

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・地域連携推進センター長）

講師

森川鉄平（病理部）

病院講師

池村雅子，牛久綾

助教

国田朱子，田島将吾，田中麻理子（教室），

新谷裕加子，阿部浩幸，林玲匡（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。

前田助教が秋田大学器官病態病理学講座准教授として転出した。助教として4月から林医師が、9月より田島医師が加わった。12月から牛久綾助教が病院講師となった。なお、新谷助教が2014年11月12日から12月12日、Massachusetts General Hospital、Cardiovascular PathologyのJames Stone准教授の下に短期留学し、心臓血管病理の診断を学ぶとともに、心不全予後予測マ-

ーカーに関する研究に参加した。

大学院博士課程では、今年度3名（種井、安藤、船田）が学位を取得した。新年度に6名の新入生を迎える予定で、平成27年度には17名（+2名休学）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エレクトィヴ・クリニカルクラークシップ、M4のクリニカルクラークシップ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。東京大学の教員再配分により、平成27年度より「総合医学教育のためのCPC教育推進室」の設置、

准教授ポジション 1 名の再配分が認められ、池村病院講師が講師として昇任する予定である。

ゲノム医学の進歩を臨床の場に積極的に応用することを目的に、バイオバンク・ジャパンの一環として東大病理部に「ゲノム病理標準化センター」を設置し、病理組織検体バンキングのための基礎研究を行うとともに、医師、技師を対象に、「病理組織検体取扱講習会—ゲノム医療実現のための病理標準化センター講習会—」を開催することとなった（病理部の項、参照）。

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。「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げるとともに、病理診断科を開設し、乳がん患者を対象に病理外来を行っている（佐々木センター長、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（新谷、林助教）、平成 25 年度からは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 コースを設け（池村病院講師）、年 1 回、全員必修 e-learning として実施している。なお、阿部助教を含め 2 名の病理専門医が、日本病理学会よりハンガリーセンメルワイス大学に派遣され（8 月 11 日－15 日）、同大学の病理解剖研修コースを実際に体験した。その報告に基づき、病理学会専門医研修の一部とし

て採用されることが決定した。

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、すべてパーチャルスライドとしてホームページ上に掲載し、閲覧できるようにしている。

M4 のクリニカルクラークシップでは、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。

エレクトティブ・クリニカルクラークシップでは 6 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 1 名、M1、M2 の学生を 3 名、1 名、計 5 名を受け入れた。

博士課程教育では、医学共通科目「感染・免疫・腫瘍学」、「腫瘍病理学概論」の講義を行っている。また、医学集中実習として「神経病理・画像・臨床関連」、「組織化学・免疫組織化学・臨床電子顕微鏡学」を設けており、好評である。

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、阿部助教）。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ている。研究成果について第

98回ドイツ病理学会(6月12-14日、Berlin)で深山が招待講演を行った。7月にはTCGAによる胃癌ゲノムの包括的解析結果が公表され(Nature 513:202)、胃癌の分類としてEBウイルス関連胃癌を含めた四型に分類することが提唱された。

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。これまでも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きた。東京医科歯科大学ゲノム病理学石川俊平教授、東京大学先端研油谷教授との共同研究で、びまん性胃癌に特異的なRHOA変異を同定し、5月に公表することができた(文献12、http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20140513.pdf)。また、がんセンター柴田龍弘分野長(医科学研究所教授兼任)、先端研油谷教授との共同研究で肝細胞癌ゲノムの包括的解析により、高頻度にテロメラーゼ遺伝子異常が起きていること、日本人肝細胞癌に特異的な変異シグナチャーが存在することを見出した(文献38)。

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。柴原准教授は「脂肪性肝炎様肝細胞癌」として脂肪性肝炎に類似した組織像を呈する肝細胞癌の一群を抽出し、臨床病理学的特徴を明らかにした(文献36、37)。牛久准教授は乳頭部外十二指腸腺腫を胃型、腸型に分類し、それぞれ胃型、腸型異形成に関連していることを示した(文献40)。

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(症例報告は病理部参照)

- (1) Fantozzi A, Gruber DC, Pisarsky L, Heck C, Kunita A, Yilmaz M, Meyer-Schaller N, Cornille K, Hopfer U, Bentires-Alj M, Christofori G. VEGF-Mediated Angiogenesis Links EMT-Induced Cancer Stemness to Tumor Initiation. *Cancer Res.* 2014 Mar; 74(5):1566-75.
- (2) Fujiwara K, Koyama K, Suga K, Ikemura M, Saito Y, Hino A, Iwanari H, Kusano-Arai O, Mitsui K, Kasahara H, Fukayama M, Kodama T, Hamakubo T, Momose T. A (90)Y-labelled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumour activity against hepatocellular carcinoma xenografts during ROBO1-targeted radioimmunotherapy. *EJNMMI Res.* 2014 Jun; 4:29.
- (3) Haraguchi H, Saito-Fujita T, Hirota Y, Egashira M, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Koga K, Yamauchi N, Fukayama M, Bartos A, Cha J, Dey SK, Fujii T, Osuga Y. MicroRNA-200a locally attenuates progesterone signaling in the cervix, preventing embryo implantation. *Mol Endocrinol.* 2014 Jul;28(7):1108-17.
- (4) Hayashi A, Yamauchi N, Shibahara J, Kimura H, Morikawa T, Ishikawa S, Nagae G, Nishi A, Sakamoto Y, Kokudo N, Aburatani H, Fukayama M. Concurrent activation of acetylation and tri-methylation of H3K27 in a subset of hepatocellular carcinoma with aggressive behavior. *PLoS One.* 2014 Mar; 9(3):e91330
- (5) Hayashi A, Morikawa T, Kawai T, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Clinicopathological and prognostic significance of EZH2 expression in upper urinary carcinoma. *Virchows Arch.* 2014 Apr; 464(4):463-71.
- (6) Ibrahim R, Matsubara D, Osman W, Morikawa T, Goto A, Morita S, Ishikawa S, Aburatani H, Takai D, Nakajima J, Fukayama M, Niki T, Murakami Y. Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in

- (1) Fantozzi A, Gruber DC, Pisarsky L, Heck C, Kunita A, Yilmaz M, Meyer-Schaller N, Cornille K, Hopfer U, Bentires-Alj M,

- epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol.* 2014 Jul; 45(7):1397-405.
- (7) Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Prognostic significance of CD204-positive macrophages in upper urinary tract cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jun; 21(6):2105-12.
- (8) Ichinose J, Watanabe K, Sano A, Nagase T, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Alternative polyadenylation is associated with lower expression of PABPN1 and poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2014 Sep;105(9):1135-41.
- (9) Ishida M, Gonoj W, Hagiwara K, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ohtomo K, Fukayama M. Fluid in the airway of nontraumatic death on postmortem computed tomography: relationship with pleural effusion and postmortem elapsed time. *Am J Forensic Med Pathol.* 2014 Jun; 35(2):113-7.
- (10) Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, Kawaguchi Y, Satou S, Kaneko J, Hasegawa K, Shibahara J, Fukayama M, Tsuji S, Midorikawa Y, Aburatani H, Kokudo N. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb; 21(2):440-8
- (11) Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, Fukayama M, Murayama S. Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2014 March; 7(4):1714-23
- (12) Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014 Jun; 46(6): 583-7.
- (13) Kawai T, Enomoto Y, Morikawa T, Matsushita H, Kume H, Fukayama M, Yamaguchi H, Kakimi K, Homma Y. High expression of heat shock protein 105 predicts a favorable prognosis for patients with urinary bladder cancer treated with radical cystectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014 Jan;2(1):38-42
- (14) Kiga K, Mimuro H, Suzuki M, Shinozaki-Ushiku A, Kobayashi T, Sanada T, Kim M, Ogawa M, Iwasaki YW, Kayo H, Fukuda-Yuzawa Y, Yashiro M, Fukayama M, Fukao T, Sasakawa C. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic *Helicobacter pylori* infection. *Nat Commun.* 2014 Sep 4; 5:4497.
- (15) Kikuchi Y, Kunita A, Iwata C, Komura D, Nishiyama T, Shimazu K, Takeshita K, Shibahara J, Kii I, Morishita Y, Yashiro M, Hirakawa K, Miyazono K, Kudo A, Fukayama M, Kashima TG. The niche component periostin is produced by cancer-associated fibroblasts, supporting growth of gastric cancer through ERK activation. *Am J Pathol.* 2014 Mar; 184(3): 859-70
- (16) Li T, Liao X, Lochhead P, Morikawa T, Yamauchi M, Nishihara R, Inamura K, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, Kuchiba A, Imamura Y, Baba Y, Shima K, Meyerhardt JA, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Qian ZR. SMO expression in colorectal cancer: associations with clinical, pathological, and

- molecular features. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec; 21(13):4164-73.
- (17)Maekawa S, Suzuki M, Arai T, Suzuki M, Kato M, Morikawa T, Kasuya Y, Kume H, Kitamura T, Homma Y. TMPRSS2 Met160Val polymorphism: significant association with sporadic prostate cancer, but not with latent prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol*. 2014 Dec; 21(12):1234-8.
- (18)Mehta RS, Song M, Bezawada N, Wu K, Garcia-Albeniz X, Morikawa T, Fuchs CS, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT. A prospective study of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Apr; 106(4):dju016.
- (19)Miyata A, Ishizawa T, Kamiya M, Shimizu A, Kaneko J, Ijichi H, Shibahara J, Fukayama M, Midorikawa Y, Urano Y, Kokudo N. Photoacoustic tomography of human hepatic malignancies using intra-operative indocyanine green fluorescence imaging. *PLoS One*. 2014 Nov; 9(11):e112667.
- (20)Miyazaki H, Yoshimatsu Y, Akatsu Y, Mishima K, Fukayama M, Watabe T, Miyazono K. Expression of platelet-derived growth factor receptor β is maintained by Prox1 in lymphatic endothelial cells and is required for tumor lymphangiogenesis. *Cancer Sci*. 2014 Sep;105(9):1116-23.
- (21)Miyagawa R, Mizuno R, Ijiri K, Fujii S. Formation of Klotho Granules in Oxidative Stress-induced Human Cancer Cells. *Bioimages*. 2014; 22:17-21.
- (22)Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, Yamamoto N, Hamada T, Uchino R, Mizuno S, Miyabayashi K, Yamamoto K, Kawakubo K, Kogure H, Sasaki T, Hirano K, Tanaka M, Tada M, Fukayama M, Koike K. Slow pull versus suction in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. *Dig Dis Sci*. 2014 Jul;59(7):1578-85.
- (23)Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, Sato T, Taketo MM, Nakao K, Clevers H, Fukayama M, Kuroda M, Nagai R. KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells. *Cancer Res*. 2014 May;74(10):2882-91.
- (24)Okuma H, Gono W, Ishida M, Shiota G, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K. Comparison of attenuation of striated muscle between postmortem and antemortem computed tomography: results of a longitudinal study. *PLoS One*. 2014 Nov; 9(11):e111457.
- (25)Okuma H, Gono W, Ishida M, Shintani Y, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Greater thickness of the aortic wall on postmortem computed tomography compared with antemortem computed tomography: the first longitudinal study. *Int J Legal Med*. 2014 Nov; 128(6):987-93.
- (26)Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med*. 2014 Feb;3(1):143-53.
- (27)Ozawa T, Kazama S, Akiyoshi T, Murono K, Yoneyama S, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kanazawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Nuclear Notch3 expression is associated with tumor recurrence in patients with stage II and III

- colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug; 21(8):2650-8.
- (28) Panthee N, Ono M, Morota T, Tanaka T, Itoda Y, Ikemura M, Yamamoto T, Suzuki H, Saito A, Motomura N. Parapneumothorax prevention by oral pretreatment with memantine in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct; 148(4):1732-8.
- (29) Pusztaszeri MP, Sadow PM, Ushiku A, Bordignon P, McKee TA, Faquin WC. MYB immunostaining is a useful ancillary test for distinguishing adenoid cystic carcinoma from pleomorphic adenoma in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathol*. 2014 Apr; 122(4):257-65.
- (30) Ragin C, Fukayama M(15/40), et al. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. *Carcinogenesis*. 2014 Jun; 35(6):1267-75.
- (31) Saito Y, Ebihara Y, Ushiku T, Omura G, Kobayashi K, Ando M, Sakamoto T. Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jun; 44(6):564-9.
- (32) Sasaki Y, Sasaki T, Kawai T, Morikawa T, Matsusaka K, Kunita A, Kume H, Aoki I, Homma Y, Fukayama M. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma—an analysis of 171 patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Jan; 7(2):699-708.
- (33) Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraiishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, Ogawa S. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science*. 2014 May; 344(6186):917-20.
- (34) Sato YT, Fukuhara H, Suzuki M, Fujimura T, Nakagawa T, Nishimatsu H, Kume H, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y. Long-term results of radical prostatectomy with immediate adjuvant androgen deprivation therapy for pT3N0 prostate cancer. *BMC Urol*. 2014 Jan; 14(1):13
- (35) Seki Y, Yoshida Y, Ishimine H, Shinozaki-Ushiku A, Ito Y, Sumitomo K, Nakajima J, Fukayama M, Michiue T, Asashima M, Kurisaki A. Lipase member H is a novel secreted protein selectively upregulated in human lung adenocarcinomas and bronchioloalveolar carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan ;443(4):1141-7.
- (36) Shibahara J, Ando S, Sakamoto Y, Kokudo N, Fukayama M. Hepatocellular carcinoma with steatohepatic features: a clinicopathological study of Japanese patients. *Histopathology*. 2014 Jun; 64(7): 951-62.
- (37) Shibahara J, Ando S, Hayashi A, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. Clinicopathologic characteristics of SALL4-immunopositive hepatocellular carcinoma. *Springerplus*. 2014 Dec; 10:3:721
- (38) Totoki Y, Hayashi A(28/48), Shibahara J(29/48), Tanaka M(32/48), Fukayama M(43/48), et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet*. 2014 Dec; 46(12): 1267-73.
- (39) Ui T, Morishima K, Saito I, Sakuma Y, Fujii H, Hosoya Y, Ishikawa S, Aburatani H, Fukayama M, Niki T, Yasuda Y. The HSP90 inhibitor 17-N-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG) synergizes with cisplatin and induces apoptosis in cisplatin-resistant esophageal

squamous cell carcinoma cell lines via the Akt/XIAP pathway. *Oncol Rep.* 2014 Feb;31(2):619-24.

- (40) Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, Lauwers GY. Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2014 Nov; 38(11):1484-93.
- (41) Wu RC, Ayhan A, Maeda D, Kim KR, Clarke BA, Shaw P, Herman Chui M, Rosen B, Shih IM, Wang TL. Frequent somatic mutations of the telomerase reverse transcriptase promoter in ovarian clear cell carcinoma but not in other major types of gynecologic malignancies. *J Pathol.* 2014 Mar;232(4):473-81.
- (42) Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Sato T, Yamamoto S, Miyabayashi K, Matsusaka K, Asaoka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Nakai Y, Isayama H, Ikenoue T, Kurokawa M, Fukayama M, Kokudo N, Omata M, Koike K. Loss of histone demethylase KDM6B enhances aggressiveness of pancreatic cancer through downregulation of C/EBP α . *Carcinogenesis.* 2014 Nov; 35(11):2404-14.