OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Priorityの重要性 : ヒト子宮平滑筋肉腫のバイオマーカーの発見と新規診断法の確立
Author(s)	林, 琢磨
Citation	癌と人. 2009, 36, p. 57-58
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23512
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Priorityの重要性：ヒト子宮平滑筋肉腫のバイオマーカーの発見と新規診断法の確立

林　　琢　磨*

私は，学位修得後，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，Davit Baltimore教授(現 カリフォルニア工科大学学長)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年の春のことであった。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，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が留学しており，定期的に研究会を開いて各自が抱えている研究の問題点を話し合い，お互いを助け合っていた。MITの研究所の近くにある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のであった。つまり，私は，「仕事におけるPriorityの重要性」をススムから伝えられたのであった。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勧誘であった。具体的にはインシュリン依存性糖尿病(IDDM)の発症機構をIDDMの自然発症モデル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，私の心の中にススムの言葉が残り，結局ハーバード大学へ移ったのであった。

その後，私達の研究グループは，免疫細胞内での蛋白分解酵素複合体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の発症に関与している可能性を見出した。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る発見を探索するのはごく自然の発想であろう。そこで，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対して，私は迷いも無く連絡を入れた。ススムは，相変わらずPriorityの無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，私は何とかススムを説得させて「LMP2欠損マウスを用いる研究」を始めることが可能となった，1998年の秋のことであった。私達の研究グループは，LMP2欠損マウスよりIDDM発症に関する著しい研究成果を得られることが無かったが，予期せぬ現象に遭遇したのであった。月齢6ヶ月以降の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12ヶ月までの罹患率は37%に及ぶことが認められた。つまり，私達の研究グループは，LMP2欠損マウスを子宮平滑筋肉腫の自然発症モデルマウスとして報告した。

子宮平滑筋に発症する腫瘍には，成人女性の約40%で発症する良性腫瘍の子宮平滑筋腫(以下，筋腫)と悪性腫瘍の子宮平滑筋肉腫(以下，

肉腫）がある。肉腫は，子宮の体部に出来る悪性腫瘍の2～5%と頻度は低いものの，発症原因が不明で，既存の化学療法や放射線療法が効きにくく，5年生存率は38%と予後が悪い。他の臓器に発症する悪性腫瘍と同様，肉腫が転移する前に発見し，早期治療を始めることが重要である。ただ，MRIやPET/CTなどの画像診断では筋腫と肉腫を見分けるのは難しく，切除した生検の病理検査で確定診断を行っているのが現状である。しかも，科学的根拠に基づいた腫瘍マーカーがないため，病理医の経験による判断に依存するなど，診断にも限界がある。そこで，私達の研究グループは，提携先の医療機関との共同でヒトの正常な子宮平滑筋37症例，筋腫38症例，肉腫38症例の組織を用いて，各組織でのLMP2の発現状況を検討した。その研究成果より，肉腫の組織においてのみ著しいLMP2の発現低下が認められ，「LMP2は子宮平滑筋肉腫と子宮平滑筋腫の鑑別マーカーである」と結論に至った。私達の研究グループは，LMP2の発現低下が，子宮平滑筋肉腫の発症と同腫瘍の血行性転移に関与している可能性を認めている。現在，私達の研究グループは，海外に拠点を置く大手総合試薬・診断メーカーと共同で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での病理診断）のシステムの開発，特に，術前診断の可能性について検討を行っている。さらに，私達の研究グループは，LMP2の発現に着目した研究より，新規治療法の確立へと繋げて行く途中である。多くの方々の弛まない援助の結果，ようやく，私達の研究グループは，ススムが問いただす「Priority」の入り口に立っているかもしれない。

最後になりましたが，大阪癌研究会より平成19年度一般学術研究助成金を賜りましたことを心より深く感謝致します。貴財団のさらなる発展を心よりお祈り致します。

ケンブリッチのレストランにて

＊信州大学大学院医学系研究科免疫制御学講座
平成19年度一般学術研究助成金交付者