

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

柴原純二, 牛久哲男

佐々木毅 (遠隔病理診断・地域連携推進室)

講師

森川鉄平 (病理部)

病院講師

池村雅子

助教

国田朱子, 牛久綾, 田中麻理子 (教室),

新谷裕加子, 前田大地, 松坂恵介, 阿部浩幸 (病理部)

宮川隆 (がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン特任助教)

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するとともに、「臨床医学としての病理学」、「最先端科学との融合による次世代病理学」の構築を目指している。

スタッフの異動については、高澤講師ががん研究会がん研究所病理部副部長として転出した。4月より横浜市立大学准教授佐々木博士が「遠隔病理診断・地域連携推進室長」として赴任した。牛久病院講師が准教授に、森川助教が講師 (病理部) に各々昇任した。池村助教が病院講師となり、助教 (病理部) として阿部博士が加わった。また、宮川博士ががんプロフェッショナル養成基盤推進

プラン特任助教として、我々の教室において癌の放射線治療効果予測に関する研究を行うことになった。なお、10月には松坂助教が千葉大学分子腫瘍学助教として転出し、牛久綾助教が病理部に配置換えとなった。

大学院博士課程では、今年度3名 (市村、ハリミ、林) が学位を取得した。新年度に4名の新入生を迎える予定で、平成26年度には16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クリニカルワークショップ、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。

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。本年度より「遠隔病理診断・地域連携推進室」を立ち上げるとともに、病理診断科を開設し、病理外来を開始した（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（新谷助教）。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（池村病院講師）、平成25年度5月には病院CPCの代わりに全員必修 e-learningとして実施した。

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（柴原准教授）。

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。

系統病理学講義、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に掲載し、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。系統病理学業試験について、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3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2名、M1の4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（国田、牛久綾、松坂、阿部助教）。これまでのエピゲノム異常に加え、microRNA異常ならびに幹細胞との関連性に着目した研究を開始した（文献20）。研究成果について第8回アジア太平洋国際病理アカデミー会議（9月5-8日、Busan）、第4回JCA-AACR特別合同カンファランス（12月16-18日、chiba）で深山が招待講演を行った。なお、2014年はEBウイルスが発見されて50周年にあたり、Oxfordで記念講演会が行われたが（3月23-25日）、松坂助教が若手研究者として選ばれて講演を行った。

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、癌の網羅的ゲノム、エピゲノム、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（森川講師）。

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。前田助教は、胃上皮特異的 claudin-18 の発現を指標に卵巣粘液性腫瘍の再分類を行った（文献 6）。森田院生は肺癌の中で高悪性度胎児型に分類される肺癌について、国立がんセンター病理部と共同で解析し、その特徴を明らかにした（文献 19）。また、牛久准教授は MGH 病理 Lauwers 教授とともに（超）高分化型胃癌の病理学的解析を行い、低分化型胃癌と共存するタイプの存在を明確にした（文献 39）。阿部助教は胃癌の Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy (PTTM) 剖検症例を解析し、病態形成に癌の賛成する PDGFA の重要性を見出した（文献 1）。

前田助教の研究「卵巣 microcystic stromal tumor- β -catenin 異常に特徴づけられる新たな卵巣腫瘍の疾患概念」が第 59 回日本病理学会秋期特別総会 B 演説に採択された（11 月 21、22 日、甲府）。

なお、病理診断、病理解剖業務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, Hino R, Fukayama M. Platelet-derived growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C contribute to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in gastric cancer. *Virchows Arch*. 2013;462(5):523-31.
- (2) Amano Y, Takai D, Ohishi N, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Akahane M, Nakajima J, Nagase T. Successful Treatment of Mediastinal Unicentric Castleman's Disease Using Video-Assisted Thoracoscopic Surgery with Preoperative Embolization. *Case Rep Med*. 2013;2013:354507.
- (3) Asada-Hirayama I, Ono S, Kodashima S, Niimi K, Mochizuki S, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsusaka K, Fukayama M, Koike K. Preoperative iodine staining may complicate the demarcation of esophageal carcinoma. *Gut Liver*. 2013 ;7(4):492-6.
- (4) Asada-Hirayama I, Kodashima S, Goto O, Yamamichi N, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Takahashi Y, Matsusaka K, Ushiku T, Fukayama M, Fujishiro M, Koike K. Factors predictive of inaccurate determination of horizontal extent of intestinal-type early gastric cancers during endoscopic submucosal dissection: a retrospective analysis. *Dig Endosc*. 2013; 25(6):593-600.
- (5) Fukushima Y, Oya S, Nakatomi H, Shibahara J, Hanakita S, Tanaka S, Shin M, Kawai K, Fukayama M, Saito N. Effect of dural detachment on long-term tumor control for meningiomas treated using Simpson grade IV resection. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1373-9.
- (6) Halimi SA, Maeda D, Shinozaki-Ushiku A, Koso T, Matsusaka K, Tanaka M, Arimoto T, Oda K, Kawana K, Yano T, Fujii T, Fukayama M. Claudin-18 overexpression in intestinal-type mucinous borderline tumour of the ovary. *Histopathology*. 2013; 63(4):534-44.
- (7) Hangai S, Nakamura F, Kamikubo Y, Ichikawa M, Suzuki H, Yoshida S, Yamada A, Takazawa Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. Primary gastrointestinal follicular lymphoma with histological transformation. *Ann Hematol*. 2013;92(7): 993-4.
- (8) Hirano K, Ikemura M, Mizuno S, Tada M, Isayama H, Watanabe T, Saito T, Kawahata S, Uchino R, Hamada T, Miyabayashi K, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Sasahira N, Koike K, Fukayama M, Sugawara Y, Kokudo N. Two cases with hepatic amyloidosis suspected

- of having primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Res.* 2013 Aug;43(8):911-6.
- (9) Hirasawa K, Sato C, Sasaki T, Koh R, Oka H, Kokawa A, Tanaka K, Maeda S. Adenocarcinoma arising from short-segment Barrett's esophagus in a young man. *Dig Endosc.* 2013;25 Suppl 2:190-5.
- (10) Ichikawa K, Fujimori T, Moriya T, Ochiai A, Yoshinaga S, Kushima R, Nagahama R, Ohkura Y, Tanaka S, Ajioka Y, Hirata I, Tanaka M, Hoshihara Y, Kinoshita Y, Sasano H, Iwashita A, Tomita S, Hirota S, Yao T, Fujii S, Matsuda T, Ueno H, Ishikawa Y, Takubo K, Fukushima N, Sugai T, Iwafuchi M, Imura J, Manabe T, Fukayama M. Digestive disease management in Japan: a report on The 6th Diagnostic Pathology Summer Fest in 2012. *Digestion.* 2013;88(3):153-60.
- (11) Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ikeda Y, Oda K, Hiraike-Wada O, Koso T, Miyasaka A, Kashiyama T, Tanikawa M, Sone K, Nagasaka K, Maeda D, Kawana K, Nakagawa S, Fukayama M, Tetsu O, Fujii T, Yano T, Kozuma S. Cyclin D1 harboring the T286I mutation promotes oncogenic activation in endometrial cancer. *Oncol Rep.* 2013;30(2):584-8.
- (12) Kawachi K, Murakami A, Sasaki T, Iijima T, Hiroshima K, Nakatani Y, Nozawa A. Blastomatoid carcinosarcoma of the lung. *Pathol Int.* 2013;63(7):377-9.
- (13) Kawakami M, Morita S, Sunohara M, Amano Y, Ishikawa R, Watanabe K, Hamano E, Ohishi N, Nakajima J, Yatomi Y, Nagase T, Fukayama M, Takai D. FER overexpression is associated with poor postoperative prognosis and cancer-cell survival in non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(4):598-612.
- (14) Kawakami M, Ishikawa R, Amano Y, Sunohara M, Watanabe K, Ohishi N, Yatomi Y, Nakajima J, Fukayama M, Nagase T, Takai D. Detection of novel paraja ring finger 2-fer tyrosine kinase mRNA chimeras is associated with poor postoperative prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2013;104(11):1447-54.
- (15) Kobayashi T, Hangaishi A, Yamamoto G, Shinohara A, Morikawa T, Takazawa Y, Ota S, Imai Y, Nakamura F, Kurokawa M. Successful treatment of secondary NK/T-cell lymphoma of the testis. *Ann Hematol.* 2013;92(7):997-8.
- (16) Koh R, Hirasawa K, Yahara S, Oka H, Sugimori K, Morimoto M, Numata K, Kokawa A, Sasaki T, Nozawa A, Taguri M, Morita S, Maeda S, Tanaka K. Antithrombotic drugs are risk factors for delayed postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(3):476-83.
- (17) Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, Qian ZR, Morikawa T, Shen J, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1151-6.
- (18) Morikawa T, Kawai T, Abe H, Kume H, Homma Y, Fukayama M. UBE2C is a marker of unfavorable prognosis in bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(7):1367-74.
- (19) Morita S, Yoshida A, Goto A, Ota S, Tsuta K, Yokozawa K, Asamura H, Nakajima J, Takai D, Mori M, Oka T, Tamaru J, Itoyama S, Furuta K, Fukayama M, Tsuda H. High-grade lung adenocarcinoma with fetal-lung-like morphology - A clinic-

- pathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(6):924-32.
- (20) Nakaya T, Kikuchi Y, Kunita A, Ishikawa S, Matsusaka K, Hino R, Aburatani H, Fukayama M. Enrichment of stem-like cell population comprises transformation ability of Epstein-Barr virus Latent membrane protein 2A for non-transformed cells. *Virus Res.* 2013;174(1-2):108-15.
- (21) Nan H, Morikawa T, Suuriniemi M, Imamura Y, Werner L, Kuchiba A, Yamauchi M, Hunter DJ, Kraft P, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Freedman ML, Chan AT. Aspirin use, 8q24 single nucleotide polymorphism rs6983267, and colorectal cancer according to CTNNB1 alterations. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1852-61.
- (22) Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Jung S, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Qian ZR, Morikawa T, Wang M, Spiegelman D, Cho E, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *JAMA.* 2013;309(24):2563-71.
- (23) Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Nosho K, Shima K, Kawachi I, Qian ZR, Fuchs CS, Chan AT, Giovannucci E, Ogino S. A prospective study of duration of smoking cessation and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):84-100.
- (24) Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S, Chan AT. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095-105.
- (25) Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci.* 2013;104(7):856-64.
- (26) Okuma H, Gono W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Heart wall is thicker on postmortem computed tomography than on ante mortem computed tomography: the first longitudinal study. *PLoS One.* 2013;8(9):e76026.
- (27) Ota Y, Iihara K, Ryu T, Morikawa T, Fukayama M. Metastatic seminomas in lymph nodes: CD10 immunoreactivity can be a pitfall of differential diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(3):498-502.
- (28) Qian ZR, Ter-Minassian M, Chan JA, Imamura Y, Hooshmand SM, Kuchiba A, Morikawa T, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, Lin X, Christiani DC, Fuchs CS, Ogino S, Kulke MH. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3418-25.
- (29) Saito Y, Yoshida M, Ushiku T, Omura G, Ebihara Y, Shimono T, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T. Prognostic value of p16 expression and alcohol consumption in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2013;119(11):2005-11.
- (30) Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume

- H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013; 45(8):860-7.
- (31) Shoji K, Murayama T, Mimura I, Wada T, Kume H, Goto A, Ohse T, Tanaka T, Inagi R, van der Hoorn FA, Manabe I, Homma Y, Fukayama M, Sakurai T, Hasegawa T, Aburatani H, Kodama T, Nangaku M. Sperm-associated antigen 4, a novel hypoxia-inducible factor 1 target, regulates cytokinesis, and its expression correlates with the prognosis of renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2013 Jun;182(6):2191-203.
- (32) Sugita S, Chikuda H, Ohya J, Taniguchi Y, Takeshita K, Haga N, Ushiku T, Tanaka S. Cervical canal stenosis caused by progressive fusion and enlargement of cervical vertebrae with features of Proteus syndrome and Klippel-Feil syndrome. *Skeletal Radiol.* 2013;42(12):1743-6.
- (33) Sugiyama M, Takao M, Hatsuta H, Funabe S, Ito S, Obi T, Tanaka F, Kuroiwa Y, Murayama S. Increased number of astrocytes and macrophages/microglial cells in the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology.* 2013; 33(6):591-9.
- (34) Tanaka S, Nagata N, Mine S, Igari T, Kobayashi T, Sugihara J, Honda H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Uemura N. Endoscopic appearance of AIDS-related gastrointestinal lymphoma with c-MYC rearrangements: Case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(29):4827-31.
- (35) Uchino K, Tateishi R, Nakagawa H, Shindoh J, Sugawara Y, Akahane M, Shibahara J, Yoshida H, Koike K. Uninodular combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with multiple non-neoplastic hypervascular lesions appearing in the liver of a patient with HIV and HCV coinfection. *J Clin Virol.* 2013;57(2):173-7.
- (36) Uni M, Yoshimi A, Maki H, Maeda D, Nakazaki K, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M. Successful treatment with recombinant thrombomodulin for B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome complicated by disseminated intravascular coagulation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(6):1190-4.
- (37) Uni M, Yoshimi A, Nakamura F, Takazawa Y, Fukayama M, Kurokawa M. Successful allogeneic stem cell transplantation for Lennert lymphoma. *Ann Hematol.* 2013;92(6):859-60.
- (38) Uni M, Nakamura F, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Hosoi A, Nakazaki K, Nannya Y, Fukayama M, Kurokawa M. Transformation of follicular lymphoma in the retroperitoneal muscles demonstrated by CT-guided needle biopsy of FDG-avid lesions: case series. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;7(1):402-6.
- (39) Ushiku T, Arnason T, Ban S, Hishima T, Shimizu M, Fukayama M, Lauwers GY. Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type: analysis of diagnostic criteria. *Mod Pathol.* 2013;26(12):1620-31.
- (40) Ushiku T, Moran CJ, Lauwers GY. Focally enhanced gastritis in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(12):1882-8.
- (41) Watanabe K, Miyagawa R, Tomikawa C, Mizuno R, Takahashi A, Hori H, Ijiri K. Degradation of initiator tRNAMet by Xrn1/2 via its accumulation in the nucleus of heat-treated HeLa cells. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(8):4671-85.
- (42) Yamauchi M, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Liao X, Qian ZR, Nishihara R, Morikawa T, Shima K, Wu K, Giovannucci

-
- E, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Physical activity, tumor PTGS2 expression, and survival in patients with colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(6):1142-52.
- (43) Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Ushiku T, Tsuta K, Fukayama M, Makimoto A, Furuta K, Tsuda H. Anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas. *Mod Pathol.* 2013;26(6):772-81.