実験において癌細胞の上皮間葉移行を介して浸潤能を抑制する分子機構を明らかにした (Asanoma et al., 2015, 2019)。一方で以前より BHLHE40 は低酸素、血清飢餓、インスリンなどの刺激により発現が上昇することが知られおり、近年、細胞内代謝との関連が報告されている。BHLHE40 は上皮間葉移行と細胞浸潤機構を抑制し、一方で最近では BHLHE40 は SREBP-1c の発現を制御し、脂肪酸合成に影響すること (Choi et al., 2008; Tian et al., 2018) また BHLHE40 が AMPK の活性に影響し、AMPK を介して細胞の代謝を制御することが示唆される (Sato et al., 2015)。しかしこれらの知見は条件が限られたもので、系統的な解析がなされていない。また癌細胞の代謝における BHLHE40 の機能は全く未知である。

2. 研究の目的

癌細胞は主に解糖系によりエネルギー産生・生合成が行われていると考えられてきたが、昨今の研究により酸化的リン酸化も癌の進展や転移に必須であり、解糖系と酸化的リン酸化の活性バランスの可塑性が癌細胞の生存に寄与するということが分かってきた (Yu et al., 2017; Jia et al., 2019)。すなわち、解糖系のみを抑え込むのでは治療としては有効ではないことを示唆する。実際、癌幹細胞も解糖系だけでなく酸化的リン酸化にも依存していることが示されている (Tamika et al., 2018)。BHLHE40 は HIF-1 により発現上昇すること (Nishiyama et al., 2012; Wang et al., 2015) また、BHLHE40 は AMPK 活性を制御すること (Sato et al., 2015) から、BHLHE40 は解糖系と酸化的リン酸化の cross-talk に関わることが示唆される。そこで我々は BHLHE40 による解糖系・酸化的リン酸化の代謝調節機構を明らかにする。すなわち子宮体癌の代謝的特徴を捉えると共に、癌代謝の活性バランスの可塑性の制御機構を探り、子宮体癌の新たな治療戦略に寄与することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

BHLHE40 の発現変化が解糖系、酸化的リン酸化に与える影響：

子宮体癌細胞株の多くは BHLHE40 の発現が抑制されているが、これらを発現している HHUA 細胞と KLE 細胞を用いて BHLHE40 のノックダウンが癌細胞の解糖系、酸化的リン酸化に与える影響を Flux Analyzer (Seahorse 社の XFp) を用いて解析を行った。BHLHE40 のノックダウン細胞をコントロール細胞と比較し、細胞外酸性化速度 (ECAR: extracellular acidification rate) と酸素消費速度 (OCR: oxygen consumption rate) とを計測した。ECAR が解糖系の指標、OCR が酸化的リン酸化の指標となる。また、Ishikawa 細胞や HEC-1 細胞など BHLHE40 を発現してい

ない子宮体癌細胞株にこれらの遺伝子を強制発現させ、同様に ECAR と OCR を計測し、コントロール細胞と比較した。

BHLHE40 が標的とする解糖系、酸化的リン酸化に関わる分子経路の同定：

子宮体癌細胞株 HHUA 細胞を用いて BHLHE40 をノックダウンし、それらの細胞を用いて mRNA マイクロアレイ解析と定量プロテオミクス解析を行った。マイクロアレイは SurePrint G3 Human Gene Expression Microarrays 8×60 K version 3 を用い、定量プロテオミクス解析は iMPAQT 法 (Matsumoto et al., 2017) を用いて細胞内代謝経路の蛋白質を網羅的に解析し、解糖系と酸化的リン酸化経路を司る分子のタンパク発現量を定量的に解析した。この解析により BHLHE40 が標的とする解糖系、酸化的リン酸化に関わる分子経路をあぶり出した。

解糖系、酸化的リン酸化を担う酵素の活性解析：

Flux Analyzer を用いた解析により BHLHE40 は子宮体癌細胞において解糖系を抑え、酸化的リン酸化を上げる機能が示唆された。そこで BHLHE40 をノックダウン、または過剰発現させた細胞を用いて解糖系の活性化はリン酸化 LDHA 抗体 (p-Tyr10) を用いて、酸化的リン酸化はリン酸化 PDH 1 抗体 (p-Ser293) を用いてそれらの発現を解析した。また、LDH、PDH の活性を測定キットを用いて計測した。

BHLHE40 による AMPK のリン酸化制御機構の解明：

予備実験にて BHLHE40 が AMPK のリン酸化に関わることが分かっていた。この分子機構を明らかにするため、AMPK の脱リン酸化酵素に注目して解析を行った。PPM 型の脱リン酸化酵素ファミリーに注目し、各酵素の発現に BHLHE40 が与える影響を mRNA レベル、タンパクレベルで明らかにした。また BHLHE40 による各酵素の転写調節機構をレポーターアッセイやゲルシフトアッセイ、ChIP アッセイにより明らかにした。また各酵素を高発現またはノックダウンさせた細胞を用いて AMPK のリン酸化を観察し、酵素活性を欠失させた変異酵素を発現させ、AMPK のリン酸化を観察した。

臨床検体を用いた発現解析：

以上の結果から BHLHE40-PPM1F-AMPK 経路が子宮体癌のエネルギー代謝を制御し、患者の予後を規定している可能性が示唆されたため、子宮体癌の臨床検体を用いて免疫組織染色にて BHLHE40、PPM1F、リン酸化 AMPK の発現を解析した。予後との相関解析も行った。

4 . 研究成果

BHLHE40はAMPK のリン酸化を制御する：

我々はまず転写因子BHLHE40が癌細胞の栄養代謝に与える影響を見るため、まず代表的なエネルギーセンサーであるAMPKの発現とリン酸化に与える影響を調べた。子宮体癌細胞株HHUA, KLEにおいてBHLHE40の発現をノックダウンすると、AMPK Thr172のリン酸化が抑制され、AMPK の標的分子Acetyl-CoA carboxylase(ACC)のリン酸化も抑制された。またBHLHE40/BHLHE41を発現していないHEC-1細胞, Ishikawa 細胞にBHLHE40を発現させると、逆にAMPK のThr172リン酸化を促進した。しかしサブファミリーであるBHLHE41の発現は明らかな変化を与えなかった。

BHLHE40は解糖系と酸化的リン酸化に影響する：

Flux analyzerで解析するとBHLHE40のノックダウンはミトコンドリア呼吸を抑制して解糖系が促進し、BHLHE40の強制発現はこれと逆の結果をもたらした。そこで解糖系で産生されたピルビン酸が乳酸に代謝されるか、TCAサイクルに利用されるかを評価するためそれぞれの酵素の活性を調べた。子宮体癌細胞におけるBHLHE40のノックダウンは乳酸水酸化酵素 (LDHA) の活性的リン酸化 (p-Tyr10) を上げ、LDH活性を上げた。また、逆にピルビン酸水酸化酵素 (PDH 1) の抑

制的リン酸化 (p-Ser293) を上げ、PDH活性を下げた。これらの変化はBHLHE40の強制発現においては逆の結果をもたらした。

BHLHE40によるAMPK のリン酸化の制御機構：

BHLHE40がAMPK 1/2のThr172リン酸化を促進する機序として、AMPK を脱リン酸化すると思われる酵素PPM1AとPPM1Fを同定した。実際BHLHE40は転写抑制によりこれらの脱リン酸化酵素の発現を抑制することを発現解析、レポーター解析、ゲルシフト解析で明らかとした。また、PPM1A, PPM1Fの不活性型変異体を作成し、これらの酵素が確かにAMPK を脱リン酸化することを細胞内での解析と共にin vitroでの脱リン酸化解析でも明らかにした。PPM1A, PPM1FのノックダウンによりAMPK Thr172のリン酸化が増加した。

網羅的解析とパスウェイ解析：

BHLHE40をノックダウンしたHHUA細胞を用いてマイクロアレイ解析、GSEA解析を行いBHLHE40が予想通りAMPK経路や解糖系を制御することを見出した。また、iPAQTを用いた定量的プロテオミクス解析を行い、BHLHE40のノックダウンが解糖系や産科的リン酸化に関わる多数の酵素発現を制御することを見出した。

BHLHE40の作用がAMPK を介することの証明：

これまでBHLHE40がLDHAのリン酸化状態を変えLDHの活性を下げ解糖系が抑制されること、またPDHA1のリン酸化状態を変えのPDH活性を上げ呼吸鎖を活性化させることを見出したが、その効果がAMPK を介するものであることを直接証明する必要があった。そこで我々はBHLHE40を高発現させ、さらにAMPK をノックダウンさせる実験を行った。すると、BHLHE40による上記の効果がAMPK のノックダウンにより打ち消された。すなわちBHLHE40-PPM1F-リン酸化AMPK の経路が子宮体癌細胞のエネルギー代謝を制御することを証明した。

臨床検体による発現解析と予後との相関解析：

当科で実施した子宮体癌症例の組織検体におけるBHLHE40, リン酸化AMPK, PPM1A, PPM1Fの発現を免疫組織染色で解析を行った。その結果、BHLHE40とリン酸化AMPK の発現量は正の相関を示し、BHLHE40とPPM1Fの発現量は逆相関を示した。PPM1Aは症例ごとの差を認めず、いずれも高発現を示した。予後との相関を解析したところ、BHLHE40とリン酸化AMPK の高発現症例は低発現症例に比べて予後が有意に良く、またPPM1Fの高発現症例は低発現症例に比べて予後が有意に悪かった。

以上の結果を以下の如く *Journal of Biological Chemistry* に論文発表した。

The BHLHE40-PPM1F-AMPK pathway regulates energy metabolism and is associated with the aggressiveness of endometrial cancer. Asanoma K, Yagi H, Onoyama I, Cui L, Horii E, Kawakami M, Maenohara S, Hachisuga K, Tomonobe H, Kodama K, Yasunaga M, Ohgami T, Okugawa K, Yahata H, Kitao H, Kato K. *J Biol Chem.* 2024 Mar;300(3):105695. doi: 10.1016/j.jbc.2024.105695. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38301894

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yasutake Nobuko, Iwasaki Takeshi, Yamamoto Hidetaka, Sonoda Kenzo, Kodama Keisuke, Okugawa Kaoru, Asanoma Kazuo, Yahata Hideaki, Kato Kiyoko, Oda Yoshinao	4. 巻 235
2. 論文標題 Cyclin-dependent kinase 8 is an independent prognosticator in uterine leiomyosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153920 ~ 153920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2022.153920	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 Yasunaga Masafumi, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Shimokawa Mototsugu, Maeda Yumiko, Hori Emiko, Kodama Keisuke, Yagi Hiroshi, Ohgami Tatsuhiro, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Kato Kiyoko	4. 巻 61
2. 論文標題 Prognostic impact of adding bevacizumab to carboplatin and paclitaxel for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 818 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2022.06.005	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 Asanoma Kazuo, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Ohgami Tatsuhiro, Yasunaga Masafumi, Kodama Keisuke, Onoyama Ichiro, Kenjo Hironori, Shimokawa Mototsugu, Kato Kiyoko	4. 巻 48
2. 論文標題 Impact of obesity on robotic assisted surgery in patients with stage IA endometrial cancer and a low risk of recurrence: An institutional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 3226 ~ 3232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15434	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 Yagi Hiroshi, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Kawakami Minoru, Maenohara Shoji, Kodama Keisuke, Matsumura Yumiko, Hamada Norio, Hori Emiko, Hachisuga Kazuhisa, Yasunaga Masafumi, Ohgami Tatsuhiro, Okugawa Kaoru, Yahata Hideaki, Kato Kiyoko	4. 巻 30
2. 論文標題 Tumor-derived ARHGAP35 mutations enhance the G 13-Rho signaling axis in human endometrial cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 313 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41417-022-00547-1	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 Togami Shinichi, Tanimoto Akihide, Yanazume Shintaro, Tokunaga Hideki, Nagai Tomoyuki, Watanabe Mika, Yahata Hideaki, Asanoma Kazuo, et al.	4. 巻 170
2. 論文標題 Evaluation of the one-step nucleic acid amplification assay for detecting lymph node metastasis in patients with cervical and endometrial cancer: A multicenter prospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 70 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2022.12.016	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 Kodama Keisuke, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Tomonobe Hiroshi, Yasutake Nobuko, Yoshida Sachiko, Yagi Hiroshi, Yasunaga Masafumi, Ohgami Tatsuhiro, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Hori Emiko, Shimokawa Mototsugu, Kato Kiyoko	4. 巻 26
2. 論文標題 Prognostic outcomes and risk factors for recurrence after laser vaporization for cervical intraepithelial neoplasia: a single-center retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 770 ~ 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01848-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 Yamaguchi Shinichiro, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Kodama Keisuke, Yagi Hiroshi, Yasunaga Masafumi, Ohgami Tatsuhiro, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Kato Kiyoko	4. 巻 47
2. 論文標題 Hypersensitivity reaction to <scp>pegylated</scp> liposomal doxorubicin administration for Mullerian carcinoma in Japanese women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1544 ~ 1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14680	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 Yoshida Sachiko, Asanoma Kazuo, Yagi Hiroshi, Onoyama Ichiro, Hori Emiko, Matsumura Yumiko, Okugawa Kaoru, Yahata Hideaki, Kato Kiyoko	4. 巻 21
2. 論文標題 Fibronectin mediates activation of stromal fibroblasts by SPARC in endometrial cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-07875-9	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 Suzuki Izumi, Yoshida Sachiko, Tabu Kouichi, Kusunoki Soshi, Matsumura Yumiko, Izumi Hiroto, Asanoma Kazuo, Yagi Hiroshi, Onoyama Ichiro, Sonoda Kenzo, Kohno Kimitoshi, Taga Tetsuya, Itakura Atsuo, Takeda Satoru, Kato Kiyoko	4. 巻 11
2. 論文標題 YBX2 and cancer testis antigen 45 contribute to stemness, chemoresistance and a high degree of malignancy in human endometrial cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83200-5	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 Yasunaga Masafumi, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Horii Emiko, Kodama Keisuke, Yagi Hiroshi, Ohgami Tatsuhiro, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Kato Kiyoko	4. 巻 26
2. 論文標題 Prognostic impact of the subclassification of Müllerian cancer stage IV in the FIGO 2014 staging system with a focus of extra-abdominal lymph node metastases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1330 ~ 1335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01908-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 Okugawa Kaoru, Yahata Hideaki, Hachisuga Kazuhisa, Tomonobe Hiroshi, Yasutake Nobuko, Kodama Keisuke, Kenjo Hironori, Yagi Hiroshi, Ohgami Tatsuhiro, Yasunaga Masafumi, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Horii Emiko, Ohishi Yoshihiro, Oda Yoshinao, Kato Kiyoko	4. 巻 100
2. 論文標題 Evaluation of Clinical Significance of Lymphovascular Space Invasion in Stage IA Endometrial Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 195 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521382	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 Yahata Hideaki, Kodama Keisuke, Okugawa Kaoru, Hachisuga Kazuhisa, Yasutake Nobuko, Maenohara Shoji, Yagi Hiroshi, Yasunaga Masafumi, Ohgami Tatsuhiro, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Kobayashi Hiroaki, Sonoda Kenzo, Baba Shingo, Ishigami Kousei, Ohishi Yoshihiro, Oda Yoshinao, Kato Kiyoko	4. 巻 165
2. 論文標題 Long-term follow up after sentinel node biopsy alone for early-stage cervical cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 149 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2022.01.031	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 Okugawa Kaoru, Yahata Hideaki, Ohgami Tatsuhiro, Yasunaga Masafumi, Asanoma Kazuo, Kobayashi Hiroaki, Kato Kiyoko	4. 巻 34
2. 論文標題 An update of oncologic and obstetric outcomes after abdominal trachelectomy using the FIGO 2018 staging system for cervical cancer: a single-institution retrospective analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2023.34.e41	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 Yasunaga Masafumi, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Horii Emiko, Hachisuga Kazuhisa, Maenohara Shoji, Kodama Keisuke, Yagi Hiroshi, Ohgami Tatsuhiro, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Kato Kiyoko	4. 巻 46
2. 論文標題 Decision-making for Subsequent Therapy for Patients With Recurrent or Advanced Endometrial Cancer Based on the Platinum-free Interval	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 387 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/COC.0000000000001021	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 Kodama Keisuke, Tateishi Chuya, Oda Tsuyoshi, Cui Lin, Kuramoto Kazutaka, Yahata Hideaki, Okugawa Kaoru, Maenohara Shoji, Yagi Hiroshi, Yasunaga Masafumi, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Mori Takeshi, Katayama Yoshiki, Kato Kiyoko	4. 巻 114
2. 論文標題 Development of novel tracers for sentinel node identification in cervical cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4216 ~ 4224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15927	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 Hachisuga Kazuhisa, Kawakami Minoru, Tomonobe Hiroshi, Maenohara Shoji, Kodama Keisuke, Yagi Hiroshi, Yasunaga Masafumi, Onoyama Ichiro, Asanoma Kazuo, Yahata Hideaki, Oda Yoshinao, Kato Kiyoko	4. 巻 NA
2. 論文標題 Clinical Significance of Tumor Immune Microenvironment in Endometrial Endometrioid Carcinoma, Grade 1 With DNA Mismatch Repair Protein Loss	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecological Pathology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PGP.0000000000001020	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 Asanoma Kazuo, Yagi Hiroshi, Onoyama Ichiro, Cui Lin, Hori Emiko, Kawakami Minoru, Maenohara Shoji, Hachisuga Kazuhisa, Tomonobe Hiroshi, Kodama Keisuke, Yasunaga Masafumi, Ohgami Tatsuhiro, Okugawa Kaoru, Yahata Hideaki, Kitao Hiroyuki, Kato Kiyoko	4. 巻 300
2. 論文標題 The BHLHE40?PPM1F?AMPK pathway regulates energy metabolism and is associated with the aggressiveness of endometrial cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 105695 ~ 105695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2024.105695	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Asanoma Kazuo
2. 発表標題 BHLHE 40 Regulates Glycolysis and Oxidative Phosphorylation Mediated by a Phosphatase-AMPK Axis in Endometrial Cancer Cells
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野間和夫
2. 発表標題 BHLHE 40 Regulates Glycolysis and Oxidative Phosphorylation Mediated by a Phosphatase-AMPK Axis in Endometrial Cancer Cells
3. 学会等名 第64回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asanoma Kazuo
2. 発表標題 BHLHE40 regulates glycolysis and oxidative phosphorylation in endometrial cancer cells
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野間和夫
2. 発表標題 BHLHE40 regulates energy metabolism mediated by a metal dependent phosphatase-AMPK axis in endometrial cancer cells
3. 学会等名 第65回日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅野間和夫
2. 発表標題 BHLHE40-PPM1F-AMPK経路が子宮体癌細胞のエネルギー代謝と患者の予後を規定する
3. 学会等名 第22回日本婦人科がん分子標的研究会
4. 発表年 2023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
---------	---------