

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 女性の健康の包括的支援実用化研究事業
(英語) Project for Whole Implementation to Support and Ensure the female life

研究開発課題名： (日本語) 子宮内膜症の病態解明、および予防・治療法の開発
(英語) Elucidation of the pathology of endometriosis and development of prevention / treatment methods.

研究開発担当者 (日本語) 東京大学 大学院医学系研究科・産婦人科学専攻 教授 大須賀穰
所属 役職 氏名： (英語) University of Tokyo, Dept. of OB&GYN professor Yutaka Osuga

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ① ビタミンDを用いた予防戦略
② 炎症、免疫異常、内分泌の形成する腹腔内環境と子宮内膜症上皮細胞の相互作用に関する検討
③ 研究分担者間子宮内膜症サンプルライブラリーの構築
開発課題名： (英語) ① Prevention strategy for endometriosis with Vitamin D
② Research on the interaction of the endometriotic epithelial cells with the intraperitoneal environment formed by inflammation, immune abnormality, endocrine
③ Construction of a sample library for endometriosis

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 大学院医学系研究科・産婦人科学専攻 教授 大須賀穰
所属 役職 氏名： (英語) University of Tokyo, Dept. of OB&GYN professor Yutaka Osuga

分担研究 (日本語) Estrogen related receptor の病態への意義と分子標的治療
開発課題名： (英語) Establishment of the target therapy based on by elucidation of the significance of estrogen-related receptor in endometriosis

- 研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学 大学院医学系研究科・女性生涯医科学
教授 北脇 城
- 所属 役職 氏名: (英 語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate school of Medical
Science, Department of Obstetrics and Gynecology, Professor, Jo
Kitawaki
- 分担研究 (日本語) 卵巣子宮内膜症の病態における microRNA の機能解析と関連遺伝子を標的
とする治療薬の開発
- 開発課題名: (英 語) Roles of microRNAs in the pathogenesis of ovarian endometriosis and
the development of novel agents for the treatment of endometriosis
- 研究開発分担者 (日本語) 大分大学医学部産科婦人科学 教授 檜原久司
- 所属 役職 氏名: (英 語) Hisashi Narahara, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Oita University
- 分担研究 (日本語) 無侵襲・リアルタイムに子宮内膜症の癌化を評価できる光学経膣プローブ
を用いた前臨床・臨床試験の実施
- 開発課題名: (英 語) Discrimination of malignant transformation from benign endometriosis
using near-infrared approach: Preclinical and clinical studies.
- 研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人奈良県立医科大学 教授 小林 浩
- 所属 役職 氏名: (英 語) Public University Corporation Nara Medical University/professor/
Hiroshi Kobayashi, MD, PhD

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

- ① 大須賀らのグループは、子宮内膜症性卵巣嚢胞から間質細胞を単離し、培養し、活性型ビタミン D 添加の効果を検討した。活性型ビタミン D 添加は、子宮内膜症性卵巣嚢胞性卵巣嚢胞の炎症性抑制、アポトーシス誘導、増殖能抑制、浸潤能抑制の効果があることが明らかとなった。これにより、ビタミン D 投与が子宮内膜症の病勢抑制に有効である可能性を示した。また、卵巣子宮内膜症より子宮内膜症上皮細胞を分離培養し、網羅的遺伝子解析を行い、子宮内膜上皮細胞、子宮内膜症間質細胞との比較を行った。また PCA 解析によりこれらの細胞群が異なるクラスターを形成し、明らかに異なる遺伝子プロファイルを形成することが分かった。また、得られた子宮内膜症上皮細胞に CDK4, CyclinD1, hTERT の 3 遺伝子をレンチウイルスにて導入し、4 ラインの不死化細胞を樹立した。現在、得られたデータセットより子宮内膜上皮に比較して子宮内膜症上皮に有意に高発現であった遺伝子について、不死化細胞を用いた基礎的検討を行っている。
- ② 北脇城らのグループは、**Estrogen-related receptor (ERR)**は子宮内膜癌で高発現しており、ERR ノックダウンが子宮内膜癌細胞株および皮下移植マウスにおいて、増殖抑制、血管新生抑制、アポトーシス誘導効果を司ることを報告した。子宮腺筋症女性における子宮内膜の機能層と固有層では生物学的相違が存在することを報告した。また、超音波を用いて子宮内膜症性卵巣嚢胞術前術後の子宮動脈血流速度を測定したところ、内膜症病巣側の血管抵抗が上昇していることを見出した。MRI3D 構成画像を用いて子宮形態を評価したところ、内膜症では健常群と比較して子宮が有意に大きいことを示した。
- ③ 原田らのグループは、月経血や腹水中に増加する細菌性エンドトキシンの役割に着目して、子宮内膜症モデルマウスにおける病巣形成への影響を検討した。リポポリサッカライド (Lipopolysaccharide: LPS) の長期投与により、慢性炎症を模倣した子宮内膜症モデルマウスを作成し、子宮内膜症様病巣について検討した。病巣組織における炎症関連遺伝子 (*Ptgs2*, *Vegf*, *Il-6*, *Ccl2*) 発現を定量した。LPS 受容体の Toll-like receptor (TLR) 4 発現、細胞増殖能は Ki-67、血管新生は PECAM、T 細胞とマクロファージの集簇は CD3 と F4/80、Nuclear factor-kappa B (NF-κB) およびリン酸化 NF-κB の発現を検出した。また、天然型 NF-κB 阻害剤 (パルテノライド ; Parthenolide: Part) 投与の影響をみた。LPS 投与は、マウスあたりの病巣個数とサイズを増加させた。LPS 投与により、病巣組織中の TLR4、Ki-67、CD3、F4/80 および PECAM の陽性細胞率は上昇し、NF-κB およびリン酸化 NF-κB の染色強度も増強した。また、正所性子宮内膜組織では、LPS 投与によって、これらの炎症関連遺伝子発現の影響はみられなかったが、子宮内膜症病巣では増強がみられた。これらの LPS による効果は、Part の併用投与により完全に抑制された。LPS により促進されるマウス子宮内膜症病巣形成の過程において、NF-κB 経路が重要なシグナル経路となっていることを示唆された。Part 投与が病巣形成や炎症反応を抑制したことから、子宮内膜症の新たな治療戦略として、NF-κB を標的とした薬物治療が期待された。

次に、同モデルマウスを用いて、新規選択的エストロゲン受容体調節剤(SERM)である SR-16234 の効果を検証した。本薬剤は、ER α には拮抗作用、ER β には弱いアゴニスト作用を有する。LPS を腹腔内投与したのちに、SR16234 を連日投与し、4 週間後の子宮内膜症様病巣について検討した。SR16234 投与により、マウスあたりの病巣重量は減少した。LPS 投与により増加した *Il-6*、*Ccl-2* と *Ptgs-2* の遺伝子発現量は、SR16234 により抑制された。Ki67 陽性細胞比率は低下し、CD3、F4/80 および TLR4 発現も低下した。マウス子宮内膜症様病巣において、SR16234 は病巣縮小と炎症抑制効果を示した。

④ 檜原久司らのグループは、子宮内膜症における micro RNA の役割を解明することを目的とした。Microarray による網羅的解析にて卵巣子宮内膜症性嚢胞間質細胞(以後、子宮内膜症間質細胞)で miR-503 の発現が低下していた。子宮内膜症間質細胞に miR-503 を強制発現させ、細胞増殖や細胞周期への影響を評価した。また、細胞外マトリックス収縮能の調節機序や miR-503 発現抑制の機序や miR-503 DNA メチル化について検討した。

子宮内膜症患者および子宮摘出手術患者から文書による同意を得て子宮内膜症間質細胞および正常子宮内膜間質細胞を分離・培養した。子宮内膜症間質細胞に miR-503 を強制発現させ、細胞増殖・アポトーシス・血管新生への影響とサイクリン D1 発現の評価、フローサイトメーターによる細胞周期解析を行った。また、コラーゲンゲル 3 次元培養法による細胞外マトリックス収縮能について評価し、ギムザ染色によりコラーゲンゲル内の細胞形態を観察した。さらに、real time RT-PCR および western blotting により Ras homology (Rho) A、Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase (ROCK)1、ROCK2 の発現を評価した。DNA 脱メチル化剤 (5-aza-2' -deoxycytidine) で卵巣子宮内膜症間質細胞を刺激し、real-time RT-PCR で miR-503 の発現を評価するとともに、COBRA 法 (Combined Bisulfite Restriction Analysis) による DNA メチル化解析を行った。

miR-503 の強制発現により、コントロール群と比較して細胞増殖は抑制、アポトーシスは促進、血管新生は抑制、サイクリン D1 発現は抑制、細胞周期は G1 期で停止する細胞が有意に増加した。また、miR-503 の強制発現により、子宮内膜症間質細胞の細胞外マトリックス収縮能は抑制された。RhoA、ROCK1、ROCK2 の mRNA および蛋白の発現は減少した。5-aza-2' -deoxycytidine 刺激により子宮内膜症間質細胞の miR-503 発現は増加した。COBRA 法では、子宮内膜症間質細胞において miR-503 遺伝子プロモーター領域の高メチル化率を示した。

子宮内膜症間質細胞における miR-503 の発現低下は、細胞増殖の促進、アポトーシス耐性など、子宮内膜症に特徴的な形質の獲得に関与している可能性が示唆された。miRNA の発現異常が子宮内膜症の病態形成に関与している可能性が改めて示された。miR-503 の発現低下はプロモーター領域のメチル化に起因するものと考えられる。DNA 脱メチル化剤によるメチル化解除は子宮内膜症の性質を抑制する可能性がある。miRNA 発現異常についてさらに研究することにより、子宮内膜症の病態解明につながることを期待される。

⑤ 小林浩らのグループは 1985 年から約 20 年間にわたる前向き疫学研究により、0.72% の発がん率を報告し、本邦での疫学データとしてガイドラインにも掲載されている。子宮内膜症は卵巣癌のリスクを有するが手術による摘出以外に鑑別法がない。今までの研究により、チョコレート嚢胞と内膜症関連卵巣癌の嚢胞液内の出血によるヘモグロビンや鉄濃度が両者で異なるため、鑑別のマーカーになる可能性が高いことを報告してきた。今回の研究の第 1 の目的はヘモグロビン分

子種を測定し、良悪性の鑑別に臨床応用可能かどうかを判断することである。第2の目的は近赤外光を用いた経腔光学プローブによる良悪性の判定に関し、摘出嚢胞液を用いて判断することである。

嚢胞内のヘモグロビン分子種、すなわちメトヘモグロビンとオキシヘモグロビンを測定するためには可視光である 620 nm と 580 nm で計測することが有用であった。吸光度により絶対量を計測することは困難であるためメトヘモグロビン÷オキシヘモグロビン (metHb/oxyHb) 比を光学的に計測した。さらに反射光を利用した輝度 ΔL を近赤外光で計測する方法を考案した(特許申請中につき詳細は記載せず)。いずれも ROC カーブを用いて閾値を算出し、感度・特異度を計算した。

その結果、内膜症関連卵巣癌の嚢胞液内の metHb/oxyHb 比は内膜症に比較して優位に低値を示した(0.389 ± 0.266 vs. 0.666 ± 0.188 , $P=0.021$)。このときの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は 62.5、100.0、100.0、92.1%であった。一方、近赤外光による方法では高い感度、特異度を示した(特許申請中につき詳細は削除した)。今回の前臨床研究により、組織内到達度の高い近赤外光による反射光スペクトル、すなわち輝度を解析することで、チョコレート嚢胞の肉厚の影響を受けずに、ヘム鉄濃度を測定することができたため、臨床試験を実施する予定である。

以上より、チョコレート嚢胞内容液はメトヘモグロビン優位であり酸化ストレス環境に暴露されているのに対して、内膜症関連卵巣癌嚢胞内容液はオキシヘモグロビン優位であり抗酸化ストレス環境下にあることを初めて証明できた。また、近赤外光を用いた経腔光学プローブは非侵襲的に良悪性の鑑別に臨床応用できる可能性が示唆された。

- ① We isolated and cultured endometriotic stromal cells and treated them with 1,25-dihydroxy vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃, an active form of Vitamin D). 1,25(OH)₂D₃ reduced inflammatory cytokines and MMPs expression, PG productions, and cell proliferation, and increased apoptosis. These results suggested that vitamin D has a potential for controlling endometriosis. In addition, endometriotic epithelial cells were isolated and cultured from ovarian endometrioma, global gene analysis was performed using primary endometriotic epithelial cells, which was compared with endometrial epithelial cells and endometriotic stromal cells. PCA analysis also revealed that these cell groups formed different clusters and obviously formed different gene profiles. In addition, 3 genes of CDK4, CyclinD1, and hTERT were introduced into the obtained endometriotic epithelial cells by lentivirus, and 4 lines of immortalized cells were established. We are continuing in vitro experiments using immortalized cells for genes that were significantly higher in the endometriosis epithelium than in the endometrial epithelium than in the obtained data set.
- ② We found that estrogen-related receptor (ERR) was highly expressed in uterine endometrial cancer tissues and ERR knockdown inhibited cell proliferation and angiogenesis and induced caspase-3 dependent apoptosis *in vivo and in vitro*. These results suggest that ERR could be molecular target for the therapy in endometrial cancer We also found biological differences between functionalis and basalis endometria in women with and without endometriosis. Our ultrasound analysis showed increased ipsilateral uterine artery vascular resistance in women with endometriosis. We also found enlarged uterine volume in women with endometriosis using three-dimensional reconstruction of MRI. These findings from clinical data could deepen understanding of pathogenesis of endometriosis.

- ③ Local and chronic inflammatory reaction in the peritoneal environment is considered one of the contributing factors in the pathogenesis of endometriosis. The inflammatory mediators, such as bacterial endotoxin or LPS (lipopolysaccharide), the gram-negative bacterial cell component, can activate the innate immune cells, such as macrophages, and trigger the secretion of various cytokines, chemokines, and growth factors.

A mouse endometriosis model was established by transplanting autologous endometrial tissue. Mice with surgically induced endometriosis were injected with LPS intraperitoneally. After 4 weeks of LPS injections with or without the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibitor (Parthenolide), the extent of endometriosis-like lesions was evaluated. Expression of inflammatory factors in the implants was evaluated using real time RT-PCR. Cell proliferation, angiogenic activity, inflammation, and NF- κ B phosphorylation were assessed by immunohistochemical staining. LPS increased total number, size, and mRNA expression of *Ptgs-2*, *Vegf*, *Ccl-2* and *Il-6* in endometriosis-like lesions. LPS also increased the percentage of Ki67- positive cells and enhanced the intensity and rate of positive cells of CD3, F4/80, and PECAM. Intense expression of phospho-NF- κ B p65 after LPS administration was observed. Treatment with the NF- κ B inhibitor negated these LPS-induced effects. LPS-induced pelvic inflammation status enhanced the development of murine endometriosis-like lesions *via* NF- κ B pathway.

Selective estrogen receptor modulators (SERM) have tissue-selective actions. SR-16234 is a newly developed SERM, which has an estrogen receptor (ER) α pure antagonist and ER β partial agonist activity. We investigated the efficacy of SR-16234 for the treatment of endometriosis in the murine model. Mice with surgically induced endometriosis were injected with lipopolysaccharide (LPS) intraperitoneally. After 4 weeks of treatment with SR-16234, the uteri and endometriosis-like lesions were evaluated. Real time RT-PCR and immunohistochemical analysis were used to determine the effect of SR-16234. SR-16234 decreased the number and weight of the endometriosis-like lesions. SR-16234 repressed E2 and LPS-induced *Il-6*, *Ptgs-2* and *Ccl-2* mRNA expression. Immunohistochemical analysis demonstrated a decrease in expression of CD3, F4/80, TLR4, Ki67, and the percentage of Ki67-positive cells by SR-16234 treatment. SR-16234 had a regressive effect on the development of murine endometriosis-like lesions. It may be used as a novel agent for the treatment of endometriosis.

- ④ In the pathogenesis of endometriosis, a number of roles for miRNAs are becoming apparent. We assessed the functions of miR-503, a miRNA that is downregulated in endometriotic cyst stromal cells (ECSCs), in the pathogenesis of endometriosis by using the miR-503-transfected ECSCs, the DNA methylation status of miR-503 gene in ECSCs and NESCs by combined bisulfite restriction analysis. miR-503 expression is downregulated in ECSCs by DNA hypermethylation. The transfection of miR-503 into ECSCs resulted in the inhibition of cell proliferation and induction of cell-cycle arrest at G0/G1 phase through the suppression of cyclin D1, the induction of apoptosis through B-cell lymphoma/leukemia-2 suppression, the inhibition of vascular endothelial growth factor A production, and the attenuation of extracellular matrix contractility

via the suppression of Ras homology (Rho)/Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase-pathways. Our findings indicate that miR-503 downregulation by the DNA hypermethylation of its gene in ECSCs is involved in the acquisition of endometriosis-specific cellular functions. The data also indicate that cyclin-dependent kinase 4/cyclin D1 inhibitors may be promising candidates for the treatment of endometriosis.

- ⑤ **Objectives:** Endometriosis is known to increase the risk of ovarian cancer. Iron and hemoglobin (Hb) species in the cyst fluid can be used as markers of malignant transformation in benign ovarian endometriosis (OE). The first aim of the present study was to assess the relative concentrations of hemoglobin (Hb) species in endometriosis as a possible indicator of malignancy. Electronic absorption spectroscopy was employed to quantify the Hb species present in the cyst fluid collected from 8 patients with endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC), and compared with those present in the cyst fluid of 35 patients with benign endometriotic cysts. The second aim of this study was to investigate the discrimination of malignant transformation from OE using near-infrared approach in the ex vivo study.

Materials and Methods: The 620/580 nm ratio in the electronic absorption spectrum, which was used as a surrogate indicator of the methemoglobin (metHb)/(oxyhemoglobin+metHb) ratio, was measured in each cyst fluid by ultraviolet/visible grating spectrophotometric microplate reader. The optimal cutoff value was defined according to the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curve. The sensitivity and specificity of detection were calculated on the basis of the cutoff value to differentiate EAOC from endometriosis. The light reflected from each cyst fluid (a change in luminance, ΔL (cd/m²) [= the background luminance – the cyst fluid luminance]) was spectrally measured by a near-infrared CCD camera with band-path filter. Cyst fluid level of Hb (g/dL) was converted from heme levels in all patients. The value of ΔL and Hb for the diagnosis of malignant transformation was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: The 620/580 nm ratio of cyst fluid in EAOC patients was much lower than that measured in women with benign cysts (0.389 ± 0.266 vs. 0.666 ± 0.188 , $P=0.021$). ROC curve analysis performed using 0.35 as the optimal cutoff value indicated that the 620/580 nm ratio had a sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value of 62.5, 100.0, 100.0 and 92.1%, respectively, in the diagnosis of EAOC. The diagnosis sensitivity and specificity for ΔL were 83.3% and 94.1% at the cutoff value of 21.5 cd/m² with the area under the ROC of 0.897.

Conclusion: metHb is one of the most abundant Hb species in benign cysts, and the absorption 620/580 nm ratio of cyst fluid exhibits high specificity and PPV as a surveillance test for the early detection of malignant transformation of endometriosis. Thus, metallobiology highlights diverse features involved in Hb homeostasis and the pathogenesis of malignant transformation of endometriosis. This ex vivo study potentially provides a powerful near infrared approach for quantitative discrimination between EAOC and benign OE with high sensitivity and specificity. Our study lays a foundation for future clinical approaches.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 44 件）

1. Oki S, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Ikemura M, Maeda D, Takeuchi M, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Miyasaka A, Kashiyama T, Ikeda Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T.
2. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 17
3. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment. *Oncotarget*. 2017 Apr 3.
4. Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Iwase A, Ono Y, Nakamura T, Harada M, Nakashima A, Shima T, Ushijima A, Osuga Y, Chang RJ, Shimasaki S, Saito S. PAI-1 in granulosa cells is suppressed directly by statin and indirectly by suppressing TGF- β and TNF- α in mononuclear cells by insulin-sensitizing drugs. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Mar 24
5. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Targeting glutamine metabolism and the focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma in vitro. *Int J Oncol*. 2017 Apr;50(4):1431-1438.
6. Saito A, Hirata T, Koga K, Takamura M, Fukuda S, Neriishi K, Pastoride G, Harada M, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Preoperative assessment of factors associated with difficulty in performing total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Feb;43(2):320-329.
7. Machino H, Iriyama T, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. A case of a surviving co-twin diagnosed with pencephaly and renal hypoplasia after a single intrauterine fetal death at 21 weeks of gestation in a monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Oxf Med Case Reports*. 2017 Jan 17;2017(1)
8. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Taguchi A, Fujikawa T, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties. *Oncol Rep*. 2017 Mar;37(3):1883-1888.

9. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, Nishii O, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Feb 9:1-6.
10. Makabe T, Koga K, Miyashita M, Takeuchi A, Sue F, Taguchi A, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells. *J Reprod Immunol.* 2017 Feb;119:44-48.
11. Nose-Ogura S, Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Nakamura M, Harada M, Dohi M, Okuwaki T, Osuga Y, Kawahara T, Saito S. Oral contraceptive therapy reduces serum relaxin-2 in elite female athletes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Mar;43(3):530-535.
12. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Azhary JM, Yoshino O, Izumi G, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women. *Endocrinology.* 2017 Jan 1;158(1):84-97.
13. Takahashi N, Yoshino O, Hiraike O, Maeda E, Nakamura M, Hori M, Harada M, Koga K, Saito S, Fujii T, Osuga Y. The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI. *Springerplus.* 2016 Nov 3;5(1):1907.
14. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, Makabe T, Sue F, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec;207:157-161.
15. Nakamura H, Nagasaka K, Kawana K, Taguchi A, Uehara Y, Yoshida M, Sato M, Nishida H, Fujimoto A, Inoue T, Adachi K, Nagamatsu T, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Expression of Par3 polarity protein correlates with poor prognosis in ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2016 Nov 17;16(1):897.
16. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Nov 3;14(1):73.
17. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Nagai M, Urata Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis. *Fertil Steril.* 2017 Jan;107(1):167-173.e2
18. Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Kawata A, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Eguchi S, Mori-Uchino M, Yamashita A, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. STAT3 activity regulates sensitivity to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in cervical cancer cells. *Int J Oncol.* 2016 Nov;49(5):2155-2162.
19. Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Ushijima A, Ono Y, Shima T, Nakashima A, Hayashi S, Kadowaki M, Osuga Y, Saito S. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist

- inhibits the development of endometriosis by regulating inflammation. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Dec;76(6):491-498.
20. Makii C, Oda K, Ikeda Y, Sone K, Hasegawa K, Uehara Y, Nishijima A, Asada K, Koso T, Fukuda T, Inaba K, Oki S, Machino H, Kojima M, Kashiyaama T, Mori-Uchino M, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Fujiwara K, Aburatani H, Osuga Y, Fujii T. MDM2 is a potential therapeutic target and prognostic factor for ovarian clear cell carcinomas with wild type TP53. *Oncotarget*. 2016 Nov 15;7(46):75328-75338.
 21. Fukuda T, Oda K, Wada-Hiraike O, Sone K, Inaba K, Ikeda Y, Makii C, Miyasaka A, Kashiyaama T, Tanikawa M, Arimoto T, Yano T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Autophagy inhibition augments resveratrol-induced apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Oncol Lett*. 2016 Oct;12(4):2560-2566.
 22. Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1432-1437.e2.
 23. Inoue T, Adachi K, Kawana K, Taguchi A, Nagamatsu T, Fujimoto A, Tomio K, Yamashita A, Eguchi S, Nishida H, Nakamura H, Sato M, Yoshida M, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Cancer-associated fibroblast suppresses killing activity of natural killer cells through downregulation of poliovirus receptor (PVR/CD155), a ligand of activating NK receptor. *Int J Oncol*. 2016 Oct;49(4):1297-304.
 24. Yoshida M, Taguchi A, Kawana K, Adachi K, Kawata A, Ogishima J, Nakamura H, Fujimoto A, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Arimoto T, Koga K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Kiyono T, Osuga Y, Fujii T. Modification of the Tumor Microenvironment in KRAS or c-MYC-Induced Ovarian Cancer-Associated Peritonitis. *PLoS One*. 2016 Aug 2;11(8):e0160330.
 25. Takamura M, Koga K, Izumi G, Urata Y, Nagai M, Hasegawa A, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Sep;76(3):193-8.
 26. Suzuki K, Nagasaka K, Oda K, Abe H, Maeda D, Matsumoto Y, Arimoto T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. A case of lymphangioliomyomatosis associated with endometrial cancer and severe systemic lupus erythematosus. *BMC Cancer*. 2016 Jul 4;16:390.
 27. Hiraoka T, Hirota Y, Saito-Fujita T, Matsuo M, Egashira M, Matsumoto L, Haraguchi H, Dey SK, Furukawa KS, Fujii T, Osuga Y. STAT3 accelerates uterine epithelial regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation. *JCI Insight*. 2016 Jun 2;1(8).
 28. Takahashi N, Yoshino O, Maeda E, Naganawa S, Harada M, Koga K, Hiraike O, Nakamura M, Tabuchi T, Hori M, Saito S, Fujii T, Osuga Y. Usefulness of T2 star-weighted imaging in ovarian cysts and tumors. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Oct;42(10):1336-1342.
 29. Harada M, Osuga Y. Where are oncofertility and fertility preservation treatments heading in 2016? *Future Oncol*. 2016 Oct;12(20):2313-21.

30. Fujimoto A, Kawana K, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Nakamura H, Ogishima J, Yoshida M, Inoue T, Nishida H, Tomio K, Yamashita A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(32):51854-51864.
31. Hirano M, Wada-Hiraike O, Fu H, Akino N, Isono W, Sakurabashi A, Fukuda T, Morita Y, Tanikawa M, Miyamoto Y, Nishi Y, Yanase T, Harada M, Oishi H, Yano T, Koga K, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. The Emerging Role of FOXL2 in Regulating the Transcriptional Activation Function of Estrogen Receptor β : An Insight Into Ovarian Folliculogenesis. *Reprod Sci*. 2016 Jun 1.
32. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):33297-305.
33. Inaba K, Oda K, Aoki K, Sone K, Ikeda Y, Miyasaka A, Kashiyama T, Fukuda T, Makii C, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T. Synergistic antitumor effects of combination PI3K/mTOR and MEK inhibition (SAR245409 and pimasertib) in mucinous ovarian carcinoma cells by fluorescence resonance energy transfer imaging. *Oncotarget*. 2016 May 17;7(20):29577-91.
34. Oda K, Ikeda Y, Kashiyama T, Miyasaka A, Inaba K, Fukuda T, Asada K, Sone K, Wada-Hiraike O, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Characterization of TP53 and PI3K signaling pathways as molecular targets in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Jul;42(7):757-62.
35. Chuwa AH, Sone K, Oda K, Ikeda Y, Fukuda T, Wada-Hiraike O, Inaba K, Makii C, Takeuchi M, Oki S, Miyasaka A, Kashiyama T, Arimoto T, Kuramoto H, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T. Significance of survivin as a prognostic factor and a therapeutic target in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Jun;141(3):564-9.
36. Sato M, Arimoto T, Kawana K, Miyamoto Y, Ikeda Y, Tomio K, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Nagasaka K, Adachi K, Matsumoto Y, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Measurement of endometrial thickness by transvaginal ultrasonography to predict pathological response to medroxyprogesterone acetate in patients with grade 1 endometrioid adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2016 Apr;4(4):492-496.
37. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2371-9.
38. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Yoshino O, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. A potential role of endoplasmic reticulum stress in development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Jun 15;428:161-9.

39. Nishida H, Matsumoto Y, Kawana K, Christie RJ, Naito M, Kim BS, Toh K, Min HS, Yi Y, Matsumoto Y, Kim HJ, Miyata K, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Inoue T, Nakamura H, Fujimoto A, Sato M, Yoshida M, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Nishiyama N, Kataoka K, Osuga Y, Fujii T. Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human papillomavirus oncogenes. *J Control Release*. 2016 Jun 10;231:29-37.
40. Akino N, Wada-Hiraike O, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Vaginal cancer possibly caused by pessary and immunocompromised condition: Multiple risk factors may influence vaginal cancer development. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Jun;42(6):748-751.
41. Izumi G, Tkamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Apr;75(4):486-92.
42. Samejima T, Nagamatsu T, Schust DJ, Itaoka N, Iriyama T, Nakayama T, Komatsu A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Elevated concentration of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus before delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):741.e1-7.
43. Sato M, Harada M, Oishi H, Wada-Hiraike O, Hirata T, Nagasaka K, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Vaginal Stenosis After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Low Genit Tract Dis*. 2016 Apr;20(2):e11-3.
44. 竹内 亜利砂, 甲賀 かをり, 寺尾 美代子, 真壁 友子, 須江 英子, 永井 美和子, 浦田 陽子, 泉 玄太郎, 高村 将司, 原田 美由紀, 平田 哲也, 廣田 泰, 平池 修, 大須賀 穂, 藤井 知行子宮内膜症性卵巣嚢胞を背景とし不妊治療中に PID を発症した症例の臨床的検討(原著論文) 日本エンドメトリオーシス学会誌 37 巻 Page110-111(2016. 07)
45. 大須賀 穂, 能瀬 さやか 【若年女性のスポーツ障害の解析】 女性アスリートの三主徴 アスリートの月経周期異常の現状と無月経に影響を与える因子の検討(原著論文/特集) 日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)68 巻 4 付録 Page4-15(2016. 04)
46. 荒川 知子, 高村 将司, 原田 美由紀, 浦田 陽子, 佐藤 恵理香, 泉 玄太郎, 平田 哲也, 廣田 泰, 甲賀 かをり, 平池 修, 大須賀 穂, 藤井 知行 子宮内膜症合併卵巣膿瘍ドレナージ術後に、塩酸バンコマイシンによる急性尿細管壊死を呈した 1 例(原著論文/症例報告) 東京産科婦人科学会誌 (2186-0599)65 巻 1 号 Page174-177(2016. 01)
47. Matsushima H, Mori T, Ito F, Yamamoto T, Akiyama M, Kokabu T, Yoriki K, Umemura S, Akashi K, Kitawaki J. Research for estrogen-related receptor in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2016, 23, 34131-48.
48. Khan KN, Fujishita, Kitajima M, Masuzaki H, Makashima M, Kitawaki J. Research for the pathogenesis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016, 203, 49-55.
49. Tanaka Y, Mori T, Ito F, Koshiha A, Kusuki, Kitawaki J. Research for hormone therapy for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016, 135, 135-139.
50. Koshiha A, Mori T, Ito F, Tanaka Y, Takaoka O, Takahata A, Kitawaki J. Research for pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017, 43, 157-163

51. Waratani M, Mori T, Ito F, Tanaka Y, Koshiba A, Takahata A, Kitawaki J. Research for pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017, 43, 736-743.
52. Taniguchi F, Sakamoto Y, Yabuta Y, Azuma Y, Hirakawa E, Nagira K, Uegaki T, Deura I, Hata K, Harada T. Analysis of pregnancy outcome and decline of anti-Müllerian hormone after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 42(11):1534-1540.
53. Harada T, Momoeda M. Evaluation of an ultra-low-dose oral contraceptive for dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertility and Sterility* Volume 106. Issue 7 Page 1807-1814.
54. Taniguchi F, Hirakawa E, Azuma Y, Uejima C, Ashida K, Harada T. Primary Umbilical Endometriosis: Unusual and Rare Clinical Presentation. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:9302376.
55. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *obstet Gynecol Surv*. 2016 Sep;71(9):557-68
56. Azuma Y, Taniguchi F, Nakamura K, Nagira K, Khine YM, Kiyama T, Uegaki T, Izawa M, Harada T. Lipopolysaccharide promotes the development of murine endometriosis-like lesions via the nuclear factor-kappa B pathway. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Apr;77(4)
57. Hirakawa T, Nasu K, Abe W, Aoyagi Y, Okamoto M, Kai K, Takebayashi K, Narahara H. Epigenetically repressed miR-503 induces apoptosis and cell cycle arrest, and inhibits cell proliferation, angiogenesis, and contractility of human endometriotic stromal cells. *Human Reproduction*. 2016, 31, 2587-97.
58. Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Report*. 2016; 21: 119-126.
59. Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Cyst fluid hemoglobin species in endometriosis and its malignant transformation: The role of metallobiology. *Oncol Lett*. 2016; 11: 3384-3388.
60. Uchiyama T, Nakamine H, Morita K, Itami H, Nakai T, Takano M, Takeda M, Hatakeyama K, Takahama J, Tanase Y, Kobayashi H, Ohbayashi C. Intravascular Large B-Cell Lymphoma Coexisting with an Ovarian Carcinoma. *J Clin Exp Hematop*. 2016; 56: 59-63.
61. Uchiyama T, Takeda M, Morita K, Nakai T, Takano M, Hatakeyama K, Takahama J, Ito F, Kobayashi H, Ohbayashi C. Uterine carcinosarcoma including angiosarcoma: A short case report. *Pathol Int*. 2016; 66: 598-599
62. 重富洋志, 高濱潤子, 岩渕拓也, 打越雅人, 岩井加奈, 新納恵美子, 伊東史学, 吉元千陽, 棚瀬康仁, 春田祥治, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩, 吉川公彦: 新規 MRI 技術を活用したチョコレート嚢胞の癌化の早期発見法. *産婦人科の進歩* 2016 ; 68 : 347-349.
63. 小林 浩: 特集 産婦人科病態への血管の診断と治療[診断編] 子宮内膜症性嚢胞の癌化, 良悪性の鑑別. *産婦人科の実際* 2016 ; 65 : 925-931.

64. Yoshimoto C, Takahama J, Iwabuchi T, Uchikoshi M, Shigetomi H, Kobayashi H. Transverse Relaxation Rate of Cyst Fluid Can Predict Malignant Transformation of Ovarian Endometriosis. Magn Reson Med Sci. 2017;16:137-145.
65. Kanayama S, Nakamura M, Oi H, Sugimoto S, Sasaki Y, Uchiyama T, Ohbayashi C, Kobayashi H. Case Report of Successful Childbearing after Conservative Surgery for Cervical Mullerian Adenosarcoma. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:4187416.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 口頭 Endoplasmic reticulum stress induces vascular endothelial growth factor production in granulosa cells: implications for a novel therapeutic approach for ovarian hyperstimulation syndrome. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Yoshino O, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga Y**. ENDO2016 Boson 2016/4/16 国外
2. 口頭 Progesterone responsiveness is not downregulated in adenomyosis. Takehiro Hiraoka, Yasushi Hirota, Tomoko Saito-Fujita, Hirofumi Haraguchi, Miyuki Harada, Tetsuya Hirata, Kaori Koga, Osamu Hiraike, Tomoyuki Fujii, **Yutaka Osuga** 2nd SEUD Barcelona 2016/5 国外
3. Expression of Ninjurin-1 in endometriosis and adenomyosis Mariko Miyashta, Kawori Koga, Arisa Takeuchi, Tomoko Makabe, Fusako Sue, Osamu Yoshino, Tomoyuki Fujii, **Yutaka Osuga** Congress of the international society for immunology of Reproduction and the European society for reproductive immunology Erfurt Germany 2016/6 国外
4. Arisa Takeuchi, Kawori Koga, Tomoko Makabe, Fusako Sue, Mariko Miyashta, Miyuki Harada, Tetsuya Hirata, Yasushi Hirota, Tomoyuki Fujii, **Yutaka Osuga** Dienogest reduces NGF expression in human adenomyosis. Congress of the international society for immunology of Reproduction and the European society for reproductive immunology Erfurt Germany 2016/6 国外
5. Fusako Sue, Kawori Koga, Ayumi Taguchi, Arisa Takeuchi, Tomoko Makabe, Mariko Miyashta, Takeshi Nagamatsu, Yasushi Hirota, Kei Kawana, Tomoyuki Fujii, **Yutaka Osuga**. Effects of omega-3 fatty acids on Nod-like receptor inflammasome in decidual macrophages Congress of the international society for immunology of Reproduction and the European society for reproductive immunology Erfurt Germany 2016/6 国外
6. ポスター 原口広史、廣田泰、田中智基、赤枝俊、平岡毅大、松尾光徳、松本玲央奈、原田美由紀、平田哲也、甲賀かをり、平池修、**大須賀稔**、藤井知行 腹腔鏡下子宮内膜症性卵巢嚢胞摘出術後の嚢胞再発における、腹腔鏡下子宮全摘術の同時施行が与える効果 日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2016/9 国内
7. ポスター 竹内亜利砂、平池修、泉玄太郎、高村将司、原田美由紀、平田哲也、甲賀かをり、廣田泰、**大須賀稔**、藤井知行 当科における腹腔鏡下子宮筋腫核出術時の広靱帯内発育子宮筋腫に対する解剖学的検討 日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2016/9 国内

8. 口頭 竹内亜利砂、真壁友子、甲賀かをり、佐竹絵里奈、須江英子、宮下真理子、泉玄太郎、高村将司、原田美由紀、平田哲也、廣田泰、平池修、大須賀稔、藤井知行 当科における腹腔鏡下子宮筋腫核出術時の広靱帯内発育子宮筋腫に対する解剖学的検討 第 34 回日本受精着床学会学術講演会 軽井沢 国内
9. 口頭 Tetsuya Hirata, Yutaka Osuga, The role of Th17 cytokines in endometriosis 5 th Asia Conference on Endometriosis 2016/9 国内 (国際学会)
10. ポスター Arisa Takeuchi, Kawori Koga, Mariko Miyashta, Tomoko Makabe, Fusako Sue, Ayumi Taguchi, Miyuki Harada, Tetsuya Hirata, Yasushi Hirota, Tomoyuki Fujii, Yutaka Osuga Dienogest reduces proliferation, NGF expression and density of nerve fibers in human adenomyosis 5 th Asia Conference on Endometriosis 2016/9 国内 (国際学会)
11. ポスター 藤井達也、平池修、原田美由紀、平田哲也、廣田泰、甲賀かをり、藤井知行、大須賀稔 当院における ART 後妊娠の周産期合併症と子宮内膜症重症度との相関に関する検討 第 61 回生殖医学会学術講演会 2016/11 横浜 国内
12. Exacerbation of endometriosis by dysfunction of regulatory T cells in mouse and human、口頭、田中祐輝子、森 泰輔、秋山鹿子、片岡 恒、高岡 幸、小芝明美、伊藤文武、楠木 泉、岩破一博、北脇 城、第 68 回日本産産科婦人科学会、2016/4/22、国内、International Cession Award
13. Enlarged uterine corpus volume in women with endometriosis: assessment using three-dimensional reconstruction of pelvic magnetic resonance images、ポスター、小芝明美、森 泰輔、伊藤文武、田中祐輝子、高岡 幸、楠木 泉、北脇 城、第 68 回日本産科婦人科学会、2017/4/22、国内
14. Involvement of epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis: role of hepatocyte growth factor and estrogen、ポスター、カーンカレク、藤下 晃、北島道夫、増崎英明、北脇 城、第 68 回日本産科婦人科学会、2017/4/22、国内
15. Increased uterine artery vascular resistance on the endometrioma side in women with endometriosis、ポスター、藁谷深羊子、森 泰輔、伊藤文武、田中祐輝子、小芝明美、楠木 泉、北脇 城、第 68 回日本産科婦人科学会、2017/4/22、国内
16. Perinatal effects of hormonal change on neuronal morphology and expression of estrogen receptor alpha in the amygdala of female Wister rats、ポスター、松尾精記、森 泰輔、伊藤文武、岩破一博、北脇 城、第 68 回日本産科婦人科学会、2017/4/22、国内
17. Estrogen-related receptor alpha promotes angiogenesis and proliferation in uterine endometrial cancer、ポスター、松島 洋、森 泰輔、伊藤文武、榎村史織、笹本香織、古株哲也、明石京子、澤田守男、辰巳 弘、黒星晴夫、北脇 城、第 68 回日本産科婦人科学会、2017/4/22、国内
18. Role of epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis、口演、Khaleque Khan, Akira Fujishita Mishiop Kitajima, Koichi Hiraki, Hidenori Masuzaki, Masahiro Nakashima, Jo Kitawaki、5th Asian Conference on Endometriosis、2017/9/23、国内、シンポジウム
19. G-protein-coupled estrogen receptor 1 agonist G-1 induces cell cycles arrest in the mitotic phase, leading to apoptosis in endometriosis、ポスター、Taisuke Mori, Fumitake Ito, Osamu Takaoka, Yukiko Tanaka, Akemi Koshiba, Izumi Kusuki, Jo Kitawaki、5th Asian Conference on Endometriosis、2017/9/23、国内、Good Poster Award

20. Increased uterine artery vascular resistance on the endometrioma side in women with endometriosis、ポスター、Miyoko Waratani, Taisuke Mori, Fumitake Ito, Yukiko Tanaka, Akemi Koshiba, Izumi Kusuki, Jo Kitawaki、5th Asian Conference on Endometriosis、2017/9/23、国内
21. Bacterial contamination hypothesis 子宮内膜症における細菌性エンドトキシンの役割、ポスター、沖村浩之、カーンカレク、岩佐弘一、伊藤文武、北島道夫、藤下 晃、北脇 城、第 31 回日本女性医学会、2017/11/5、国内
22. 子宮内膜症における制御性 T 細胞の機能障害、口頭、田中祐輝子、森 泰輔、沖村浩之、前田英子、秋山鹿子、片岡 恒、高岡 宰、小芝明美、伊藤文武、楠木 泉、森 崇英、北脇 城、第 31 回日本生殖免疫学会、2017/12/2、国内
23. 下部消化管、膀胱に併発した深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術の妥当性、口頭、楠木 泉、伊藤文武、沖村浩之、高岡 宰、片岡 恒、小芝明美、笹本香織、松島 洋、森 泰輔、北脇 城、第 38 回日本エンドメトリオーシス学会、2017/1/21、国内
24. 子宮内膜症における制御性 T 細胞の機能障害、口頭、田中祐輝子、森 泰輔、沖村浩之、前田英子、秋山鹿子、片岡 恒、高岡 宰、小芝明美、伊藤文武、楠木 泉、森 崇英、北脇 城、第 38 回日本エンドメトリオーシス学会、2017/1/21、国内、シンポジウム
25. 当院における子宮内膜症性嚢胞摘出術後の術後管理に関する検討、口頭、小芝明美、楠木 泉、沖村浩之、前田英子、片岡 恒、高岡 宰、田中祐輝子、伊藤文武、森 泰輔、北脇 城、第 38 回日本エンドメトリオーシス学会、2017/1/22、国内
26. 思春期内膜症：アジアにおける現状と課題、口頭、カーンカレク、北脇 城、第 38 回日本エンドメトリオーシス学会、2017/1/22、国内
27. Long term medical management of endometriosis and adenomyosis, 口頭、Harada T, Taiwan Endometriosis Society 2016 Annual Meeting, 2016/12/18, 国外
28. Interventional alternatives to surgery for the treatment of adenomyosis., 口頭、Harada T, SEUD2016, 2016/5/12-14, 国外
29. Ito F, Yoshimoto C, Shigetomi H, Tanase Y, Haruta S, Kawaguchi R, Sado T, Kobayashi H. (International Session Award Candidate)Magnetic resonance spectroscopy can be used to discriminate between benign endometriotic cysts and endometriosis associated ovarian cancer. 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 International Session 東京 2016 年 4 月 21-24 日, 国内.
30. 吉元千陽, 須藤 保, 伊東史学, 重富洋志, 成瀬勝彦, 佐道俊幸, 小林 浩: 転写因子 HNF α 1beta は卵巣明細胞腺癌において Usp28 の発現を介して Claspin-Chk1 のリン酸化を維持させる 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 東京 2016 年 4 月 21-24 日, 国内.
31. 伊東史学, 吉元千陽, 岩渕拓也, 高濱潤子, 重光愛子, 赤坂珠理晃, 重富洋志, 棚瀬康仁, 成瀬勝彦, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: 内膜症性嚢胞癌化におけるレドックス制御 第 21 回生殖医学フォーラム 奈良 2016 年 6 月 10-11 日, 国内.
32. 伊東史学, 吉元千陽, 岩渕拓也, 岩井加奈, 山田有紀, 重富洋志, 棚瀬康仁, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: ヘムに着目した内膜症性嚢胞の癌化 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 鳥取 2016 年 7 月 8-10 日, 国内.

33. 岩渕拓也, 吉元千陽, 北條 渉, 伊東史学, 小林 浩: チョコレート嚢胞液中の鉄代謝物は子宮内膜症性良性腫瘍の悪性化を評価するためのバイオマーカーとして有用である Iron related metabolites in cyst fluid as useful biomarkers to distinguish malignant transformation from benign endometriotic cysts. 第 27 回日本微量元素学会 京都 2016 年 7 月 30-31 日, 国内.
34. 伊東史学, 吉元千陽, 岩渕拓也, 岩井加奈, 山田有紀, 重富洋志, 棚瀬康仁, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: 内膜症性嚢胞癌化におけるヘム鉄を中心としたレドックス動態 第 15 回日本婦人科がん分子標的研究会 札幌 2016 年 8 月 19-20 日, 国内.
35. 伊東史学, 内山智子, 岩渕拓也, 山田有紀, 吉元千陽, 重富洋志, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: チョコレート嚢胞癌化におけるヘムオキシナーゼ 1 の動態 JSAWI 第 17 回シンポジウム 淡路 2016 年 9 月 2-3 日, 国内.
36. Ito F, Yoshimoto C, Takahama J, Yamada Y, Shigetomi H, Tanase Y, Kawaguchi R, Sado T, Kobayashi H. A new MRI sequence to discriminate between benign endometriotic cysts and endometriosis-associated ovarian cancer. 5th Asian Congerence on Endometriosis(ACE2016), Osaka, Japan Sep.22-24,2016, 国内.
37. 伊東史学, 吉元千陽, 重富洋志, 小林 浩: 卵巣内膜症性嚢胞癌化におけるレドックス制御 Redox regulation in malignant transformation of endometriotic cyst 第 75 回日本癌学会学術総会 横浜 2016 年 10 月 6-8 日, 国内.
38. 伊東史学, 吉元千陽, 北條 渉, 岩渕拓也, 山田有紀, 重富洋志, 佐道俊幸, 小林 浩: 光学経腔プローブを用いたチョコレート嚢胞の癌化診断法の開発 第 38 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 東京 2017 年 1 月 21-22 日, 国内.
39. 山田有紀, 伊東史学, 内山智子, 岩渕拓也, 吉元千陽, 重富洋志, 川口龍二, 佐道俊幸, 小林 浩: チョコレート嚢胞の癌化におけるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) の関与 第 38 回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会 東京 2017 年 1 月 21-22 日, 国内.
40. 山田有紀, 伊東史学, 吉元千陽, 北條 渉, 岩渕拓也, 重富洋志, 佐道俊幸, 小林 浩: チョコレート嚢胞癌化の新規診断法の探求-経腔プローブによる低侵襲検査 第 5 回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会 大阪 2017 年 2 月 25 日, 国内.
41. Ito F, Yoshimoto C, Takahama J, Iwabuchi T, Yamada Y, Shigetomi H, Tanase Y, Kawaguchi R, Sado T, Kobayashi H. Noninvasive diagnosis of malignant transformation of ovarian endometrioma: A study on metallobiology. The 56th Annual Congress & The 6th International Symposium of TAOG, 2017 Taipei, Taiwan Mar.18-19,2017, 国外.
42. Ito F, Yamada Y, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kawaguchi R, Fujii E, Sado T, Kobayashi H: Redox balance and heme oxygenase 1 state in iron-induced carcinogenesis in ovarian endometrioma. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会 広島 2017 年 4 月 13-16 日, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「日本産科婦人科学会より」 大須賀穂、女性の健康のための社会連携シンポジウム、2016/11/12、国内
2. 最新情報からみた OC/LEP の適切な使用法、北脇 城、兵庫県産婦人科医会、2016/7/3、神戸市。
3. 子宮内膜症治療の最前線、北脇 城、福岡産婦人科勤務医会、2016/7/5、福岡市。
4. Hormonal treatment in endometriosis, Kitawaki J, Golden Jubilee Ramathibodi OB-Gyn Congress, 2016/8/11, Bangkok, Thailand. 国外。
5. 最新情報からみた OC/LEP の適切な使用法、北脇 城、第 5 回山口県女性医学研究会、2016/9/29、山口市。
6. 最新情報からみた OC/LEP の適切な使用法、北脇 城、三重県産婦人科医会特別研修会、2016/10/13、津市。
7. 女性医学における子宮内膜症、北脇 城、第 31 回日本女性医学学会、2016/11/5、京都市。
8. 子宮内膜症・子宮腺筋症～ライフステージに応じた治療戦略、北脇 城、平成 28 年度香川生殖内分泌研究会、2016/11/17、高松市。
9. 子宮内膜症・月経困難症治療の最前線～OC・LEP ガイドラインをふまえて～、北脇 城、平成 28 年度岐阜産科婦人科研究会～生殖医学～、2016/11/24、岐阜市。
10. 子宮内膜症・月経困難症治療の最前線～OC・LEP ガイドラインをふまえて～、北脇 城、第 134 回山形県産婦人科集談会、2016/12/3、山形市。
11. 子宮内膜症女性のトータルヘルスケア～閉経後 HRT をふまえて～、北脇 城、京都産婦人科医会 12 月学術講演会、2016/12/18、京都市。
12. 子宮内膜症女性の生涯にわたるヘルスケア～新たな LEP レジメンの位置づけをふまえて～、北脇 城、東京産婦人科医会多摩ブロック学術講演会 2017/3/16、立川市。
13. 子宮内膜症・子宮腺筋症～トータルヘルスケアを見据えた治療戦略～、北脇 城、長崎ジェノゲスト研究会、2017/3/29、長崎市。
14. Current management of endometriosis-associated pelvic pain and infertility 子宮内膜症性疼痛と不妊の対策：最新の考え方、北脇 城、石川県内分泌研究会、2017/3/30、金沢市。
15. miR-503による子宮内膜症間質細胞の細胞外マトリックス収縮能の調節メカニズム、ポスター、平川東望子、奈須家栄、青柳陽子、竹林兼利、甲斐健太郎、榎原久司、第68回日本産科婦人科学会学術講演会、2016/4/22、国内。
16. miRNAを介した脱落膜化機構の異常による子宮内膜症の発症メカニズム、ポスター、青柳陽子、甲斐健太郎、奈須家栄、平川東望子、竹林兼利、榎原久司、第68回日本産科婦人科学会学術講演会、2016/4/22、国内。
17. 子宮内膜症における miRNA を介した脱落膜化機構の異常、口頭、青柳陽子、奈須家栄、甲斐健太郎、平川東望子、竹林兼利、榎原久司、第 34 回日本受精着床学会学術講演会、2016/9/15、国内。
18. 子宮内膜症の病態形成における miR-100 の発現亢進の意義、口頭、竹林兼利、奈須家栄、平川東望子、甲斐健太郎、青柳陽子、榎原久司、第 34 回日本受精着床学会学術講演会、2016/9/16、国内。

19. miR-503 regulates the extracellular matrix contractility of endometriotic cyst stromal cells, ポスター, Hirakawa T, Nasu K, Takebayashi K, Aoyagi Y, Narahara H, 5th Asian Conference on Endometriosis (ACE2016), 2016/9/22, 国内.
20. Decidualization differentially regulate microRNA expression in eutopic and ectopic endometrial stromal cells, ポスター, Aoyagi Y, Nasu K, Kai K, Hirakawa T, Takebayashi K, Narahara H, 5th Asian Conference on Endometriosis (ACE2016), 2016/9/22, 国内.
21. 子宮内膜症における miRNA を介した脱落膜化機構の異常, ポスター, 竹林兼利, 甲斐健太郎, 奈須家栄, 青柳陽子, 平川東望子, 榎原久司, 第 48 回日本分子形態学会学術集会, 2016/9/24, 国内.
22. miR-503 による卵巣子宮内膜症間質細胞の細胞外マトリックス収縮能の調節メカニズム, 口頭, 平川東望子, 奈須家栄, 青柳陽子, 竹林兼利, 榎原久司, 第 61 回日本生殖医学会学術講演会, 2016/11/3, 国内.
23. 子宮内膜症における microRNA の関与 –miR-132 は Akt1 を介して子宮内膜症の病態形成に関与する–, 口頭, 青柳陽子, 奈須家栄, 甲斐健太郎, 平川東望子, 竹林兼利, 榎原久司, 第 38 回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会, 2017/1/21, 国内.
24. DNAメチル化により子宮内膜症で発現が抑制されている miR-196b と miR-503 の意義, 口頭, 平川東望子, 奈須家栄, 青柳陽子, 竹林兼利, 榎原久司, 第 38 回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会, 2017/1/22, 国内.
25. 子宮内膜症の病態形成における miR-100 の発現亢進の意義, 口頭, 竹林兼利, 奈須家栄, 青柳陽子, 平川東望子, 榎原久司, 第 38 回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会, 2017/1/22, 国内.
26. 「子宮内膜症からの癌化を見逃さないコツ」小林 浩, 近鉄ケーブルネットワークテレビおよび ネット動画 シリーズ『おしえて! 奈良医大 11』2017 年 1 月 5 日～公開, 国内.

(4) 特許出願