

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

石川俊平, 柴原純二

講師

高澤豊 (病理部)

病院講師

牛久哲男 (米国留学)

助教

日野るみ, 新谷裕加子, 国田朱子, 田中麻里子 (教室), 牛久綾 (教室, 米国留学), 森川鉄平, 池村雅子, 前田大地, 松坂恵介 (病理部)

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 24 年度、牛久病院講師、牛久綾助教が Massachusetts General Hospital に研究留学した。スタッフの異動については、4 月より助教として田中博士が加わった。平成 24 年 10 月付で石川准教授が東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野教授に栄転した。また、平成 25 年 1 月より日野助教ががん研究会がん研究所に転出し、牛久綾助教が 2 月より帰国、現職に復帰した。

大学院 (博士課程) については、今年度は 5

名 (阿部、伊藤、森田、吉本、宮崎) が学位を取得した。新年度に 5 名の新生を迎える予定で、平成 25 年度には計 17 名 (留学生 1 名) が在籍する予定である。

人体病理学・病理診断学分野は、東大医学部附属病院の病理診断、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 クリニカルクラクシップ、M4 の BSL 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、このたび病理学教室創立 125 周年を迎えたことから、5 月 19 日に記念講演会 (演者: がん研究会有明病院名誉院長武藤徹一郎先生、医学部長宮園浩平先生) を行い、門脇孝病院長を来賓

にお迎えし、記念パーティを行った。

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病理診断、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、いわゆる病理診断（外科病理）業務に関しては、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ランスを行っている。

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ラ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している（高澤講師）。平成23年度より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コースを作成している（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、協力した。

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。

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回行っている。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掲載し、パスワードを入力し閲覧できるようにしている。

M4の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の一部について、ホームページで過去の問題を公開している。M3クリニカルクラークシップでは2名の学生が病理部を選択した。

なお、フリークォーターではM0の学生4名、M1の3名を受け入れた。

博士課程教育では、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」の講義を設けている。

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 (EB) ウイルス関連腫瘍（胃癌）を対象に研究を展開している（牛久病院講師、日野、牛久綾、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（文献10）。クロマチン・リモデリング複合体の構成蛋白である ARID1A の変異が種々の癌で一定の頻度で見出されている。とくに胃癌について、EBウイルス関連胃癌、マイクロサテライト不安定性胃癌の二つのサブタイプで変異が多いとの報告がなされた。このため、免疫組織学的に検討を行い、EBウイルス関連胃癌では他の胃癌とは異なり、発癌の初期から変異が起こっていることを見出した（文献2）。

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、文献38）。

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。その研究の一部として、ヒト腫瘍から同定されたメルケル細胞種ポリオーマウイルスの病因的意義の解明に、デジタル PCR による定量的解析を導入した (文献 28)。

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、claudin-6 が胚細胞腫瘍、ならびに胃癌・肺癌・卵巣癌の一部に発現することを見出した (文献 33)。

森川助教は海外留学時に大腸癌の分子疫学的研究で多くの成果を挙げたが、腫瘍における微小環境の基礎研究にも参画し、その薬剤耐性への寄与を明らかにした (文献 31)。また、田中助教は、博士課程での膀胱癌発生機構に関する Evi1 の関与を示す研究で病理学会 100 周年記念研究新人賞を受賞した。

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) Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, Takato T, Hoshi K. Early-stage Foreign Body Reaction against Biodegradable Polymer Scaffolds Affects Tissue Regeneration during the Autologous Transplantation of Tissue Engineered Cartilage in the Canine Model. *Cell Transplant*. 2012;21(7):1431-42.
- (2) Abe H, Maeda D, Hino R, Otake Y, Isogai M, Ushiku AS, Matsusaka K, Kunita A, Ushiku T, Uozaki H, Tateishi Y, Hishima T, Iwasaki Y, Ishikawa S, Fukayama M. ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability. *Virchows Arch*. 2012;461(4):367-77.
- (3) Horst D, Chen J, Morikawa T, Ogino S, Kirchner T, Shivdasani RA. Differential WNT activity in colorectal cancer confers limited tumorigenic potential and is regulated by MAPK signaling. *Cancer Res*. 2012;72(6):1547-56.
- (4) Ikeda Y, Oda K, Nakagawa S, Murayama-Hosokawa S, Yamamoto S, Ishikawa S, Wang L, Takazawa Y, Maeda D, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Aburatani H, Yano T, Kozuma S, Taketani Y. Genome-wide single nucleotide polymorphism arrays as a diagnostic tool in patients with synchronous endometrial and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(5):725-31.
- (5) Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Haigis KM, Fuchs CS, Ogino S. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF-wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4753-63.
- (6) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):320-9.
- (7) Ishibashi Y, Takara Y, Tsukamoto M, Kinugasa S, Sugaya M, Takazawa Y, Kume H, Fujita T. Epithelium is absent from the subcutaneous tunnel in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2012;32(6):652-6.
- (8) Ito T, Murakawa T, Sato H, Tanabe A, Maekawa M, Yoshida Y, Fukayama M, Nakajima J. Simple preoperative computed

- tomography image analysis shows good predictive performance for pathological vessel invasion in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4):633-8.
- (9) Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, Fukayama M, Fujii N. Co-localisation of advanced glycation end products and D-β-aspartic acid-containing proteins in gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1127-31.
- (10) Kaneda A, Matsusaka K, Aburatani H, Fukayama M. Epstein-Barr virus infection as an epigenetic driver of tumorigenesis. *Cancer Res.* 2012;72(14):3445-50.
- (11) Kaneko MK*, Kunita A*, Abe S, Tsujimoto Y, Fukayama M, Goto K, Sawa Y, Nishioka Y, Kato Y. (*; equal contributor) A chimeric anti-podoplanin antibody suppresses tumor metastasis via neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Sci.* 2012;103(11):1913-9.
- (12) Kitagawa H, Watanabe K, Kage H, Inoh S, Goto A, Fukayama M, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Pulmonary venous invasion, determined by chest computed tomographic scan, as a potential early indicator of zygomycosis infection: a case series. *J Thorac Imaging.* 2012;27(4):W97-9.
- (13) Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer.* 2012;118(17):4193-200.
- (14) Kuchiba A, Morikawa T, Yamauchi M, Imamura Y, Liao X, Chan AT, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Body mass index and risk of colorectal cancer according to fatty acid synthase expression in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):415-20.
- (15) Liao X, Morikawa T, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Yamauchi M, Nosho K, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic Role of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Cohort Study and Literature Review. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2257-68.
- (16) Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation status, and colorectal cancer survival. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1596-606.
- (17) Lin JH, Morikawa T, Chan AT, Kuchiba A, Shima K, Nosho K, Kirkner G, Zhang SM, Manson JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Postmenopausal hormone therapy is associated with a reduced risk of colorectal cancer lacking CDKN1A expression. *Cancer Res* 2012;72(12):3020-8.
- (18) Lochhead P, Imamura Y, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Liao X, Qian ZR, Nishihara R, Wu K, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavourable prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3405-13.
- (19) Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, Ohara S, Yoshimoto T, Sakatani T, Oguni S, Tamura T, Kataoka H, Endo S, Murakami Y, Aburatani H, Fukayama M, Niki T. Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1872-6.
- (20) Miyauchi M, Yoshimi A, Nannya Y, Takazawa Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Efficacy of pleural biopsy for diagnosis of pleural effusion due to chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2012;96(1):146-8.

- (21) Miyazaki H, Uozaki H, Tojo A, Hirashima S, Inaga S, Sakuma K, Morishita Y, Fukayama M. Application of low-vacuum scanning electron microscopy for renal biopsy specimens. *Pathol Res Pract*. 2012;208(9):503-9.
- (22) Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, Mino-Kenudson M, Hornick JL, Yamauchi M, Imamura Y, Liao X, Nishihara R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1944-53.
- (23) Morikawa T, Shima K, Kuchiba A, Yamauchi M, Tanaka N, Imamura Y, Liao X, Qian ZR, Brahmandam M, Longtine JA, Lindeman NI, Fuchs CS, Ogino S. No evidence for interference of H&E staining in DNA testing: usefulness of DNA extraction from H&E-stained archival tissue sections. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(1):122-9.
- (24) Morikawa T, Tanaka N, Kuchiba A, Nosho K, Yamauchi M, Hornick JL, Swanson RS, Chan AT, Meyerhardt JA, Huttenhower C, Schrag D, Fuchs CS, Ogino S. Predictors of Lymph Node Count in Colorectal Cancer Resections: Data from U.S. Nationwide Prospective Cohort Studies. *Arch Surg*. 2012;147(8):715-23.
- (25) Morikawa T, Kuchiba A, Liao X, Imamura Y, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Sato K, Meyerhardt JA, Fuchs CS, and Ogino S. Tumor TP53 expression status, body mass index, and prognosis in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1169-78.
- (26) Morita K, Nakamura F, Nannya Y, Nomiya A, Arai S, Ichikawa M, Maeda D, Homma Y, Kurokawa M. Primary MALT lymphoma of the urinary bladder in the background of interstitial cystitis. *Ann Hematol*. 2012;91(9):1505-6.
- (27) Nagata M, Sakurai-Yageta M, Yamada D, Goto A, Ito A, Fukuhara H, Kume H, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, Murakami Y. Aberrations of a cell adhesion molecule CADM4 in renal clear cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2012;130(6):1329-37.
- (28) Ota S, Ishikawa S, Takazawa Y, Goto A, Fujii T, Ohashi K, Fukayama M. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One*. 2012;7(6):e39954.
- (29) Satoh Y, Mori K, Kitano K, Kitayama J, Yokota H, Sasaki H, Uozaki H, Fukayama M, Seto Y, Nagawa H, Yatomi Y, Takai D. Analysis for the combination expression of CK20, FABP1 and MUC2 is sensitive for the prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(2):148-52.
- (30) Soma K, Abe H, Takeda N, Shintani Y, Takazawa Y, Kojima T, Fujiu K, Semba H, Yamashita H, Hirata Y, Fukayama M, Nagai R. Myocardial involvement in patients with osteogenesis imperfecta. *Int Heart J*. 2012;53(1):75-7.
- (31) Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, Qian ZR, Du J, Davis A, Mongare MM, Gould J, Frederick DT, Cooper ZA, Chapman PB, Solit DB, Ribas A, Lo RS, Flaherty KT, Ogino S, Wargo JA, Golub TR. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*. 2012;487(7408):500-4.
- (32) Sun M, Uozaki H, Hino R, Kunita A, Shinozaki A, Ushiku T, Hibiya T, Takeshita K, Isogai M, Takada K, Fukayama M. SOX9 expression and its methylation status in gastric cancer. *Virchows Arch*. 2012;460(3):271-9.
- (33) Ushiku T, Shinozaki-Ushiku A, Maeda D,

- Morita S, Fukayama M. Distinct expression pattern of claudin-6, a primitive phenotypic tight junction molecule, in germ cell tumours and visceral carcinomas. *Histopathology*. 2012;61(6):1043-56.
- (34) Watanabe K, Emoto N, Hamano E, Sunohara M, Kawakami M, Kage H, Kitano K, Nakajima J, Goto A, Fukayama M, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Genome structure-based screening identified epigenetically silenced microRNA associated with invasiveness in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(11):2580-90.
- (35) Yamauchi M, Lochhead P, Morikawa T, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Colorectal cancer: a tale of two sides, or a continuum? *Gut*. 2012;61(6):794-7.
- (36) Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal vs. distal colorectum. *Gut*. 2012;61(6):847-54.
- (37) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Takazawa Y, Aoki T, Hasegawa K, Sakamoto Y, Koike K, Kokudo N. Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Hepatol Res*. 2012;42(10):1016-23.
- (38) Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Fukayama M. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(4):352-7.
- (39) Yoshida A, Sekine S, Tsuta K, Fukayama M, Furuta K, Tsuda H. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):993-9.
- (40) Zong Y, Huang J, Sankarasharma D, Morikawa T, Fukayama M, Epstein JI, Chada KK, Witte ON. Stromal epigenetic dysregulation is sufficient to initiate mouse prostate cancer via paracrine Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(50):E3395-404.