

研究室紹介



総合医療センター 病理部

田丸 淳一



研究概要

総合医療センター病理部では田丸淳一教授のもと、新井栄一教授、東守洋講師、阿部佳子講師が主体となり積極的に研究活動を行なっています。病理学という分野の性質上、研究内容は多彩ですが、1) 血液系腫瘍の分子メカニズム、2) 悪性腫瘍の臨床病理学的研究を主体としています。研究室では遺伝子組み換えをはじめとする分子生物学的な手法から生化学的、細胞生物学的実験が可能であり、また研究部において遺伝子改変動物を用いた実験もおこなっています。病理組織検体を用いた特殊染色、免疫組織化学、in situ hybridizationも行なっており、遺伝子レベルから個体レベルまでの総合的な解析を行なっています。

学内外、国内外との交流も盛んで、現在、千葉大学、神戸大学、東京大学、東北大学、東邦大学などとの共同研究が行われており、2011年からは1名ドイツ・デュルツブルグ大学に留学しています。2012年から社会人大学院生として1名臨床研修医が在籍しています。

悪性リンパ腫におけるNF- κ B signalの役割

B細胞性リンパ腫ではその病態形成に転写因子であるNF- κ Bの活性化が重要と考えられており、臨床的にはNF- κ B阻害剤が新薬として注目されています。近年、システムズ生物学の見地から、細胞質内から核内に移動したNF- κ Bは再び細胞質に移動し、さらに核内へ移動するという“細胞質-核振動”という動きをしていることが見出されてきました。この細胞内の移動がホジキンリンパ腫においていかなる挙動を示すか、生きた細胞を用いタイムラプス観察を行ない細胞内のNF- κ Bとの挙動とNF- κ Bにより調節される分子の発現を解析しています。この研究は、NF- κ B阻害剤のターゲットをより明確にするのに役立つと考えています。

悪性リンパ腫におけるCSD family分子の役割

CDSファミリー分子はdbpA、YB-1、dbpCの3つが

知られており、YB-1はMDR遺伝子の転写制御を行い、癌の薬剤耐性に重要な役割を果たすことが知られています。われわれはこれまでdbpAがCD30陽性の種々のリンパ腫において高率に発現し、さらにdbpAを発現するびまん性大細胞型悪性リンパ腫は予後が悪いことを見出しています。また、dbpAはAktシグナルを調節することも見出しました。これらの結果はHodgkinリンパ腫を含めたCD30陽性のリンパ系腫瘍の病態の解明ならびに分子標的を用いた治療戦略の新しい道を切り開くものと期待されます。

B細胞性リンパ腫におけるMastermindの発現と機能

MastermindはNotchの核内co-activatorとして同定され、Notchシグナルの増強・安定に寄与します。Notchは個体発生、細胞分化のkey分子の一つであり、B細胞においては芽中心からpost GCのmarginal zone B-cellへの分化に必須であることが知られていますが、悪性リンパ腫での解析はなされていません。現在、悪性リンパ腫におけるMastermindの発現の臨床病理学的特徴を検討しています。

悪性リンパ腫におけるLR11発現と機能

LR11は、LDL受容体として同定された膜蛋白で、プロテアーゼにより可溶性蛋白として細胞外へ放出されます。千葉大学との共同研究で白血病症例にて、血中可溶性LR11濃度が30-50倍へと増大することを見出しました。さらに悪性リンパ腫においては濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫に発現が高いことを見出しました。可溶性LR11の検出はリンパ腫診断に用いられるsIL-2Rよりも特異性が高い可能性もあり、臨床的な研究と機能解析を行なっています。

悪性腫瘍におけるエストロゲンの役割

エストロゲンは、乳癌、卵巣癌、前立腺癌などにおいて癌化や増殖に関与することが知られています。われわれは皮膚癌、肺癌においてエストロゲン受容体やエストロゲン産生酵素の発現を検索し、臨床病理

学的事項に関連があるかどうかについて検討しています。これまでに皮膚扁平上皮癌のin situ病変であるボーエン病と浸潤性扁平上皮癌ではERの発現に違いがあることを見出しています。今後ホルモン療法がこれら悪性腫瘍の治療法の選択のひとつに加えられる可能性があり、治療に直結する研究課題であると考えています。

悪性リンパ腫における新規がん抑制遺伝子TFLの発現

TFLは神戸大学で同定された悪性リンパ腫関連の新規がん抑制遺伝子です。神戸大学との共同研究としてリンパ腫での発現を検討し、予後予測マーカーとなりうるかの検証を行っております。その結果びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫においてTFLの発現欠失が高く、さらに悪性度の高いリンパ腫にTFLの欠失がみられました。TFLの機能解析も含めた今後の展開が注目されています。

病理学は「基礎と臨床の架け橋」をなす分野だといわれています。われわれは“基礎と臨床に橋渡しが必要な川などない”と考え、自らが機能を解析した分子や開発した手法を用いて、正しい診断を行い医療の現場に貢献できることを目標としています。われわれの研究はまだまだ発展途上ながら、本学の多くの先生方とともに発展させていきたいと願っております。今後ともご指導、御鞭撻のほどよろしくお願い致します。そして若い先生方が一人でも多く、研究に、そして、病理学に興味を持って頂きたいと思っております。手を伸ばしてみてください。

論文(直近10編)

- 1) Kojima M, Noro A, Nakazato Y, Akikusa B, Tamaru JI, Masawa N, Kashimura M. EBV-associated B-cell lymphoma of the spleen resembling infectious mononucleosis morphology. *Leuk Lymphoma* 2012 (in press).
- 2) Kanemitsu N, Isobe Y, Masuda A, Momose S, Higashi M, Tamaru J, Sugimoto K, Komatsu N. Expression of Epstein-Barr virus-encoded proteins in extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type (ENKL): differences in biologic and clinical behaviors of LMP1-positive and -negative ENKL. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2164-72.
- 3) Inoue S, Odaka A, Hashimoto D, Hoshi R, Kurishima C, Kunikata T, Sobajima H, Tamura M, Tamaru J. Rare case of disseminated neonatal zygomycosis mimicking necrotizing enterocolitis with necrotizing fasciitis. *J Pediatr Surg* 2011;46(10):E29-32.
- 4) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Sagawa M, Tomikawa T, Tamaru J, Itoyama S, Nagasawa H, Amano K, Kameda H, Takeuchi T, Mori S, Kizaki M. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma* 2012;53(4):616-23.
- 5) Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica* 2011;96(11):1636-43.
- 6) Higashi M, Yu J, Tsuchiya H, Saito T, Oyama T, Kawana H, Kitagawa M, Tamaru J, Harigaya K. Visualization of the Activity of Rac1 Small GTPase in a Cell. *Acta Histochem Cytochem* 2010;43(6):163-8.
- 7) Ishibashi K, Okada N, Ishiguro T, Kuwabara K, Ohsawa T, Yokoyama M, Kumamoto K, Haga N, Mori T, Yamada H, Miura I, Tamaru J, Itoyama S, Ishida H. [The expression of thymidylate synthase (TS) and excision repair complementing-1 (ERCC-1) protein in patients with unresectable colorectal cancer treated with mFOLFOX6 therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010;37(12):2532-5. Japanese.
- 8) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol* 2011;22(7):1601-7.
- 9) Hanzawa K, Momose S, Higashi M, Tokuhira M, Watanabe R, Kajino K, Hino O, Itoyama S, Kizaki M, Tamaru J. Y-box binding protein-1 expression in diffuse large B-cell lymphoma: an impact on prognosis in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2010;51(11):2054-62.
- 10) Suzuki K, Tamaru J, Okuyama A, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Nishi E, Yoshimoto K, Setoyama Y, Kaneko K, Osada H, Honda N, Sasaki Y, Itoyama S, Tsuzaka K, Takeuchi T. IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo-sialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. *Rheumatology* 2010;49(9):1789-91.