

# 科学技術振興機構(JST) START-program

**課題名：** 免疫組織化学的バイオマーカーによる子宮間葉性腫瘍の予後予測法の技術の事業化検証

**目的：** 免疫組織化学的バイオマーカー候補5因子の子宮間葉性腫瘍における悪性腫瘍である子宮平滑筋肉腫の除外診断の確立

**研究代表者：** 林 琢磨  
国立病院機構京都医療センター 癌ゲノム医療  
役職 室長

**プログラムアドバイザー：** 小西 郁生  
国立病院機構京都医療センター 名誉院長  
国立大学法人 京都大学 名誉教授

# 1. SCOREでの活動概要

---

JST事業支援により、申請者らは、臨床研究で、他の種々のヒト子宮間葉性腫瘍と比較し、ヒト子宮平滑筋肉腫に特異的な発現因子を検討した。その結果、ヒト子宮平滑筋肉腫に特有的なLMP2/ $\beta$ 1i, Cyclin B, Cyclin E, Caveolin1, Ki-67の発現が認められた。

申請者らは、これら5つの候補因子の発現状況が、ヒト間葉性腫瘍に対する予後予測マーカー、つまり、ヒト子宮平滑筋肉腫と種々のヒト子宮間葉性腫瘍との鑑別診断の分子バイオマーカーの可能性を報告した。申請者らは、SCOREの事業支援にて、この5つの候補因子を免疫組織化学バイオマーカーとして検査キットを試作して、ベンチャー設立あるいは企業との共同で同検査キットの作製・上市をめざす。

## 2. 技術シーズ概要

### ・どのような技術シーズなのか

**目的：**子宮平滑筋肉腫の病理組織学的診断は、頻度が低く、同一組織型であっても多彩な形態を示すため、しばしば大きな困難を伴う。しかし、治療方針の決定と予後予測は組織学的診断に負うところが大きいいため、婦人科医、放射線科医と病理医間の情報の共有により診断を確定することが重要である。研究代表者らは、摘出組織における病理組織学的解析により、「Cyclin B、Cyclin E、Caveolin1、LMP2/ $\beta$ 1i、Ki-67のコンビネーションでの子宮平滑筋腫と子宮平滑筋肉腫の鑑別における免疫組織化学的バイオマーカー<sup>注1</sup>」の有用性と信頼性(正診率<sup>注2</sup>)を報告した。研究代表者の国立病院機構ネットワークを利用した多施設共同コホートにより、免疫組織化学的バイオマーカー候補5因子の子宮間葉性腫瘍に対する予後予測スコアモデルが構築されている。この研究開発の目的は、本新技術を応用した体外診断薬の市場である。

### ・知財の状況

免疫組織化学的バイオマーカー<sup>注1</sup>

日本特許：特許第4982869号 名称「LMP2を用いた子宮平滑筋肉腫の検出」

平成17年11月30日出願 (平成24年5月11日登録)

全発明者氏名：**林 琢磨** (当時信州大学大学院医学系研究科・准教授)、小林 幸弘 (信州大学医学部附属病院・主任)、**佐野 健司** (信州大学医学部附属病院・講師)、堀内 晶子 (当時信州大学医学部・助教)、**小西 郁生** (当時信州大学医学部・教授)

(特許は信州大学から京都医療センターへ移行)



ノーベル賞受賞者 

受賞年:1987年

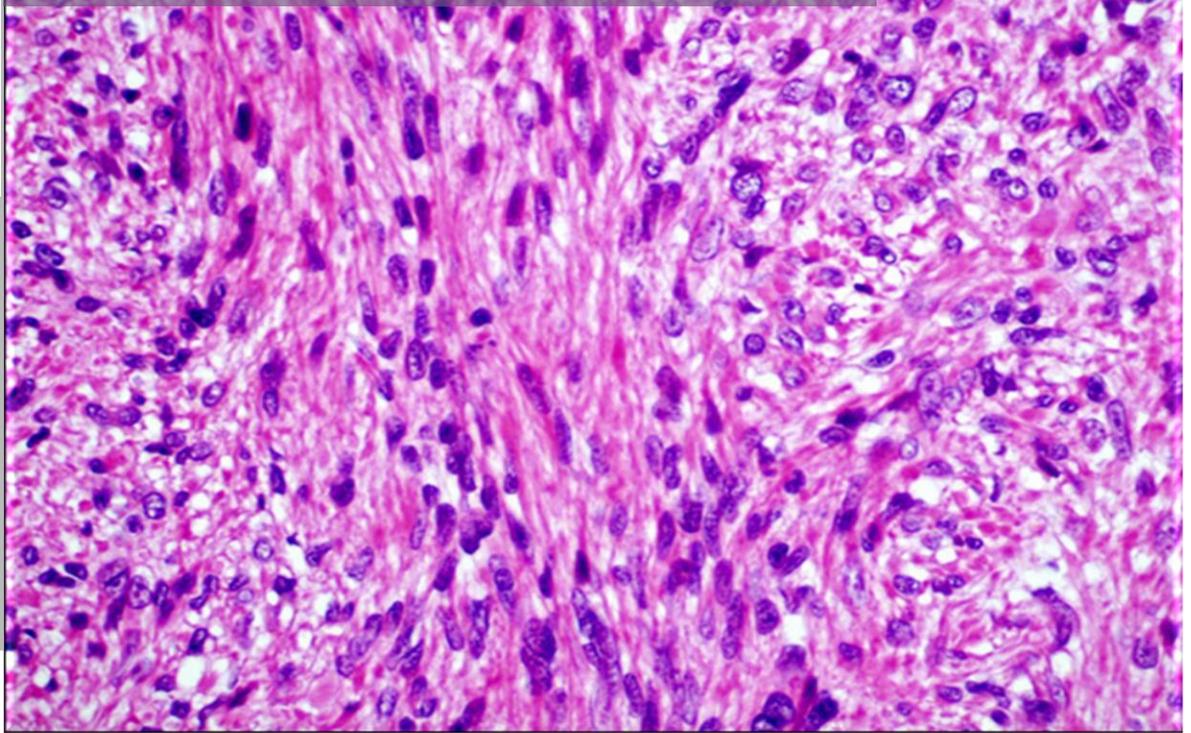
受賞部門:ノーベル生理学・医学賞

受賞理由:多様な抗体を生成する遺伝的原理の解明

Dr. 利根川 進



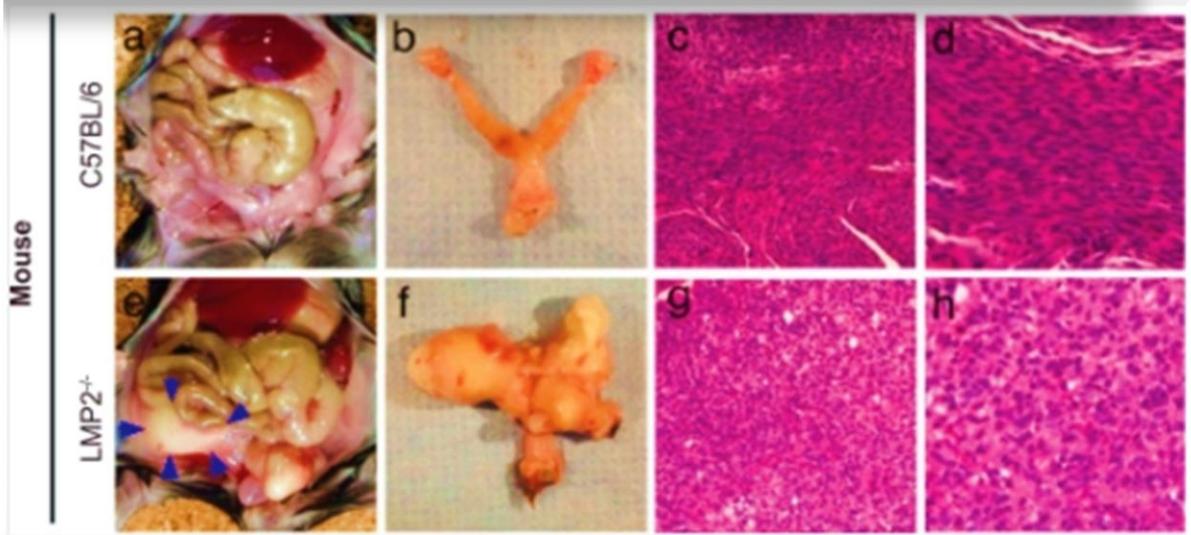
# Human Uterine Leiomyosarcoma



*Lmp2/β1i*<sup>-/-</sup> mice



*LMP2*<sup>-/-</sup> mice



	Age	n	LMP2 expression				Cyclin E expression			
			-	-/+*1	focal+	+++	-	-/+*1	focal+	+++
Normal	32~83	44				44	43	1		
Leiomyoma	33~83	41				41	39	2		
Bizarre Leiomyoma	44, 55	2				2	1	1		
Leiomyosarcoma	32~83	45	38	2	3	2			2	43

\*1Partially Positive



SIGMA-ALDRICH  
Collaboration Lab.



JST Project



小西 郁生  
京都医療センター院長

日本特許：特許第4982869号  
「LMP2を用いた子宮平滑筋肉腫  
の検出」

全発明者氏名：  
林 琢磨、小林 幸弘、佐野 健司、  
堀内 晶子、小西 郁生

米国特許：特許No. 8,206,896 B2  
EU特許：特許No. EP 1 959 022 B1

## IHC

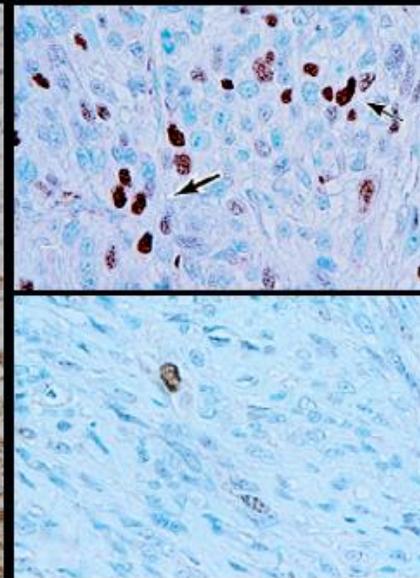
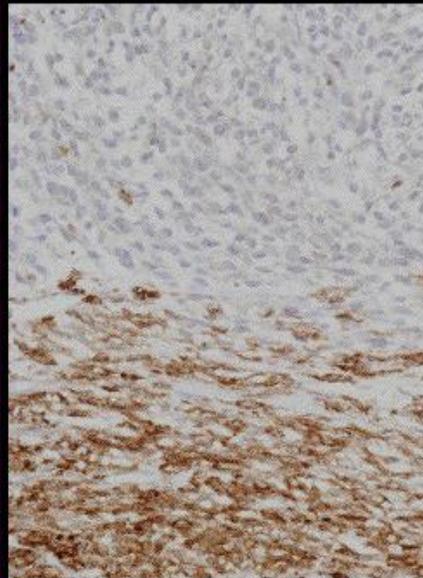
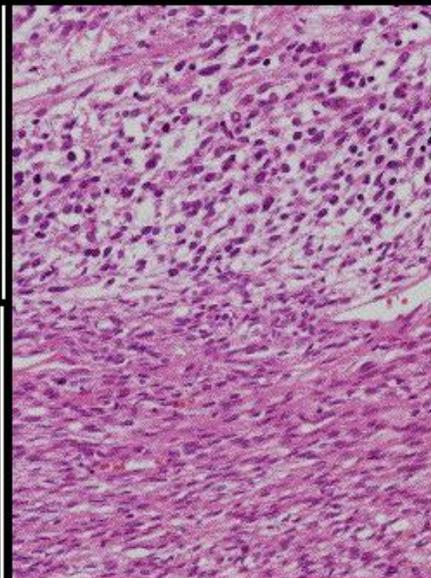
H.&E.

LMP2

Cyclin E

LMS

LMA



LMP2 expression is strongly detected in LMA, but not detected in LMS. Cyclin E expression is markedly detected in LMS, but not detected in LMA. LMP2 and Cyclin E are potentially a diagnostic biomarker for distinction between LMA and LMS.

研究事業名：平成31年度 NHOネットワーク共同研究事業 がん(一般)領域  
「免疫組織化学的バイオマーカーによる子宮間葉系腫瘍の予後予測法の確立に関する研究 (PRUM-IBio study)」

総研究期間 2019 ~ 2024年  
900万円/年 5年間

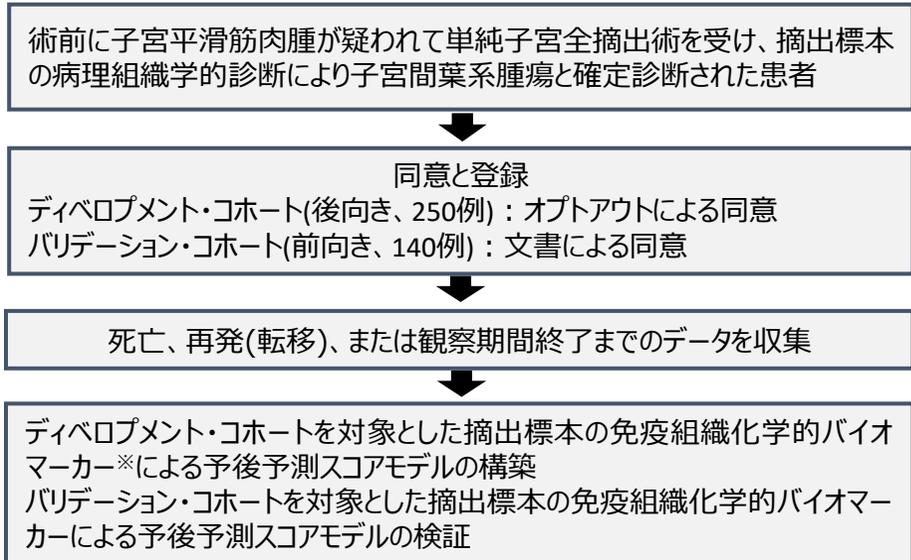
実施体制：多施設共同研究  
実施機関：参加希望のNHO病院と国公立大学病院など  
プロジェクトリーダー：国立病院機構 京都医療センター 林 琢磨

**背景：**  
子宮平滑筋肉腫は、再発・転移を繰り返す難治性腫瘍であり、子宮平滑筋肉腫の発症機序については不明な点が多い。様々な臨床検査の情報より、子宮平滑筋肉腫が疑われる場合、単純子宮全摘出術と両側付属器(卵巣)摘出術が行われる。しかし、多くの場合、子宮平滑筋肉腫の存在を示す医学的エビデンスが確立されていないため、6ヶ月毎の画像検査を含む定期診断による経過観察が数年間行われる、これにより医療費が高んでいる。今日の晩婚や高齢出産等などの社会的背景より、子宮温存が強く求められている。そこで、医療費の削減のためにも、これら子宮間葉性腫瘍に対する病理組織学診断法の確立が必要である。

**研究目的：**  
子宮平滑筋肉腫が疑われ、単純子宮全摘出術と両側付属器(卵巣)摘出術を受けた子宮間葉性腫瘍の患者において、摘出標本における免疫組織化学的バイオマーカーを用いて、(1)生存期間、(2)無再発生存期間をアウトカムとする予後予測スコアモデルの構築とその評価を行う。そして、同バイオマーカーでの診断法を確立する。

**有効性の評価**  
予後(手術日を起点とした生存期間、無再発期間)に関する下記因子による予後予測スコアモデルを構築する。  
(1)年齢、(2)FIGO分類、(3) 5種類の免疫組織化学的バイオマーカー：LMP2/ $\beta$ 1i, Cyclin B, Cyclin E, Caveolin1, Ki-67  
(Ⅰ)上記(1)(2)(3)を合わせた計7因子の場合、(Ⅱ)(3)のみの5因子の場合、(Ⅲ)(1)と(2)の6因子の場合、(Ⅳ)(1)と(3)の6因子の場合、(Ⅴ)(2)と(3)の6因子の場合の5通りで予後予測モデル構築を試みる。同マーカーによる病理組織学診断法を評価する。

## 臨床研究のシエマ



※日本特許：特許第4982869号名称「LMP2を用いた子宮平滑筋肉腫の検出」

## 実施医療機関

**東北婦人科がんユニット(TGCU)**  
東北6県：弘前大学、秋田大学、岩手医科大学、山形大学、東北大学、東北医科薬科大学、福島県立医科大学、宮城県立がんセンター、国立病院機構仙台医療センター

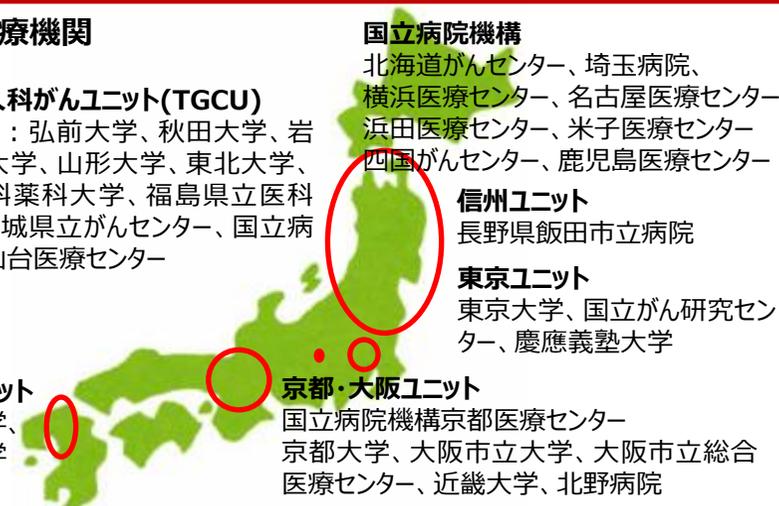
**国立病院機構**  
北海道がんセンター、埼玉病院、横浜医療センター、名古屋医療センター、浜田医療センター、米子医療センター、四国がんセンター、鹿児島医療センター

**信州ユニット**  
長野県飯田市立病院

**東京ユニット**  
東京大学、国立がん研究センター、慶應義塾大学

**九州ユニット**  
九州大学、熊本大学

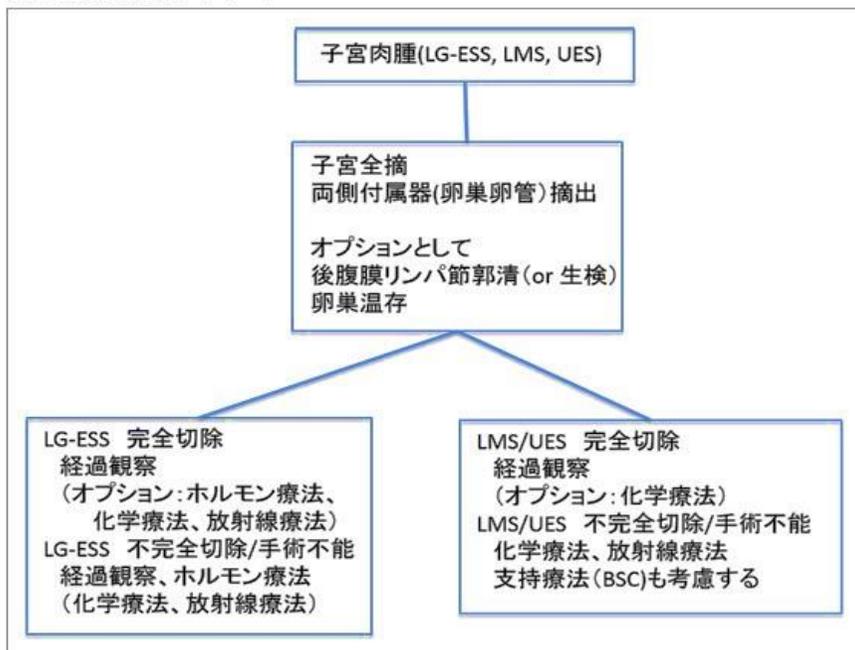
**京都・大阪ユニット**  
国立病院機構京都医療センター、京都大学、大阪市立大学、大阪市立総合医療センター、近畿大学、北野病院



### 3. 現在の診断方法の問題点

子宮平滑筋肉腫は、再発・転移を繰り返す難治性腫瘍である。子宮平滑筋肉腫が疑われる場合、外科的手法で単純子宮全摘出術及び両側付属器(卵管・卵巣)摘出術が行われる(表1)。

子宮肉腫の治療フローチャート



しかし、多くの場合、子宮平滑筋肉腫の存在を示す客観的な医学的エビデンスが確立されていないため、子宮平滑筋腫と疑われる患者において、特にQuality of Life (QOL)に問題がなければ、外科的手法による治療を行う前に、6ヶ月毎の画像検査を含む定期診断による経過観察が数年間行われなければならない。

その結果、①経過観察中に、子宮平滑筋肉腫からの肺・肝での転移巣等が認められる場合は少なくなく、②逆に、術前検査等で子宮平滑肉腫の疑いと判断し、単純子宮全摘出術及び両側付属器(卵管・卵巣)摘出術が行われたが、術後の外科病理診断では子宮平滑筋肉腫の医学的エビデンスが認められない場合も有り、社会的な問題と発展している。

## 2. 課題、課題解決のためのプロダクト/サービス

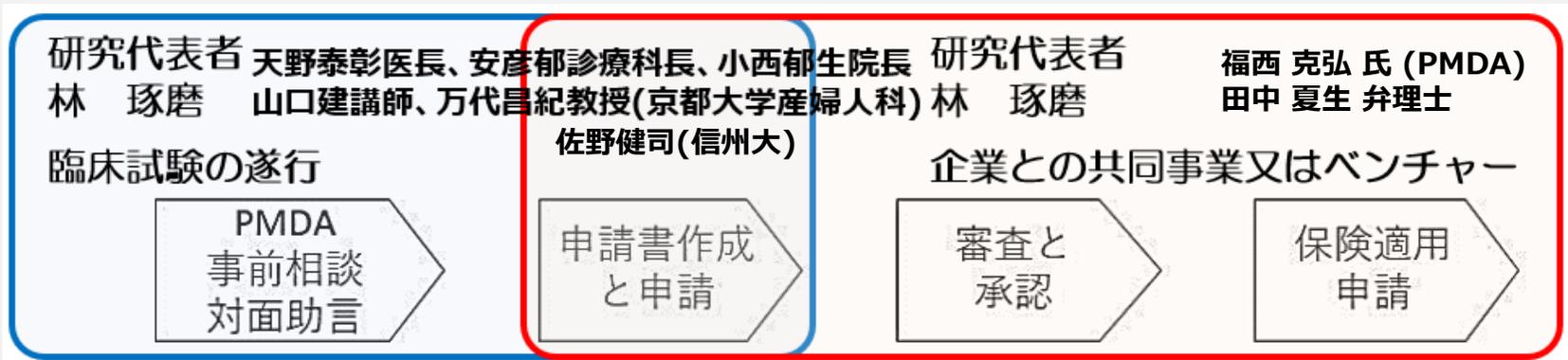
(1) 本技術シーズの社会実装の方法として、ベンチャーを選択した背景、理由 **SIGMA-Aldrich Israel社**(Rehovot, Israel)が当該の新規技術の有用性、将来性を認めるところとなり、2008年01月02日付けで信州大学との間で、下記国際特許に基づいたヒト子宮肉腫の診断試薬を視野として試薬の共同開発を行う契約を結んだ(契約期間：20年間)。現在まで、信州大学と**SIGMA-Aldrich Israel社**との共同研究開発によって、ヒト組織を用いた免疫組織化学染色専用の以下に示す2種類の抗体の開発が行われ、**SIGMA-Aldrich社**より、世界中において、同抗体が販売されている。しかし、**対象疾患が希少であるため、本新技術の体外診断としての保険収載から販売までに有するコストに問題が障害**となり、企業とのライセンス契約に至ってない。そこで、本新技術の発明者らは、ベンチャー起業により展開を目指している。

(2) 申請者の大学発等ベンチャー起業に対する熱意やコミットメント等について 術前での良性腫瘍である子宮筋腫を含む子宮間葉性腫瘍における予後不良である子宮肉腫に対する除外診断が確立されていない。その結果、適切な治療が行われていない症例もあり、訴訟が生じている症例も少なくない。そのため、婦人科腫瘍の医療へ本新技術の応用は、子宮間葉性腫瘍の発展に大きく貢献する。

### 3. 「チーム構成」と「ビジョン」

#### ■ SCOREでのチーム構成

研究代表者(林琢磨)のグループは、多施設参加型の臨床研究によって新技術の信頼性について検証している。その後のプロセスは、下記図に示しているように企業との共同事業又はベンチャー議業により行われる。



#### ■ ビジョン :

自分達の免疫組織化学的バイオマーカー候補5因子による子宮間葉性腫瘍の予後予測法の技術シーズにより、子宮間葉性腫瘍に対する術前診断のガイドラインを作りたい。

「免疫組織化学的バイオマーカーによる子宮間葉性腫瘍の予後予測法の技術で、子宮平滑筋肉腫の除外診断を実現する。」