

令和 6 年 9 月 4 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09840

研究課題名(和文) 子宮平滑筋肉腫に対するリキッドバイオプシーを用いた術前診断の開発

研究課題名(英文) Development of preoperative diagnosis using liquid biopsy for uterine leiomyosarcoma

研究代表者

林 琢磨 (Hayashi, Takuma)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・展開医療研究部・研究室長

研究者番号：60359726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、提携医療機関(28施設)から、子宮平滑筋肉腫を疑われ外科的治療を受けた患者336例が、臨床試験PRUM-IBio studyに登録(代表林 琢磨)された。子宮平滑筋肉腫に対する診断法と治療法を確立させるために、現在、336例で、分子病理学的解析が行われている。登録された336症例から65例の薄切組織から抽出されたゲノムDNA/RNAを用いて次世代シーケンサーにより、子宮筋腫と子宮平滑筋肉腫の病的バリエーションの検出を行い、子宮平滑筋肉腫の病的バリエーションとして、ATRX、Cyclin E amplification、TP53、MDM2、RB1、BRCA1/2などが認められている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮平滑筋肉腫の5年生存率は20%未満の難治性悪性腫瘍である。NCCNガイドライン2020年版では、第 相試験で、子宮平滑筋肉腫に対する術後治療としての放射線照射や化学療法の有効性は、明確なエビデンスとして示されていない。さらに、子宮平滑筋肉腫の病理組織学的診断は、発症頻度が低く、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。したがって、子宮平滑筋肉腫に対するバイオマーカーの同定することは、子宮平滑筋肉腫と他の子宮間葉性腫瘍との判別に有効であり、新規診断法と新規治療法に貢献する。

研究成果の概要(英文)：To date, 336 patients suspected of having uterine leiomyosarcoma who underwent surgical treatment from affiliated medical institutions (28 facilities) have been enrolled in the PRUM-IBio study (representative: Takuma Hayashi). Molecular pathological analysis is currently being performed on 336 cases to establish diagnostic and therapeutic methods for uterine leiomyosarcoma. Using next-generation sequencing, we detected pathogenic variants of uterine fibroids and uterine leiomyosarcoma using genomic DNA/RNA extracted from sliced tissues of 65 cases out of 336 registered cases. Recognized variants include ATRX, Cyclin E amplification, TP53, MDM2, RB1, and BRCA1/2.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮間葉性腫瘍 子宮平滑筋肉腫 ATRX TP53 cyclin e MED12 子宮平滑筋腫 診断

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

子宮間葉性腫瘍は、病理組織学的に、良性腫瘍（子宮平滑筋腫）・悪性腫瘍（子宮平滑筋肉腫）・悪性度不明な間葉性腫瘍（STUMP）の大きく3つに分類される。術前に血液・画像検査、生検組織を用いた病理検査にて、悪性腫瘍が疑われる場合、子宮体部および両側付属器（両側卵管・卵巣）を切除する。良性腫瘍の可能性が高い場合、経過観察を行う。不正出血など有症状患者では、手術を行う場合もある。卵巣が摘出されると、術後、女性ホルモンの充填療法が必須となり、好ましくない身体変化が認められるようになる可能性が報告されている。術後、摘出組織を用いた病理検査が実施され、診断が確定する。しかし、間葉性腫瘍は癌と異なり、多彩な形態を示すため、病理検査には困難が伴う。術前にて、腫瘍の悪性度の判断が可能であれば、不要な両側付属器の摘出が避けられるようになる。悪性度の判断が可能となれば、エビデンスを収集して悪性度に基づく新たな治療方針が確立できることから、開発品の臨床的意義は大きいと考える。

### 2. 研究の目的

子宮間葉性腫瘍は、病理組織学的に、良性腫瘍（子宮平滑筋腫）・悪性腫瘍（子宮平滑筋肉腫）・悪性度不明な間葉性腫瘍（STUMP）の大きく3つに分類される。術前に血液・画像検査、生検組織を用いた病理検査にて、悪性腫瘍が疑われる場合、子宮体部および両側付属器を切除する。良性腫瘍の可能性が高い場合、経過観察を行う。不正出血など有症状患者では、手術を行う場合もある。術後、摘出組織を用いた病理検査が実施され、診断が確定する。しかし、間葉性腫瘍は癌と異なり、多彩な形態を示すため、病理検査には困難が伴う。事実、術前検査にて良性腫瘍の可能性が高いと判断され経過観察としたが、実際は悪性度が高く、後日再発・転移が見つかる症例が報告されている。この場合、通常より予後が悪いため、見逃し防止が求められる。さらに、術後病理検査にて良悪性の判断が困難な場合、STUMPと診断される。STUMPは再発率が約7~10%であるため、子宮体部全摘出術を行うことが推奨されているものの、悪性度が不明なため治療方針は確立していない。子宮体部や両側付属器の切除は、妊孕性に影響すること・ホルモン補充療法を要することから患者負担が大きいことから、本来は再発・転移する高悪性度の症例に行うべきであるが、悪性度判断法はなく、治療が最適化されていない。以上より、子宮間葉性腫瘍の診療では、①術前検査にて悪性腫瘍が疑われる患者は、悪性度に関わらず両側付属器を切除していること、②術前検査にて良性腫瘍の可能性が高いとされた患者の中に悪性腫瘍やSTUMPが紛れていること、③STUMPの悪性度が不明であること、が課題である。そこで、術前/術後検査にて、子宮間葉性腫瘍の悪性度を明らかにする診断法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

提携医療機関(28施設)より構成される医療ネットワークから、子宮平滑筋肉腫を疑われ外科的治療を受けられた患者336例が、臨床試験PRUM-IBio studyに登録(代表林 琢磨)された。様々な子宮間葉性腫瘍、子宮平滑筋腫と子宮平滑筋肉腫に対する診断法と治療法を確立させるために、現在、336例で、分子病理学的解析によって、高悪性度の子宮平滑筋肉腫に特有なバイオマーカーを特定する。

#### 4. 研究成果

提携医療機関(28 施設)から、子宮平滑筋肉腫を疑われ外科的治療を受けられた患者 336 例が、臨床試験 PRUM-IBio study に登録(代表林 琢磨)された。子宮平滑筋肉腫に対する診断法と治療法を確立させるために、現在、336 例で、分子病理学的解析が行われている。さらに、申請者は、登録された 336 症例から 65 例の薄切組織から抽出されたゲノム DNA/RNA を用いて次世代シーケンサー(NGS)により、子宮筋腫と子宮平滑筋肉腫の病的バリエーションの検出を行っている。研究成果より、子宮平滑筋肉腫の病的バリエーションとして、*ATRX*(19 例/65 例)、*Cyclin E amplification*(61 例/65 例)、*TP53*(33 例/65 例)、*MDM2*(10 例/65 例)、*RB1*(13 例/65 例)、*BRCA1/2*(4 例/65 例)などが認められている。これらの病的バリエーションが、子宮平滑筋肉腫に対するバイオマーカーとなり、子宮平滑筋肉腫と他の子宮間葉性腫瘍との鑑別や子宮平滑筋肉腫に対する新規治療法の開発に貢献することは明らかである。

これまでの研究代表者らの *Lmp2/β1i* 欠損マウス：子宮平滑筋肉腫自然発症モデルを用いた基礎研究と臨床研究(PRUM-IBio study)、さらに京都大学医学部附属病院 癌ゲノム医療/リアルワールドデータでの症例報告の病的バリエーションを総合的に考えると、子宮平滑筋肉腫のバイオマーカー(病的バリエーション)として、*ATRX*、*Cyclin E*、*TP53*、*MDM2*、*RB1*などが考えられる。さらなる分子病理学的解析により、これらバイオマーカー候補因子が、子宮間葉性腫瘍の悪性度の指標になる可能性が考えられる。さらに、細胞周期を制御する因子(*Cyclin E*、*TP53*、*RB1*等)への標的物質において、子宮平滑筋肉腫への治療効果も期待される。

研究代表者 林 琢磨：参考文献

##### <論文・著書>

- 01. **Hayashi T**, Yaegashi N, Tonegawa S, **Konishi I**. Importance of diagnostic methods for round ligament leiomyomas in clinical practice. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery (QIMS)**. 022. Published online: Jan 10, 2023. <https://dx.doi.org/10.21037/qims-22-503>. IF. 4.63
- 02. **Hayashi T**, Yaegashi N, **Konishi I**. Mutations of KRAS that have a profound impact on cancer genomic medicine currently being pursued. **International Journal of Trend in Scientific Research and Development (IJTSRD)** 2023, 7(1) Published on January 27, 2023. IF 7.25
03. **Hayashi T**, **Konishi I**. Molecular histopathology for establishing diagnostic method and clinical therapy for ovarian carcinoma. (JOCMR4853) **Journal of Clinical Medicine Research (JOCMR)** Accepted on February 11, 2023. IF 4.3 [doi: https://doi.org/10.14740/jocmr4853](https://doi.org/10.14740/jocmr4853)
04. **Hayashi T**, **Konishi I**. Implications of HPV infectivity in early diagnosis and treatment of advanced/recurrent malignancies **British Journal of Cancer** Accepted on December 22, 2023. IF 9.2 In press.
- 05. **Hayashi T**, Sano K, Abiko K, Naegashi N, **Konishi I**. Results of clinical research (PRUM-IBIO study): establishment of prognostic biomarkers for uterine mesenchymal tumors. **Intel. J. Gynecol. Cancer** 2023, 33. IF 4.8 <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2023-IGCS.135>
- 06. **Hayashi T**. Yaegashi N. **Konishi I**. Molecular pathological approach of uterine Intravenous leiomyomatosis. **Annal Transl Medicine**. 2022;10(13):724. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-2804>
- 07. **Hayashi T**, **Konishi I**. Clinical Comment. Need for combination of ctDNA with tumor markers for adjuvant chemotherapy. **N Engl J Med (NEJM)**. 2022;386: e1-2. IF 158.5 Published online on June 15, 2022. [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2200075?query=TOC&cid=NEJM%20eToc,%20June%2016,%202022%20DM1156531\\_NEJM\\_Non\\_Subscriber&bid=1026372121#article\\_comments](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2200075?query=TOC&cid=NEJM%20eToc,%20June%2016,%202022%20DM1156531_NEJM_Non_Subscriber&bid=1026372121#article_comments)
- 08. Tamura S. **Hayashi T**. Ichimura T. Yaegashi N. Abiko K. **Konishi I**. Characteristic of Uterine Rhabdomyosarcoma by Algorithm of Potential Biomarkers for Uterine

Mesenchymal Tumor. **Current Oncology**. 2022, 29(4), 2350-2363. IF 3.2  
<https://doi.org/10.3390/curronc129040190>

- 09. Watanabe K, **Hayashi T**, Katsumata M, Sano K, Abiko K, **Konishi I**. Development of uterine leiomyosarcoma during the follow up after caesarean section in a woman with uterine leiomyoma. **Anticancer Research**. 2021; 41(6), 3001-3010. IF 2.9 [doi: 10.21873/anticancerres.15082](https://doi.org/10.21873/anticancerres.15082).
- 10. **Hayashi T**, Yaegashi N, **Tonegawa S**, **Konishi I**. Potential biomarkers associated with malignancy in uterine mesenchymal tumors. **Eur J Gynaecol Oncol**. Accepted on July 20, 2021.
- 11. **Hayashi T**. Current status of chemotherapy for uterine sarcoma in Japan. **JAMA Oncology**. 2021; 7(3): e1-2. Published online January 29, 2021 IF 33.1  
. <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2775241>
- 12. **Hayashi T**, **Konishi I**. Correlation of antitumor drug resistance with epigenetic regulation. **British Journal of Cancer**. 2021; 124: 681-682. IF 9.2 [doi: 10.1038/s41416-020-01183-y](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01183-y).
- 13. **Hayashi T**, Sano K, Ichimura T, Kanai Y, Zharhary D, Aburatani H, **Yaegashi N**, **Konishi I**. Characteristics of Leiomyosarcoma: Induction of Hematogenous Metastasis by Isolated Uterine Mesenchymal Tumor Stem-like Cells. **Anticancer Res**. 2020; 40(3): 1255-1265. IF 2.9 [doi: 10.21873/anticancerres.14067](https://doi.org/10.21873/anticancerres.14067).
- 14. **Hayashi T**, Sano K, Aburatani H, **Yaegashi N**, **Konishi I**. Initialization of epithelial cells by tumor cells in a metastatic microenvironment. **Oncogene** 2020; Mar;39(12): 2638-2640. IF 9.8 [doi: 10.1038/s41388-020-1171-1](https://doi.org/10.1038/s41388-020-1171-1).
- 15. **Hayashi T**, Horiuchi A, Sano K, Hiraoka N, Kanai Y, Shiozawa T, Tonegawa S, Konishi I. Mice-lacking LMP2, immuno-proteasome subunit, as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma. **Protein Cell**. 2010 Aug;1(8):711-7. IF 22.1 [doi: 10.1007/s13238-010-0095-x](https://doi.org/10.1007/s13238-010-0095-x).

#### 参考文献

- 1. **Hayashi T**. *et al*. Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. **Sci Rep**. 2011;1:180. IF 4.9 [doi: 10.1038/srep00180](https://doi.org/10.1038/srep00180).
- 2. **Hayashi T**. *et al*. The mutation in the ATP-binding region of JAK1, identified in human uterine leiomyosarcomas, results in defective interferon-gamma inducibility of TAP1 and LMP2. **Oncogene**. 2006 Jul 6:25(29):4016-26. IF 9.8 [doi: 10.1038/sj.onc.1209434](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209434).
- 3. **Hayashi T**. *et al*. Development of spontaneous uterine tumors in low molecular mass polypeptide-2 knockout mice. **Cancer Res**. 2002 Jan 1;62(1):24-7. IF 13.3
- 4. **Hayashi T**. *et al*. LMP2 expression and proteasome activity in NOD mice. **Nature Med**. 2000 Oct;6(10):1065-6. IF 82.9 [doi: 10.1038/80353](https://doi.org/10.1038/80353)

#### 2019-2023年5年間で英文論文132報発表

2023年度、公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会 ワークショップ4. 悩ましい妊娠中の婦人科癌の取り扱い: プログラム日時: 2023年7月16日(日) 09:00-10:10 ※予定. **林 琢磨**、天野 泰彰、安彦 郁、利根川 進、万代 昌紀、八重樫 伸生、小西 郁生. 妊婦検診で確認された子宮間葉性腫瘍の腫瘍学的特徴の解析 PRUM-iBio study2

2019年度、公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会 高得点演題(優秀演題賞). HS013 京都医療センター臨床研究センター **林 琢磨**、万代 昌紀、**八重樫 伸生**、**小西 郁生**. 免疫組織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. (受賞者氏名: **林 琢磨**)

2021年度、公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会 高得点演題(優秀演題賞). **林 琢磨**、安彦 郁、山口 建、山田 亮、松村 謙臣、万代 昌紀、小西 郁生. プラチナ製剤抵抗性再発・進行性卵巣がんに対する早期診断と治療法の検討. (受賞者氏名: **林 琢磨**)

#### <特許権等知的財産権の取得及び申請状況>

##### 知的財産権取得状況

名称「LMP2を用いた子宮平滑筋肉腫の検出」日本特許: 特許第4982869号  
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**、小林 幸弘、佐野 健司、堀内 晶子、**小西 郁生**

**特許出願：2023年2月3日特願2023-015220**

名称「子宮間葉性腫瘍に対する予後予測法の開発」

全発明者氏名：林 琢磨、佐野 健司、天野 泰彰、安彦 郁、小西 郁生 PRUM-iBio study  
田中 夏生 弁理士（平木国際特許事務所）

**PTC 出願：**2023年9月15日に、PTC 出願を行っている

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Tamura S, Hayashi T, Yaegashi N, Abiko K, Konishi I.	4. 巻 12(3)
2. 論文標題 Notes on the morphological features of cotyledonary dissecting leiomyoma, which is rare in clinical practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transl Cancer Res	6. 最初と最後の頁 452-455
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/tcr-22-2605	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 Hayashi T, Yaegashi N, Tonegawa S, Konishi I	4. 巻 13(3)
2. 論文標題 Importance of diagnostic methods for round ligament leiomyomas in clinical practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Quant Imaging Med Surg	6. 最初と最後の頁 2033-2037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/qims-22-1276	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 Hayashi T, Konishi I	4. 巻 15(2)
2. 論文標題 Molecular Histopathology for Establishing Diagnostic Method and Clinical Therapy for Ovarian Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med Res	6. 最初と最後の頁 68-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14740/jocmr4853	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 Hayashi T, Sano K, Yaegashi N, Konishi I	4. 巻 44(12)
2. 論文標題 Pathological Evidence for Residual SARS-CoV-2 in the Micrometastatic Niche of a Patient with Ovarian Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Curr Issues Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 5879-5889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cimb44120400	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 Nishikawa S, Hayashi T, Amano Y, Yaegashi N, Abiko K, Konishi I	4. 巻 12(10)
2. 論文標題 Characteristic of Concurrent Uterine Lipoleiomyoma and Hemangioma by Algorithm of Candidate Biomarkers for Uterine Mesenchymal Tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 2468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12102468	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 Hayashi T, Konishi I.	4. 巻 296
2. 論文標題 Noneffect of SARS-CoV-2 spike glycoprotein Y217N mutation on affinity between the virus and ACE2.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 100725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100725.	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 Hayashi T, Konishi I.	4. 巻 124(4)
2. 論文標題 Correlation of anti-tumour drug resistance with epigenetic regulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Cancer.	6. 最初と最後の頁 681-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-01183-y.	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 Hayashi T, Konishi I.	4. 巻 13(3)
2. 論文標題 Significant Decrease in Seasonal Influenza in the COVID-19 Era: Impact of Global Movement Restrictions?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med Res.	6. 最初と最後の頁 191-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr4450.	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 Abiko K, Hayashi T, Yamaguchi K, Mandai M, Konishi I.	4. 巻 39(4)
2. 論文標題 Potential Novel Ovarian Cancer Treatment Targeting Myeloid-Derived Suppressor Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Invest.	6. 最初と最後の頁 310-314.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07357907.2020.1871487.	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 Watanabe K, Hayashi T, Katsumata M, Sano K, Abiko K, Konishi I.	4. 巻 41(6)
2. 論文標題 Development of Uterine Leiomyosarcoma During Follow-up After Caesarean Section in a Woman With Uterine Leiomyoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 3001-3010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15082.	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 Tamura S, Hayashi T, Tokunaga H, Yaegashi N, Abiko K, Konishi I.	4. 巻 43(2)
2. 論文標題 Oncological Properties of Intravenous Leiomyomatosis: Involvement of Mesenchymal Tumor Stem-Like Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Issues Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 1188-1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb43020084.	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 Hayashi T, Sano K, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.	4. 巻 39(12)
2. 論文標題 Initialization of epithelial cells by tumor cells in a metastatic microenvironment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2638-2640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-1171-1	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 Hayashi T, Sano K, Ichimura T, Kanai Y, ZHARHARY D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 Characteristics of Leiomyosarcoma: Induction of Hematogenous Metastasis by Isolated Uterine Mesenchymal Tumor Stem-like Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1255-1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14067	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 Hayashi T, Konishi I	4. 巻 124(12)
2. 論文標題 Correlation of antitumor drug resistance with epigenetic regulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-01183-y	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 Hayashi T	4. 巻 6(7)
2. 論文標題 Possibility of combination therapy with antitumor agents and agents for epigenetic changes in the treatment of glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Oncology	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hayashi T, Konishi I	4. 巻 368(6496)
2. 論文標題 Subspecies of SARS-CoV-2 from farmed minks might be a threat to humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hayashi T, Sano K, Ichimura T, Kanai Y, ZHARHARY D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.	4. 巻 40
2. 論文標題 Characteristics of Leiomyosarcoma: Induction of Hematogenous Metastasis by Isolated Uterine Mesenchymal Tumor Stem-Like Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1255-1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14067	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 Hayashi T, Sano K, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I	4. 巻 39(2)
2. 論文標題 Initialization of epithelial cells by tumor cells in a metastatic microenvironment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2638-2640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-1171-1	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 Hayashi T, Konishi I.	4. 巻 37(9)
2. 論文標題 Prospects and Problems of Cancer Genome Analysis for Establishing Cancer Precision Medicine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Invest	6. 最初と最後の頁 427-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07357907.2019.1661428	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 Hayashi T, Ichimura T, Sano K, Tonegawa S, Kanai Y, Zharhary D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.	4. 巻 11(8)
2. 論文標題 Profiling of Target Molecules for Immunotherapy in Mesenchymal Tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Med Res.	6. 最初と最後の頁 609-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr3886	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20件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 17件）

1. 発表者名 林 琢磨、八重樫 伸生、小西 郁生
2. 発表標題 子宮間葉性腫瘍の血行性転移に関する腫瘍バイオマーカーの解析：PRUM iBio study
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 Takuma Hayashi, Kenji Sano, Susumu Tonegawa, Nobuo Yaegashi, Ikuo Konishi.
2. 発表標題 Molecular approach of uterine mesenchymal tumor for development of therapy.
3. 学会等名 WCC-2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tamura S. Hayashi T. Ichimura T. Yaegashi N. Abiko K. Konishi I.
2. 発表標題 Molecular Pathological analysis of uterine rhabdomyosarcoma and mesenchymal tumors.
3. 学会等名 3rd International E-conference Conference on Cancer Science and Therapy（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tamura S. Hayashi T. Tokunaga H. Yaegashi N. Abiko K. Konishi I
2. 発表標題 Oncological features of intravenous leiomyomatosis: involvement of mesenchymal tumor stem-like cells
3. 学会等名 7th World Congress on CANCER RESEARCH AND THERAPY" (WCCRT-2022)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hayashi T, Sano K, Yaegashi N, Konishi I.
2. 発表標題 Correlation of anti-tumour drug resistance with epigenetic regulation.
3. 学会等名 19th Annual Congress of IDDST. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hayashi T. Ichimura T. Mandai M. Tonegawa S. Yaegasgi N. Konishi I.
2. 発表標題 Molecular Pathology of uterine mesenchymal tumors.
3. 学会等名 Int'l Conference on Stem Cell Research and Therapy (SCRT 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamura S. Hayashi T. Tokunaga H. Yaegashi N. Abiko K. Konishi I.
2. 発表標題 Oncological Features of Intravenous Leiomyomatosis: Involvement of Mesenchymal Tumor Stem-Like Cells.
3. 学会等名 Overcoming Therapy Resistance in Cancer Cell Symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayashi T. Ichimura T. Mandai M. Tonegawa S. Yaegasgi N. Konishi I.
2. 発表標題 Molecular Pathology of human uterine mesenchymal tumors.
3. 学会等名 International Conference on Cancer Science: Research & Development (ICSR 2021). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayashi T. Ichimura T. Mandai M. Tonegawa S. Yaegasgi N. Konishi I.
2. 発表標題 Molecular Pathology of uterine mesenchymal tumors for development of diagnosis and clinical therapy.
3. 学会等名 International Conference on Cell Science and Molecular Biology (Cell Science-2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayashi T. Ichimura T. Mandai M. Tonegawa S. Yaegasgi N. Konishi I.
2. 発表標題 Molecular Pathology of uterine mesenchymal tumors for development of diagnosis and clinical therapy.
3. 学会等名 Biotechnology and Genetics World Forum to be held during November 04-06, 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuma Hayashi, Kenji Sano, Hiroyuki Aburatani, Nobuo Yaegashi, Ikuo Konishi.
2. 発表標題 Initialization of epithelial cells by tumor cells in a metastatic microenvironment.
3. 学会等名 TARGETING THE TUMOR MICROENVIRONMENT TO COMBAT CANCER (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuma Hayashi, Kenji Sano, Tomoki Ichimura, Kaoru Abiko, Ken Yamaguchi, Hiroyuki Aburatani, Susumu Tonegawa, Masaki Mandai, Nobuo Yaegashi, Ikuo Konishi.
2. 発表標題 LMP2/b1i as Tumor-suppressor Defines New Targets for Uterine Leiomyosarcoma Therapy.
3. 学会等名 World Congress on Cancer and Diagnostics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuma Hayashi
2. 発表標題 Mice-lacking LMP2, immuno-proteasome subunit, as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma.
3. 学会等名 The World Gene Convention-2020 (WGC-2020) conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuma Hayashi
2. 発表標題 molecular pathological study of Gynecological cancer
3. 学会等名 WORLD CONGRESS ON MEDICAL PATHOLOGY (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuma Hayashi, Takashi Ura, Kaoru Abiko, Yasuaki Amano, Masaki Mandan, Nobuo Yaegashi, Ikuo Konishi.
2. 発表標題 Zoonotic disease: A highly conserved binding region of ACE2 as receptor for SARS-CoV-2 between human and mammals.
3. 学会等名 Infectious Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hayashi T
2. 発表標題 Molecular pathological studies of Uterine Mesenchymal Tumor for Diagnosis and Therapy.
3. 学会等名 The 3rd International Conference on Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine (GORM-BT 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Ichimura T, Sano K, Aburatani H, Tonegawa S, Yaegashi N, Konishi I.
2. 発表標題 LMP2/b1i as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy.
3. 学会等名 17th Annual Cogress of International Drug Discovery Science and Technology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Ichimura T, Sano K, Tonegawa S, Kanai Y, Zharhary D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.
2. 発表標題 LMP2/b1i as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy.
3. 学会等名 3rd International Conrefence of Gynecology and Obsterestics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Ichimura T, Sano K, Tonegawa S, Kanai Y, Zharhary D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.
2. 発表標題 林 琢磨. 免疫組織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
3. 学会等名 2019年度、公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Ichimura T, Sano K, Tonegawa S, Kanai Y, Zharhary D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I.
2. 発表標題 癌ゲノム医療の進展：婦人科腫瘍における癌ゲノム医療の確立に向けて
3. 学会等名 京都癌セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計2件

1. 著者名 Tmura S. Hayashi T. Tokunaga H. Yaegashi N. Abiko K. Konishi I.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Prime Archives in Molecular Biology	5. 総ページ数 12
3. 書名 Prime Archives in Molecular Biology 2nd Edition	

1. 著者名 林 琢磨*、市村 友季、佐野 健司、利根川 進、八重樫 伸生、小西 郁生.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (財)博慈会 老人研究所	5. 総ページ数 220
3. 書名 未病と抗老化	

## 〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 子宮間葉性腫瘍に対する予後予測法の開発	発明者 林琢磨、天野泰彰、 安彦郁、小西郁生	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-015220	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計0件

## 〔その他〕

国立病院機構京都医療センター がん医療 <a href="https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html">https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html</a> NOTE 林琢磨 <a href="https://note.com/takumah0214/">https://note.com/takumah0214/</a> <a href="https://www.wantedly.com/id/takuma_hayashi_ai">wantedly.com Takuma Hayashi</a> <a href="https://www.wantedly.com/id/takuma_hayashi_ai">https://www.wantedly.com/id/takuma_hayashi_ai</a> 国立病院機構京都医療センターがん医療 <a href="https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html">https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html</a> 国立病院機構京都医療センター遺伝診療部 <a href="https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/genetic/main.html">https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/genetic/main.html</a> 臨床研究 PRUM-iBio study <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000044182">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000044182</a> 国立病院機構京都医療センターがん医療 <a href="https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html">https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html</a> <a href="https://note.com/takumah0214">note.com/takumah0214</a> <a href="https://note.com/takumah0214">https://note.com/takumah0214</a> 国立病院機構京都医療センター がん医療 <a href="https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html">https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/expand/gan.html</a>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 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
---------	---------