

「国立病院機構共同臨床研究 平成31年度NHOネットワーク共同研究
「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」



<https://www.tokyo-lifescience.metro.tokyo.lg.jp/>



独立行政法人 国立病院機構
京都医療センター
National Hospital Organization Kyoto Medical Center



START



免疫組織化学的バイオマーカーによる子宮間葉性腫瘍 の予後予測法の確立に関する研究 (PRUM-IBio study)

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000044182



独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター

<https://病院のリアルな評判.com/kyoto/kyotoshi/kyotoiryoucenter.html>



WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia

Dr. Takuma Hayashi

https://en.wikipedia.org/wiki/Draft:Takuma_Hayashi

独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター
高度がん治療センター

京都大学医学部附属病院連携 癌ゲノム医療
林 琢磨 がん医療、癌ゲノム医療 室長

<https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html>

子宮で発症する間葉性腫瘍に対する病理診断は難しい
外来診療で採取されたバイオプシー生検で、悪性・良性
(生命予後)の診断を行うことを目指しています



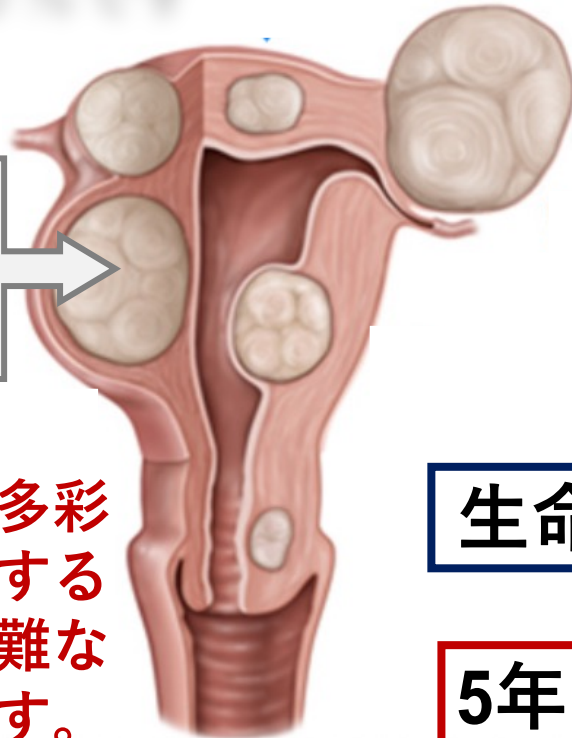
研究の取り組み

ポイント 1

子宮の平滑筋層で発症する腫瘍は間葉性腫瘍ですが、**がん(上皮細胞系悪性腫瘍)と異なり、子宮間葉性腫瘍の外科病理診断が困難な症例が少なくないです**

人種間無く50歳以上の女性での良性腫瘍：子宮筋腫の罹患率は、約70%です

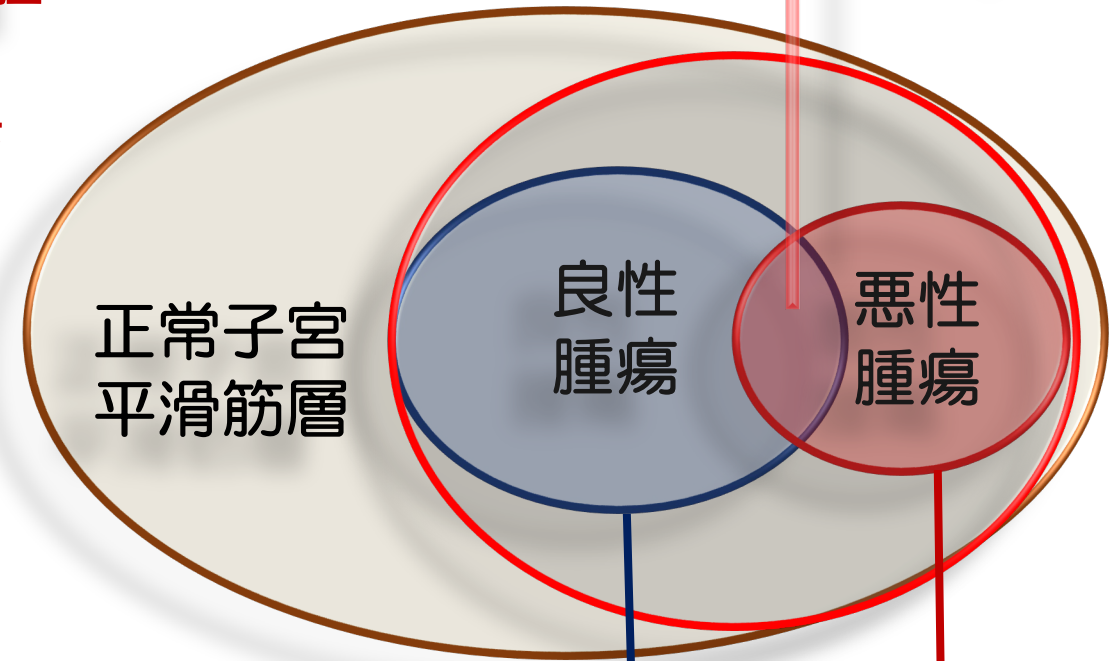
外科病理診断が困難な腫瘍が混在している



ポイント 2

子宮間葉性腫瘍は、多彩な細胞・核形態を有するので、病理診断が困難な症例が少なくないです。

問題点：
良性・悪性の診断が困難
STUMP, Bizarre LMA, etc

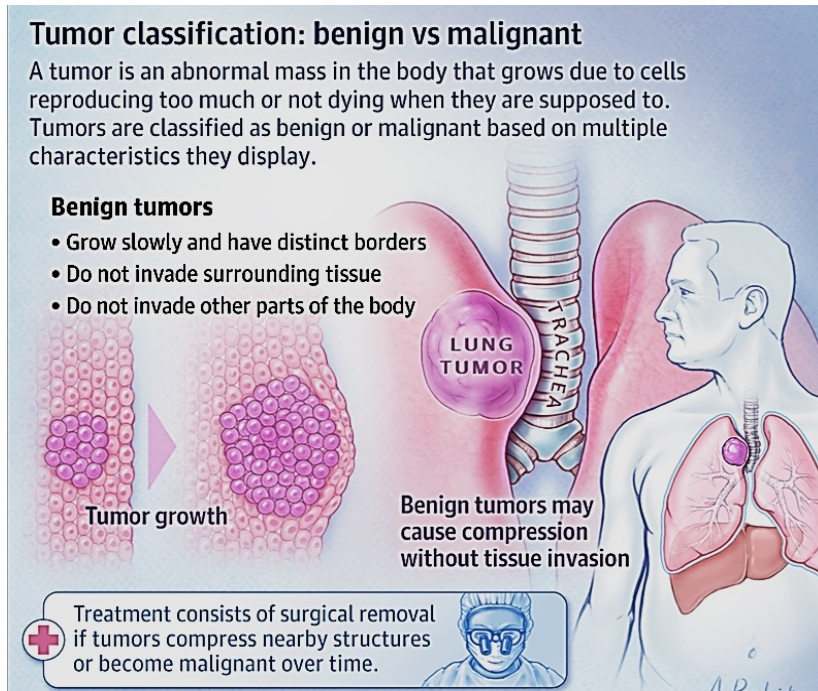


生命予後には関係しない

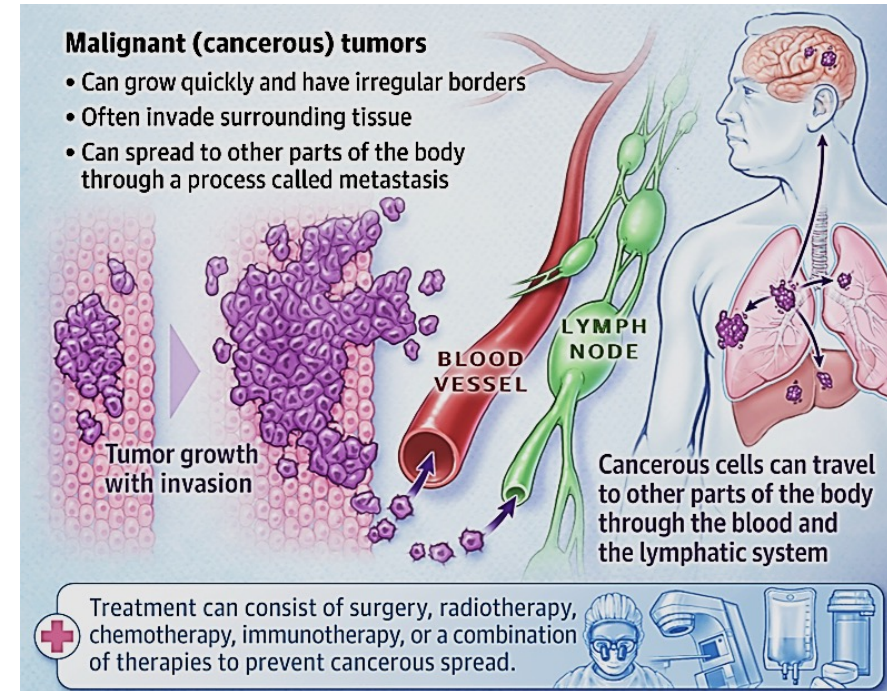
5年生存率は、20%前後である。

研究の取り組み

Benign tumor



Hematogenous metastasis and Lymphatic metastasis



ポイント 3

悪性腫瘍の定義：再発・転移が認められます。

再発・転移が認められる腫瘍組織に特異的なバイオマーカーを同定します。

In case of Uterus mesenchymal tumor:

Hematogenous metastasis >>>> Lymphatic metastasis (less than 10%)



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



ポイント 4

利根川チームで

LMP2欠損マウスで
悪性腫瘍:子宮平滑
筋肉腫の自然発症を
認めました

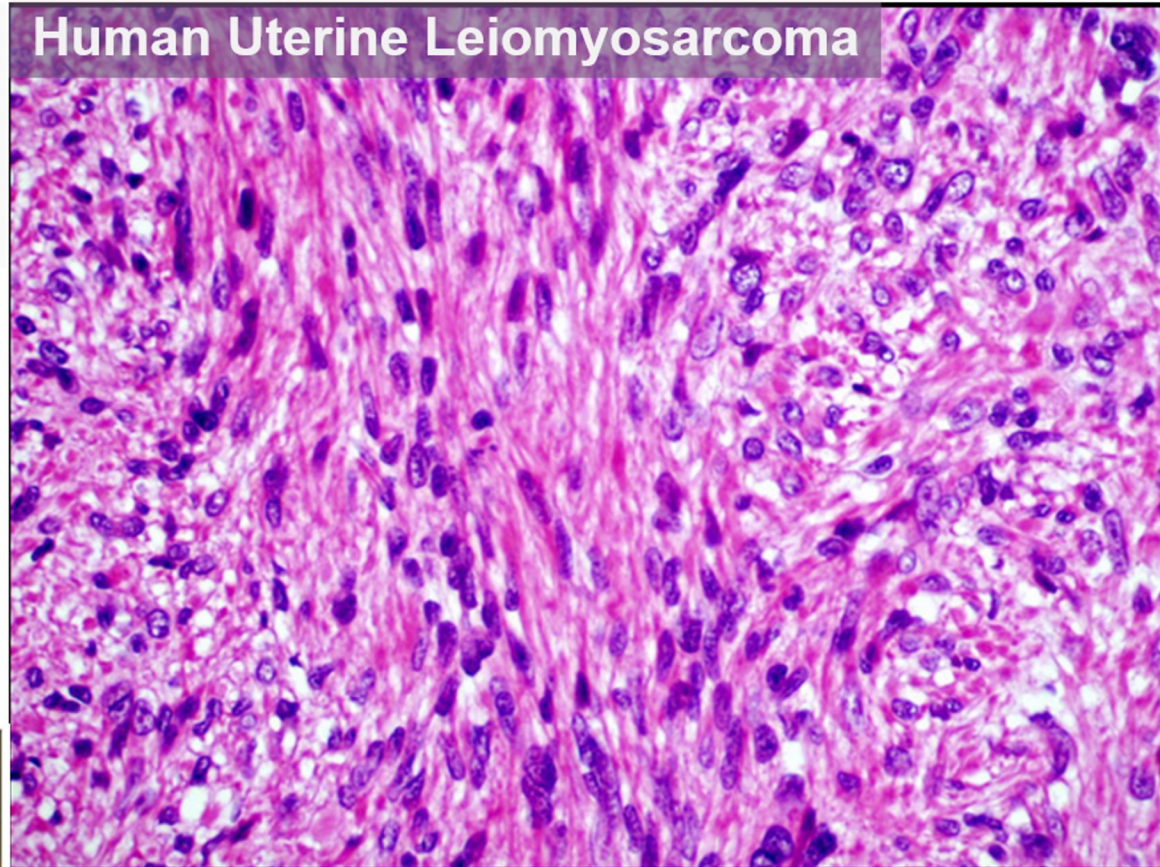


Lmp2/β1i^{-/-} mice



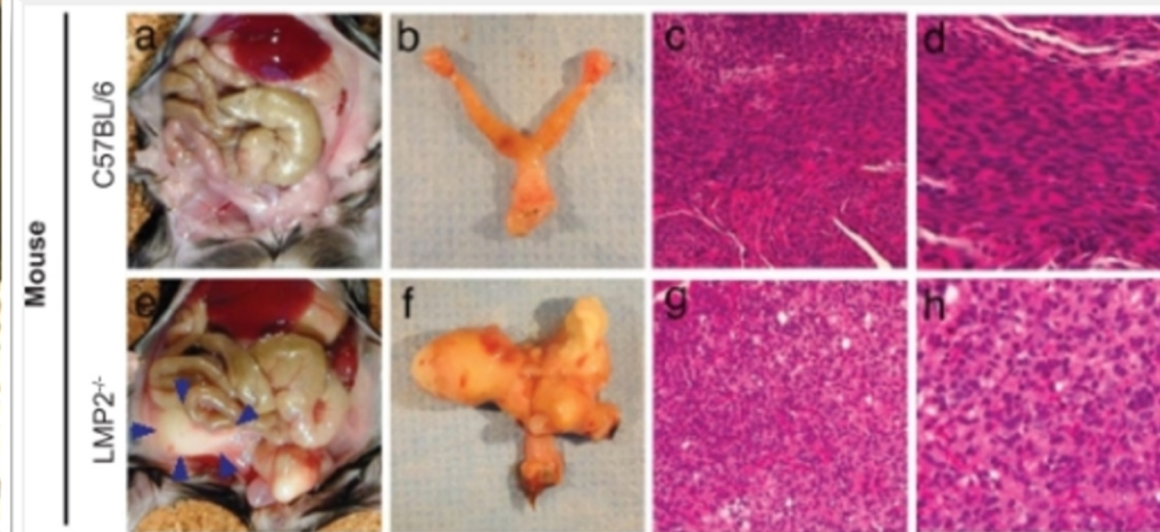
LMP2^{-/-} mice

Human Uterine Leiomyosarcoma



In clinical practice, it is difficult to distinguish uterine leiomyosarcoma from other mesenchymal tumors of the uterus.

With the research cooperation of Prof. Susumu Tonegawa (MIT), we reported that uterine leiomyosarcoma spontaneously develops in LMP2-deficient mice.

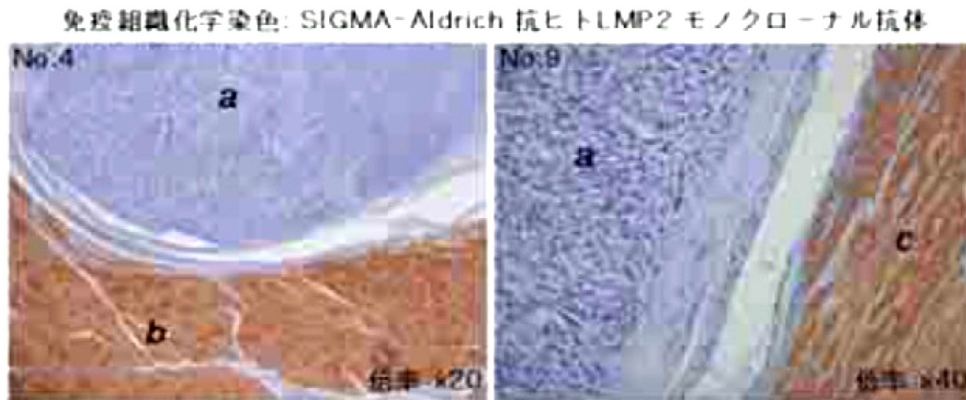


研究課題名:免疫組織化学的バイオマーカーによる子宮間葉性腫瘍の予後予測法の技術の事業化検証

研究課題/領域番号: STSC20001 (年度):2020年度

研究代表者:林 琢磨 独立行政法人国立病院機構京都医療センター

研究開始時の研究の概要:子宮間葉性腫瘍に対する悪性・良性の外科病理診断は、困難を伴う場合がある。実臨床において、特に、STUMPやLMS with Bizarre nucleiなどの悪性度の診断に対する客観的な診断法の確立が必要とされている。私達はプロテアソーム構成因子LMP2の欠損マウスで、子宮肉腫が高頻度に自然発症することを報告した(利根川 進 教授の研究協力)。



a: 子宮平滑筋肉腫、b: 正常子宮平滑筋、c: 子宮平滑筋腫
(患者 No. 4 and No. 9,)

手術摘出組織を抗ヒトLMP2抗体を用いて免疫組織化学染色で検討を行なった。正常子宮平滑筋組織と子宮平滑筋腫において、LMP2の発現が認められた(茶色)が、子宮平滑筋肉腫においては、LMP2の発現がみとめられなかった(薄い青色)。

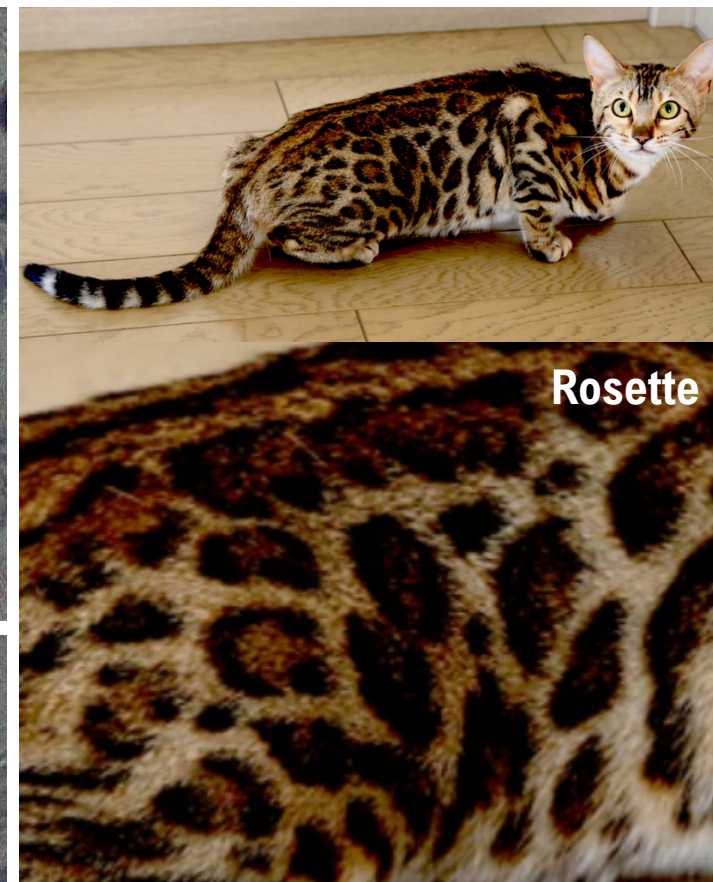
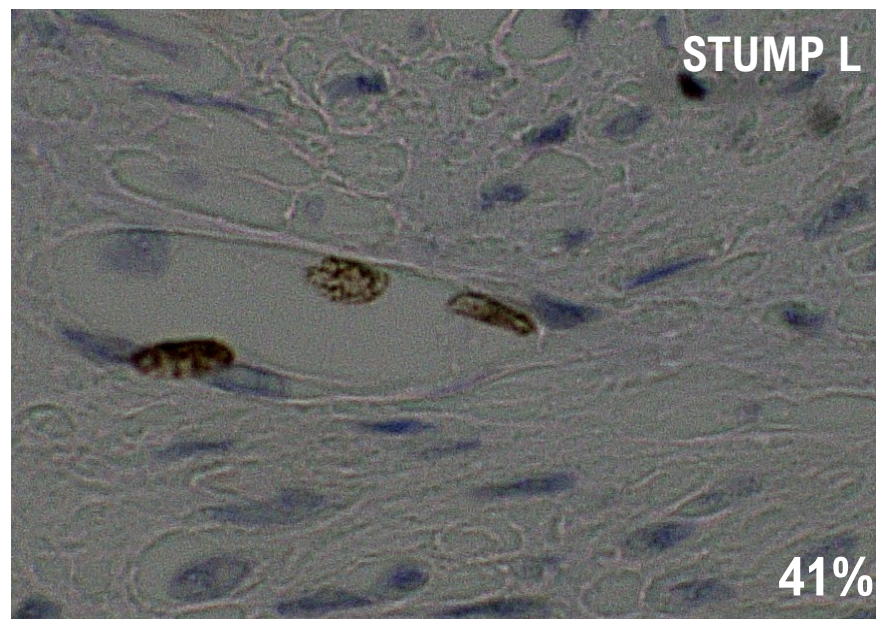
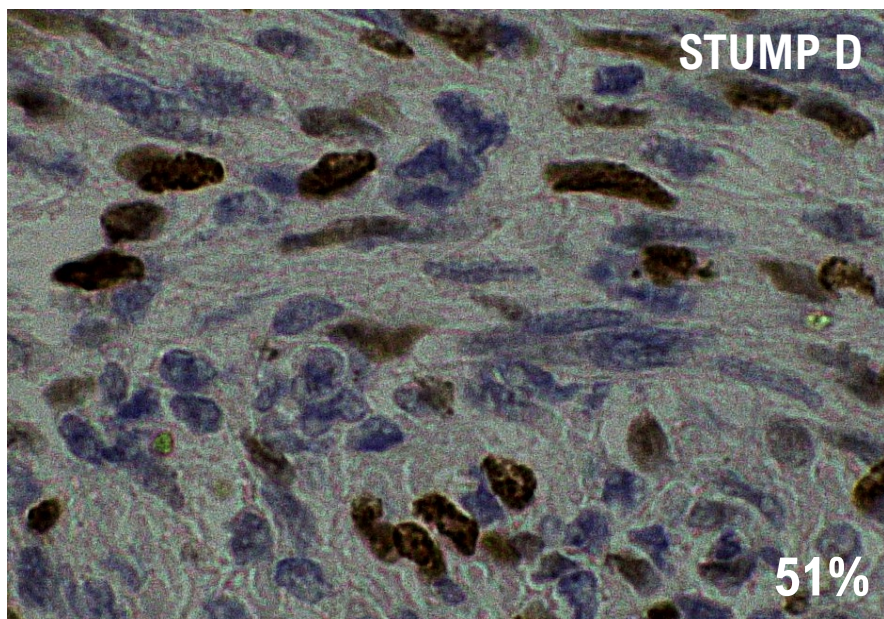
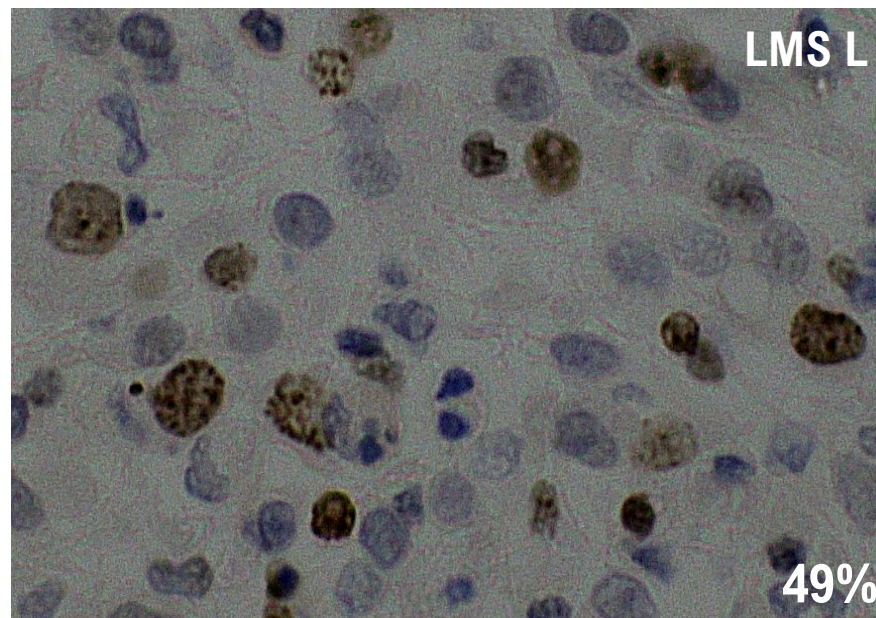
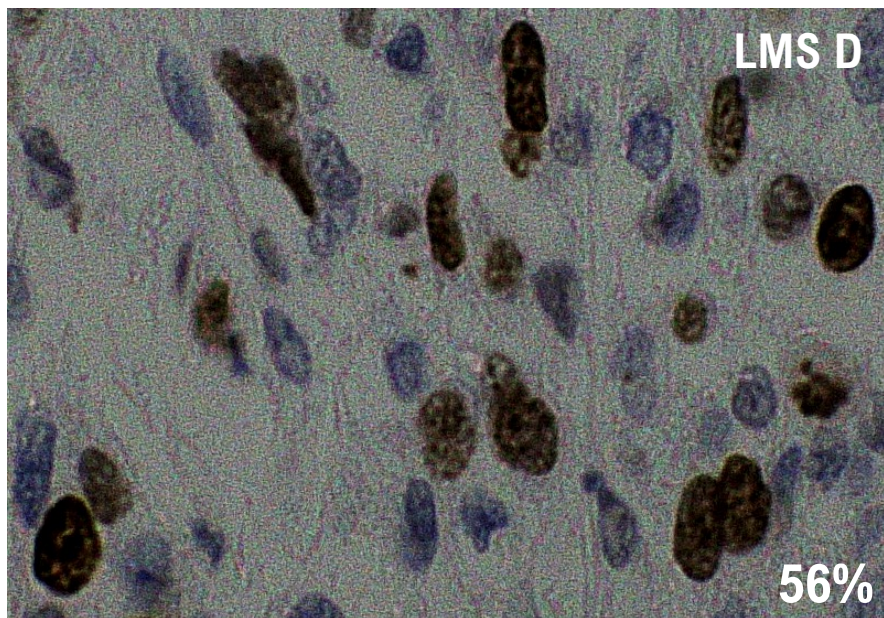
ポイント 6

免疫組織化学的バイオマーカーとして、私達は、病理診断が困難な症例に対して **Caveolin、Cyclin B、Cyclin E、Ki-67とLMP2の5つの因子の色彩コンビネーション** で、子宮間葉性腫瘍に対する外科病理診断の補助診断法の確立を目的とします。

さらに、本研究成果を小さい規模のクリニック等でも簡便に行える「子宮間葉系腫瘍に対するリキッドバイオプシー」を実現し、同様の診断法を他の臓器にも適用することを目的とする。

Cyclin Eの発現状況

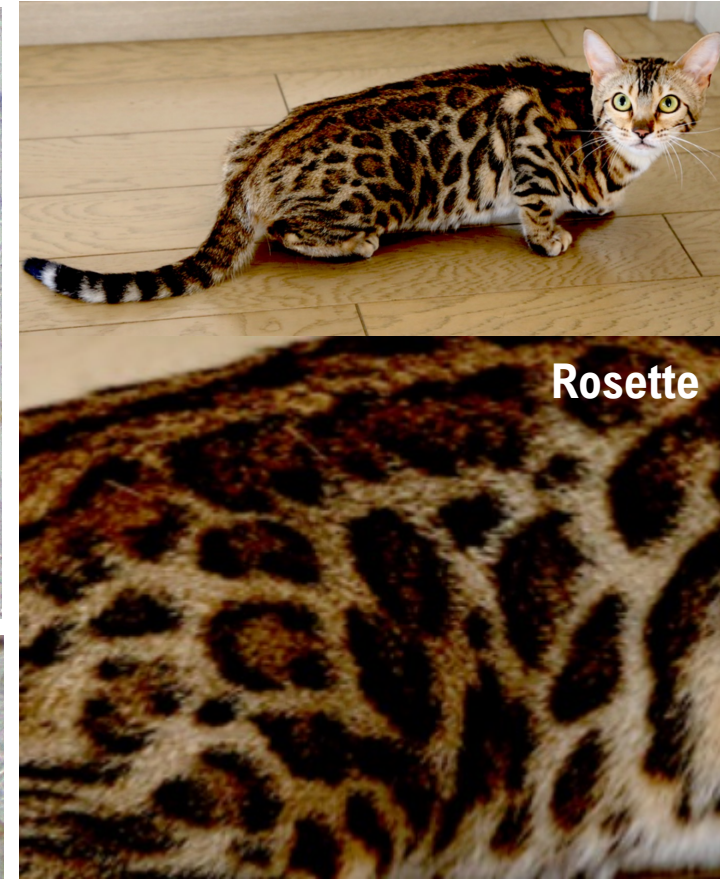
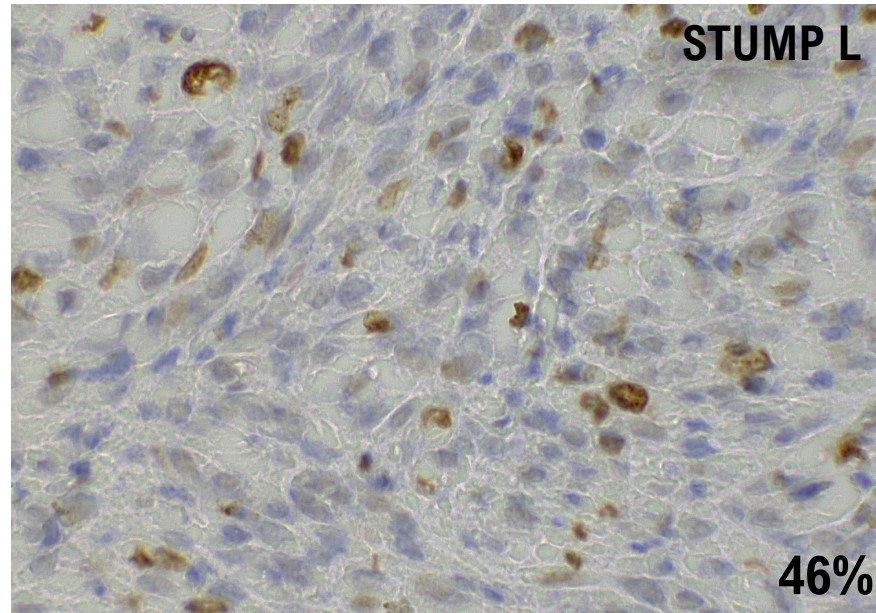
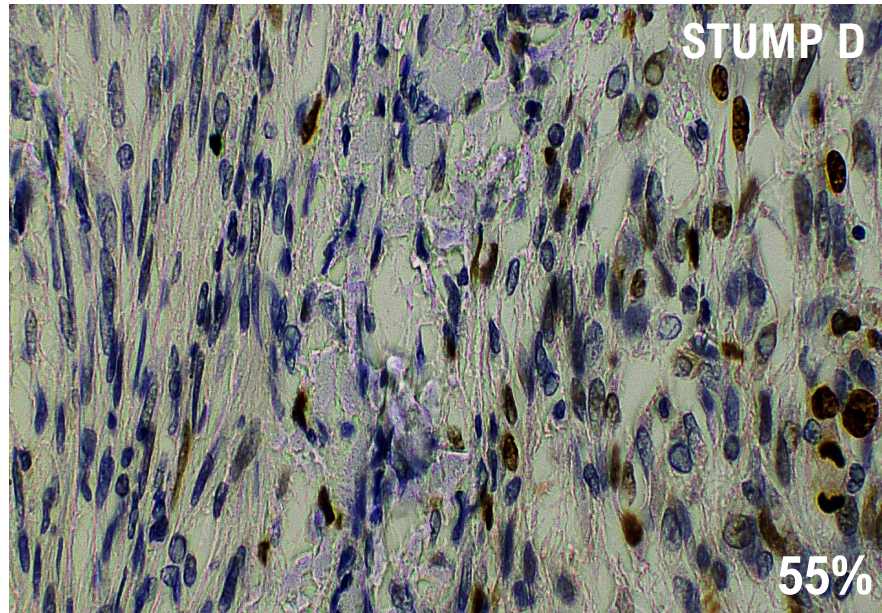
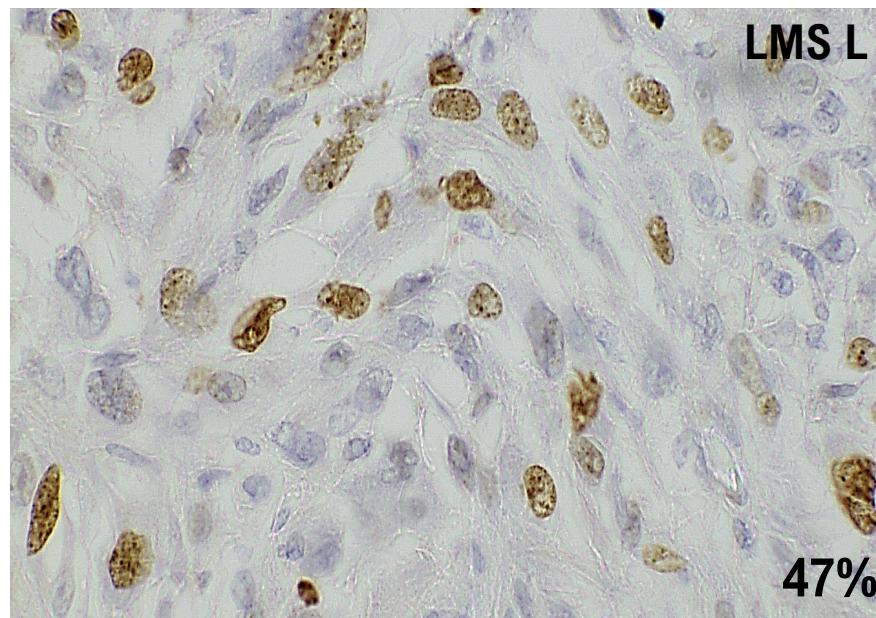
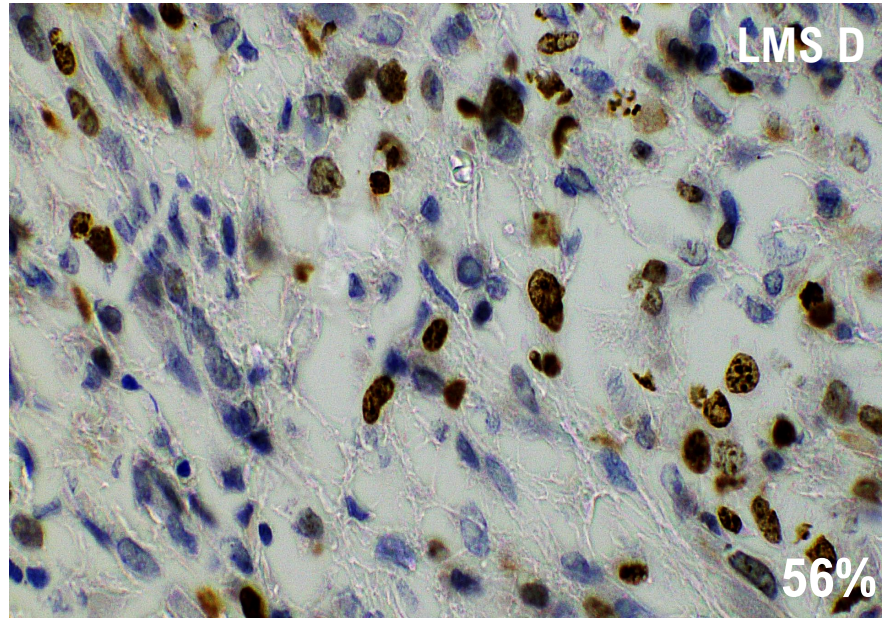
IHC with α -human Cyclin E mAb



D:術後5年以内死亡
L:術後5年以降も生存
高悪性度の腫瘍の場合、
Cyclin Eは強陽性です。

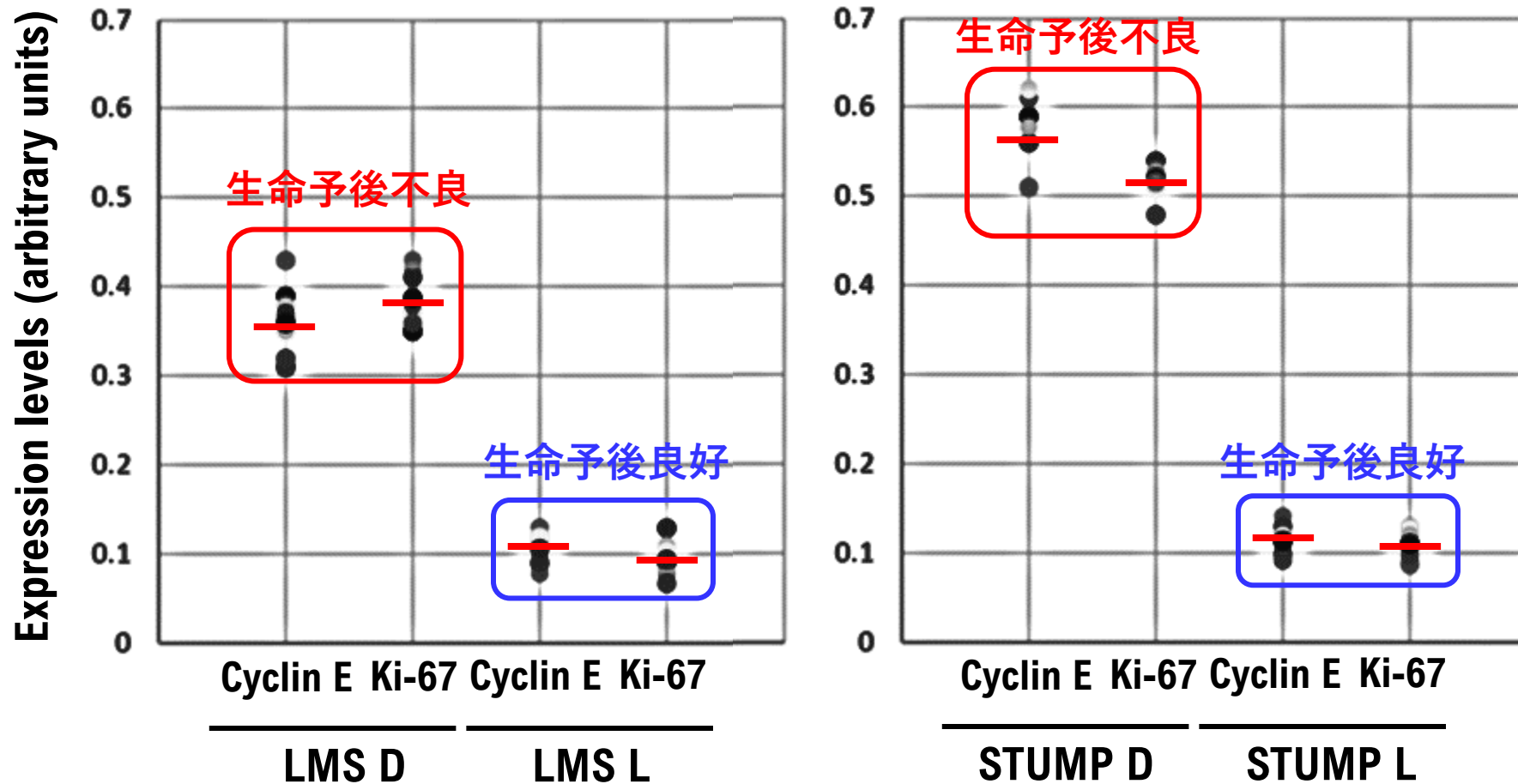
Ki-67の発現状況

IHC with α -Ki-67/MIB1 mAb



D:術後5年以内死亡
L:術後5年以降も生存
高悪性度の腫瘍の場合、
Ki-67は強陽性です。

手術前のバイオプシー生検



ポイント 7

術後5年以内に亡くなる高悪性度の腫瘍では、Cyclin EとKi-67の発現が著しく高いです
術後5年以降も生存されている低悪性度の腫瘍では、Cyclin EとKi-67の発現が著しく低いです

論理的正当性

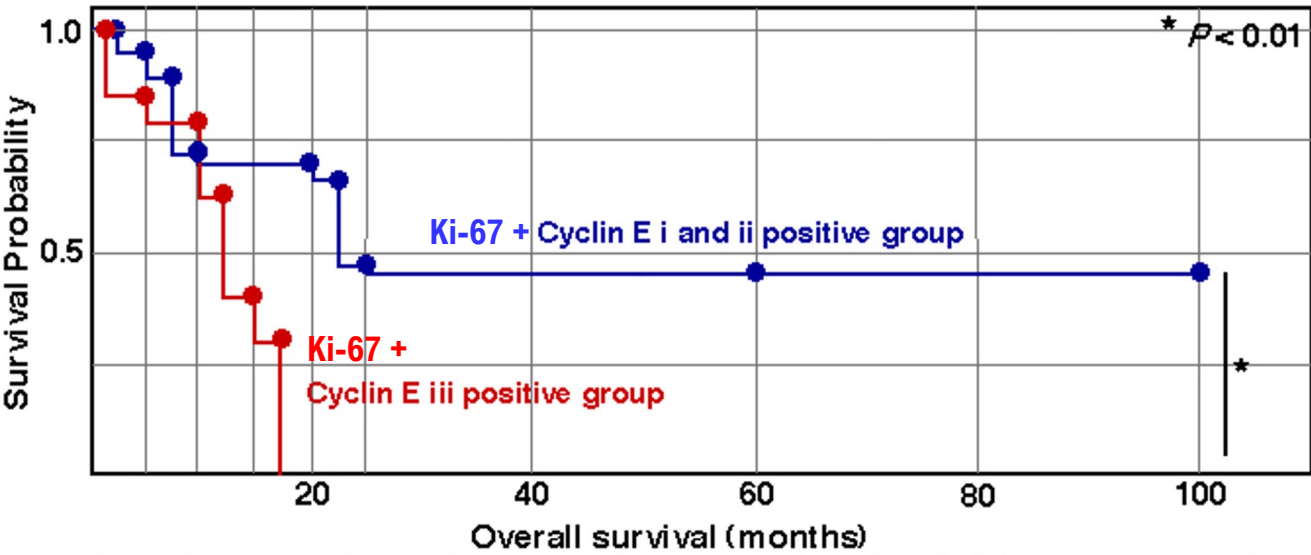
	Age	n	LMP2 expression				Cyclin E expression			
			-	-/+1	focal+2	+++3	-	-/+1	focal+2	+++3
Normal	32~83	55				55	54	1		
Leiomyoma (Ordinary leiomyoma) (Cellular leiomyoma) (Tumor of uncertain malignant potential)	33~83	48 (28) (9) (11)				48	46	2		
Bizarre Leiomyoma	44,49,55	3				3	3	1		
Leiomyosarcoma	32~83	54	46	2	4	2			2	52



SIGMA-ALDRICH
Collaboration Lab.



-/+1: partially positive (5% to 10% of cells stained), focal+2: focal-positive (focal or sporadic staining with less than 5% of cells stained), +++3: diffuse-positive (homogeneous distribution with more than 90% of cells stained), -: negative (no stained cells).



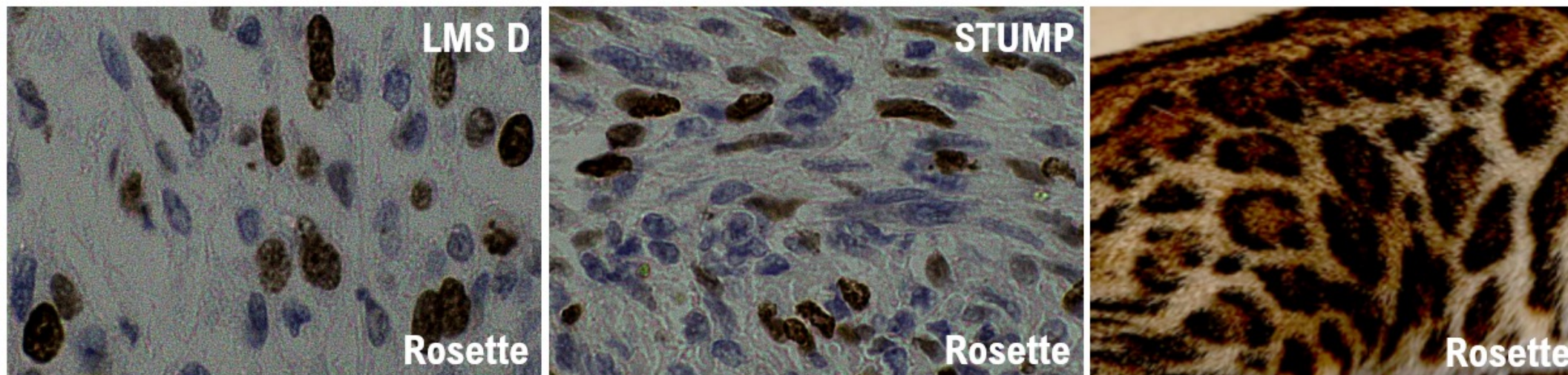
Overall survival according to the expression status of cyclin E in leiomyosarcoma. The diffuse positive (+, ++, and +++) case for cyclin E showed significantly longer survival (Kaplan-Meier method).

ポイント 8
子宮平滑筋肉腫の組織でのKi-67とCyclin Eの発現状況で、子宮平滑筋肉腫の患者を弱陽性(+,++)と強陽性(+++)との2群にわけて、それぞれの群の生命予後を検討しました。

Ki-67とCyclin Eの発現状況弱陽性(+,++)の群と比較して、同発現状況強陽性(+++)の群の生命予後が、著しく不良です。

1. 出願種別 特許（通常出願）
2. 出願日 2023 年2 月3 日
3. 出願番号 特願2023-015220
4. 発明の名称 子宮間葉性腫瘍に対する予後予測法の開発

IHC with α -human Cyclin E mAb



Cyclin E とKi-67の染色状況が、Rosetteフォームである場合、悪性腫瘍である可能性が著しく高い。

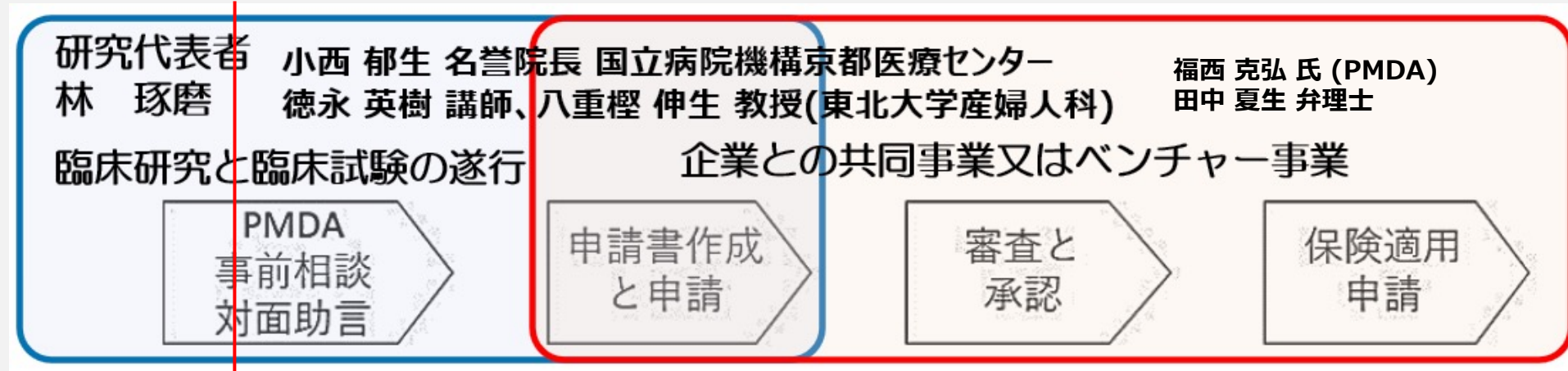
- 新技術のまとめ
- ・ 本研究の目的は、多施設共同コホート研究による結果を基盤としたCyclin EとKi-67の発現状況の客観的な数値化による予後予測マーカーの確立です。
 - ・ 本新技術では予後予測も可能であるが、術前の針生検でCyclin EとKi-67の強陽性が確認できれば確実に悪性と判断でき鑑別が容易になります。

どんな事業をしたいか

■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事業により行われる。

プロジェクト全体のスキーム



★ 現在地：今後、PMDAでの面談より要求されている臨床試験の実施のための運営資金の獲得が必須である。

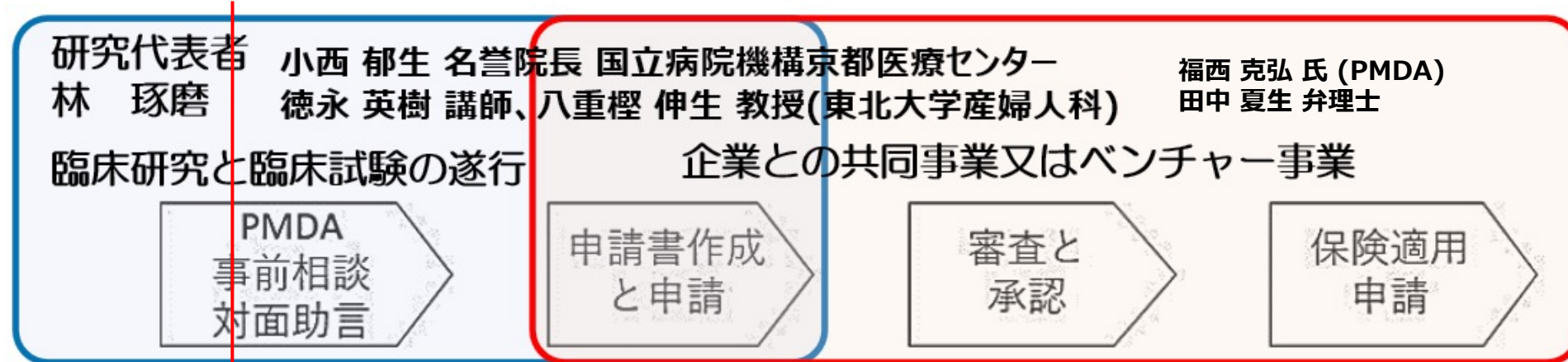
■ビジョン：

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です。

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したいです。

求める人材像

プロジェクト全体のスキーム



★ 現在地：今後、PMDAでの面談より要求されている臨床試験の実施のための運営資金の獲得が必須である。

臨床試験を行うために、試作品の作成が必須です。
抗ヒトCyclin Eモノクローナル抗体、抗Ki-67モノクローナル抗体とセットした試作品を作成して頂ける人材が必要です。

臨床試験の結果を取りまとめ、PMDAへ提出すべき体外診断薬の申請書の作成を共同で行って頂ける人材が必要です。

個別に詳細について相談

参加医療施設

東北婦人科がんユニット[二神・真行・先生、横山・良仁・教授・(弘前大学)、利部・正裕・先生、馬場・長・教授・(岩手医科大)、寺田・幸弘・教授・(秋田大学)、島田・宗昭・先生、徳永・英樹・教授、八重樫・伸生・教授※・(東北大学)、中西・透・先生、渡部・洋・教授・(東北医科薬科大学)、山田・秀和・院長・(宮城県立がんセ)、永瀬・智・教授・(山形大学)、藤森・敬也・教授・(福島県立医科大学)]、佐野・健司・部長※・(飯田市立病院)、山口・建・先生、万代・昌紀・教授・(京都大学)、市村・友季・先生※・(大阪市立大学)、川村・直樹・先生・(大阪市立総合医療セ)、松村・謙臣・教授・(近畿大学)、加藤・聖子・教授・(九州大学)、片渕・秀隆・教授・(熊本大学)

油谷・浩幸・教授・(東京大学)、金井・弥栄・教授・(慶應義塾大学)、平岡・伸介・部長・(国立がん研セ)、

独立行政法人・国立病院機構

加藤・秀則・部長・(北海道医療セ)、新倉・仁・部長・(仙台医療セ)、中川・博之・部長・(埼玉病院)、鈴木・りえ・先生・(横浜医療セ)、中西・豊・部長・(名古屋医療セ)、小林・正幸・部長・(浜田医療セ)、竹原・和宏・部長・(四国がんセ)、米子医療セ、恒松・良祐・部長・(鹿児島医療セ)

中央施設：林・琢磨※、安彦・郁・先生、長谷川・浩二・部長※、小西・郁生・院長※・(京都医療セ)

※運営委員
アドバイザー

アドバイザー	田中 夏生 (たなか なつお)	平木国際特許事務所 弁理士(専門：バイオ、診断薬)	特許出願に関する指導と特許出願事業を担当
	〒105-6232 東京都港区愛宕 2-5-1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー32 階		
アドバイザー	福西 克弘 (ふくにし かつひろ)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)テクニカルエキスパート	体外診断薬・技術の商品化および商品の上市、保険収載に関する指導
	〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪 タワーB12 階		

2020年第1回班会議
6月4日から7月31日
Zoomにより班会議を行った。

現在の臨床研究の参加メンバー

- 運営委員会

万代 昌紀
片渕 秀隆

京都大学 産科婦人科教授
熊本大学 産科婦人科教授
日本婦人科腫瘍学会理事長
- 八重樫 伸生

東北大学 産科婦人科教授
東北大学 医学部長
- 小西 郁生

京都医療センター 院長
日本産婦人科学会前理事長
アジア婦人科腫瘍学会理事長
- 協力者

利根川 進

マサチューセッツ工科大学 教授



独立行政法人 国立病院機構

京都医療センター

National Hospital Organization Kyoto Medical Center

婦人科腫瘍：子宮間葉性腫瘍の新規診断・治療法の開発

研究代表：林 琢磨

診断法の確立

臨床研究ネットワーク
PRUM IBio study

実施医療機関(28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

九州ユニット

九州大学、
熊本大学

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

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

信州ユニット

長野県飯田市立病院

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

治療法の確立

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

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
九州ユニット 九州大学、熊本大学

科研費

KAKENHI

知的財産

シーズイノベーション



東北大学病院
CRIETO for Medical Seeds



国立研究開発法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency

START

京都大学/理化学研究所



富岳

In silico



<https://www.tokyo-lifescience.metro.tokyo.lg.jp/>



独立行政法人 国立病院機構
京都医療センター

National Hospital Organization Kyoto Medical Center



国立研究開発法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency

START



SIGMA-ALDRICH

ご清聴有り難うございました。

<https://www.tokyo-lifescience.metro.tokyo.lg.jp/>