

研究室紹介



国際医療センター 病理診断科

安田 政実



安田 政実

微小環境恒常化のための中心的分子であるHIF-1が発見されたのは既に20年以上前に遡り、昨今、HIF-1の活性化にリンクする様々な分子との関わりがかなり明らかにされてきた。HIF-1は2つのサブユニット $\alpha$ ・ $\beta$ から構成され、 $\beta$ は常態的に核内に、 $\alpha$ は酸素濃度依存性に細胞質に発現する。低酸素環境に陥るとHIF-1の分解経路が抑制されHIF-1 $\alpha$ の核内発現が亢進する(図1)。

埼玉医大に着任以来、「治療の個別化を視野にいたした、卵巣腫瘍における低酸素関連因子の解析」および「治療の観点からみた卵巣癌の特徴付け：低酸素関連因子の発現に基づいた治療の個別化」をテーマに、とくに明細胞腺癌を対象に研究に従事してきた。明細胞腺癌では他の組織型

に比してHIF-1 $\alpha$ の核内発現が優勢に観察され、組織型によって低酸素環境に対応するメカニズムが異なっていることが示唆された。今後さらに卵巣癌・腫瘍特性の解明において、低酸素関連分子を基軸に抗腫瘍効果が期待される分子の発現・抑制の機序と、治療標的の可能性に力点を置いた戦略へと展開していきたい。

- 1) Hirasawa T, Miyazawa M, Yasuda M, et al. Alterations of hypoxia-induced factor signaling pathway due to mammalian target of rapamycin (mTOR) suppression in ovarian clear cell adenocarcinoma: in vivo and in vitro explorations for clinical trial. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(7):1210-8.

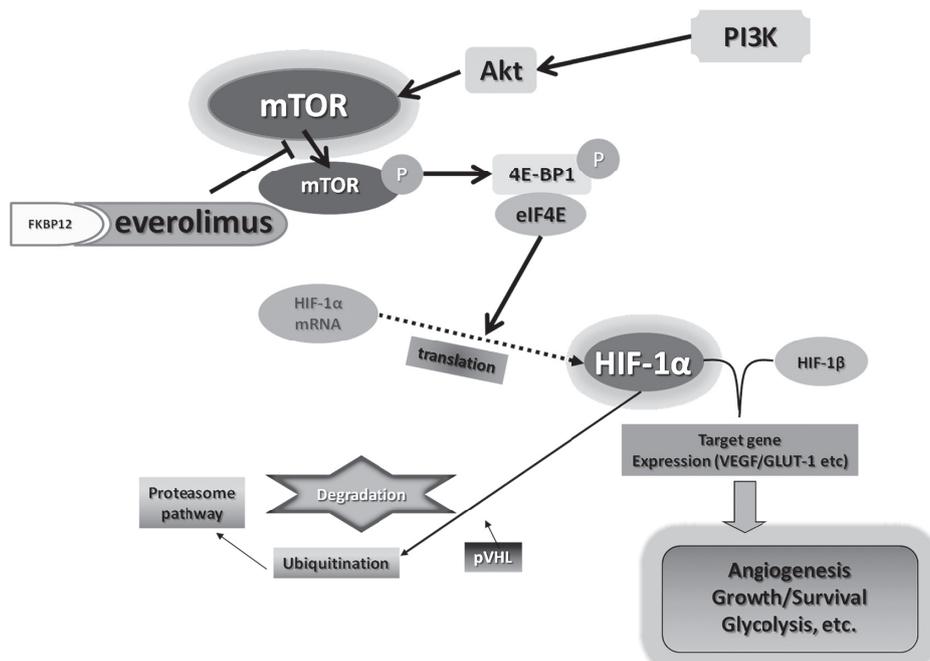


図 1.

## 長谷部 孝裕

私の研究は、癌の組織形態像を詳細に観察し、どのような組織形態像が癌の悪性度を評価する上で有用なのか、明らかとすることです。今までに、乳癌、胆管癌、大腸癌、膵癌の組織像を詳細に検討し、癌間質の組織形態像が、癌の増殖・伸展に極めて重要な役割を担うことを明らかとしました。乳癌では、癌間質であるFibrotic focus (FF: 癌内線維化巣)の有用性を明示し、FFはWHO, AFIPにも、重要な癌間質組織形態像として掲載されました。また、リンパ管・静脈内の腫瘍細胞(腫瘍塞栓)、並びにリンパ節転移腫瘍の組織形態像が極めて重要な癌悪性度の指標となることも解明しました(図2)。今後は、明らかとした組織形態像と、癌の増殖・転移と密接に関係する遺伝子等との関連

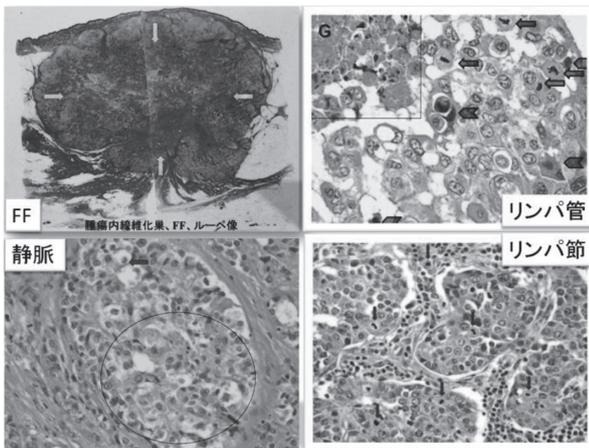


図 2.

性を検討し、病理診断学の向上に寄与していきたいと考えています。人体病理学に興味のある方は、お声をかけてください。一緒に診療・研究に励みましょう。

- 1) Hasebe T, Iwasaki M, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shibata T, Kinoshita T, Tsuda H. Important histological outcome predictors for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1484-97.
- 2) Sugiyama M, Hasebe T, Shimada H, Takeuchi H, Shimizu K, Shimizu M, Yasuda M, Ueda S, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T. Grading system for blood vessel tumor emboli of invasive ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2015 (in press).

## 新井 栄一

卒後2年間は皮膚科研修医として臨床に従事していたため、その後の病理医として活動するも、主な研究分野は皮膚病理となっている。皮膚科の臨床医が採取してくる材料に関しては炎症性疾患、表皮系腫瘍、悪性黒色腫に加えて、皮膚リンパ腫、軟部腫瘍に至るまで、病理診断には全国レベルでの評価を得ている。2015年には日本皮膚科学会、皮膚かたち研究学会での講演、皮膚悪性腫瘍学会での皮膚リンパ腫CPCセッションの座長、皮膚病理組織学会のアドバイザーセッションの座長を依頼されている。皮膚リンパ腫に関しては、皮膚悪性腫瘍学会に合併した、皮膚リンパ腫研究会の立ち上げから参加し、現在まで研究を続けてきている。2013年4月より、金原出版の月刊雑誌『皮膚科の臨床』に“コツが学べる実践皮膚病理診断”(図3)を連載し、現在も続いており、炎症性疾患と腫瘍性疾患のすべてを網羅する予定である。

皮膚臨床 55(4); 491~497, 2013

## コツが学べる

# 実践皮膚病理診断

新井栄一\*1・土田哲也\*2

ここでは…

あえて最初に臨床写真は見ずに皮膚病理所見を読み取り、重要な所見の組み合わせから病理診断を考えるコツを学びます。

病理から臨床を想像する訓練を積むことで、臨床・病理ともに診断力の確実なアップが期待できます。

**第1回** 炎症性疾患シリーズ  
**基本パターン分類とハイブリッド診断**

**今月のポイント**

- 基本となる炎症性組織反応パターンをおさらい。まず、病理所見は全体をスキャンし、上から下へと順にくまなくみていく。
- 炎症性疾患では複数の反応パターンとサインを標本からピックアップすることが重要で、そこからハイブリッド(組合せ)診断を行う。

図 3.

### 藤野 節

私は、平成9年に東京医科歯科大学医学部を卒業後、病理学の大学院生となり、教室の先輩でいらっしゃる中村卓郎先生のご指導を受けました。中村先生の下では、分子生物学の基本を学ばせていただき、骨髄性白血病発症におけるホメオボックス遺伝子異常の研究をさせて頂きました。大学院修了後は、NTT東日本関東病院、埼玉県立がんセンター病理科、杏林大学医学部病理学教室、聖マリアンナ医科大学病理学で診断病理医として研鑽を重ねました。特に消化管と骨軟部の疾患において、臨床画像と病理所見の対応に興味を持って病理診断を行っています。分子生物学的な研究からは疎遠となっておりますが、現在では胃・十二指腸腫瘍の細胞分化や、消化性潰瘍治療薬であるプロトンポンプ阻害薬による胃・十二指腸粘膜の形態変化に興味をもって研究を行っています(図4)。

- 1) Fujino T, Yamazaki Y, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG, Hirokawa K, Nakamura T. Inhibition of myeloid differentiation by Hoxa9, Hoxb8, and Meis homeobox genes. *Exp Hematol* 2001;29(7):856-63.
- 2) Fujino T, Suzuki A, Ito Y, Ohyashiki K, Hatano Y, Miura I, Nakamura T. Single-translocation and double-chimeric transcripts: detection of NUP9 8-HOXA9 in myeloid leukemias with HOXA11 or HOXA13 breaks of the chromosomal translocation t(7;11)(p15;p15). *Blood* 2002 Feb 15;99(4):1428-33.

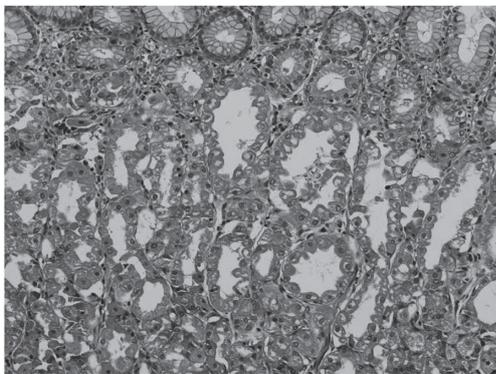


図4.

### 永田 耕治

私の研究テーマとしてこれまで行って来ましたのは、腫瘍化における糖鎖(ムチン)発現の変化と、臨床病理学的関係についての検討です。特に膵胆道系における通常型膵管癌の前駆病変とされる膵上皮内病変や、粘液癌や通常型膵管癌の前駆病変とされる膵管内乳頭粘液性腫瘍、さらに胆管の粘液嚢胞性腫瘍において複数のムチンの発現について詳細に検討し、膜結合型ムチンであるMUC1やMUC4の発現が予後不良因子で、分泌型ムチンであるMUC2の発現が予後良好因子であることを報告してきま

した。また、MUC1の発現は食道などの消化管や卵巣腫瘍でも予後不良因子であることを報告してきました。現在はこれまで行って来た膵胆道系や消化管腫瘍の分子病理学的検討と、近年目覚ましい分子標的治療薬の発達をもとに、EML4-ALK fusion gene陽性肺癌やHER2陽性胃癌などの形態学と免疫組織化学(IHC)、fluorescent in situ hybridization:FISHの関係について、特にIHCとFISHの不一致例(図5)についての検討なども行っています。

- 1) Nagata K, Horinouchi M, Saitou M, et al. Mucin expression profile in pancreatic cancer and the precursor lesions. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2007;14(3):243-54.

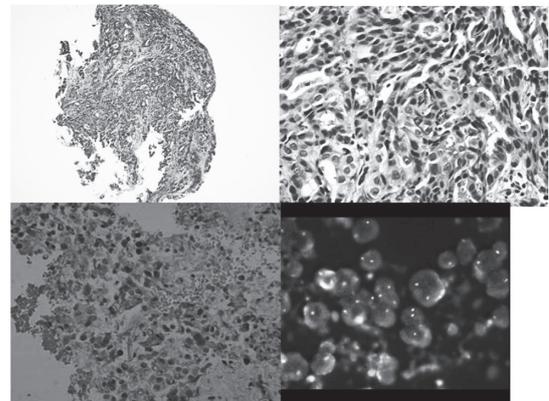


図5.

### 榊 美佳

研究内容：少量検体におけるリンパ腫診断の精度

リンパ腫診断において病変部リンパ節全体が検体として提出された場合に比べて、頭頸部粘膜が生検検体として提出された場合、組織学的な情報量はより少ない。また腹腔リンパ節が、超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)にて採取された検体でも同様のことがいえる。このような状況下でリンパ腫診断の精度にどの程度の影響がでるか調べるとともに、少量検体下で陥りやすい診断上のpitfallについても考察したい(図6)。



図6.