

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

宇於崎宏，石川俊平

講師

高澤豊（病理部），柴原純二（米国留学）

病院講師

牛久哲男

助教

日野るみ，篠崎綾，新谷裕加子，国田朱子（教室），池村雅子，前田大地，松坂恵介（病理部），森川鉄平（病理部，米国留学）

山内直子（グローバルCOE特任助教）

技術系職員

森下保幸，原田伸一，佐久間慶

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

人体病理学・病理診断学分野は，東大医学部附属病院・病院病理部と一体となって病理診断，教育，研究にあたっている．幅広い病理学のフィールドをカバーしながら，「臨床医学としての病理学」，「トランスレーショナルリサーチを担う次世代病理学」の構築を目指している．

平成23年度の海外留学生は柴原講師，森川助教（病理部）である．仲矢特任助教が東京医大病理学教室に移動した．新たに，国田助教がバーゼル大学より，松坂助教が都立駒込病院より赴任した．

大学院（博士課程）については，4名が修了し学位を取得した．新年度に5名の新入生を迎える予定で，平成24年度には計16名（留学生1名）が在籍することになる．

人体病理学・病理診断学分野は，東大医学部附属病院の生検診断，剖検診断業務を支える一方，ヒトの病気を対象に形態学を基盤にした研究を行っている．教育に関しては，M1の病理学総論を皮切りに，M2系統病理学，M3臨床クラクシップ，M4BSLに及ぶ医学部病理学教育，さらに大学院教育，臨床研修医教育を担当している．

なお，2011年3月11日東日本大震災という未曾有の災害が起こったが，規模を縮小した上で，復興の願いを込め4月28-30日第100回日本病理学会（横浜パシフィコ）（会長深山，副会長宮園浩平先生）を開催した．4月29日には常陸宮殿下の御臨席の下，日本病理学会100周年記念式典が執り行われた．

また，5月1日に開催予定であった市民公開講

座「医療安全と解剖」については、延期したものの9月23日に東京大学山上会館で開催することができた（内容は「医療の中の病理解剖」という小冊子にまとめた）。

診療（病理診断・剖検）

病院病理部とともに、東大医学部附属病院の生検診断、剖検診断業務を支えている（病院病理部の項参照）。

生検・手術を扱う、いわゆる外科病理に関しては、胸部、肝臓・胆膵、泌尿器、婦人科、乳腺、整形外科の手術症例、ならびに腎臓、皮膚、消化管生検について、臨床各科と定期的にカンファレンスを行っている。

病理解剖症例については毎月1回2例を取り上げ、病院CPCを継続的に行っている。毎週月曜日に開催している剖検症例カンファレンスとともに臨床研修医教育の場となっている。平成22年度からCPCダイジェストを院内に公開すると共に、臨床研修医が自ら問題を解決して、CPCの内容を理解できるよう、CPC e-learningを作成した（高澤講師、池村助教）。

平成17年度から開始されている「診療行為に関連した死亡（診療関連死）」の死因究明のための解剖調査に、引き続き参加、協力している。

教育

M1に対する病理総論では、病理形態学的な部分について講義、実習の一部を担っている。講義の概要について、UTオープンコースウェア（<http://ocw.u-tokyo.ac.jp/>）において一般に公開している。

系統病理学、ならびに実習は、系統講義の進行にあわせ、一週間に各1回、それぞれ計19回行われている。実習での理解を促進するため、前半、後半に分けてハンドアウトを配布するとともに、実習に使用する病理組織標本は、すべてバーチャ

ルスライドとしてホームページ上で閲覧できるようになっている。

M3では病理部クリニカル・クラークシップ、M4ではBSLを実施している。BSLでは学生2名単位で1例の剖検症例をまとめる剖検病理演習、種々の腫瘍切除例を用いた外科病理演習、ならびに病院病理部見学を行っている。系統病理学ならびに卒業試験については、ホームページで過去の問題を公開している。

博士課程では、がんプロフェッショナル養成プランに対応して、「腫瘍病理学概論」講義を設けている。

研究

研究の第一の柱は、「慢性炎症と腫瘍」の病態解明であり、Epstein-Barrウイルス関連腫瘍（胃癌）を対象に研究を展開している（宇於崎准教授、牛久病院講師、日野、篠崎、松坂、国田助教）。EBウイルス関連胃癌で特徴的に認められるglobalなエピジェネティック異常、microRNA異常のメカニズムに着目して研究を進めている（Matsusaka et al.文献16）。

研究の第二の柱は、トランスレーショナル・リサーチ病理学である。東京大学先端科学技術研究所と共同で、癌の網羅的トランスクリプトーム解析に基づき、モノクローナル抗体、組織マイクロアレイを用いた発現解析を行っている。また、グローバルCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」事業の一環として、疾患鍵分子の発現異常の形態学的解析にも取り組んでいる（山内特任助教）。腫瘍特異的分子発現の検討（柴原講師、篠崎助教）から、とくに胆管、膵臓における上皮内腫瘍の段階から胃型 claudin18 が発現することを見出し、胃上皮化生ともいふべき状態が癌発生の母地になる可能性を指摘した（Shinzaki et al. 文献25, Tanaka et al. 文献29）。

石川准教授は、ゲノム情報を網羅的に解析する

手法の検討を進め、ゲノム病理学の構築を目指している。

研究の第三の柱は、従来の組織病理学的立場からの疾患概念、腫瘍概念の再検討である。牛久病院講師は胃癌の中に微小乳頭型の組織像を示す胃癌が存在し、リンパ節に高率に転移する壺型であることを見出した（文献32）。前田助教は卵巣腫瘍の中から特異な形態をとる微小嚢胞性間質腫瘍を見出し、beta-cateninの変異を伴っていることを報告した（文献16）。

なお、病理診断学に密接に関連した研究については病院病理部の項目で触れる。

出版物等（病理部を含む）

- (1) Abe H, Morikawa T, Araki A, Shima T, Nakatsu H, Fukayama M, Suzuki Y. IgG4-related periureteral fibrosis presenting as a unilateral ureteral mass. *Pathol Res Pract*. 2011; 207(11):712-4.
- (2) Fujiwara M, Kashima TG, Kunita A, Kii I, Komura D, Grigoriadis AE, Kudo A, Aburatani H, Fukayama M. Stable knockdown of S100A4 suppresses cell migration and metastasis of osteosarcoma. *Tumour Biol*. 2011; 32(3): 611-22.
- (3) Goto A, Li CP, Ota S, Niki T, Ohtsuki Y, Kitajima S, Yonezawa S, Koriyama C, Akiba S, Uchima H, Lin YM, Yeh KT, Koh JS, Kim CW, Kwon KY, Nga ME, Fukayama M. Human papillomavirus infection in lung and esophageal cancers: analysis of 485 Asian cases. *J Med Virol*. 2011; 83(8):1383-90.
- (4) Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, Chen E, Jeng YM, Wang TL, Shih IeM. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(5): 625-32.
- (5) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Onozato ML, Uozaki H, Fukayama M, Fujita T. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol*. 2011; 42(5): 649-58.
- (6) Inoue H, Yamazaki S, Shimizu M, Uozaki H, Goto T, Ohnishi S, Koike K. Liver injury induced by the Japanese herbal drug kamishoyosan. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011; 7: 692-5.
- (7) Ishida M, Gono W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Hypostasis in the heart and great vessels of non-traumatic in-hospital death cases on postmortem computed tomography: relationship to antemortem blood tests. *Leg Med (Tokyo)*. 2011; 13(6): 280-5.
- (8) Ishida M, Gono W, Hagiwara K, Takazawa Y, Akahane M, Fukayama M, Ohtomo K. Postmortem changes of the thyroid on computed tomography. *Leg Med (Tokyo)*. 2011; 13(6): 318-22.
- (9) Isagawa T, Nagae G, Shiraki N, Fujita T, Sato N, Ishikawa S, Kume S, Aburatani H. DNA methylation profiling of embryonic stem cell differentiation into the three germ layers. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26052.
- (10) Kitano K, Watanabe K, Emoto N, Kage H, Hamano E, Nagase T, Sano A, Murakawa T, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. CpG island methylation of microRNAs is associated with tumor size and recurrence of

- non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2011; 102(12): 2126-31.
- (11) Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinozaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M. Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. *Clin Transplant.* 2011; 25(5): E552-7.
- (12) Kozu Y, Tsuta K, Kohno T, Sekine I, Yoshida A, Watanabe S, Tamura T, Yokota J, Suzuki K, Asamura H, Furuta K, Tsuda H. The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2011; 73(1): 45-50.
- (13) Kubota D, Orita H, Yoshida A, Gotoh M, Kanda T, Tsuda H, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Pftin as a prognostic biomarker for gastrointestinal stromal tumor: validation study in multiple clinical facilities. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41(10): 1194-202.
- (14) Kunita A, Kashima TG, Ohazama A, Grigoriadis AE, Fukayama M. Podoplanin is regulated by AP-1 and promotes platelet aggregation and cell migration in osteosarcoma. *Am J Pathol.* 2011; 179(2): 1041-9.
- (15) Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, Isobe M, Teshima S, Mori M, Oda K, Nakagawa S, Taketani Y, Ishikawa S, Fukayama M. β -catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(10): 1429-40.
- (16) Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, Uozaki H, Seto Y, Takada K, Aburatani H, Fukayama M. Classification of Epstein-Barr virus positive gastric cancers by definition of DNA methylation Epigenotypes. *Cancer Res.* 2011; 71(23):7187-97.
- (17) Mimae T, Tsuta K, Takahashi F, Yoshida A, Kondo T, Murakami Y, Okada M, Takeuchi M, Asamura H, Tsuda H. Steroid receptor expression in thymomas and thymic carcinomas. *Cancer.* 2011; 117(19): 4396-405.
- (18) Miyazaki H, Goto A, Hino R, Ota S, Okudaira R, Murakawa T, Nakajima J, Fukayama M. Pleural cavity angiosarcoma arising in chronic expanding hematoma after pneumonectomy. *Hum Pathol.* 2011; 42(10): 1576-9.
- (19) Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Meyerhardt JA, Shima K, Nosho K, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Association of CTNNB1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2011; 305(16): 1685-94.
- (20) Morita S, Goto A, Sakatani T, Ota S, Murakawa T, Nakajima J, Maeda E, Fukayama M. Multicystic mesothelioma of the pericardium. *Pathol Int.* 2011; 61(5):319-21.
- (21) Nagae G, Isagawa T, Shiraki N, Fujita T, Yamamoto S, Tsutsumi S, Nonaka A, Yoshida S, Matsusaka K, Midorikawa Y, Ishikawa S, Soejima H, Fukayama M, Suemori H, Nakatsuji N, Kume S,

- Aburatani H. Tissue-specific demethylation in CpG-poor promoters during cellular differentiation. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(14):2710-21.
- (22) Nishiyama T, Kii I, Kashima TG, Kikuchi Y, Ohazama A, Shimazaki M, Fukayama M, Kudo A. Delayed re-epithelialization in periostin-deficient mice during cutaneous wound healing. *PLoS One.* 2011; 6(4): e18410.
- (23) Ogura K, Hosono A, Yoshida A, Beppu Y, Kawai A. A retroperitoneal mass, systemic lymphadenopathy, and pulmonary nodules in a pregnant woman. *Skeletal Radiol.* 2011; 40(5): 631-2, 657-8.
- (24) Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. *PLoS One.* 2011; 6(9): e25062.
- (25) Shinozaki A, Shibahara J, Noda N, Tanaka M, Aoki T, Kokudo N, Fukayama M. Claudin-18 in biliary neoplasms. Its significance in the classification of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Virchows Arch.* 2011; 459(1): 73-80.
- (26) Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Kawana K, Yasugi T, Ikeda Y, Takazawa Y, Kozuma S, Taketani Y. Aromatase inhibitor anastrozole as a second-line hormonal treatment to a recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report. *Med Oncol* 2011; 28(3):771-4.
- (27) Sugaya M, Fujita H, Izutsu K, Oshima K, Takazawa Y, Ohmatsu H, Yoshimi A, Takahashi T, Kanda Y, Kurokawa M, Tamaki K, Sato S. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with leg involvement: a case report and review of 11 cases. *J Dermatol* 2011; 38(10):1009-12.
- (28) Suehara Y, Tochigi N, Kubota D, Kikuta K, Nakayama R, Seki K, Yoshida A, Ichikawa H, Hasegawa T, Kaneko K, Chuman H, Beppu Y, Kawai A, Kondo T. Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. *J Proteomics.* 2011; 74(6): 829-42.
- (29) Tanaka M, Shibahara J, Fukushima N, Shinozaki A, Umeda M, Ishikawa S, Kokudo N, Fukayama M. Claudin-18 is an early-stage marker of pancreatic carcinogenesis. *J Histochem Cytochem.* 2011; 59(10): 942-52.
- (30) Tsuta K, Tanabe Y, Yoshida A, Takahashi F, Maeshima AM, Asamura H, Tsuda H. Utility of 10 Immunohistochemical Markers Including Novel Markers (Desmocollin-3, Glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for Differential Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma from Adenocarcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(7): 1190-9.
- (31) Totoki Y, Tatsuno K, Yamamoto S, Arai Y, Hosoda F, Ishikawa S, Tsutsumi S, Sonoda K, Totsuka H, Shirakihara T, Sakamoto H, Wang L, Ojima H, Shimada K, Kosuge T, Okusaka T, Kato K, Kusuda J, Yoshida T, Aburatani H, Shibata T. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nat Genet.* 2011; 43(5):464-9.
- (32) Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y,

- Tateishi Y, Funata N, Seto Y, Fukayama M. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology*. 2011; 59(6): 1081-9.
- (33) Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Onozato ML, Uozaki H, Fukayama M, Fujita T: Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol*. 2011; 42(5):649-58.
- (34) Watanabe A, Ogiwara H, Ehata S, Mukasa A, Ishikawa S, Maeda D, Ueki K, Ino Y, Todo T, Yamada Y, Fukayama M, Saito N, Miyazono K, Aburatani H. Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(30): 12384-9.
- (35) Yamauchi C, Fujii S, Kimura T, Kuwata T, Wada N, Mukai H, Matsumoto N, Fukayama M, Ochiai A. E-cadherin expression on human carcinoma cell affects trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity through killer cell lectin-like receptor G1 on natural killer cells. *Int J Cancer*. 2011; 128(9): 2125-37.
- (36) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yoshida H, Aoki T, Hasegawa K, Akahane M, Ohtomo K, Fukayama M, Koike K, Kokudo N. Diagnostic accuracy of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Hepatol Res*. 2011; 41(12): 1199-207.
- (37) Yamazaki S, Fujioka Y, Nakamura F, Ota S, Shinozaki A, Yamamoto G, Kamikubo Y, Nannya Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Composite diffuse large B-cell lymphoma and CD20-positive peripheral T-cell lymphoma. *Pathol Int*. 2011; 61(11): 662-6.
- (38) Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T. Frequent *ALK* rearrangement and TTF-1/p63 co-expression of lung adenocarcinoma with signet-ring cell component. *Lung Cancer*. 2011; 72(3): 309-15.
- (39) Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Tkahashi F, Asamura H, Sekine I, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Tsuda H. Comprehensive histologic analysis of *ALK*-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(8): 1226-34.
- (40) Yoshida A, Tsuta K, Nitta H, Hatanaka Y, Asamura H, Sekine I, Grogan TM, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, Kohno T, Tsuda H. Bright-field dual-color chromogenic in situ hybridization for diagnosing echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(10): 1677-86.
- (41) Yoshida Y, Inoh S, Murakawa T, Ota S, Fukayama M, Nakajima J. Preoperative localization of small peripheral pulmonary nodules by percutaneous marking under computed tomography guidance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 13(1): 25-8.