

綜 説

思いがけない生物現象の発見： ～子宮平滑筋肉腫の生物学的特徴～

林 琢 磨¹⁾²⁾

- 1) 信州大学大学院医学系研究科免疫制御学
2) (独)科学技術振興機構 (JST) 産学連携事業

Unexpected Finding of Biological Phenomenon : ～Biological Characteristics of Uterine Leiomyosarcoma～

Takuma HAYASHI¹⁾²⁾

- 1) *Department of Immunology and Infectious Disease, Shinshu University Graduate School of Medicine*
2) *Promoting business using advanced technology, Japan Science and Technology Agency (JST)*

Key words: LMP2, uterine leiomyosarcoma, leiomyoma, biomarker, gynecological oncology

LMP2, 子宮平滑筋肉腫, 平滑筋腫, バイオマーカー, 婦人科腫瘍学

はじめに

近年その罹患率の増加傾向が認められる子宮平滑筋肉腫は、リスクファクターが不明で、予後不良の難治性腫瘍である。つまり、再発・転移を繰り返す子宮平滑筋肉腫に対する有効な治療法は外科的摘出手法以外に確立されておらず、既存の化学療法では延命効果が殆ど期待されない。そこで、新規分子標的治療法の確立のためにも、子宮平滑筋肉腫の生物学的特性を理解することが重要である。本綜説では、新たな知見を加えて子宮平滑筋肉腫の生物学的特性について考察を行いたい。

I 予期せぬ生物現象の発見

私は、国立がんセンター・レジデント終了後、米国マサチューセッツ工科大学 (MIT) /ホワイトヘッド生物医学研究所の博士研究員 (Rick A. Young 教授の研究室) となり、David Baltimore教授 (現カリフォルニア工科大学名誉学長) をチームリーダーとした米国・ニューイングランド地方エイズワクチン開発プロジェクトに参加した、1994年の春のことである。当時は、まだ HIV-1 の補助受容体の解明も HARRT 療法も確立されておらず、アカゲサルを用いた新規

DNA エイズワクチンの基礎的研究が、私に与えられたプロジェクトであった。生体内における HIV の活動プログラムは、非常に巧妙に制御されていて、HIV は生体防御機構である免疫ネットワークを巧みに擦り抜けることが可能である。そのため、エイズワクチンの開発は非常に困難であり、私のプロジェクトは苦難の連続であった。当時、MIT には、数名の日本人研究者や大学院生が留学しており、定期的に研究会を開き各自が抱えている研究の問題点を提示し議論し合うことで、お互いを助け合っていた。そのため、留学先で知り合った日本人同士の結束力は非常に強く、私にとって、彼等との関係は掛け替えの無い存在となっている。MIT のキャンパス内のレストランで同会合を行っている際、利根川 進教授 (MIT では、“ススム” のニックネームで呼ばれている) は、不甲斐無い私の姿を見るや否や私に向かって 1 時間近く説教を行った。「Priority の重要性」を問うススムの姿や言葉があまりにもアグレッシブだったので、今でも私の脳裏に焼きついている。その重要性を求め続けている MIT の校風は、ライバルとされるハーバード大学と最も異なる点であると、少なくとも私は思う。確かに、日本の研究室と比較すると MIT の各講座固有の実験機器は、とても古く使い勝手が悪いものも多いが、色々な新しい「Theory」が、生まれてくる。やはり、個々の持つ思考能力と遊び心が、斬新なアイデアを生

別刷請求先：林 琢磨 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学大学院医学系研究科免疫制御学

み出す原動力であり、研究において必要不可欠である。その重要性を重んじる環境こそ、77名（2012年1月現在）のノーベル賞学者を生み出すMITの強力なバックボーンであろう。

そんな時期、私の元にハーバード大学医学部でのジョブの誘いが舞い込んできた。つまり、「プロテアソームの非活性化と疾病の発症における関与について新しい研究分野の開拓」というプロジェクトへの御誘いであった。具体的には、自己免疫疾患であるインシュリン依存性糖尿病（IDDM）の発症機構をIDDM自然発症モデルマウス（NODマウス）を用いて探求することであった。大学院時代から約9年間、一貫してエイズの研究を行っており、私はハーバード大学への転出に迷いを生じていた。しかしながら、当時（現在もそうであるが）検討されていたHIVワクチン開発の根本的な手技は、BCGやインフルエンザワクチンと大きく異なっておらず、当然のことながらHIVワクチン開発事業は大きな組織により遂行されていくものであった。つまり、研究者個人が有するアイデアや発想が、AIDSプロジェクトの進行に大きな影響を与えることは非常に稀である。そこで、私の心の中に残っているススムの言葉に後押しされるように、結局、私はハーバード大学へと移った。

その後、私達の研究グループは、免疫担当細胞内での蛋白質分解酵素複合体であるプロテアソームの構成因子の1つであるLMP2の顕著な発現低下が、IDDMの発症に関連している可能性を見出した¹⁾。そこで、LMP2欠損マウスを用いて、IDDMの発症機序における新たな発見を探索するのはごく自然の発想であろう。偶然にもLMP2欠損マウスを構築してLMP2の生物学的役割を解析していたススムに、私は迷いもなく連絡を入れた。ススムは、相変わらずPriorityのない仕事を行っている私に対して否定的な態度であったが、利根川研究室のスタッフのアシストにも恵まれ、「LMP2欠損マウスを用いる研究」が遂行されることになった、1998年の秋のことである。残念ながら、私達の研究グループは、LMP2欠損マウスを用いた研究より、IDDM発症にリンクする新しい知見や著しく印象的な研究成果を得られることがなかった。しかしながら、私達は、「月齢6カ月以降のLMP2欠損マウスのメスにおいて、子宮平滑筋肉腫が高頻度で自然発症し、月齢14カ月までの罹患率は40%に及ぶ」という予期せぬ生物学的現象に遭遇した、2002年1月のことである²⁾。

II LMP2欠損マウスでの子宮平滑筋肉腫の自然発症

A プロテアソームと疾病の発症

細胞内の蛋白質の合成・分解が効率的に保たれることは、細胞の生存や増殖において必須である。細胞内の蛋白質分解機構として、ATP依存的なエネルギー反応系であるユビキチン・プロテアソームカスケードが存在する。26Sプロテアソームは、不活性型の20Sプロテアソームの両端に調節複合体が会合した分子量250万の巨大な蛋白質複合体で約50個のサブユニットから構成されている。20SプロテアソームのβリングのサブユニットであるLMP2、LMP7、LMP10/MECL-1の発現は、インターフェロン-γ (IFN-γ)の刺激により顕著に誘導され、20Sプロテアソームは、IFN-γの刺激により再構成される³⁾ (図1)。そこで、IFN-γの刺激により再構成された26Sプロテアソームは、イムノプロテアソームと呼ばれる³⁾。これまでの研究より、細胞周期、細胞死、代謝調節、免疫応答、シグナル伝達、転写調節、DNA修復など生命現象のあらゆる機能において、ユビキチン・プロテアソームカスケードは、重要な役割を果たしている。したがって、ユビキチン・プロテアソームカスケードの異常が、癌、神経変性疾患や自己免疫疾患などの発症に関与していると考えられている。一方、米国とEU連合国において、プロテアソーム阻害剤PS-341/Bortezomib (商品名Velcade)が唯一多発性骨髄腫の治療薬として許可されている⁴⁾。さらに、LMP7の発現が、慢性関節リウマチの発症に関連している可能性が報告されている⁵⁾。このように、プロテアソーム活性異常や同構成因子は、疾病の発症や病態に関与していることが徐々に明らかとされている。

LMP2欠損マウスでは、組織および基質特異的に26Sプロテアソームの不活性化が認められている⁶⁾。さらに、ウイルスに感染したLMP2欠損マウスでは、ウイルス感染細胞に対する正常な免疫応答が認められず、この免疫異常は、MHCによる抗原ペプチドの細胞表面への提示障害に起因することが確認されている⁶⁾。私達の研究グループは、LMP2欠損マウスのメスで、生後6カ月以降になると子宮平滑筋層での腫瘍が認め、生後12カ月までの発症数は、全LMP2欠損マウスのメスの約37%にまでおよぶことを確認した²⁾⁶⁾⁷⁾。LMP2欠損マウスの子宮平滑筋層での腫瘍の罹患率のカーブ曲線は、閉経後の50歳以降の女性で認められるヒト子宮平滑筋肉腫の罹患率のカーブ曲線に非常に類

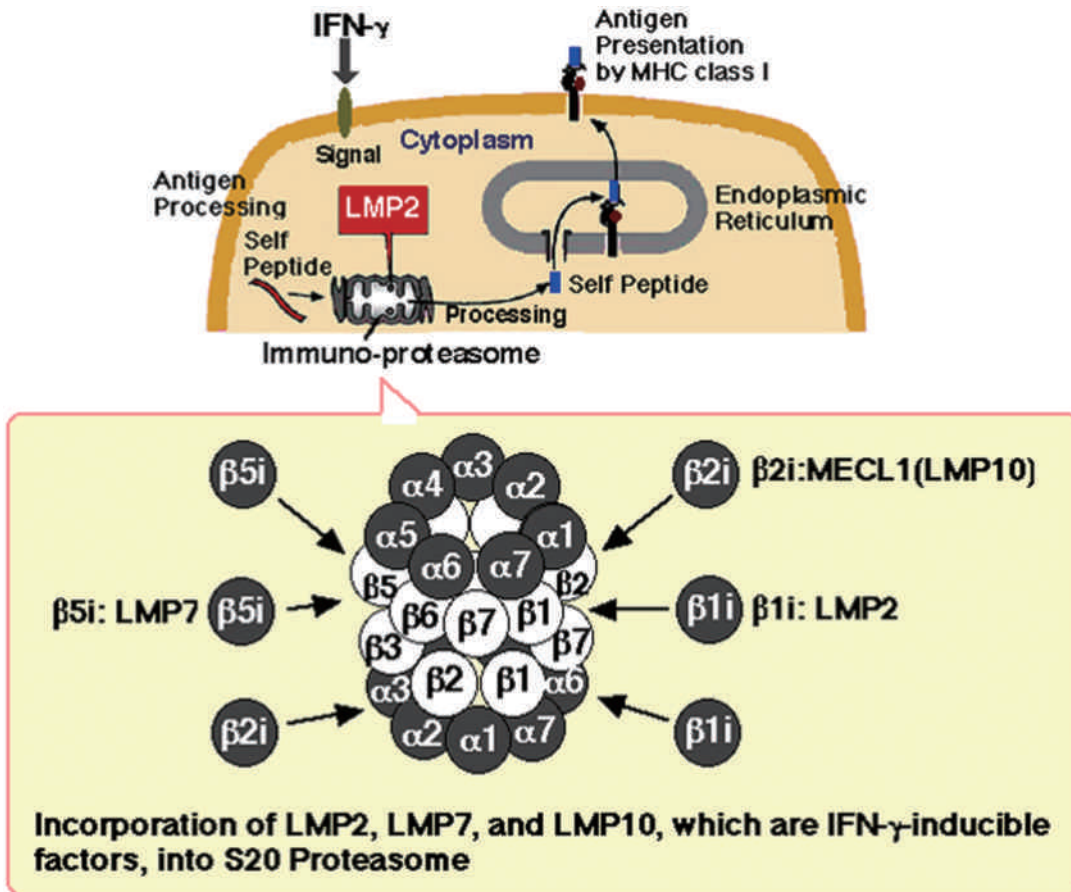


図1 プロテアソームの構造

プロテアソームは、インターフェロン γ (IFN- γ) により発現誘導された LMP2/ β 1i, LMP7/ β 5i, LMP10/ β 2i 各因子の挿入により再構築される。

似している²⁾⁷⁾。ヒト子宮平滑筋肉腫の病理所見で認められる子宮平滑筋肉腫細胞の特徴“統一性のない大小様々な大きさの紡錘状の細胞と核”が、LMP2欠損マウスより得られた子宮平滑筋層の腫瘍の病理所見でも認められた⁶⁾⁷⁾。また、子宮平滑筋層の腫瘍が発症している LMP2欠損マウスにおいては、著しい体重の減少が認められる⁶⁾⁷⁾。通常、ヒトにおいては子宮平滑筋腫と子宮平滑筋肉腫の診断は容易ではないが、特徴的な病理所見とこのような顕著な体重の減少が認められることから、LMP2欠損マウスの子宮平滑筋層での腫瘍は、悪性腫瘍である“子宮平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma)”と判断された。

B 子宮平滑筋肉腫とは

子宮体部に発症する腫瘍には、癌の他に子宮平滑筋肉腫と子宮平滑筋腫がある。子宮平滑筋腫は良性であるが、子宮平滑筋肉腫と区別しづらく、病理診断が非常に困難なケースがある。子宮内膜癌では、閉経後の女性ホルモン値の高い人、肥満、高血圧、糖尿病など

が、リスクファクターとされている。しかし、子宮平滑筋肉腫では、女性ホルモンは肉腫の発症に関与しておらず、リスクファクターは明らかとされていない⁸⁾⁹⁾。ただ、骨盤内への放射線照射の治療歴のある女性において、子宮平滑筋肉腫の罹患率の増加傾向が指摘されている。

子宮平滑筋肉腫では、子宮癌と同様、月経以外や閉経後の性器出血、腹痛、下腹部の違和感が認められる。そして、外見上、子宮平滑筋腫と区別しにくいいため、子宮平滑筋腫として手術した後に、外科病理検査^(註1)の結果、平滑筋肉腫と判明する症例も少なくない。通常、子宮平滑筋腫の増殖は性ホルモン依存的で、閉経後に増殖が低下するため、閉経前に急激に子宮体部が大きくなる場合や閉経後も子宮体部が増大する場合は、子宮平滑筋肉腫である可能性が高い¹⁰⁾。このように、子宮平滑筋肉腫に特徴的な症状はないが、出血、下腹部の違和感は、初期症状である。子宮平滑筋肉腫に対する化学療法、放射線療法の有効性は低く、基本的な

表1 子宮肉腫における各疾患の5年生存率¹²⁾

種類	頻度	平均年齢	(期別治療後予後)	
平滑筋肉腫	48%	49歳	(I期 56%, II~IV期 7%)	全期
子宮内膜間質肉腫	10%	62歳	(I期 50%, II~IV期 12%)	全期 36%
ミューラー管混合肉腫	42%	60歳	(I期 50%, II~IV期 12%)	全期 31%
その他の子宮肉腫	少数である	省略		

表2 子宮平滑筋組織におけるLMP2の発現状況

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

-/+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).

治療法は、外科療法である¹¹⁾。したがって、子宮平滑筋肉腫の5年生存率は38%と予後が悪い¹²⁾(表1)。

III ヒト子宮平滑筋肉腫におけるLMP2の顕著な発現低下

A ヒト子宮平滑筋組織におけるLMP2の発現状況

LMP2欠損マウスより得られた研究成果をもとに、ヒト子宮平滑筋肉腫の発症におけるLMP2の関与について検討を行っている。まず、ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞と正常なヒト子宮平滑筋培養細胞を用いて、子宮平滑筋肉腫の発症へのLMP2の関与について検討を行った。その結果、正常なヒト子宮平滑筋培養細胞において認められるIFN- γ の刺激による顕著なLMP2の発現誘導が、ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞では全く認められず、LMP2欠損マウスで認められた現象と似通った結論が得られた¹³⁾¹⁴⁾。そこで、信州大学医学部附属病院病臨床検査部と提携先の医療機関^(註2)の病理検査ファイルから選別されたヒト正常子宮平滑筋、ヒト子宮平滑筋腫およびヒト子宮平滑筋肉腫の生検組織と手術摘出組織(正常子宮平滑筋組織55症例、子宮平滑筋腫組織48症例、子宮平滑筋肉腫組織54症

例)を用いて、各組織におけるLMP2の発現状況について抗ヒトLMP2抗体^(註2)を用いた免疫組織化学染色法により検討した。正常な子宮平滑筋組織と子宮平滑筋腫組織において顕著なLMP2の発現が認められたが、子宮平滑筋肉腫組織ではLMP2の発現は認められなかった¹²⁾¹³⁾(表2)。つまり、正常な子宮平滑筋層では、LMP2は強発現であるのに対して、悪性腫瘍である子宮平滑筋肉腫においては、LMP2の発現が、著しく減弱する傾向が認められた。

B 現行の病理診断が困難である症例(グレーゾーン)でのLMP2の検討

手術摘出組織の病理像が外科病理診断事項に該当する場合、その組織は子宮平滑筋肉腫あるいは子宮筋腫と判断される。しかしながら、ほとんど細胞異型性を示さないが、10個以上の細胞分裂(細胞周期M期)が認められる病理組織像を示している症例も少なくない。そこで、現行の外科病理診断では鑑別診断が困難である症例つまり「グレーゾーンの症例」について、LMP2の発現状況を検討した。現在までに検討された「グレーゾーンの症例」でのLMP2のバイオマーカーとしての信頼性と有効性について以下解説する。

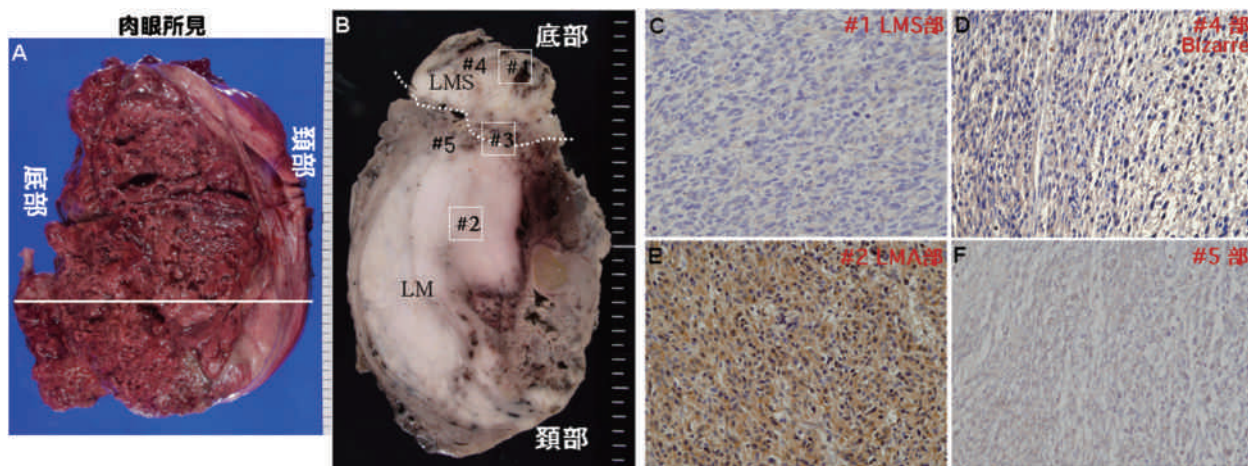


図2 鑑別診断が極めて困難である症例（グレーゾーンの症例）でのLMP2の発現状況の検討

各領域（#1～#5領域）のパラフィン包埋検体について抗ヒトLMP2抗体による免疫組織化学染色の検討を行った。現行の病理診断により検討された様に、#1領域（子宮平滑筋肉腫）では、LMP2の発現がほとんど認められなかったが（症例1-C）、#2領域（子宮平滑筋腫）では、著しいLMP2の発現（茶色）が強く認められた（症例1-E）。そこで、鑑別が困難（グレーゾーン）である#4領域（Bizarre）と#5領域について、抗ヒトLMP2抗体による免疫組織化学染色の検討を行った。

症例1：2001年に、下腹部痛のため近医産婦人科にて検診を受け、径3から4cmの子宮腫瘍を指摘されていた。2007年5月、今まで4から5cmであった子宮腫瘍が、径約10cmに増大していた。MRI画像より、腫瘍は不均一な像を呈しており、悪性も否定出来ないため、信州大学医学部産婦人科へ紹介となった。2007年6月15日に複式子宮全摘、両側付属器摘出術を施行した。腹水細胞診では悪性（-）、術中迅速診断では、平滑筋腫瘍／悪性の可能性ありと疑われたが断定されなかった。

摘出子宮の腫瘍剖面は黄色調で、変性、壊死をきたした組織部位も認められた（症例1-B）（図2）。手術摘出組織のパラフィン包埋検体についてH&E染色を行い検鏡により検討したところ、子宮体部に認められる腫瘍のほとんどが良性腫瘍である平滑筋腫と鑑別された。しかしながら、現行の外科病理診断より、症例1-Bにおいて壊死が認められる#1領域は子宮平滑筋肉腫、黄色調の#2領域は子宮平滑筋腫と確定診断された（図2）。また、症例1-Bにおける#4領域と#5領域は、現行の外科病理診断の規定では鑑別が難しい組織部位であることが解った（図2）。そこで、各領域（#1～#5領域）のパラフィン包埋検体について抗ヒトLMP2抗体による免疫組織化学染色の検討を行った。H&E染色での検鏡により診断された様に、#1領域（子宮平滑筋肉腫）では、LMP2の発現が認められなかったが（症例1-C）、#2領域（子宮平滑筋腫）では、LMP2の発現（茶色）が強く認められた（症例1-E）

（図2）。そこで、鑑別が極めて困難な#4領域と#5領域（グレーゾーンの組織）について、抗ヒトLMP2抗体による免疫組織化学染色の検討を行った。その結果、#4領域は病理組織学的にはBizarreと呼ばれる病変組織に該当し、LMP2の発現は極めて弱く子宮平滑筋腫と悪性度の低い子宮平滑筋肉腫とが混在している可能性があると思われた（症例1-D）（図2）。また、#5領域は病理組織学的には筋腫と肉腫の中間にあたる組織像で、LMP2の発現はほとんど認められず、子宮平滑筋肉腫組織の可能性が高いと思われる（症例1-F）（図2）。本症例の#1領域（子宮平滑筋肉腫）と#2領域（子宮平滑筋腫）との抗ヒトLMP2抗体による免疫組織化学染色の検討は、子宮平滑筋肉腫組織ではLMP2の発現が陰性、子宮平滑筋腫組織ではLMP2の発現が陽性（茶色）という区別が、はっきりと認められた（図2）。つまり、グレーゾーンの組織部位（#4領域と#5領域）でのLMP2のバイオマーカーとしての可能性が示唆された。

IV 子宮平滑筋肉腫細胞におけるLMP2の細胞増殖機構への関与

LMP2欠損マウスのメスで、生後6カ月以降になると子宮平滑筋肉腫が高頻度で自然発症することは、LMP2が直接あるいは間接的に子宮平滑筋細胞の腫瘍形成能および細胞増殖に関与していると思われる。そこで、ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞において、私達は、LMP2が恒常的に発現している Stable Transformant

(ST) を遺伝子組み換えにより作成した⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾。通常、IFN- γ の刺激は、細胞増殖を抑制するが、IFN- γ 誘導性因子の1つである LMP2は、この IFN- γ による細胞増殖への抑制機能に関与しているのか検討した。ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞では、IFN- γ の刺激により、細胞増殖速度の指標である Population Doubling Time (PDT) が、15.6時間から17.6時間へと変化し、明らかな細胞増殖の抑制が認められた⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾。しかし、LMP2の ST では、無刺激の状況下で PDT が、17.2時間であるが、IFN- γ の刺激下でも、PDT は17.5時間であり顕著な変化は認められなかった⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾。つまり、ヒト子宮平滑筋肉腫培養細胞の増殖は、LMP2の恒常的発現により遅くなり、LMP2の ST においては、IFN- γ の刺激は細胞増殖には影響しなかった⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾。

私達の研究成果は、IFN- γ による細胞増殖への抑制機能は、LMP2の発現による細胞増殖に対する負の制御に依存している可能性を示唆している。実際、女性ホルモンによる性周期での、子宮体部における LMP2の役割が問いただされている。排卵期、エストロゲンとプロゲステロン^(註3)により、子宮平滑筋層の細胞増殖が著しく活発化し、黄体期の中ごろに子宮内膜の厚さが最大になり受精卵の着床の準備をする。黄体期の中日頃から LMP2の発現が顕著に増加し始めることが認められる¹⁵⁾。また、受精が成立した場合、プロゲステロンの分泌が続くが、子宮内膜と子宮平滑筋層の厚さは一定に保たれ、その期間、LMP2は常に強く発現し続ける¹⁶⁾。つまり、エストロゲンとプロゲステロンによる子宮平滑筋細胞の増殖が、過剰に成り過ぎないように LMP2が細胞周期を負に制御している可能性が考えられる。これまでの研究結果より、LMP2は、子宮平滑筋肉腫細胞の細胞分裂の速度調節するなどして、造腫瘍能を低下させる「がん抑制因子」である可能性が示されている¹³⁾¹⁵⁾。

今後の方向性に関し

乳癌や子宮内膜癌などの婦人科腫瘍では、女性ホルモンが癌の発症や増殖に関与することが多いが、子宮平滑筋肉腫の発症と女性ホルモンとの関連性は認められていない。子宮平滑筋腫の多段階発癌過程により子

宮平滑筋肉腫が発症する可能性も指摘されているが、子宮平滑筋肉腫と子宮平滑筋腫との関連性は明らかとされていない⁸⁾⁹⁾。子宮平滑筋肉腫の発症に関与するリスクファクターが同定されなかった理由の1つとして、現在までに、子宮平滑筋肉腫を高頻度に自然発症する動物モデルが存在しなかった点があげられる。LMP2欠損マウスが最初の子宮平滑筋肉腫の自然発症モデルであり²⁾⁷⁾、ヒトの子宮平滑筋肉腫の発症と LMP2発現との関連性について問われる。LMP2欠損マウスでは、子宮平滑筋肉腫以外に高頻度な自然発癌が認められないことより、LMP2が子宮平滑筋細胞において既知または未知の細胞周期調節因子の作用や細胞生死に大きく関与しているらしい¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。現在、私達の研究グループは、ヒト子宮平滑筋肉腫の発症と LMP2の発現との関連性について詳細な検討を行っている。子宮平滑筋肉腫における LMP2の発現低下の原因を解明するために、IFN- γ シグナル伝達因子における変異について検討を行っている。私達の実験結果より、子宮平滑筋肉腫の組織特異的に IFN- γ シグナル伝達因子である JAK1のチロシンリン酸化酵素活性化領域に変異が確認されている¹³⁾¹⁵⁾¹⁸⁾。これまで、PTENやJUNの発現異常が、腹部肉腫や軟部肉腫の発症に関与している可能性が指摘されている¹⁹⁾⁻²¹⁾が、JAK1の変異と子宮平滑筋肉腫の発症との関連性は新たな発見と思われる。本研究において、子宮平滑筋肉腫の鑑別マーカーとして LMP2の信頼性と有効性が特筆されるべき点である。私達の研究グループは、婦人科腫瘍の鑑別診断（確定診断としての免疫組織化学染色法での病理診断）に適切な特異性の高い抗ヒト LMP2抗体の作成を海外に拠点を置く大手総合試薬メーカーと共同開発を行った。次のステップとして、子宮平滑筋肉腫の鑑別マーカーとして LMP2の信頼性と有効性を検証するために、私達は、日本全国の医療機関において大規模な臨床試験を行う準備を行っている。将来、日本の厚生労働省や米国医薬食品保健局 (FDA) 等がおのおので設定している条件や基準をクリアーし、LMP2の発現状況が子宮平滑筋肉腫の診断基準とされ体外診断薬と承認されるため、民間企業と行政機関とのさらなる協力が不可欠である。

(註1)現在の鑑別診断の基準²²⁾²³⁾：子宮平滑筋肉腫細胞は、異型性が強く巨大化しながら増殖するが、ほとんど細胞異型性を示さない場合もあり注意が必要である。子宮平滑筋肉腫と子宮平滑筋腫との鑑別は、凝固壊死の有無、そして細胞分裂像が増大しているかどうかである。原則的には、細胞密度が高い状況では10高倍視野で10個以上の細胞分裂が認められる場合、

または腫瘍細胞に異形性が認められる状況では10高倍視野で5個以上の細胞分裂がある場合に子宮平滑筋肉腫と診断する。つまり、上記疾患の診断は、病理医の経験による判断に依存し、その鑑別は容易ではない。故に、子宮平滑筋肉腫の鑑別マーカーの同定が、同疾患の診断には必須である。

^(註2)(独)科学技術振興機構 産学連携事業 (事業担当者 林 琢磨, 堀内晶子, 佐野健司, 小西郁生: 信州大学, 京都大学, 東京大学, 東北大学, 大阪市立大学, 国立がんセ, 兵庫県立がんセ, SIGMA-Aldrich)

本研究は、上記医療提携機関と SIGMA-Aldrich 社とで共同開発された免疫組織化学染色専用の抗ヒト LMP2抗体を用いて行われた。信州大学医学部附属病院と提携先の医療機関の病理検査ファイルから選別された生検組織と手術摘出組織を用いた研究は、信州大学および提携先の医療機関の倫理委員会の承認下で行われている。

^(註3)エストロゲン (卵巣ホルモン) は、子宮内膜の増殖と子宮平滑筋層の増殖の両方を刺激する。プロゲステロン (黄体ホルモン) は、エストロゲンのよる子宮内膜腺上皮の増殖 (子宮内膜の肥厚) を抑え、子宮平滑筋層の増殖を刺激する。

謝辞: 本研究への協力者, 利根川 進教授 (マサチューセッツ工科大学ピコア研究所), Luc Van Kaer 教授 (バンダービルド大学医療センター), 堀内晶子医長 (相澤病院産婦人科), 小西郁生教授 (京都大学大学院医学研究科), 提携先の各医療機関のスタッフに対して心より感謝致します。

文 献

- 1) Hayashi T, Faustman D: NOD mice are defective in proteasome production and activation of NF- κ B. *Mol Cell Biol* 19: 8646-8659, 1999
- 2) Hayashi T, Faustman DL: Development of spontaneous uterine tumors in low molecular mass polypeptide-2 knockout mice. *Cancer Res* 62: 24-27, 2002
- 3) Seliger B, Maeurer MJ, Ferrone S: Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 21: 455-464, 2000
- 4) 林 琢磨: プロテアソーム阻害という新規作用機序を持つ抗がん剤 VELCADE とその問題点. *薬局* 56: 129-139, 2005
- 5) Muchamuel T, Basler M, Aujay MA, Suzuki E, Kalim KW, Lauer C, Sylvain C, Ring ER, Shields J, Jiang J, Shwonek P, Parlati F, Demo SD, Bennett MK, Kirk CJ, Groettrup M: A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. *Nature Med* 15: 781-788, 2009
- 6) Van Kaer L, Ashton-Rickardt PG, Eichelberger M, Gaczynska M, Nagashima K, Rock KL, Goldberg AL, Doherty PC, Tonegawa S: Altered peptidase and viral-specific T cell response in LMP2 mutant mice. *Immunity* 1: 533-541, 1994
- 7) 林 琢磨: 子宮肉腫の発症機構: 26S プロテアソームの不活性化の発癌関与. *実験医学* 21: 952-956, 2003
- 8) Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, Olshen AB, Aghajanian C, Sabbatini P, Dupont J, Hensley M, Sonoda Y, Barakat RR, Anderson S: Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 101: 1455-1462, 2004
- 9) Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, Olshen AB, Chi DS, Soslow RA: Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 101: 86-91, 2006
- 10) Mulayim N, Gucer F: Borderline smooth muscle tumors of the uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 33: 171-181, 2006
- 11) Dusenbery KE, Potish RA, Argenta PA, Judson PL: On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am J Clin Oncol* 28: 295-300, 2005
- 12) http://ganjoho.ncc.go.jp/public/cancer/data/uterine_sarcoma.html
- 13) Hayashi T, Kobayashi Y, Kohsaka S, Sano K: 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*

25 : 4016-4026, 2006

- 14) 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 leiomyosarcma. *Current Res Immunol* 5 : 51-63, 2011
- 15) 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 : Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. *Sci Rep* 2011. 1 : 180|DOI : 10.1038/srep00180
- 16) Wang HX, Wang HM, Li QL, Judoson PL : Expression of proteasome subunits low molecular mass polypeptide (LMP) 2 and LMP7 in the endometrium and placenta of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) during early pregnancy. *Biol Reprod* 71 : 1317-1324, 2004
- 17) Hayashi T, Kodama S, Faustman D : LMP2 expression and proteasome activity in NOD mice. *Nature Med* 6 : 1064-1066, 2000
- 18) Hayashi T, Shimamura Y, Saegusa T, Horiuchi A, Kobayashi Y, Hiraoka N, Kanai Y, Aburatani H, Sano K, Konishi I : Molecular mechanisms of uterine leiomyosarcomas : Involvement of defect in LMP2 expression. *Gene Regul Syst Biol* 2 : 297-305, 2008
- 19) Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, Gruel N, Ganem C, Delattre O, Stern MH, Aurias A : JUN oncogene amplification and overexpression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas. *Cancer Cell* 11 : 361-374, 2007
- 20) Barretina J, Taylor BS, Banerji S, Ramos AH, Lagos-Quintana M, Decarolis PL, Shah K, Socci ND, Weir BA, Ho A, Chiang DY, Reva B, Mermel CH, Getz G, Antipin Y, Beroukchim R, Major JE, Hatton C, Nicoletti R, Hanna M, Sharpe T, Fennell TJ, Cibulskis K, Onofrio RC, Saito T, Shukla N, Lau C, Nelander S, Silver SJ, Sougnez C, Viale A, Winckler W, Maki RG, Garraway LA, Lash A, Greulich H, Root DE, Sellers WR, Schwartz GK, Antonescu CR, Lander ES, Varmus HE, Ladanyi M, Sander C, Meyerson M, Singer S : Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nature Genet* 8 : 715-721, 2010
- 21) Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, Lucchesi C, de Reynies A, Kauffmann A, Bui B, Terrier P, Bonvalot S, Le Cesne A, Vince-Ranchère D, Blay JY, Collin F, Guillou L, Leroux A, Coindre JM, Aurias A : Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nature Med* 16 : 781-787, 2010
- 22) Lin JF, Slomovitz BM : Uterine sarcoma. *Curr Oncol Rep* 10 : 512-518, 2008
- 23) Miettinen M, Fetsch JF : Evaluation of biological potential of smooth muscle tumours. *Histopathology* 48 : 97-105, 2006

(H 24. 1. 30 受稿)