

最 終 講 義

2019年3月22日

東京大学医学部本館

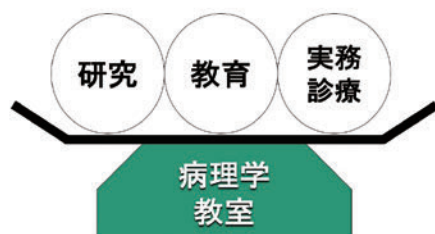
深山最終講義

東大で病理学について考えたこと
—— 病気と死に学び、病者に燈火を ——

東京大学大学院医学系研究科
人体病理学・病理診断学分野
深山 正久

本日は私の最終講義にお集まりいただき、ありがとうございます。最終講義では、「東大で病理学について考えたこと」と題してお話したいと思います。その下の文、これが主題なのかもしれませんが、いつも意識していた一文です。「病気と死に学び、病者に燈火を」どうか、それを頭の隅に留めておいていただき、最後までお付き合いをお願いします。

東大の教授になった時、あらためて病理学について考え、大学の病理学教室について自らに問いかけた。



1999年、20年近く前になりますが、私が東大に赴任した時、改めて病理学について、また大学の病理学教室というものはどうあるべきか、について考えました。私は都立駒込病院病理科で病理医としてのキャリアを始めたので、大学の病理学教室、もちろん東大の病理学教室には席を置いたことがありませんでした。自治医科大学での4年余りの経験も踏まえ、改めて考えました。大学の基礎医学であれば、研究、教育、そして臨床医学であれば、研究、教育、診療をしっかりとっていくことが使命です。では、病理学の場合はどうか。

病理学に求められていること

種における病気

病気の原因
病気の分類
病気の発掘
病態の解明

個における病気

病気の診断
生検・手術・迅速
剖検、カンファランス
個別化医療

基礎生命科学

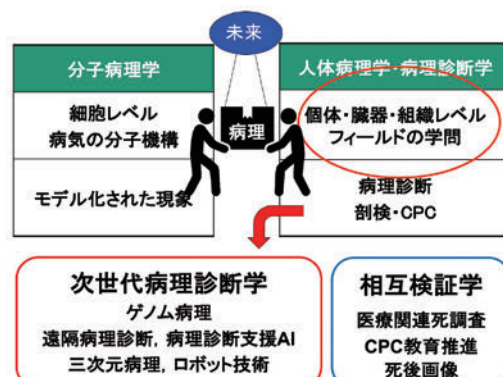
高度化、学際的

臨床医学

多様化、専門化

病理学
教室

以前から病理学は基礎と臨床をつなぐ学問である、と言われてきました。しかし昨今では、分子生物学的研究手法が盛んに用いられるようになり、基礎生命科学はより学際的で、より深くなり、臨床医学はより多様化、専門化するという状況となりました。両者にそれぞれしっかりと対応するためには、基礎、臨床を統合した単一の病理学教室という形態では無理になっていると感じていました。



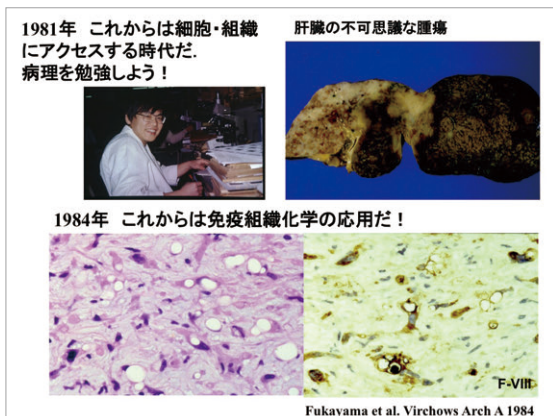
そこで、分子病理学、人体病理学に明確に二分し、未来志向的に協力して病理学を担う体制を作りましたが、分子病理学の宮園教授、学科長でいらっしゃいますが、このような体制に賛同していただき、ご協力、ご支援をいただきました。改めて感謝申し上げます。さて、このような体制にすることにより、人体病理学の研究の方向性が明らかになりました。この方向性に沿うように、私はこれまで、EBウイルス関連胃癌を窓口にして胃癌病理学を探究してきました。本日はまず、その概要をお示ししたいと思います。次に人体病理学の実践である病理診断、病理解剖、それぞれについて、次世代病理診断学、相互検証学が生まれて

きたと、少なくとも、私はそう信じているのですが、これらについて講義の後半にご紹介したいと考えております。

研究 EBウイルス、胃癌病理学

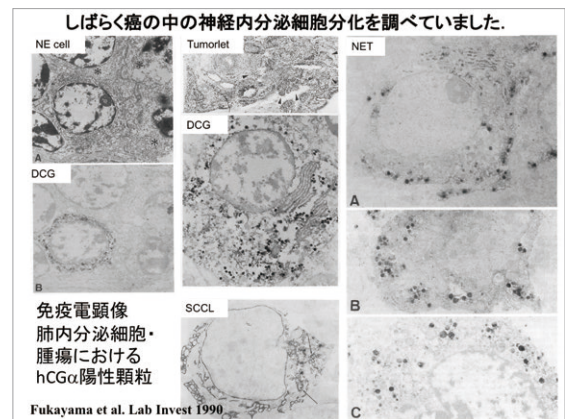
- 自己紹介をかねて
膵胸関連リンパ腫とEBウイルス
- EBウイルス関連胃癌の研究
エピゲノム異常
宿主とウイルスの相互作用
- 胃癌病理学
TCGAによる胃癌の分子分類
次の時代

それでは、まず、私がEBウイルス関連胃癌に辿り着くまでの話、テーマを定めるまでを簡単に振り返り、EBウイルス関連胃癌をはじめ分子機序に基づいた胃癌病理学の現在をレビューしたいと思います。

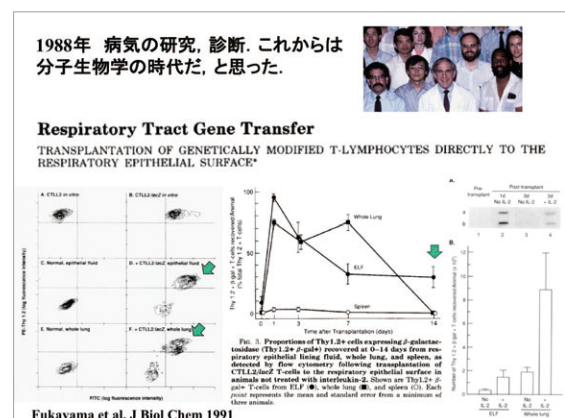


1978年に研修医になった、40年前ですが、その当時、胸部レ線像に興味をもち呼吸器内科を志しました。しかし、これからは細胞生物学的な研究が必要になるだろうと思い、組織、臓器に近いところにいる病理学をしばらく勉強してみようと思いました。そこで、駒込病院の病理科で、全く病理未経験で病理医として働き始めました。そこで出会ったのが由来のわからない肝臓の腫瘍でした。後ろから見ているのでこちらが左ですが、腫瘍によって置き換わって固くなっています。ここに示すように管腔形成のある胆管細胞がんにも見えますが、第Ⅷ因子の免疫染色で明瞭に陽性になる。内皮細胞由来の腫瘍で、当時は名前がはっきりと付いていませんでしたが、肝臓原発のEpithelioid hemangioendotheliomaで、肝静脈を介

して肝臓の中に広がっているように思われました。免疫組織化学のない時代には、胆管細胞癌という診断に終わったかもしれない、それを実際に内皮細胞由来の腫瘍であると実証できた。そう、これからは免疫組織化学の時代だと、当初の呼吸器内科から病理学に気持ちが傾いていきました。



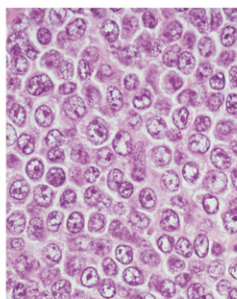
とはいえ、何とか肺腫瘍の研究をしたいと思ってました。ヒト絨毛性ゴナドトロピン、これはアルファ、ベータ鎖からできている糖タンパクホルモンですが、そのアルファ・サブユニットが非腫瘍性、腫瘍性の神経内分泌細胞に単独で発現している事実が付き、同一のプロダクトが、肺という同じ臓器の正常、過形成、カルチノイド、小細胞がんの内分泌細胞の顆粒に含まれていることを実証しました。免疫電顕で証明しました。これは個人的にはよくやった、と思うのですが、ここで止まってしまった、そしてメカニズムの追及へと進むことが出来ませんでした。「凝りすぎ」だった。



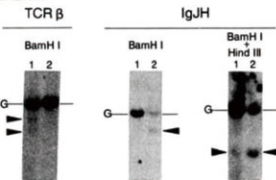
その当時、1980年代の半ばでしたが、分子生物学が人体病理学の研究にも応用され始めた頃でした。そこで、当時の上司、都立駒込病院病理部長の小池先生の

のお力添えで、アメリカNIHに2年間、研究留学させてもらいました。呼吸器の分野で、当初、間質性肺炎の研究ができるものと思って行ったのですが、テーマはアルファ1アンチトリプシン欠損症の遺伝子治療のモデルづくりとなつて、遺伝子改変リンパ球を肺の表面に送り込む、というものでした。ベータgalactosidaseを遺伝子導入したリンパ球、これをこの図にあるように、2週間、肺内に細胞が残る、IL2の投与で増やすことが出来るという結果を出して、帰国することにしました。やっぱり、自分のすべきことは発見の学問、病理学だ、と思いながら帰ってきました。

1991年、研究留学の帰途、しみじみと日本の病理医として、病気の研究、診断に取り組みたい、と思った。



病理診断の場でリンパ腫診断に遺伝子再構成の分析を取り入れることにした。

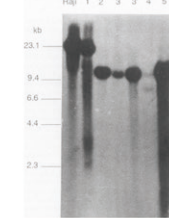


1991年に駒込病院に戻って、とりあえずリンパ腫の診断に免疫グロブリンのheavy chainなどの再構成の解析、サザンブロッティングを応用することになりました。

EBウイルス末端繰り返し配列 (TR) による解析

Pleural Lymphoma

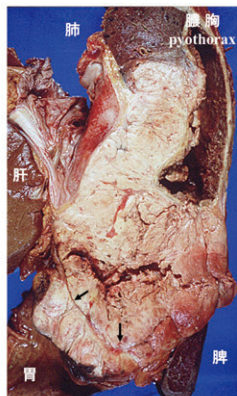
Raj 1 2 3 4 5



Am J Pathol 1993;143:1044-1049

Short Communication

Epstein-Barr Virus in Pyothorax-Associated Pleural Lymphoma



少し調べていると、ついでに検討したEBウイルスDNAが、ある特定のリンパ腫に検出されることに気が付きました。不思議に思ってEBウイルスのクロナリティーを調べると、たしかにクローナルである。このリンパ腫、何かというと、膿胸関連リンパ腫、慢性膿胸に発生するリンパ腫でした。スライド右は膿胸関連リ

ンパ腫の剖検例ですが、massiveな腫瘍が膿胸腔を占拠し、横隔膜を貫いて胃に浸潤し、潰瘍を作って、そこからの出血で死亡した症例です。

慢性膿胸関連リンパ腫 Pyothorax-associated lymphoma (PAL)

- 結核による胸膜炎、あるいは人工気胸術後に発生した慢性膿胸患者
- 結核罹患後、20~30年経過して発症。
- 膿胸壁に発生
- 稀ではあるが、日本からの症例報告が多い。
- B細胞性リンパ腫



スライド左に膿胸関連リンパ腫の特徴を列挙しました。抗結核薬のない時代、人工気胸が行われた。繰り返し行われて、炎症が起こる。一部の症例は胸膜の反応が強く、膿胸pyothoraxになる。こうした患者さんに20年から30年後に起こってくる、そういう特徴がありました。全例で腫瘍細胞にEBウイルスが存在し、クローナルである。すなわち感染細胞が腫瘍化したリンパ腫である、ということです。スライド右にあるように、このような状態では、ウイルス粒子は産生されない潜伏期の状態になっていて、感染した宿主細胞の分裂とともにウイルスDNAが複製される。つまり、ウイルス側から見ると、感染細胞の増殖によって自らを増殖させる、ということになります。免疫不全であればウイルス由来のタンパクEBNA2、LMP1が発現して、増殖する。一方、免疫が保たれている場合には発現が抑制され、別のメカニズムが働くことになる。

PAL の特徴 — Latency III

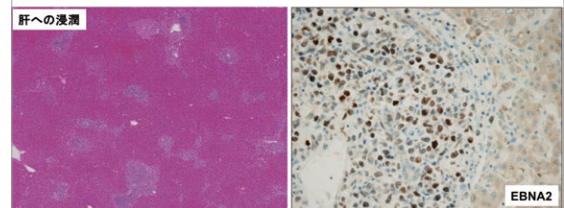
C-promoter

EBNA2

通常は、免疫反応を引き起こすEBNA2を発現。

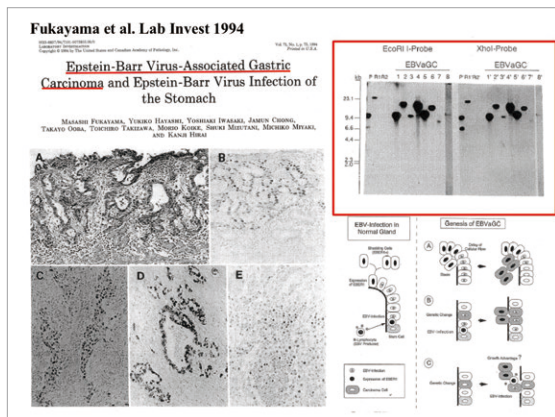
胸膜腔外においてもEBNA2の発現持続。

肝への浸潤

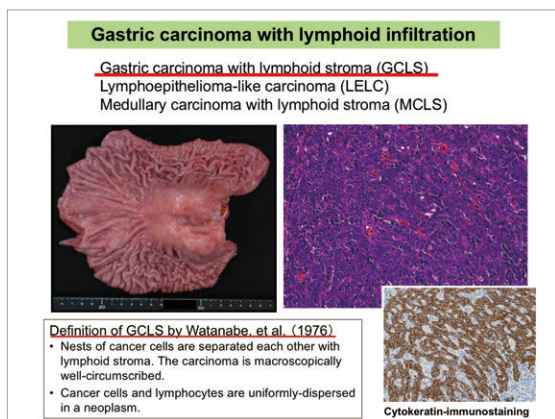


この膿胸関連リンパ腫、興味深いことにAIDSのよう

な免疫不全ではないが、EBウイルスの潜在期のタンパクがすべて発現するパターンLatency IIIの状態でした。通常ですとTリンパ球による反応が起こって排除されるわけですが、免疫反応が起こっていない。EBウイルス感染細胞への免疫が特異的に低下している可能性があるとと思っておりましたが、いかんせん、稀であり、また結核患者は既に抗結核薬で治療されるため、このようなリンパ腫は消滅しています。ただ最近、高齢者にも、Latency IIIのリンパ腫が発生することが知られており、発症機構に新たな光があたることを期待しています。

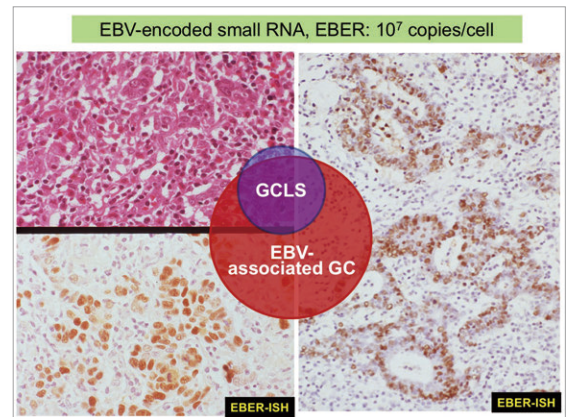


一方、胃癌の中にEBウイルスが存在する症例があることが1991年ごろから指摘されるようになりました。調べてみると、たしかにリンパ腫と同様、癌細胞の中のEBウイルスはクロナルでした。このような明確な一群を研究することによって、胃癌の分子機構に迫ることが出来るかもしれない、そうだ、これを突破口にして胃癌発生の分子機構の研究をしてみようと、考えました。

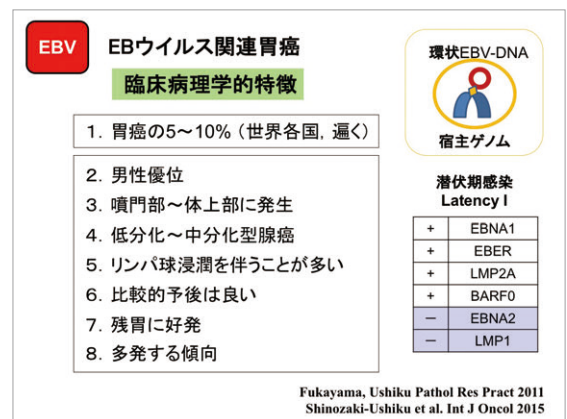


EBウイルス関連胃癌は、当初、リンパ球浸潤の強い

胃癌に特徴的ではないかと考えられていました。スライドにはその一例を示していますが、ケラチン陽性細胞が網の目のような構築をとって増殖し、そこにリンパ球が癌細胞を覆い隠すぐらいに浸潤している。リンパ球浸潤癌 medullary carcinoma with lymphoid stromaと、胃癌病理学の大家、渡辺英伸先生が名付けられたサブタイプです。

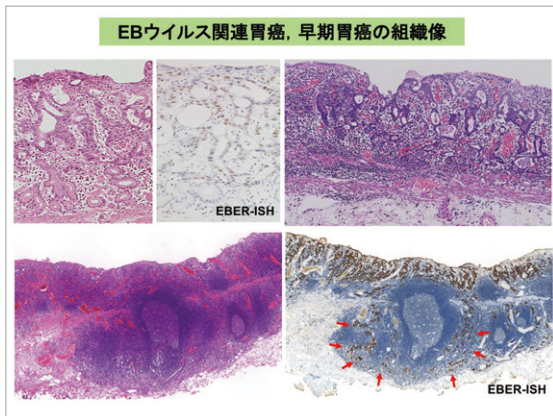


EBウイルスが産生するEBERというRNA分子、これは感染細胞で10の6乗から7乗コピーも産生される小分子RNAですが、これを標的に in situ hybridizationでEBウイルスを検出する。ホルマリン固定材料でも容易に検出できる。このEBER in situ hybridizationを用いて調べてみると、リンパ球浸潤癌で陽性症例は、すべての癌細胞の核が陽性になる。浸潤しているリンパ球はほとんどの場合陰性である。さらに、驚いたことに管腔を形成する通常型の胃癌でも、核内にシグナルが検出される。そういう胃癌が10%弱ある。ということで、リンパ球浸潤癌とEBウイルス関連胃癌の関係は上の図のようになります。

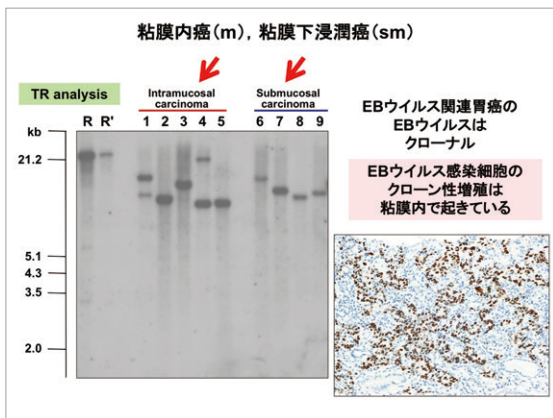


EBウイルス関連胃癌の臨床ならびに病理の特徴を

まとめた表です。胃癌の10%弱、男性に多く噴門部や胃体部に多く、通常の組織分類ですと、低分化から中分化と分類されることが多い、早期癌(粘膜下層浸潤癌)ではリンパ節転移の頻度が低く、比較的予後良好である。また、残胃癌での頻度が高く、多発癌の頻度も高いと言われています。また、EBウイルス関連腫瘍としてみると、潜伏期の遺伝子産物として、EBNA2, LMP1といったリンパ球の不活化や、細胞のトランスフォーメーション活性のあるウイルスタンパクが発現してないLatency Iの状態にあります。バーキットリンパ腫同様、胃癌発生には特別な細胞側の異常が加わっている可能性があります。

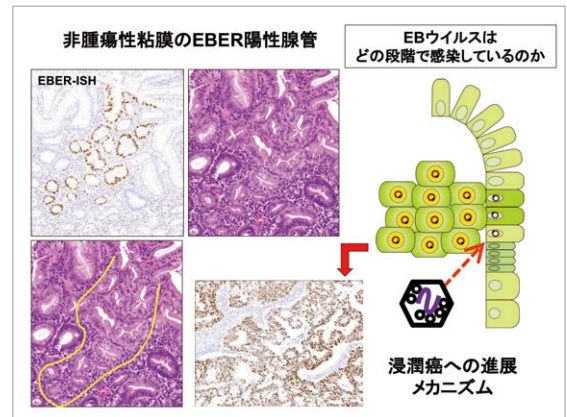


早期胃癌の組織像です。粘膜内では腫瘍細胞索が相互につながる特徴的なレースパターンという特徴を取る場合もあります。また、粘膜下に浸潤し、リンパ濾胞が形成される。この中に埋もれて、浸潤している癌細胞に気が付きにくくなってしまいます。病理診断上、注意が必要です。

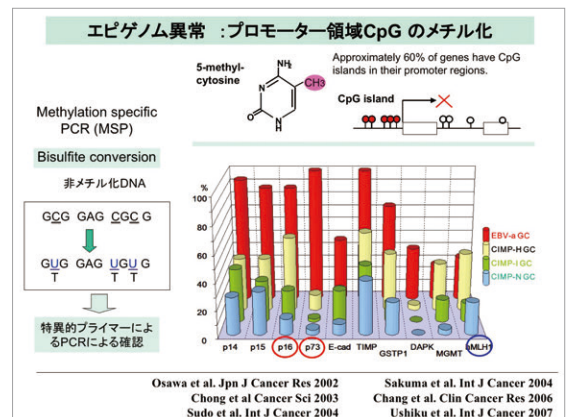


EBウイルスは感染細胞の核内に侵入して二本鎖直線状DNAからcircular環状になる。その際に両端の繰り返し配列が切り出され、感染細胞に特異的な長さになる。その末端の配列をサザンブロットで検出するこ

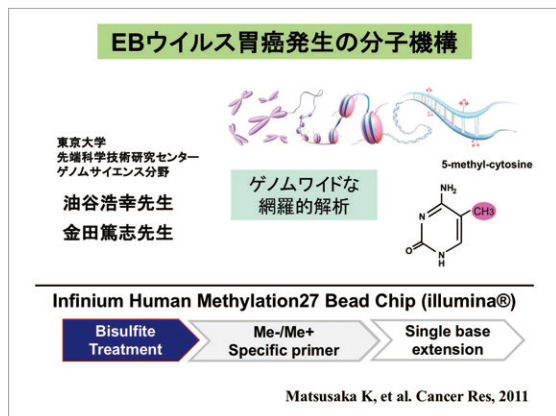
とにより、EBウイルスのクロナリティを解析することが出来ます。さきほどご紹介したように進行癌はクロナルだったのですが、早期胃癌ではどうか。ご覧のように 粘膜内癌m癌、粘膜下に浸潤したsm癌でバンドが検出され、ウイルス感染細胞がクロナルに増えていることがわかります。2例ですがバンドが複数見えるものもあります。oligoclonalからmonoclonalになっていくんだ、EB胃癌だけではなく、他の胃癌もそうかもしれないあと妙に感激した覚えがあります。粘膜内の癌細胞すべてにシグナルが検出される。粘膜内で腫瘍化が起こることが判明しました。



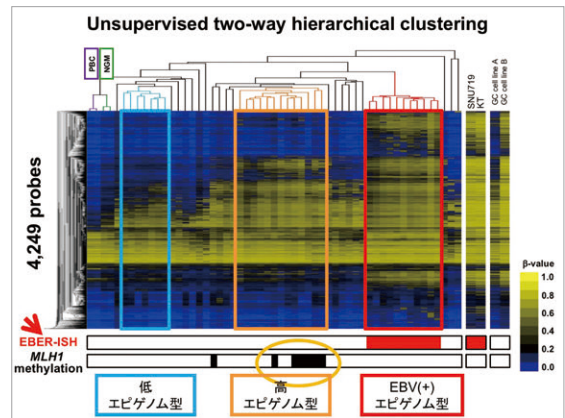
そこで、腫瘍ではない粘膜をEBER in situ hybridizationで詳しく調べると、EBウイルス感染細胞が腺管単位で認められる。HEで確認すると再生性の腺管ですね。このことから、ウイルスが上皮細胞に感染し、その感染細胞を腫瘍化すると考えられます。その粘膜内で腫瘍化したクローンが浸潤癌に進展していくプロセス、病理医としてはそこを明らかにしたい、と考えてしまうのですが、なかなか手掛かりがつかめませんでした。



2000年になろうかという頃、エピジェネティックな異常が注目されるようになりました。調べてみると、驚いたことに、EBウイルス関連胃癌にプロモーター領域のCpGメチル化が高頻度に行っていることがわかりました。6割くらいの遺伝子プロモーターにはCpG配列がたくさん並んでいるところがあります。このC、シトシンがメチル化されていると、物理的に転写因子が結合できないし、histone deacetylaseがリクルートされて、ヒストンの構造を変えて転写できなくするため、遺伝子の発現を止めてしまうことが知られています。ここに示してあるようにDNAをbisulfite処理することでメチル化されている、されていない配列を区別することが出来る。それを用い、p16, CDKN2A, p73はじめ、癌関連遺伝子のプロモーター領域について検討すると、メチル化が高頻度に入っている。ただ、ランダムに頻度が高いのかというと、そうではなくてMLH1遺伝子などでは低頻度である。また、EBウイルス胃癌の場合、メチル化されている遺伝子の発現はたしかに落ちている一方、EBウイルス陰性の胃癌ではメチル化と発現喪失が必ずしもparallelではない、という現象がありました。

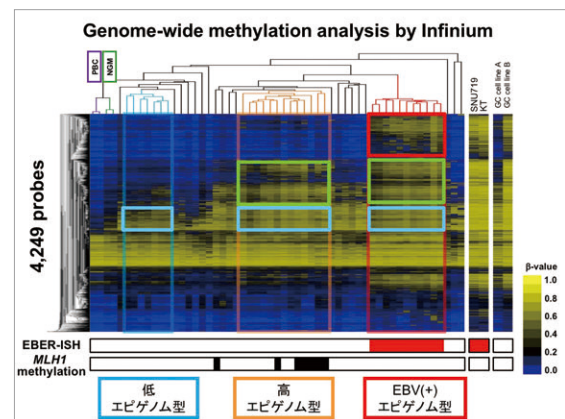


そこで、メチル化異常について網羅的に調べたいということで、がんゲノムの異常に関して共同研究をしていた先端研の油谷先生、金田先生に相談して、当時27KのSNIP arrayを用いて検討することになりました。原理的には、先ほどのbisulfite処理の後、塩基置換のあった、なかったを検討する。これをSNIP arrayで行うということになります。

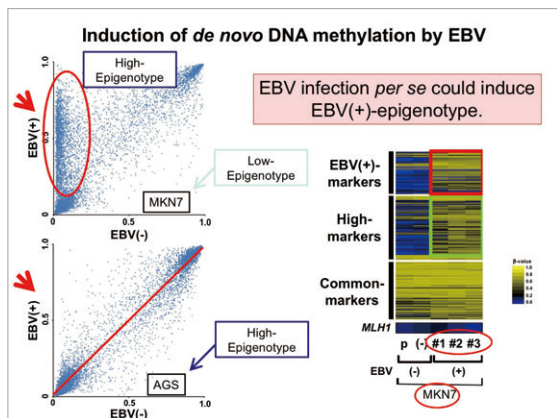


このスライドが結果です。縦に約4300か所のプロモーター領域、横に癌の症例を配置してあります。メチル化が強いと黄色で表示され、青いところが非メチル化です。ここに症例を51個並べます。並べ替えをして近いものを集めてクラスタリングをする。メチル化の度合いから三つの群ができます。

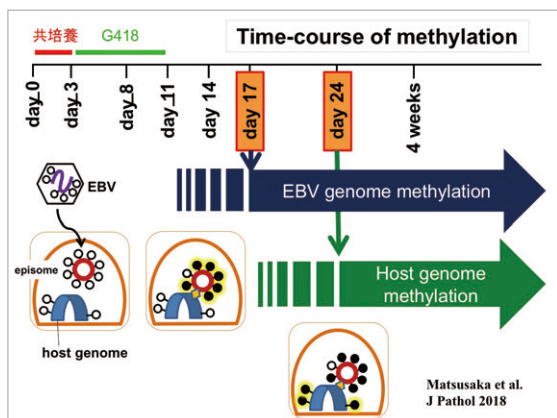
この図にEBの有無、遺伝子修復酵素異常を並べます。EBウイルス陽性の症例はここに集まってきます。非常にメチル化が高度な症例はEBウイルス陽性となります。またEBウイルス陰性でも、メチル化が高い群と低い群に分かれる。この相対的にメチル化が高い胃癌では、遺伝子修復酵素MLH1のプロモーターにメチル化が入っているものが多い、それはマイクロサテライト不安定性の胃癌、MSI胃癌で、EBウイルス感染とは別のグループになります。



また、メチル化されている遺伝子の方をみると低メチル化群、高メチル化群、EBウイルス関連胃癌特異的な遺伝子と、ブロックが積み重なったようになっている。



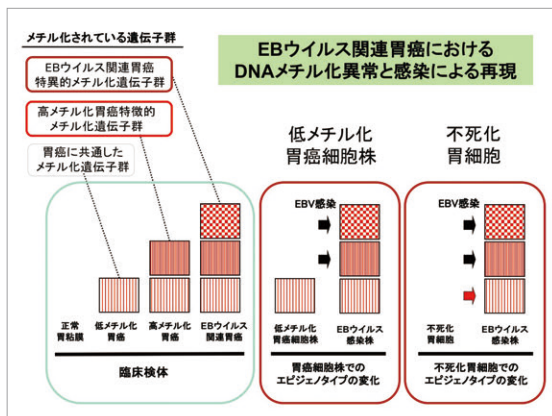
次に、EBウイルス感染とメチル化の関係を実験的に調べる。もともと高メチル化の胃癌細胞株、低メチル化状態にある胃癌細胞株、それぞれにEBウイルスを感染させる。すると、高メチル化状態の胃癌細胞株ではメチル化状態に大きな変化はない。一方、低メチル化胃癌細胞株では、あらたにメチル化が入る。低メチル化から高メチル化へとシフトする。高メチル化胃癌に特徴的な遺伝子群、EBウイルス胃癌特異的な遺伝子群がメチル化される。その後、450Kのチップでデータを再度検討していますが、同様の結果です。さらにメチル化はCpG islandの辺縁から中心へと入っていく、一見メチル化があるように見えても中心部は残っているメチル化抵抗遺伝子もある、ということが分かっています。



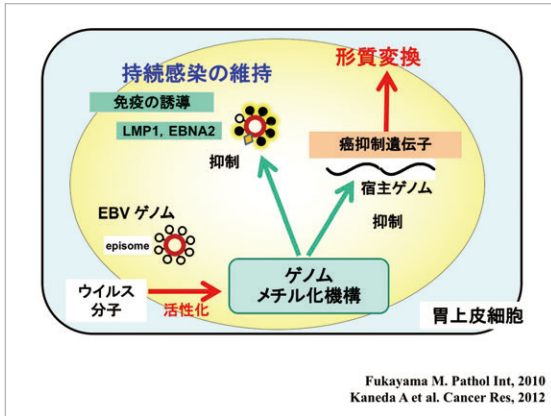
次に、メチル化がおこる時間経過を検討した結果を示します。実験的にEBウイルスを胃上皮細胞に感染させます。EBウイルスDNAが核内に侵入し、環状DNA、プラスミドの形をとって、感染細胞のクロモソームに結合します。この時、ウイルスDNAがメチル化されます。それに続いて、今度は細胞の方のDNA

も大規模にメチル化されてしまう. それぞれ1週間程度, 短期間で完成します.

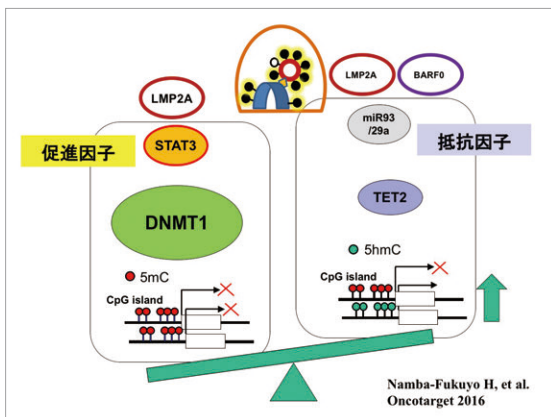
ところでEBウイルス発見の論文が発表されたのは1964年です。2014年にその50周年を記念する講演会がOxfordで開催されました。これまで述べたEBウイルス関連胃癌のメチル化異常について、松阪助教、現在千葉大学の腫瘍生化学の講師になっていますが、Young Investigator Lectureとして採択されて発表しました。大変、名誉なことでしたが、驚いたことにEBウイルス発見者のEpstein先生、1921年生まれですが、出席され、講演されました。2000年に札幌で会があった時に記念と一緒写真をとってもらった記憶があります。その時は79歳で相当高齢に見えましたが、2014年の会では93歳でした。しっかりされていて、びっくりしました。業績はともかく、それにはあやかりたいものだと思います。



さて、このスライドは今までの話を模式的にまとめたもので、メチル化されている遺伝子群がブロックのように積み重なっています。さらに、不死化した胃上皮細胞にEBウイルスを感染させる。するとこの胃癌共通のメチル化が入り、三群の遺伝子群のメチル化を引き起こす、ということも証明することができました。EBウイルスが胃上皮細胞にglobalなメチル化を引き起こし、腫瘍化の原因になっていることを実証できたわけです。



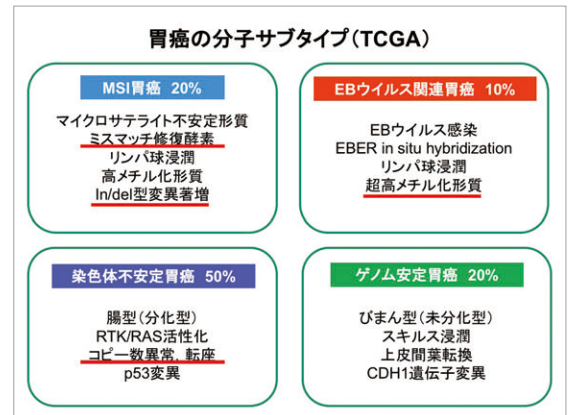
以上の結果は、私どもが提出している仮説を支持するものです。ウイルスが感染し、メチル化機構を活性化。これがoverdriveされて感染宿主細胞のゲノムをメチル化する。これが腫瘍化につながる。一方、ウイルスの側からすると、免疫原性のある潜在期タンパクの発現が抑えられ、Latency Iの状態になり、免疫回避につながる。ウイルスの生存戦略というようにも思えてきます。



この実験系で用いた胃癌細胞株、あるいは不死化胃上皮細胞に、今度はEBウイルスの潜伏感染期の遺伝子産物を導入することで、感染によって起こった現象のメカニズムを解析することが出来ます。潜伏感染期のタンパクとしては、複製に必須なEBNA1のほか、LMP2A, BARF0, そして小分子RNAのEBERなど少数に限られています。そこで、どれがメチル化を引き起こしているか、解析しました。まずは、LMP2AがSTAT3を介してDNMT1を活性化させ、一部の遺伝子のプロモーターにメチル化を起こすことを見出しました。

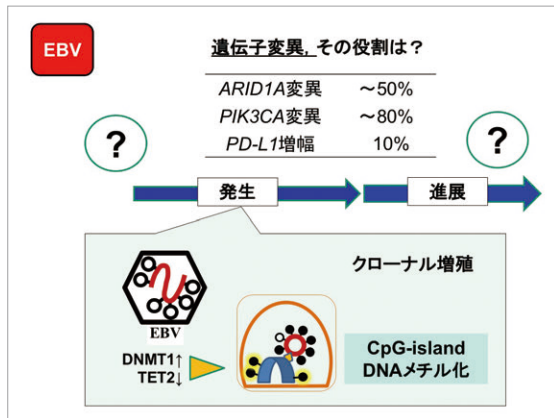
次に抵抗因子、TET2については金田先生のラボで

検討され、LMP2A, BARF0, そして細胞側のマイクロRNAも変化して、TET2の発現が低下することがわかりました。そうするとヒドロキシメチル化がブロックされ、メチル化が解除されない。こうしてメチル化を起こしやすい状態になっていることは分かったのですが、メチル化抵抗遺伝子、とりわけMLH1遺伝子プロモーター領域にはメチル化が入らない。MSI胃癌ではまずMLH1にメチル化が入っているのと対照的です。それは胃粘膜の中での自然淘汰の産物なのか、このへんはまだ解明されていません。

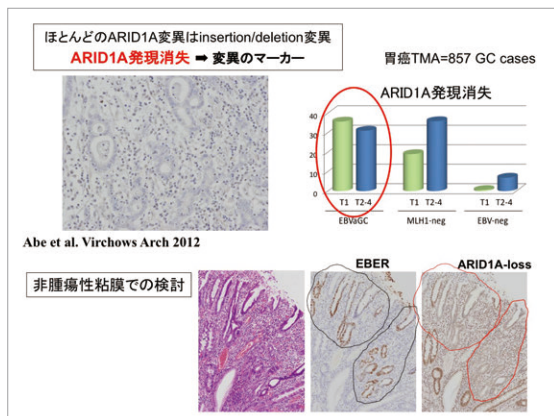


さて、2006年にゲノムシーケンシングの技術革新、次世代型のシーケンサーが登場しました。人のゲノムを3Gbaseとすると、現在、1日でヒトゲノムの100倍以上の配列を読む能力を持っている。これを用いて世界的に癌のゲノム解析が進められました。TCGAの胃癌の網羅的解析が2014年に発表されましたが、その論文では胃癌に4つのsubtypeが提唱されています。既によくご存じのことと思いますが、EBウイルス陽性胃癌、ミスマッチ修復酵素の異常によるマイクロサテライト不安定胃癌(MSI胃癌)、染色体不安定胃癌 Chromosome Instable(CIN胃癌)、そしてゲノム異常の乏しいゲノム安定胃癌 Genomically Stable,(GS胃癌)の4つの型です。

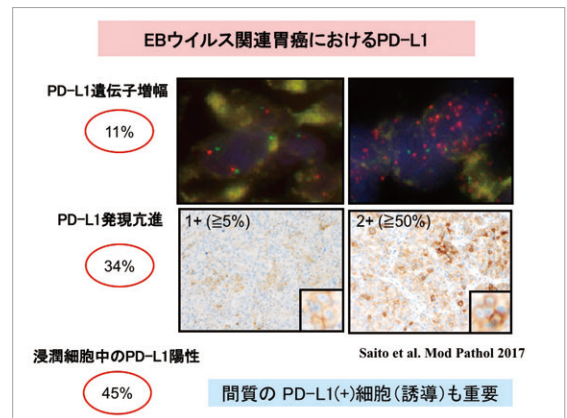
スライドは、この4つのサブタイプの特徴を抽出したのですが、ゲノム異常という点から見ると、MSIだと、転座などは少ないがメチル化、脱メチル化、そして遺伝子変異の頻度が高い。CIN胃癌だと、転座、増幅の頻度が高い。EBウイルス関連胃癌では、どうか。コピー数異常が少なく、DNAメチル化が特徴です。そしてEBウイルス胃癌では遺伝子変異は乏しい。



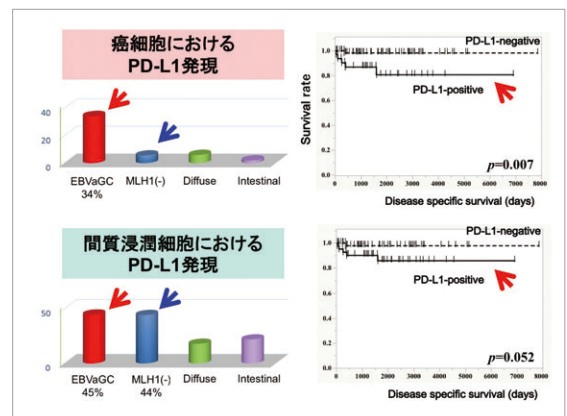
しかし、EBウイルス関連胃癌では、少ないながら特徴的なゲノムの異常があることが明らかにされました。ARID1A、PIK3CAの変異、PD-L1/PD-L2の遺伝子増幅です。それでは、ゲノムとエピジェネティックな異常が、どのような時間経過で起こっているのでしょうか。



ARID1Aの変異はinsertion/deletionなどで、ARID1Aタンパクの発現消失とかなり相関するとされています。免疫組織化学的には、図のように浸潤する炎症細胞の核は陽性だが、癌細胞では陰性になる。そこで、胃癌の多数例を検討すると、EBウイルス関連胃癌では、早期、進行いずれの段階でも発現消失が30%程度で変わらない。他の胃癌では、進行癌で頻度が高くなっています。EB胃癌ではかなり早期の段階で異常が起こっている。非腫瘍粘膜でみると、EBウイルス感染と発現消失が同時に見られる腺管が稀ですが観察できる。そしてARID1A発現消失腺管の方が、頻度が高い。これらの事実から、EB胃癌の一部は、ARID1A発現異常細胞に感染することによって発生してくるのではないかと考えています。

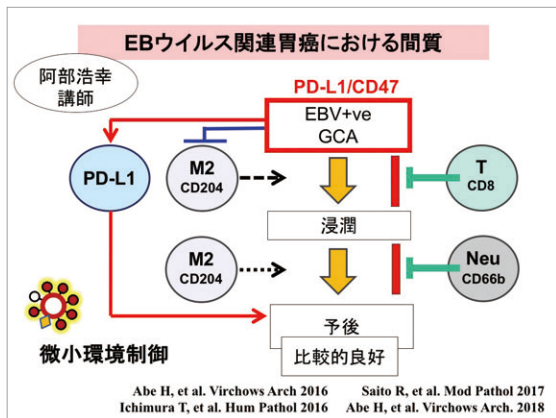


次に、最近注目されているPD-L1遺伝子、その増幅は10%程度に見られますが、癌が成立した後に起こったと考えられます。FISHでPD-L1遺伝子を同定すると、一部の細胞群で増幅が観察されます。興味深いことに、EBウイルス胃癌ではさらに多くの症例でPD-L1蛋白の発現亢進がおこっている。そのような発現が亢進している胃癌細胞の一部で増幅が起こってくる。さらに浸潤細胞の中にPDL1陽性細胞が存在している。そういう細胞を誘導しているということも重要です。

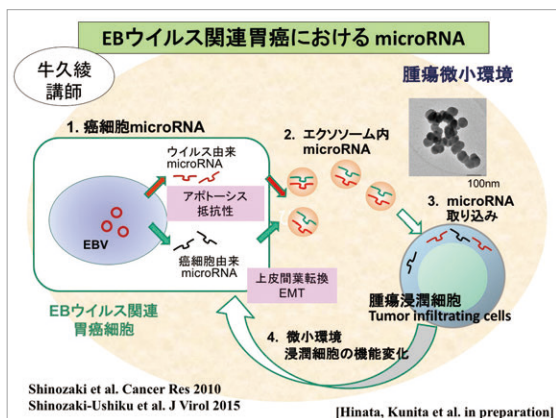


癌細胞でのPD-L1発現を見てみると、他の胃癌サブタイプにはない特徴である。患者の予後についてEB胃癌だけを対象にみると、発現している胃癌患者の予後は、していない胃癌患者に比べ悪い。浸潤細胞の方も意義がありそう。そして、MSI胃癌に対応したMLH1消失胃癌をみてみると、癌細胞では発現していないが、PD-L1陽性細胞の浸潤を誘導している頻度は、EB胃癌と同等になっています。いずれにせよ、PD-L1発現、陽性細胞の誘導は、腫瘍細胞免疫監視機構からの逃避に役立っていると考えられ、免疫チェック

ポイント阻害薬の対象になると考えられます。

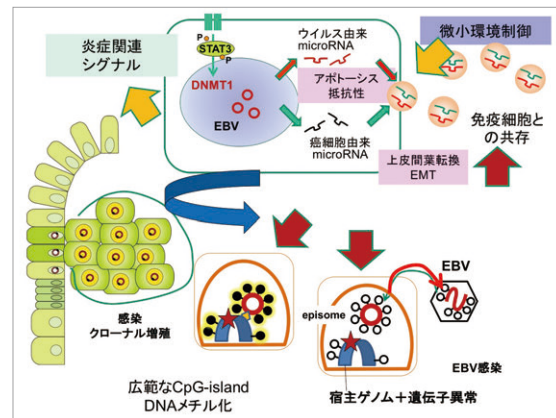


このスライドは、EBウイルス関連胃癌での浸潤炎症細胞の特徴をまとめたものです。CD8, 好中球の浸潤は進行を阻止する方向に働きますが、腫瘍細胞の方はPD-L1やdon't eat me signalのCD47を発現して免疫反応を回避する。加えてPD-L1陽性細胞を誘導する。一方で、腫瘍関連マクロファージの浸潤は抑制する。こうして、宿主細胞の免疫監視機構を一定の程度に抑え、共存を図っているように見えます。



マイクロRNAについての研究は牛久綾講師が進めたもので、感染細胞側のマイクロRNAが変化してEMTを引き起こすほか、EBウイルス自体のマイクロRNAがアポトーシス促進的な分子Bidを減少させanti-apoptoticに働くことを突き止めています。さらにマイクロRNAは腫瘍細胞から放出されるエクソソーム内に取り込まれており、これによって微小環境を制御している可能性があります。この研究は国田助教と大学院生であった日向助教の研究によるものですが、EBウイルス感染胃癌細胞やEBウイルス関連胃癌細胞株に由来するエクソソームを添加することで樹状細胞

胞の成熟を抑制することを見出しています。



このスライドは感染から癌細胞の成立、微小環境制御までのプロセスを示したもので、EBウイルスの生存戦略ともいえます。

EBウイルス関連胃癌の解析を通して、それぞれの重要なプロセスに対しそれを阻止する治療が考えられます。抗PD-1, PD-L1抗体による免疫細胞との共存関係を阻止する、あるいは脱メチル化、ウイルスを潜在期から溶解感染期にもどす、というような治療です。我々は現在、脱メチル化を促進する小分子に着目しております。病理学においても、機構の解明にとどまらず実際に制御することによって、メカニズムを検討する、そういう方向も重要だと考えています。

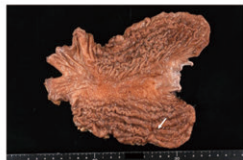
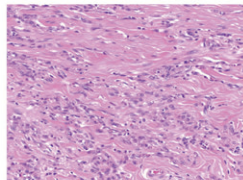
さて、分子基盤に基づいて胃癌病理学を改めて整理すると、どういう姿が見えてくるのでしょうか。次に、染色体不安定胃癌、ゲノム安定胃癌について見てみたいと思います。

GS

ゲノム安定胃癌 20%

- ・ びまん型(未分化型)
- ・ スキルス浸潤・上皮間葉転換
- ・ CDH1遺伝子変異

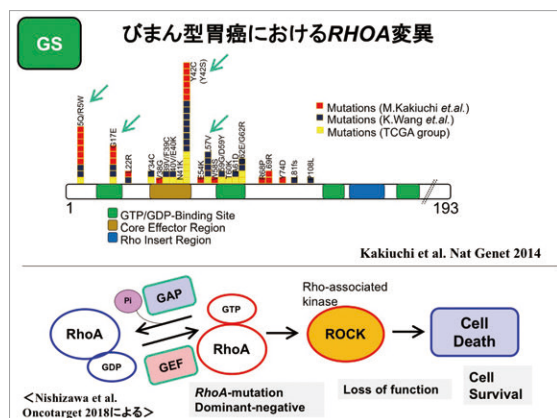
RhoA変異
CLDN18-ARHGAP融合遺伝子

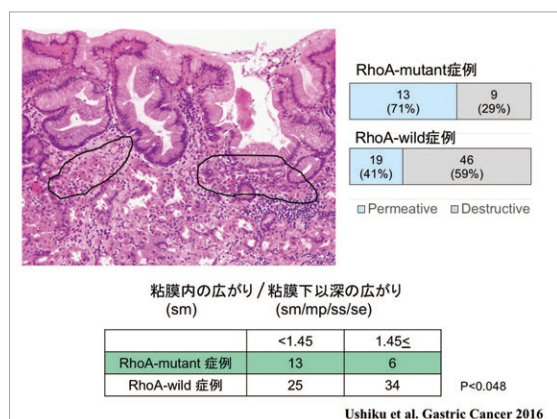

石川俊平教授
分子予防医学
東京大学医学部附属病院

ゲノム安定胃癌は、遺伝子異常からは特徴がつかみにくい癌、顔の見えない癌ともいえます。多くないゲ

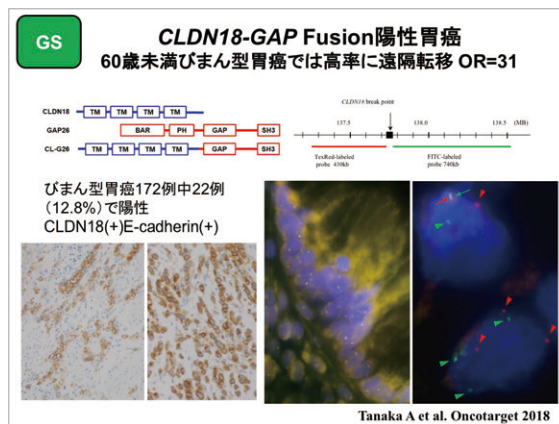
ノム異常の中で、カドヘリンの変異や発現異常が特徴の一つになっています。スライド右のようにスキルス胃癌の形をとる。若年、女性にも発生する難治癌です。組織型としてはびまん型胃癌、Por2やsignet ring cell carcinomaに相当します。間質の成分を多く含むということで、遺伝子異常の特徴がつかみにくいかもしれませんが、そこで、このグループを丁寧に解析したのですが、リーダーは、この病理学教室出身で、現在、衛生学分野の石川俊平教授です。



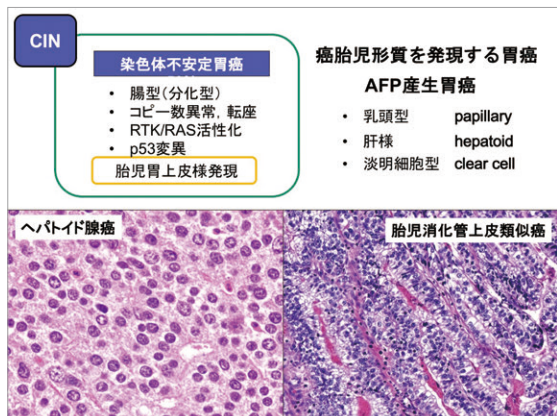
この研究で、20%程度のびまん型胃癌で新たにRhoAという遺伝子の変異が発見されました。RhoA遺伝子をスライド上段に示しますが、四か所に変異が集積している。RHOAは低分子量Gタンパクの一つで、GTPと結合して細胞骨格の制御、運動に関わっている分子ですが、変異にhot spotがあることからgain of function型の変異であると思われました。その後の検討によると、エフェクターのROCKの活性化についてはloss of functionである、しかし機能としては細胞死の誘導から逃れる、という意味で癌細胞生存に寄与している、という事実が分かっています。



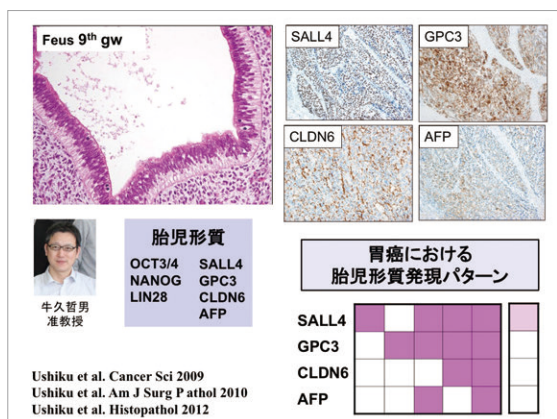
さて、組織像はどうでしょうか。遺伝子異常と対応するのでしょうか。牛久准教授が検討したところ、粘膜内で組織を破壊せずに浸潤していく傾向がある。また、粘膜下の広がりそれほど広くなく、粘膜内の広がりに対応して深部に浸潤していく傾向がある、ということが分かりました。こうした組織像からみた癌細胞浸潤様式にRHOAの異常が関係している可能性があります。



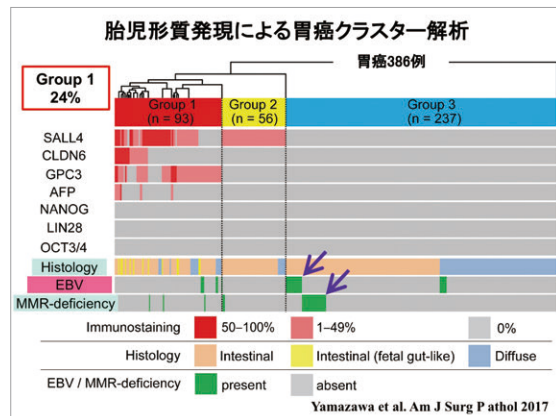
次に、CLDN18とGAPのキメラ遺伝子(CLG)が見つかった胃癌についての研究を紹介します。GAPはRHOAのGTPase活性を促進して、不活性型にする、つまり活性を抑える分子です。この遺伝子と胃上皮細胞に特異的に発現しているCLDN18遺伝子の間に融合が起こっている、つまりキメラ遺伝子が形成されていることがTCGAの研究で明らかにされました。そこで、私たちもRT-PCR、あるいはFISHのスプリットシグナルを検出することで、CLDN18-GAPキメラ、CLG陽性胃癌の特徴を検討してみました。たしかに組織型としてびまん型の13%にみられる、RHOA変異胃癌とは重ならない。そしてCLDN18の発現が亢進し、またカドヘリンの発現が保たれている。さらに、60歳未満で遠隔転移のリスクが高い胃癌である、という結果を得ております。



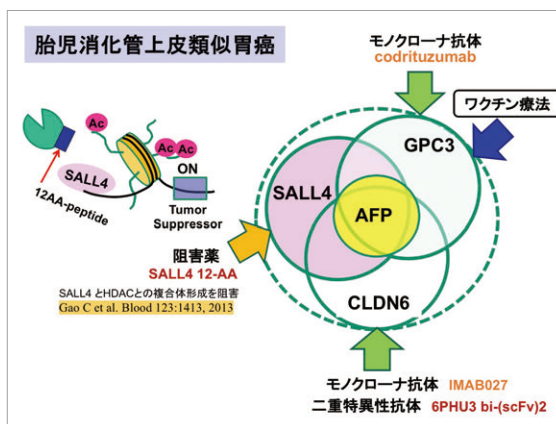
次にCIN胃癌について見てみましょう。この胃癌は組織学的には腸型と呼ばれる胃癌で、多くの症例でp53遺伝子に変異や欠失などの異常があり、大部分の症例にHER2, EGFRなど受容体チロシンキナーゼがドライバー遺伝子となっている群です。私たちは、癌胎児形質を発現する胃癌に注目しています。かつてAFP産生胃癌と分類されていた胃癌も多く含まれています。組織形態をみると、乳頭状、肝様hepatoid、淡明細胞型と呼ばれる組織パターンが多くみられますが、典型的にはヘパトイド腺癌、胎児消化管上皮類似腺癌と呼ばれる組織型に対応しています。



胎児消化管上皮の形質から見ると、OCT3/4, NANOG, LIN28, CLDN6, SALL4などembryonic stem cell, ES細胞で働いている重要な分子であり、AFP, GPC3はどちらも胎児期の肝臓の細胞に発現していますが、同時に胎児期の胃上皮細胞にも発現しています。これらの発現をみると、確かにAFPを含む4つの分子が発現している群が注目されます。この研究には、牛久准教授が取り組んでいます。

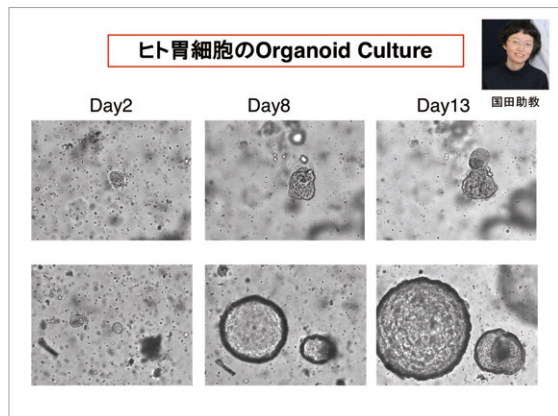


さて、これらの胎児形質の発現について縦方向にならべ、386例の胃癌症例を横にして、clusteringしたものです。このように三群、グループ1, 2, 3としますが、先ほど紹介したAFPを含む群が抽出されてきます。グループ1は、EBウイルス胃癌とはあまり重ならない。免疫組織学的に遺伝子修復酵素の発現消失をみると、これも重なりが少ない。組織型をみると腸型胃癌の一部として重要なグループだということがわかります。この群には進行癌が多く含まれ、また血管侵襲、リンパ節転移が高頻度で、とりわけ予後の悪い一群であることがわかりました。このようなサブグループ、胎児型癌fetal typeは、遺伝子異常の種類にかかわらず、癌の進展過程で癌細胞に異常リプログラミングが起こっている可能性があると考えています。



治療の対象と扱えた場合には、特異的な治療法が開発されている。たとえば、Glypican3に対しては抗体やワクチン療法、CLDN6についても抗体を用いた治療が治験段階にあります。また、転写因子のSALL4については阻害薬が開発されている段階です。明確な一群として位置づけるべきものと考えます。この胎児消化

管上皮類似腺癌ですが,細胞の分化ということを考えますと,非常に興味深いサブタイプであると考えられます.この方面での研究が,新たなエピゲノム,リプログラミングの解明につながる可能性もあるのではないかと個人的には考えております.

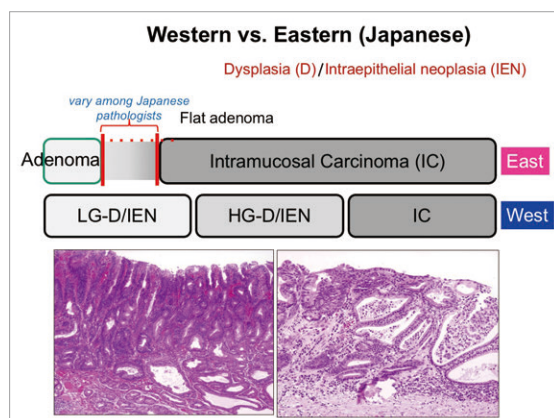


さて,その意味で私どもは胃オルガノイドに注目しています.胃オルガノイド培養法は最近開発が進んでおり,二次元の細胞培養よりも当初の性質を保持している可能性がある.こちらはこの課題に取り組んでくれている国田助教です.

こうした胃オルガノイドは腺頸部の細胞の形質に近いと思われますが,胎児消化管上皮類似腺癌で見たように,たとえば肝細胞に分化誘導が可能かもしれません.また,遺伝子改変による発癌実験,そして分化誘導などとの関係の研究にも用いることが出来るかもしれません.今後の展開に期待しています.

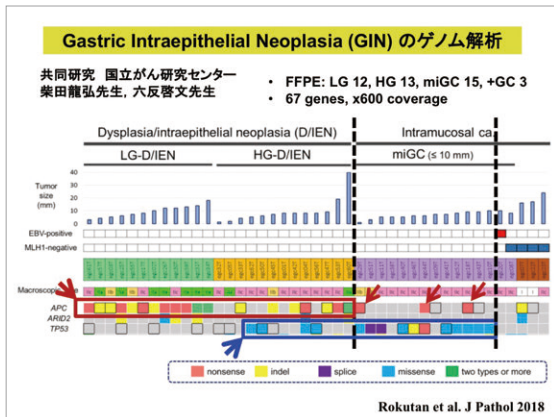


さて,2017年の末から,国際がん研究機関International Agency for Research on Cancer (IARC)のWHO blue bookの改訂をする,第5版のシリーズの最初ということで消化器の腫瘍分類の編集が始まり,私はexpert memberとして招聘されました.これまでの少人数の編集者が企画するという編集方針が変わって,まさに国際的に編集者を招集するというので,日本からはstanding memberとして2名,がんセンター落合先生,愛知医大の都築先生,そしてexpert memberとして私の,合計3名が参加しました.私はイタリアのRugge教授,ポルトガルのCarneiro教授とともに主に胃癌を担当しました.結論として,胃癌の組織分類に限って言えば,日本の癌取扱い規約に対応した分類になりました.

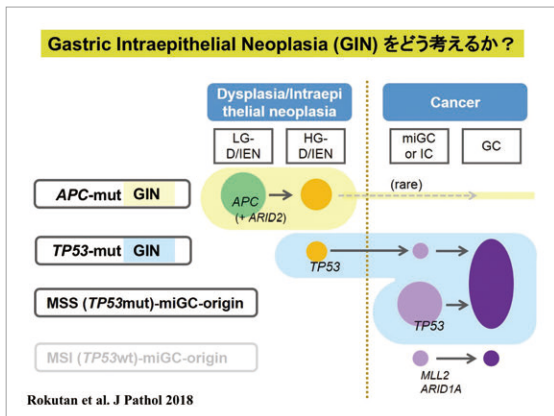


問題だったのは, dysplasiaという用語です.これについては長い間,懸案であり続けているわけですが,消化管病理学におけるdysplasiaは,とくに英語圏の病理学者が譲らない用語です.日本の消化管病理学ではdysplasiaという用語がない. adenoma, flat adenoma, そしてcarcinomaです. 私は日本の消化管病

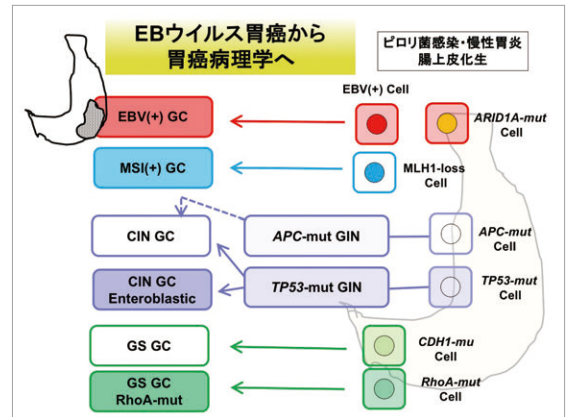
理学で教育されています。とりわけ都立駒込病院では消化管病理の専門家、望月孝規、小池盛雄、滝沢登一郎といった先生方から教育を受けていたので、この問題への対応に苦慮しました。high grade dysplasiaとされるこの二つの例、日本の病理ではどちらも癌と診断される病変のように思えます。右は構造異型が強く、両者は区別できるかもしれません。



私どもの教室の出身者である六反先生、東大医科
研教授で国立がんセンタープロジェクトリーダーの
柴田龍弘先生との共同研究で、このような腺管を形成
するgastric intraepithelial neoplasm, 略してGINのゲ
ノム異常の解析を行いました。このスライドは、その
結果を示したもので、low gradeおよびhigh gradeの
GIN, dysplasia, そしてminuteな癌の遺伝子変異を見た
ものです。EB胃癌, MSI胃癌は右端に置いてあります。
特徴的であったのはAPC遺伝子変異, p53変異で、APC
遺伝子はlow gradeからhigh gradeに見られますが、
p53変異はhigh gradeからcarcinomaの多くに見られ
る。carcinomaの3例にAPC遺伝子変異がありますが、
p53変異の頻度が高く、p53変異が先行していると考え
られました。



浸潤癌での変異の頻度, APC変異は数パーセントですから,それを考慮すると,このスライドのようなプロセスが想定されます. APC変異型の粘膜内病変は癌に進行しにくい,一方p53変異型は速やかに癌に進行する. 今後は, dysplasia vs. cancerの構図から脱却して, 診断としてより精度の高いこうした用語に変えていく必要があるだろうと考えています.

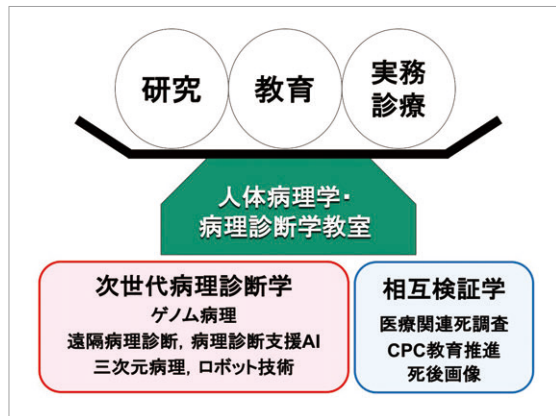


胃癌研究のまとめになります。癌のサブタイプの研究から、それぞれのサブタイプに対応した異常細胞が胃の中に発生していることが推定されます。これらが定着、成長し、癌として顕在化する。そうしたプロセスが起こりやすい胃の状態、個体の条件などの研究が重要になってきますが、先端研の油谷先生、柴田先生、石川先生との共同研究で進行中です。一方で予防、他方では個別化医療に展開していく基盤になるようにと、今後も胃癌病理学に貢献していきたいと考えております。

	現 在	2003・2017
脳腫瘍・神経	池村	柴原
頭頸部	牛久綾、牛久	菊池
肺・縦郭	牛久綾、日向	仁木、後藤、太田、森田、
心・腎疾患	堂本、阿部、日向	宇崎崎、林
乳腺	佐々木、池村	坂谷
上部消化管	牛久、牛久綾、阿部、山澤	大橋、宇崎崎、坂谷、田中(淳)
肝・胆臓	田中(麻)、山内	福岡、柴原、林、三角
肝疾患	山内	柴原
下部消化管	阿部	森川
泌尿器		森川、前田
婦人科	池村、堂本	高澤、前田
血液・リンパ節	牛久綾	
骨軟部腫瘍	牛久、牧瀬	鹿島
皮膚	田中(麻)	高澤

以上、胃癌に対する研究成果をお示ししてきましたが、この表に挙げるように臨床の各科に対応して、専門的な病理に取り組む、そして自らその臓器の病理を

深める。人体病理・病理診断分野の教員スタッフ、そういう布陣をとるようにしています。このように比較的多くの人員を配置する必要があることを、是非、ご理解いただきたいと思います。

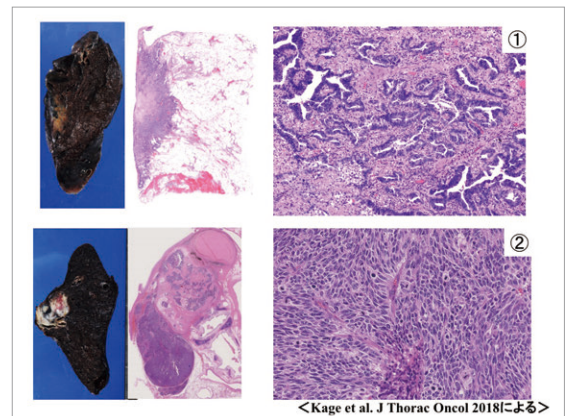


さらに、ここで次世代の病理診断、ついで病理解剖と相互検証という二つの課題について、考えてきたこと、取り組んできたことについてお話したいと思います。



2011年、日本病理学会が100周年を迎えた年に第100回の日本病理学会を、宮園先生と共に主催致しました。この時は、思いもかけなかった東日本大震災、原発事故が起きて1か月半後で、開催を取りやめる学会も相次ぎ、ぎりぎりまで随分悩みました。しかし、明日の100年を創る一步をまず踏み出そう、と開催に踏み切りました。そのとき、病理診断の未来を考えながら会長講演をしましたが、1つの大きなテーマはゲノム病理学であり、これに適合した新しい技術を開発しなければならないと考えました。クリオスタットで連続的に数百枚も切って、HE標本と診断・研究のためのRNAおよびDNAを抽出する、それを可能とするような装

置を開発してはどうかと提案したのですが、これは今のところまだ実現していません。一方、強力なパワーをもつ次世代型のシーケンサーが登場し、ホルマリン固定パラフィン材料においてもかなりのことが分析できる、という状況になっています。物事の理解が進むのは新たな手法、研究手段が登場してきた時だ、というのは病理学者の吉田富三先生の言ですが、まさにその通りだと実感しています。



東大病院でもTodai Oncopanel (TOP)を用いたクリニカルシーケンシングが実装されています。病理の方は牛久綾講師、牛久准教授が担当しています。一例をあげてみたいと思います。肺癌の症例です。呼吸器内科の鹿毛先生が報告されていますが、原発巣の組織像は腺癌であるが、転移巣は神経内分泌細胞癌、小細胞癌と大細胞癌のcombined typeでした。果たして転移か、別個に病変が隠されているのか？

遺伝子異常はどうだったのでしょうか？RB遺伝子、TP53遺伝子異常が原発巣に起こっている。それが転移ではさらに付加的な遺伝子異常が加わっていました。共通した遺伝子異常の存在から、やはり腺癌の転移であることが確認できました。それでは一方、組織像は何が規定しているのでしょうか？付加的遺伝子異常が起きたことで、組織像ががらりと変化したのでしょうか。新たな疑問です。こうして新しい時代の病理診断学が発展していく、あるいは病理学のエンティティも変わっていく、そういう時代が来たのではないかと思います。

ICTで病理医不足の解消を

がん医療を支える病理医たち- 不足放置は「危ない船出続けるに等しい」

2012年06月14日
キャリアブレイン

バーチャル・スライド whole slide image, WSI

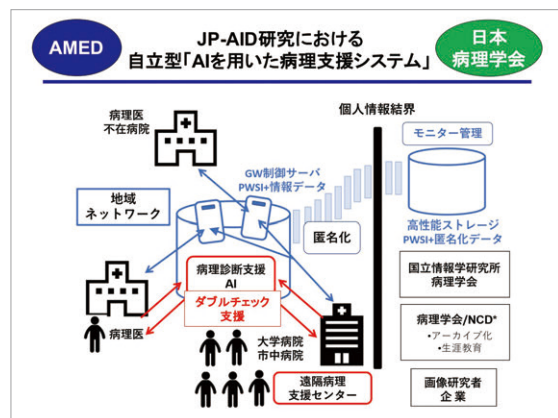
スライドガラス標本全体をデジタル画像に変換。ビューソフトを用い、パソコンのディスプレイで顕微鏡像として観察することができる。

東大病院より

東大医学部の森川鉄平助教(当時)と、遠隔術中迅速病理診断のスライドを確認する深山教授

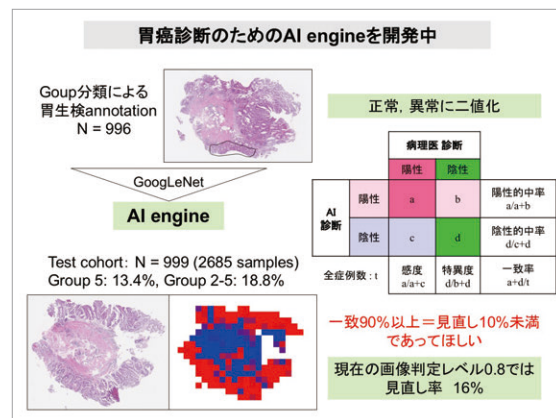
東大病院遠隔病理診断・地域連携推進センター長 佐々木准教授(当時)

もう一つの流れはデジタル化です。スライド画像をデジタル化し、容易に遠隔地に転送できるようになりました。2012年には遠隔病理診断地域連携推進支援センター(そのときはセンター室)というものを作りました。東大の人員再配置で助教1名のポジションを確保し、私どもの教室にあった准教授のポジションをそれに振り替えて、佐々木先生に来てもらいました。このようにして遠隔病理診断、特に迅速診断を応援する仕組みを作ってきています。



AI開発では、現在、AMED「医療のデジタル革命実現プロジェクト」に病理学会として参画し、病理組織デジタル画像の収集基盤整備と病理支援システム開発を目指した研究を行っています。その経緯はというと、2016年の末にAMEDからAIを使った画像診断支援システムを構築してはどうか、という研究の公募がありました。1人病理医、あるいは病理医不在病院の診断を支援するAIを開発する、ということで学会として応募しました。全く病理医のいないところの診断を、大学病院ないし大きな病院のセンターが引き受け、ダブルチェックをAIが支援する、そして安心してその報

告を返すような仕組みを作っていく、という構想です。



実際にそのようなものができるのでしょうか。胃生検の標本が多いことから、まずは胃癌病理診断に用いるAIをAIエンジンと呼んで開発を進めています。開発を急ぐため、阿部講師を開発の責任者として、東大病院での胃生検例、すでに診断をしたものについて病変部を囲んで、教育する材料を作りました。国立情報学研究所NIIとの共同ということで、東大工学部情報工学の原田先生、黒瀬先生と開発を行いました。現在、スライドに示すように、16%程度の不一致率がある、それを見直せばいいというような段階まで来ています。一施設だけではなく他施設での検証作業を経て、地域のネットワークで実装するという準備を進めています。

次世代病理診断学

ゲノム病理

遠隔病理診断, 病理診断支援AI

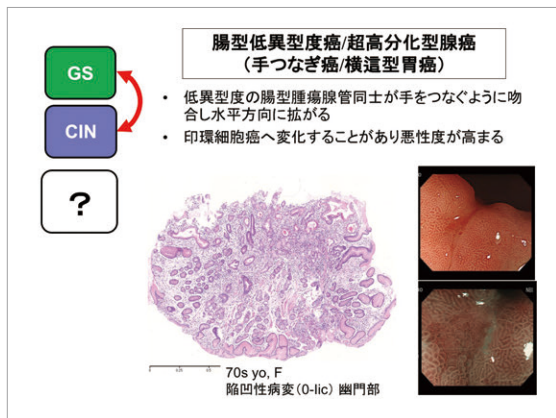
三次元病理, ロボット技術

開発中の切出しロボット(左)
組織(マウス腸管)透明化と三次元染色

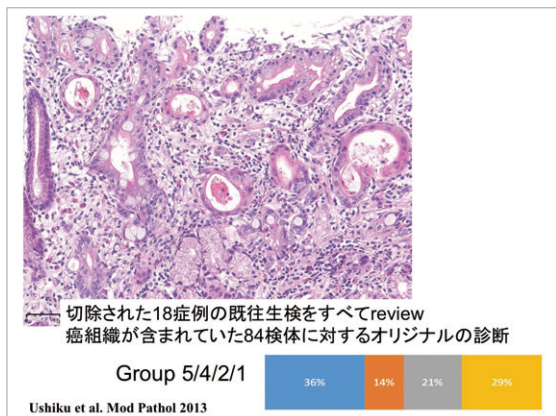
東京大学工学部、産総研との共同研究

Mizutani et al. Pathol Int 2018

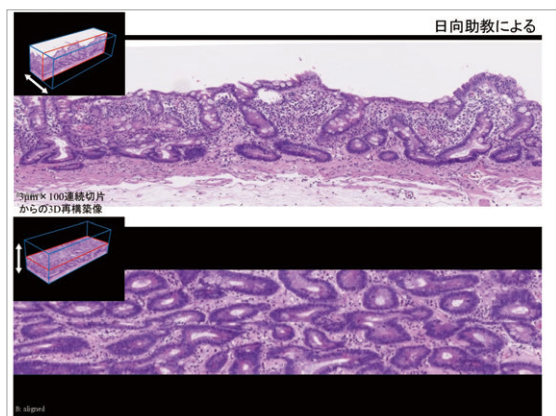
さて、次の時代の病理学として標本作成過程におけるロボット技術の応用や組織透明化による三次元病理学の開発というテーマがあります。牛久准教授が中心になって共同研究を進めてもらっていますが、とくに三次元病理学という点での私どもの狙いを紹介したいと思います。



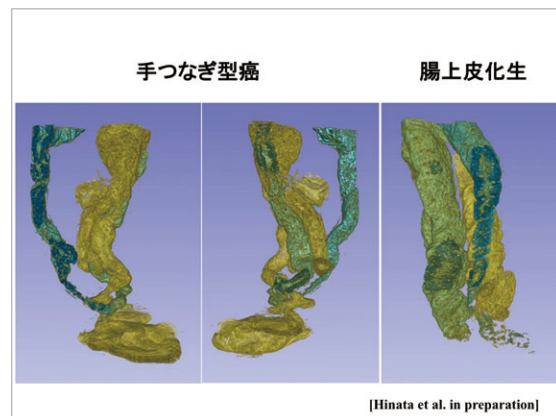
このスライドは, very well-differentiated adenocarcinoma, 日本では手つなぎ癌として知られている癌の生検標本と内視鏡像を示しています. 組織標本で一見病変があるように見えない, AI診断でも拾い上げるのが難しい病変です.



拡大を上げてみますと, signet ring cell carcinoma とともに, 異常な形態の腺管が認められます. 当初, こうした癌の半数は癌とは診断されていない, 病理医にとっても診断な困難な胃癌で, 横ばい癌などのニックネームが付いています.

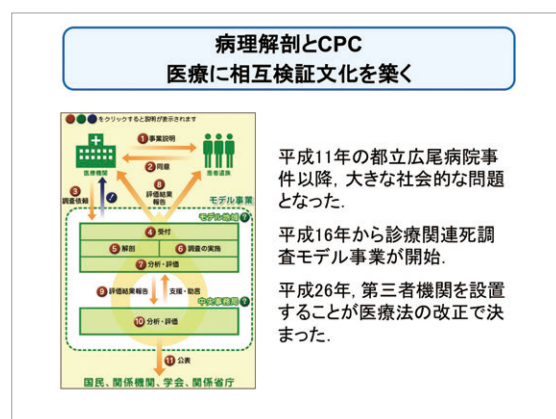


これは連続切片で上は連続切片をそのまま横から見たもので, 連続的に見ると水平方向の分岐と結合が, 認識できます. 下は, これを粘膜面からの水平断で再構成したもので, 粘膜深部の異常な腺管結合を正面からとらえることができます.



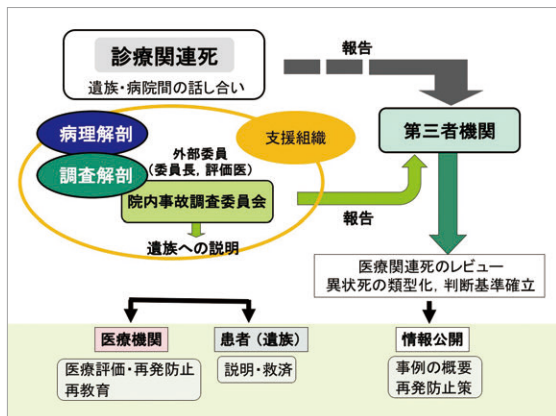
このスライドは, 数腺管ですが再構成したもので, 右はコントロールの腸上皮化生腺管です. こうした三次元的なとらえ方は, 日常の病理診断の場面でこれまで用いられてきませんでした. 組織全体の透明化, 染色法の工夫などによって実用化された場合, より正確な病理診断が得られ, 内視鏡観察と直接対比できるようになるのではないかと考えています.

次に病理解剖について述べたいと思います. 古典的な病理解剖が果たす役割というのは, 依然として非常に重要であると考えています.

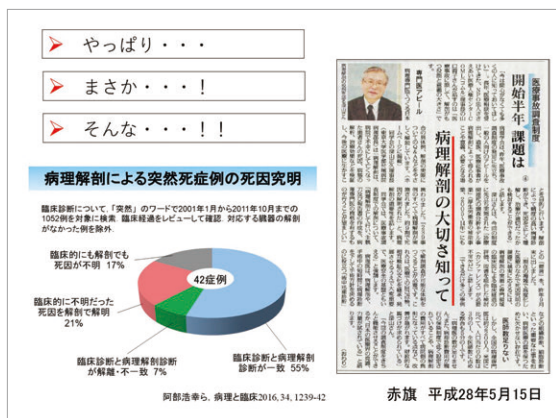


診療関連死の調査についてですが, その基盤となるのは病理解剖, CPCであると強調してきました. 診療関連死は, 平成11年に都立広尾病院事件が起きて異常死届出問題も含め, 医療への不信が巻き起こり, 大

きな社会問題となりました。しかし、このあいだM1の講義でこの事件を紹介しましたが、ほとんどの学生はこの広尾事件を知らなかった。彼らが生まれたころに起こった事件になり、時の流れを感じてしまいました。このスライドにあるモデル事業は、ご遺体を他の医療施設に運んで調査解剖を行う、という制度設計でしたが、10年間を経て、平成27年から、新たな報告制度がスタートしています。



ここに新たな制度を示していますが、院内調査を充実させる、という方向で制度設計がされている。この仕組みは病理解剖CPCを基盤に、という考えに合致するものですが、ここでは医療者が真摯に相互検証をすることによって、はじめてきちんとした院内調査が行えるものと考えています。



ここに突然死症例で病理解剖になった42症例を検討した結果を示していますが、臨床診断をしっかりと確認できたのが55%、病理解剖で解明できたのが2割、そして不一致が1割近くありました。予期しない死亡に関しては、病理解剖を行うことによって、やっぱりそうか、まさか、そんな、というような三段階の反応が起

こります。以前より、CPC (clinicopathological conference) の精神で院内調査を進めるべきであると訴えています。どうでしょうか？根底にあるべきなのは、責任追及や批判ではなく、相互に検証するという常日頃の精神だと思っています。

読売新聞 平成28年9月14日

医療ルネサンス 患者学 群大手術死の教訓

原因究明には解剖も

失敗学

個人
失敗の反省・再実践

医療においては、

相互検証学

医療チーム
リスクの予測・防止

診療関連死のほか、新しい治療を行う際に予測不能な様々な事象が起こってくる可能性もあります。失敗学ではなく、医療の場合はきちんと検証するという姿勢、医療者の間に「相互検証文化」が必要である、ということをお話しております。

東大での臨床病理カンファランス

教育

- 全症例についてカンファランスを行う
Autopsy Conference, Death Conference
- 症例を選んだ病院CPC
- 学生への講義として

臨床研修にはCPCレポートが必修

CPCダイジェストを院内にネット公開

貴重な症例に関するe-learning

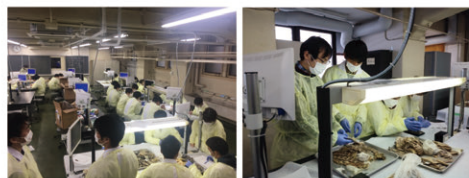
バーチャルスライドでの鏡検を含める

池村雅子講師

これまで病理解剖を研修医教育に組み込むための努力をしてきました。とくにCPCダイジェストの院内公開、e-learningの導入を図り、研修医が自ら参加するCPCを目指してきました。とくにe-learningについては池村講師によって企画、作成されております。

病理解剖・CPCを病理学教育に取り入れる

M1	病理総論	剖検症例観察
M2	系統病理学	全身性疾患(CPC)講義 病理組織実習
M3, 4	クリニカル・クラークシップ	剖検症例演習
研修医	カンファランス	CPC, CPCLレポート



とりわけ医学部における学生教育に取り入れています。上の写真はM1病理総論での剖検症例の実習風景ですが、病気によって臓器がどのように変化するのか、典型例を観察することにより学びます。右は指導している阿部講師です。

CPCレポートへの備え



総合医学教育推進室

現在の臨床医学の問題点

- ◆ 個々の臓器・系統に細分化され、高度に専門化が進行しているため、**全身の異常、病態を総合的に把握する総合医学的思考が不足**
- ◆ **医療の場における画像に対する評価・批判能力**について、日本文化の特殊性にも影響され、十分に発揮されているとは言えない。

総合医学教育へのCPCの導入

全身病態の総合的把握

相互検証文化の形成

「失敬学」(科学的検証)「言語技術」など他分野の成果を取り入れる！

こちらはM4でのクリニカルクラークシップの風景です。二人で1症例の解剖例について検討、発表します。右は私が最後に諮問で解説をしているところです。また、総合医学教育にCPCを取り入れるべく、総合医学教育推進室の設置を提案し、池村講師にそのための準備を進めてもらっています。

東大医学部研究推進室 地域医療連携推進研究事業
「診療行為に関連した死亡の調査分析」における解剖を補助する死因判定方法(死因推測)の検証に関する研究

2009年からCTを設置

pseudo-SAH sign

Shirotta et al. Int J Leg Med 2017, 131:1647

剖検情報 日本病気資料館

日本には、医学研究のためヒト組織を提供する機関が少なく、組織資料は不足しています。

高齢者ブレインバンク
Brain Bank For Aging Research

以上、病理解剖の重要性、とくに相互検証学、教育という立場からの意義について話をしてきました。このほか、私たちの教室では死後CTと病理解剖の対比研究について、放射線のグループと、これまで10年ほど検討を重ねてきました。スライド左下にはpseudo-SAH、死後CTでは一見、クモ膜下出血のように見えたが、実際そうでなかった症例を示しています。また、病理解剖記録のアーカイブとしての重要性についても言及しておきたいと思います。剖検数報は1951年から開始された登録制度ですが、現在、NCDと協力しオンラインでの登録を行っています。また、ブレインバンク、これは非常勤講師でもある村山先生の超人的な努力によって支えられていますが、こうした取り組みについても今後、一般の方へのご理解を得られるように努力していく必要があると思います。

症例提示 50歳代女性

さて、最後に胃癌のPTTM症例を紹介し、diagnosis to death initiativeというか、人体病理学の基本と考える点についてお話ししたいと思います。この症例は旭中央病院の症例です。

本症例は病理解剖になり、ここに示すように胃体部に癌がありました。低分化胃癌です。分子型の分類ですとGenomically stableな胃癌です。肺を調べると、肺の最小血管に癌細胞が存在し、同時に内皮細胞の増生も伴っている。いわゆるPTTMであった。病理解剖の重要性を示している症例です。

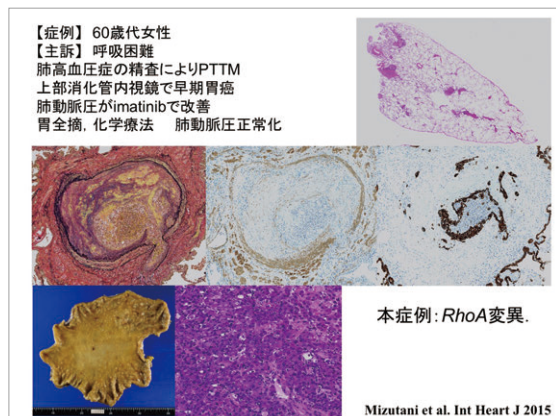
Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)

- 東大病院13年間(1993年~2005年)の胃癌剖検例44例中7例(16%)にPTTMの所見あり
- 3型や4型の進行癌、低分化腺癌(sig, por)に多い
- 癌細胞のPDGF-A、VEGF-C発現

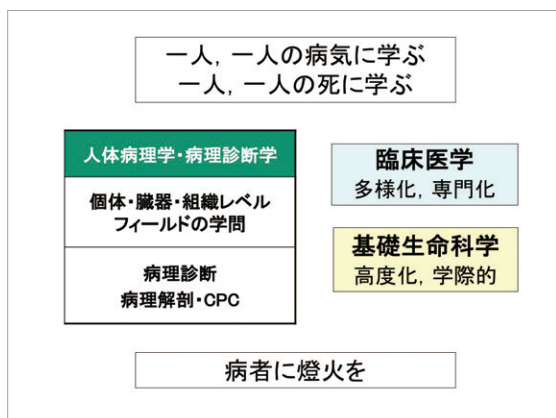
Abe et al. Virchows Arch 2013

PTTM(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)ですが、このような症例は東大病院で過去にさか

のぼって調べてみると13例ある。こうした症例の癌細胞の性質を検討してみると、PDGFA、VEGFCの発現が、単なる腫瘍塞栓症例よりも多く認められました。剖検例の蓄積の重要性を示しています。



PTTMがすぐさま死に至る病かという点、最近、症状を改善させることのできた症例がありました。これは循環器内科の先生方の適確な対応ですが、イマチニブが奏功した症例がある。また、本症例では後にRhoA変異があったことが確認されています。そうすると、RhoAをtargetにした治療が開発できればさらに延命が可能であった可能性もある。こうしたdiagnosisからdeathまでを追跡し、検討する、あるいは検討できる状態にしておく、このことが極めて重要ではないかと思えます。



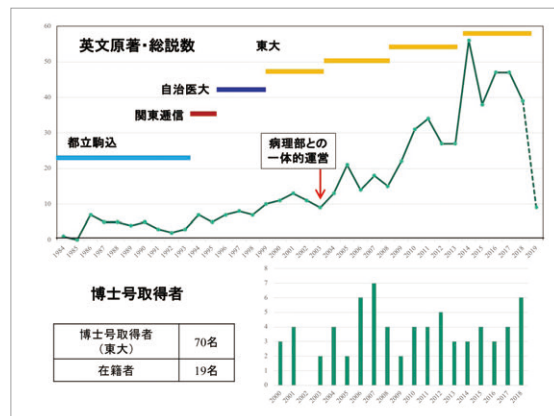
さて、いつも頭にあった一文です。

一人、一人の病気に学ぶ。

一人、一人の死に学ぶ。

このような平凡な言葉ですが、頑固に固執するのが人体病理学の立場ではないかと考えています。是非とも次の世代の病理関係者にも引き継いでほしい。

そして基礎医学、臨床医学をつなぐ役割を果たしていただきたいと思います。そのことによって病気の方、病者の前に医学の燈火をともしたいと思っています。



さて、私が人体病理学・病理診断学分野を担当したのは19年と9か月でした。上のグラフは、私が関係した英文原著論文と総説の数を経年的にプロットしたものです。ほぼ5年ごとに多くの先生方との共同研究などが増えてきたこと、臨床各科と病理の間が緊密化してきたことを示しているのではないかと考えます。次の時代にはこれを基盤に、さらに医学の発展に寄与する病理学を構築していただきたい。

下の段はこれまでの学位取得者数を示したもので、一年3~4名が取得、そのうちの4分の3程度が現在も病理の分野で、研究者として、病理医として活躍しています。

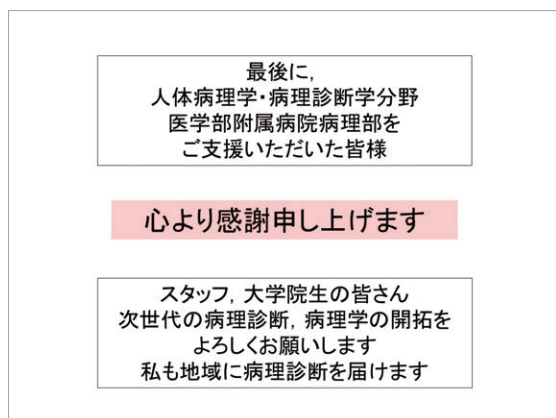


現在もなお、全国的に病理医が不足しています。スライド左には、私ども東大と共に病理専門医育成に取り組んでいただいている施設名を載せました。感謝と共に、今後ともご協力をお願い申し上げます。また、スラ

イド右には平成29年度から開始しています福島・関東病理・法医連携プログラム「つなぐ」の概略を載せております。大学院教育の一環として、福島県立医大、順天堂、そして東大の大学院生が循環して、病理医を育成するというプログラムです。



そして私、6年間病理学会の理事長として、若手医師の病理へのリクルートに努力してきましたが、若者に向けて呼びかけたパンフレットに、自分のメッセージを載せております。すこし恥ずかしいのですが、読ませていただきます。



最後に、ここにお集まりくださった皆さん、病理学関係の先生方、基礎、臨床の先生方、学生の皆さん、一緒に働いたスタッフの皆さん、私と共に歩んでくださったこと、助けていただいたことに心より感謝を申し上げます。また、縁あって私どもの教室に寄付をしていただき、研究を支援してくださった高野道子先生、映子先生に心から感謝申し上げます。次世代の病理診断、病理学の開拓、相互検証学の継続をどうかよろしく願いたい。私も今後も、地域に病理診断を届ける活動をしていく所存です。ご清聴、ありがとうございました。