

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年06月07日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592126

研究課題名（和文） 新規治療法の開発に向けて：

微小環境における子宮平滑筋肉腫の生物学的応答性の検討

研究課題名（英文）For development of a new therapeutic approach: Examination of biological response of uterine leiomyosarcoma in microenvironments

研究代表者

林 琢磨 (HAYASHI TAKUMA)

信州大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：60359726

研究成果の概要（和文）：

林等は、LMP2において、子宮間葉系腫瘍である子宮筋腫に属する種々の腫瘍と子宮肉腫とを区別するバイオマーカーとしての可能性を提示している。LMP2は子宮肉腫細胞において細胞増殖を抑制し、造腫瘍能を低下させることが認められた。その後の研究成果より、子宮肉腫でのLMP2の生物学的応答性は、プロテアソームの活性化に依存せず、おそらくLMP2単分子と他の細胞性因子とのコミュニケーションにより誘導されるらしい。林等は、子宮肉腫での組織特異的に作用するLMP2の癌抑制因子としての生物学的応答性について報告した。

研究成果の概要（英文）：

Hayashi et al. reported that defective LMP2 expression is likely to be one of the risk factors in the development of human uterine LMS as it is in LMP2-deficient mice. The importance of the IFN- γ pathway in the transcriptional regulation of the LMP2 promoter has been established in another study, where defective LMP2 expression was attributable to mutations in the catalytic region of JAK1 in a human uterine LMS SKN cell line.

In the present study, we investigated whether LMP2 expression was markedly down-regulated in human uterine LMS tissues in comparison with both LMA and normal myometrium. Biological and histological findings showed that defective LMP2 expression contributed to abnormal cell proliferation, which directly correlated to tumor progression. Disruption of LMP2 expression stemmed from defects in the IFN- γ signaling pathway, specifically from somatic mutations in JAK1. Furthermore, LMP2 expression appeared to be responsible for the suppression of specific transformed phenotypes of human uterine LMS cells in an anti-oncogenic manner. Continued improvement of our knowledge of the molecular biology of uterine LMS may ultimately lead to novel diagnoses and therapies and improved outcome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：LMP2、子宮平滑筋肉腫、血行性転移、老化

1. 研究開始当初の背景

近年、癌の研究が飛躍的に進み、早期治療の結果、子宮頸癌や胃癌などは死亡率が低下している。一方、ライフサイクルの変化に伴い、その罹患率と死亡率が上昇している腫瘍種もあり、婦人科領域では、子宮筋層における子宮平滑筋肉腫(子宮肉腫)の発症も増加傾向に感じられる。子宮平滑筋腫(子宮筋腫)は、50歳以上の成人女性に罹患率70~80%で発症する良性腫瘍で、女性に発生する腫瘍で最も頻度の高い腫瘍の一つである。従来はその大きさを基準に手術が行われてきたが、女性の晩婚化・高齢初産婦の増加などライフスタイルの変化により、40歳代女性の妊孕性温存希望が強くなっている。故に、今日の子宮筋腫の治療方針ではこの社会的背景を考慮して子宮を温存する方法が要求される。しかし、子宮筋腫に類似した悪性疾患である子宮肉腫がまれながら存在するため、多くの子宮筋腫患者の中で子宮温存の是非を決定する際、その除外診断が重要となる。残念ながら、現行の鑑別法は、手術摘出組織の病理診断であり客観性に欠けている。さらに、これまでに各国において臨床試験が行われているが、既存の抗癌剤では、子宮肉腫に対する顕著な延命効果が認められていない。そこで、子宮肉腫に対する新規治療法・診断法の確立に向け、子宮肉腫の生物学的特性を理解することが重要である。

林等は、蛋白分解酵素複合体プロテアソームの構成因子であるLMP2の欠損マウスにおいて、子宮肉腫が自然発症することを見出した(利根川 進 教授:米国マサチューセッツ工科大学の研究協力)。そこで、遺伝子改変マウスでの知見を基盤として、ヒト子宮肉腫培養細胞や手術摘出組織を用いて、林等は、ヒト子宮肉腫の生物学的特性について解析を行っている。本課題で得られた研究成果をヒト子宮肉腫に対する新規治療・診断法の開発へと還元することを最終目的とする。

2. 研究の目的

子宮平滑筋層に発症した腫瘍の確定的な診断は、一般的に外科的に切除した腫瘍組織についての病理診断である。しかし、子宮肉腫の症状や組織学的性質や状態は、子宮筋腫に極めて類似しており、その鑑別は、外科病理医の経験に基づいており客観性に欠けている。これまで、国内・国外の研究施設より、ヒト子宮肉腫の明確な生物学的特徴は報告されていない。したがって、現在まで、子宮筋腫と子宮肉腫とを鑑別するバイオマーカーや治療法は確立されていない。

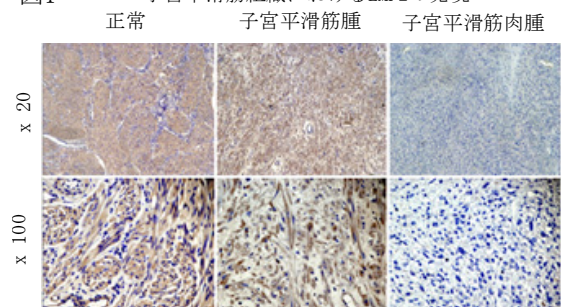
林等は、ヒト子宮肉腫の腫瘍形成能に直接関与するLMP2の発現状況を主眼として、微小環境での子宮肉腫の生物学的応答について検討している。林等は、ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞(SKN細胞:LMP2陰性)を用いてヒト子宮肉腫の生物学的特性について検討している。今後、LMP2欠損マウスとヒト手術摘出組織の組織学的・分子生物学的解析により、ヒト子宮肉腫の微小環境への適応メカニズム、主に“血行性転移機序と老化機構”についてさらなる理解を深める。本研究成果をヒト子宮肉腫に対する新規治療・診断法の開発へと還元することを最終目的とする。

3. 研究の方法

小西 郁生 教授(京都大院医)の指導より複数の医療機関とSIGMA-Aldrich社との連携のもと、林等は、病理検査ファイルから正常ヒト子宮平滑筋、ヒト子宮筋腫およびヒト子宮肉腫の生検組織材料約60症例を用いて、各組織でのLMP2の発現状況を検討した。その結果、良性(子宮筋腫)では、LMP2は強発現であるのに対して、子宮肉腫ではLMP2の発現が、著しく減弱し、LMP2の発現は子宮平滑筋腫瘍に対する悪性度の指標マーカーになり得ることを明らかとした(図1)。

これまでの申請者らの実験系より、SKN-1mp2細胞の細胞浸潤能は、SKN細胞に比較して非常に低く、SKN-1mp2細胞では、血行性転移を誘導するVEGF-A、VEGF-B、IL-8の著しい発現低下が認められた(油谷 浩幸 教授 東京大との共同研究)。リンパ管内皮細胞誘導因子VEGF-Cの発現は、両細胞株では認められず、子宮肉腫の転移巢の臨床所見と一致する。LMP2による遺伝子産物は、ヒト子宮肉腫に対する抗腫瘍剤の標的になる。

図1 子宮平滑筋組織におけるLMP2の発現



LMP2は、正常と筋腫で強く発現しているが、肉腫では発現していない。

(1). ヒト子宮平滑筋肉腫の特性：腫瘍細胞浸潤能、新生血管

血行性転移における子宮平滑筋肉腫の生物学的特徴を明らかとする。

(試験1)「SKN-1mp2細胞では、腫瘍細胞浸潤能が著しく低下する」この現象は、腫瘍細胞

浸潤を誘導する VEGF-A, IL-8 の発現が LMP2 の恒常的発現により顕著に低下することに起因するか検討する。VEGF-A と IL-8 の shRNA を発現する IL-8shRNA と VEGF-AshRNA plasmid を SKN 細胞に移入する。同 plasmids が移入された SKN-shRNA 細胞 (SKN-VEGF-AshRNA 細胞, SKN-IL-8shRNA 細胞) を neomycine で選択培養を行う。SKN-shRNA 細胞において、shRNA による VEGF-A, IL-8 mRNA の発現量の抑制を RT-PCR 法によりを検討する。次に SKN-shRNA 細胞からの産生された培養液中の VEGF-A, IL-8 の量を Cytometric Bead Array により測定する。低酸素環境での SKN-IL-8shRNA 細胞と SKN-Scr. shRNA 細胞との腫瘍細胞浸潤能を MatriGel 浸潤 Assay、遊走能を Radius 細胞遊走 Assay により検討する。SKN 細胞、SKN-VEGF-AshRNA 細胞と SKN-LMP2 細胞の培養上清液を採取して血管新生 Assay を用いて *in vitro* の系により血管内皮細胞によるチューブ形成能を検討する。上記の実験系により、SKN 細胞、SKN-VEGF-AshRNA 細胞と SKN-LMP2 細胞とで血管内皮細胞によるチューブ形成能の有意な差を確認された際、それぞれ培養上清液を採取してヌードマウス (NCRnu/nu マウス 8 週齢) を用いた *in vivo* 血管新生 Assay キット DIVAA により血管内皮細胞による血管新生を検討する。**(試験 2)** LMP2 の恒常的発現が、SKN 細胞が有する血行性転移能を抑制するか *in vivo* の実験系により検討する。SKN 細胞と SKN-lmp2 細胞とに EGFP の発現ベクターを移入して、EGFP を同細胞のマーカースとする。SKN (EGFP) 細胞と SKN-LMP2 (EGFP) 細胞 (それぞれの細胞 2×10^6 個) をヌードマウス (NCRnu/nu マウス 8 週齢) の第 2 FatPad 及び脾臓に移植する。移植後 5 週間目に各ヌードマウスを安楽死させて、肺と肝臓を摘出し、病理組織学的解析で SKN 細胞の肺と肝臓での転移巣を EGFP 陽性として同定する。IL-8 及び VEGF-A に対する中和抗体の持続的投与による LMP2 欠損マウスでの血行性転移による転移巣の形成への影響を検討する。**これらの研究成果は、高頻度に認められる血行性転移の転移巣の形成と繰り返される再発性腫瘍形成に対する治療法の開発へと還元される。**

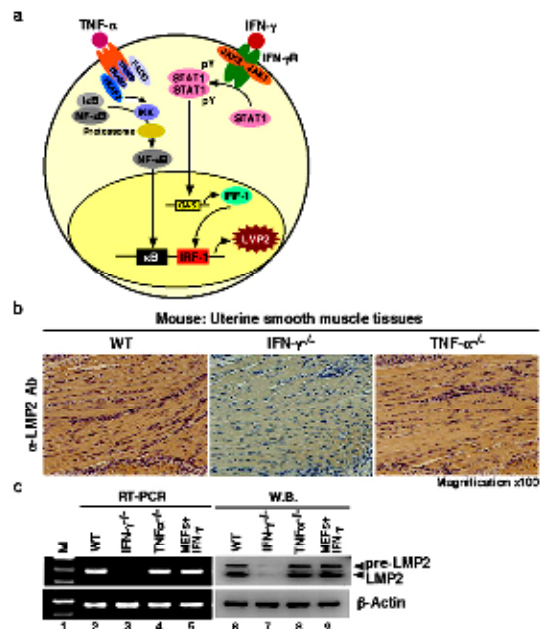
(2). ヒト子宮肉腫の特性: 造腫瘍能と老化 LMP2 細胞と比較して、SKN-LMP2 細胞の増殖速度は有意に低下し、老化へと移行している。LMP2 の恒常的発現による老化機序を分子生物学的手法により検討する。SKN 細胞では、Cyclin E が著しく発現しているが、LMP2 発現により、p21, p27 の発現が顕著に誘導され、Cyclin E の発現が激減する。ヒト組織学的解析では、ヒト正常子宮平滑筋では陰性である Cyclin E の著しい発現がヒト子宮肉腫特異的に認められる。SKN 細胞

の増殖と腫瘍形成能が、Cyclin E の活性化に依存しているか検討するため、腫瘍形成因子 Cyclin E の shRNA を発現する shRNA plasmid を SKN 細胞に導入し、SKN-Cyclin EshRNA 細胞を作成する。SKN-Cyclin EshRNA 細胞の細胞増殖、造腫瘍能について検討する。**①** 具体的には、SKN-LMP2 細胞、SKN-Cyclin EshRNA 細胞において、LMP2 依存的に細胞周期制御因子/老化マーカー (p15, p16, p19, p21, p27) の発現が誘導され、細胞周期 G1 チェックポイントで細胞増殖の停止、さらに老化 (老化性 β -gal 染色 kit Cell Signaling 社) が誘導されるか *in vitro* の実験系により検討する。**②** さらに、SKN-LMP2 細胞における腫瘍形成能、老化と p19/p53 シグナル誘導性アポトーシスについて、同細胞をヌードマウスへ移植 (Xenograft) し組織学的解析 (老化性 β -gal, *in situ* apoptosis, 各老化マーカーの陽性等) により検討する。また、Xenograft 内に浸潤している免疫担当細胞の特性 (浸潤細胞のタイプと数) について解析を行う。また、LMP2 の造腫瘍能についてさらに検討を行うため、LMP2 欠損マウスと親マウスである C57BL/6 マウスから ES 細胞を樹立する。そして、その ES 細胞をヌードマウスに移植し、奇形腫の形成状況により LMP2 欠損と腫瘍形成との関連性について検証を行う (中畑 教授 京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究の準備中)。C57BL/6 マウスへ同種の ES 細胞を移植すると、免疫拒絶なしに奇形腫が形成されるが、C57BL/6 マウス由来の iPS 細胞を同種マウスに移植すると奇形腫の形成効率は悪く、免疫拒絶が認められる。よって、ES 細胞を用いて LMP2 欠損と腫瘍形成の関連性を検討する。**これらの研究成果は、既存の化学療法に抵抗性である子宮平滑筋肉腫に対する抗腫瘍剤や新規治療法の開発へと還元される。**

4. 研究成果

(1). LMP2 欠損マウスで、子宮平滑筋肉腫の血行性転と思われる胸部骨格筋での転移巣が確認された。そこで、LMP2 の恒常的発現によりどのような機序が誘導されるか、サイトカイン・ケモカインを中心とした遺伝子発現のプロファイリングをマイクロアレイにより検討している (油谷 浩幸 教授 東大との共同研究)。その結果、以下 2 点について注目している。**血行性転移: 細胞浸潤と新生血管の誘導因子である VEGF-A と IL-8 の遺伝子発現が、LMP2 の恒常的発現により著しく減弱され、リンパ行性転移に働く VEGF-C と VEGF-D は、LMP2 の発現に影響無されず発現しない。**

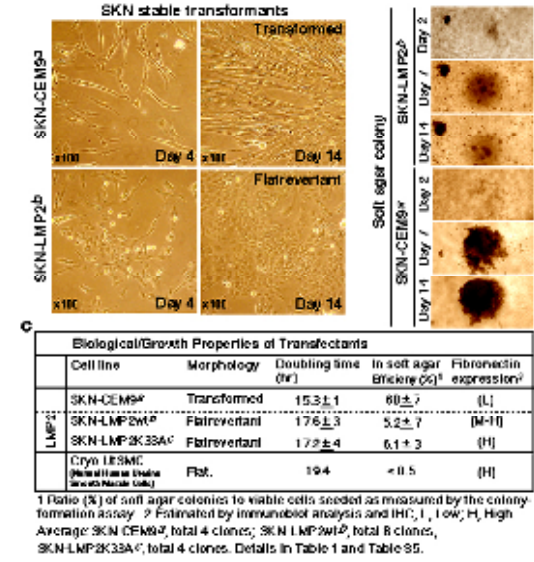
(2). 子宮平滑筋肉腫において、LMP2 が著しく低下もしくは陰性になる原因を検討している。まず、子宮平滑筋組織での LMP2 の発現を誘導するためのシグナルカスケードについて検討を行った。これまで、LMP2 の発現は、IFN- γ シグナルあるいは TNF- α シグナルにより顕著に誘導される。そこで、子宮平滑筋層での LMP2 の発現を誘導するシグナルを検討するために、IFN- γ 欠損マウス、TNF- α 欠損マウスの子宮平滑筋層における LMP2 の発現状況について検討した。その結果、野生型マウスと TNF- α 欠損マウスの子宮平滑筋層において、LMP2 の発現が認められたが、IFN- γ 欠損マウスでは、LMP2 の発現が著しく低下していた。各マウスの子宮平滑筋組織から、総蛋白質と総 RNA を抽出して、各マウスの子宮平滑筋組織での LMP2 の発現量を検討した。その結果、子宮平滑筋細胞では、LMP2 の発現は、IFN- γ シグナルによって誘導される可能性が高いことが明らかとされた。



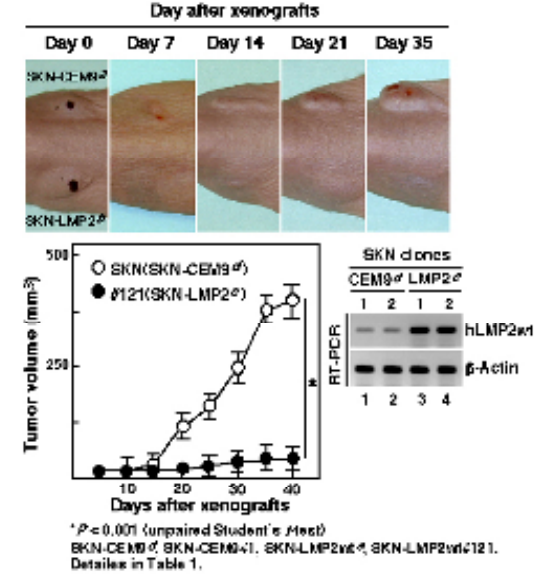
(3). 子宮平滑筋肉腫で、LMP2 が著しく低下もしくは陰性になる原因として、IFN- γ シグナル因子の欠損・変異の可能性が問われる。そこで、子宮平滑筋肉腫組織 19 症例とその各症例における正常子宮平滑筋組織から DNA を抽出し、IFN- γ シグナル因子である JAK1, JAK2, STAT1, LMP2 プロモーター領域における腫瘍特異的変異・欠損について解析した。その結果、ヒト子宮平滑筋肉腫組織において、7 症例において JAK1 のチロシン酸化酵素としての活性化が消失する変異が認められた。

(4). 子宮平滑筋細胞での LMP2 の発現低下は、子宮平滑筋肉腫の発症に密接に関与しているらしい。ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞 SKN 細胞 (LMP2 の発現は陰性) に LMP2 遺伝子を導

入して、LMP2 が恒常的に発現している SKN-LMP2 細胞を確立した。SKN 細胞と SKN-LMP2 細胞における細胞生物学的特徴、細胞形態、造腫瘍能や細胞増殖能を検討した。その結果、①細長い紡錘形の細胞形態である SKN 細胞骨格が、LMP2 の恒常的発現により、繊維芽細胞様のフラット形の細胞骨格に変化した。②SKN-LMP2 細胞の細胞増殖能は、SKN 細胞よりも遅くなることが明らかとされた。



SKN 細胞と SKN-LMP2 細胞を免疫欠損マウス (BALB/c nu/nu) に移植し、各細胞株の造腫瘍能について検討した。その結果、LMP2 の恒常的発現は、子宮平滑筋肉腫の造腫瘍機能に対して抑制的に働くことが明らかとされた。



5. 主な発表論文等
 [雑誌論文] (計 19 件)
 ① Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Ichimura T, Ishiko O, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Shiozawa T, Tonegawa S, Konishi I. Tumor Immuno

editing from T cell-Mediated Immune Surveillance to Tumor-Escape of Uterine Leiomyosarcoma. *J Vaccines Vacci*. S1, 2012. 1-6. (査読有り)

② **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Aburatani H, Shizawa T, and **Konishi I**. Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. *Scientific Reports*. 2011. published December 5, 2011 (Introduced as Hot Topic in Nature January 25, 2012. (査読有り)

③ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Nagase S, Ishiko O, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Shiozawa T, Tonegawa S, **Konishi I**. Tumor immunoediting; from immunosurveillance to tumor-escape on uterine leiomyosarcoma. *Current Res.Cancer* .(4), 2011. 36-45 (査読有り)

④ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Nagase S, Ishiko O, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Shiozawa T, Tonegawa S, **Konishi I**. Involvement of proteasome β 1i subunit, LMP2, on development of uterin leiomyosarcoma. *North Ame J Med Sci*.(3), 2011. 394-399. (査読有り)

⑤ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kasai M, Ichimura T, Nagase S, Ishiko O, Kanai Y, Yaegashi N, Aburatani H, Shiozawa T, Tonegawa S, **Konishi I**. Involvement of LMP2, IFN- γ -inducible factor, on development of uterin leiomyosarcoma. *Current Res.Immunol*.(5) 2011. 51-63. (査読有り)

⑥ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Shizawa T, Tonegawa S and **Konishi I**. Molecular approach on uterine leiomyosarcoma: LMP2-deficient mice as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma. *Sarcoma*. 2011. 1-6. (査読有り)

⑦ Horiuchi A, **Hayashi T**, Kikuchi N, Hayashi A, Fuseya C, Shiozawa T and **Konishi I**. Hypoxia upregulates ovarian cancer invasiveness via the binding of HIF-1a to a hypoxia-induced, methylation

free hypoxia response element (HRE) of S100A4 gene. *Intl. J. Cancer* 2011 inpress. (査読有り)

⑧ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Shiozawa T, Tonegawa S and **Konishi I**. Molecular approach on uterine leiomyosarcoma: LMP2-deficient mice as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma. *The Molecular Basis of Sarcoma*. 2010, 1-6 (査読有り)

⑨ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Shiozawa T, Tonegawa S and **Konishi I**. Mice-lacking LMP2, proteasome subunit, as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma. *Protein and Cell* (1) 2010. 711-717. (査読有り)

⑩ **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Aburatani H, Shiozawa T, Tonegawa S and **Konishi I**.: Mice-lacking LMP2, IFN- γ -inducible factor, as an Animal Model of Spontaneous Uterine Leiomyosarcoma. *Current Res.Immunol* 2010.(4) 2010. 1-12. (査読有り)

[学会発表] (計12件)

① 依頼講演: **Hayashi T**, Horiuchi A, Tonegawa S, **Konishi I**. Presentation Title; Molecular mechanism of hematogenous metastasis of uterine leiomyosarcoma: involvement of biological significance of LMP2. シンポジウム World Cancer Meeting 2012, May. 18-19, 2012, China.

② 依頼講演: **林 琢磨**: 子宮平滑筋肉腫の生物学的応答性: ベンチワークからベッドサイドへ 子宮筋層内膜症 特別講演 第51回婦人科腫瘍学会 November 25, 2011, 福岡

③ 依頼講演: **Hayashi T**, Horiuchi A, Shiozawa T, Tonegawa S, **Konishi I**. Title; LMP2-Deficient mice as animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma for Development of Diagnosis and Anti-tumor Drug. シンポジウム World Biological Meeting, Nov. 7-9, 2011, China.

④ 依頼講演: **林 琢磨**, 堀内 晶子, 油谷 浩幸, 塩沢 丹里, 利根川 進, **小西 郁生**: 子宮平滑筋肉腫の細胞浸潤と血行性転移について: サイトカインと LMP2 の関連性、シンポ

ジウム：婦人科がん治療標的探索の最前線：
第 69 回日本癌学会学術総会 September
22-24, 2010, 大阪

⑤ 依頼講演：Hayashi T., Horiuchi A,
Aburatani H, Shiozawa T, Tonegawa S and
Konishi I. International Symposium;
Presentation Title; Establish ment of
diagnostic biomarker against uterine
leiomyosarcoma for Development of
Diagnosis and Anti-tumor Drug,
International Cancer Meeting 2010, June
21-23, 2010, Singapore, Singapore. シンポ
ジウム(国際会議)

⑥ 依頼講演：林 琢磨:Molecular mechanism
on uterine leiomyosarcoma tumori
genesis : LMP2 and Cell Clock Connection.
京都大学医学部学術セミナー：京都大学婦人
科腫瘍学セミナー・京都大学がんプロフェシ
ョナル養成プラン、June 7, 2010, 京都、(世
話人、小西 教授 京都大学)

⑦ 依頼講演：林 琢磨、堀内 晶子、小西 郁生：
子宮平滑筋肉腫の血行性転移の分子生物学
的解析：LMP2 の発現の関与について。シン
ポジウム：がん転移治療の最前線～臨床・創
薬～、第 18 回日本がん転移学会学術集会総
会、July 23-24, 2009, 旭川, Japan.

⑧ 招待講演：林 琢磨：子宮平滑筋肉腫の発
症機序の解析と新規バイオマーカーを用い
た診断法の確立。東北大学病院がんセミナ
ー・東北がんプロフェショナル養成プラン、
July 16, 2009, 仙台 世話人：八重樫 教授
東北大学医学部産婦人科講座

⑨ 依頼講演：Takuma Hayashi International
Symposium:Title; LMP2-Deficient Mice as
Animal Model of Spontaneous Uterine
Leiomyosarcoma for Development of
Diagnosis and Anti-tumor Drug World
Cancer Congress 2009, June 22-15, 2009,
Beijing, China. シンポジウム(国際会議)

[産業財産権]

○出願状況 (計 04 件)

①ヨーロッパ特許出願 (ドイツ、フランス)

Title: LMP2 for use as a marker in
detecting uterine leiomyosarcoma
Europe No. 06834158.5 (Filing Date June
24 2008) Debit Note No. 08/18729

②米国特許出願

Title: Detection of uterine leiomyosarcoma

using LMP2

Application No. 12095585 (Filing Date
May 30 2008) EFS No. 3380866

Ref. 327127US-3524-229052-0-PCT

③名称：ヒト子宮平滑筋肉腫の新規鑑別マ
ーカー：イムノプロテアソーム LMP2

発明者：林 琢磨、堀内 晶子、小林 幸弘、
佐野 健司、小西 郁生

権利者：国立大学法人 信州大学

種類：国際出願番号(PCT/JP2006/324403)
(2005 年 11 月 30 日 優先日主張、発明代表
者：林 琢磨)

出願日：2005 年 11 月 30 日優先日主張

④日本特許出願

題目：LMP2 を用いた子宮平滑筋肉腫の検出
国際出願番号(PCT/JP2006/324403) (2005
年 11 月 30 日 優先日主張、発明代表者：林 琢
磨)、日本国内出願番号 特願 2007-548042

○取得状況 (計 04 件)

出願事項について全て特許取得：

①日本特許：日本国内出願番号 2007-548042
2012 年 4 月 3 日特許登録

名称：LMP2 を用いた子宮平滑筋肉腫の検出
発明者：林 琢磨、堀内 晶子、小林 幸弘、
佐野 健司、小西 郁生

権利者：国立大学法人 信州大学

②米国特許：Application No.12095585 EFS
No. 3380866Ref. 327127US-3524-229052-0-
PCT、2012 年 3 月 2 日特許登録

Title: Detection of uterine leiomyosarcoma
using LMP2

発明者：林 琢磨、堀内 晶子、小林 幸弘、
佐野 健司、小西 郁生

権利者：国立大学法人 信州大学

③ヨーロッパ特許 (ドイツ、フランス)：
Europe No. 06834158.5 Debit Note No.
08/18729、2011 年 8 月 24 日特許登録

Title: LMP2 for use as a marker in
detecting uterine leiomyosarcoma

発明者：林 琢磨、堀内 晶子、小林 幸弘、
佐野 健司、小西 郁生

権利者：国立大学法人 信州大学

6. 研究組織

(1)研究代表者

林 琢磨 (HAYASHI TKUMA)

信州大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：60359726

(2)連携研究者

小西 郁生 (KONISHI IKUO)

京都大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90192062