

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）
池村雅子（「総合医学教育のための CPC 教育推進室」準備室）

病院講師

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, 森田茂樹, 阿部浩幸, 林玲匡（病理部）
宮川隆（病理部特任、「放射線の健康影響に係る研究調査事業」）

技術系職員

佐久間慶, 森下保幸, 竹下貴三子

ホームページ <http://pathol.uumin.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。

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した。また、森田助教が帝京大学より赴任した。

大学院博士課程では、今年度 4 名（市村香、六

反、田中淳、沼倉)が学位を取得した。新年度に3名の新入生を迎える予定で、平成28年度には18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エレクティヴ・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。

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」を開催している(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・胆臍、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(池村講師)、年1回、全員必修e-learningとして実施している。

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)の調査分析事業」は平成26年度末で終了した。平成27年10月から新たな制度が開始された。

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、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。

エレクティヴ・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、フリークオーターではM0の学生2名、M1の学生を3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II」、「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・臨床連関」、「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) ウィルス関連腫瘍(胃癌)を対象に研究を展開している(国田、牛久綾、阿部助教)。牛久綾特任講師は EB ウィルス関連胃癌における EB ウィルス由来 microRNA 発現プロファイルを明らかにし、miR-BART4-5p が Bid を抑制し、抗アポトーシス作用によって発癌に寄与していることを見出した(文献 26)。このようなエピゲノム異常と幹細胞との関連性に着目した研究を進めている。

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(牛久准教授、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。柴原准教授は脂肪性肝炎に類似した組織像を呈する肝細胞癌の一群「脂肪性肝炎様肝細胞癌」の概念を提唱し、遺伝子異常の特徴について検討を進めている(文献 4)。

なお、宮川特任助教(病理部)は放射線の健康影響に係る研究調査事業を主たる業務としている(文献 21)。

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) Abe H, Kaneda A, Fukayama M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: use of host cell machineries and somatic gene mutations. *Pathobiology*. 2015; 82(5): 212-23
- (2) Abe Y, Kawakami H, Oba K, Hayashi T, Yasuda I, Mukai T, Isayama H, Ishiwatari H, Doi S, Nakashima M, Yamamoto N, Kuwatani M, Mitsuhashi T, Hasegawa T, Hirose Y, Yamada T, Tanaka M, Sakamoto N. Effect of a stylet on a histological specimen in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 22-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov; 82(5):837-84.
- (3) Ando M, Saito Y, Morikawa T, Omura G, Kobayashi K, Akashi K, Yoshida M, Ebihara Y, Fujimoto C, Fukayama M, Yamasoba T, Asakage T. Maxillary carcinosarcoma: Identification of a novel MET mutation in both carcinomatous and sarcomatous components through next generation sequencing. *Head Neck*. 2015 Feb; 37(12): E179-85.
- (4) Ando S, Shibahara J, Hayashi A, Fukayama M. β -catenin alteration is rare in hepatocellular carcinoma with steatohepatitic features: immunohistochemical and mutational study. *Virchows Arch*. 2015 Nov; 467(5): 535-42.
- (5) 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. 90Y-Labeled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumor activity against small cell lung cancer xenografts. *PLoS One*. 2015 May; 10(5): e0125468
- (6) Fukuda T, Wada-Hiraike O, Oda K, Tanikawa M, Makii C, Inaba K, Miyasaka A, Miyamoto Y, Yano T, Maeda D, Sasaki T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T.

- Putative tumor suppression function of SIRT6 in endometrial cancer. FEBS Lett. 2015 Aug, 589(17): 2274-81.
- (7) Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Chen YB, Sankin AI, Mano R, Coleman JA, Russo P, Ogawa S, Sander C, Hsieh JJ, Reuter VE. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. Mod Pathol. 2015 Jun, 28(6): 845-53.
- (8) Ikeda Y, Oda K, Ishihara H, Wada-Hiraike O, Miyasaka A, Kashiyama T, Inaba K, Fukuda T, Sone K, Matsumoto Y, Arimoto T, Maeda D, Ikemura M, Fukayama M, Kawana K, Yano T, Aoki D, Osuga Y, Fujii T. Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy. Br J Cancer. 2015 Nov, 113(10): 1477-83.
- (9) Ishida M, Gono W, Hagiwara K, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Early postmortem volume reduction of adrenal gland: initial longitudinal computed tomographic study. Radiol Med. 2015 Jul, 120(7): 662-9.
- (10) Ishida M, Gono W, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Fukayama M, Ohtomo K. Common postmortem computed tomography findings following atraumatic death: Differentiation between normal postmortem changes and pathologic lesions. Korean J Radiol, 2015 Jul-Aug, 16(4), 798-809
- (11) Ishikawa R, Amano Y, Kawakami M, Sunohara M, Watanabe K, Kage H, Ohishi N, Yatomi Y, Nakajima J, Fukayama M, Nagase T, Takai D. The chimeric transcript RUNX1-GLRX5: a biomarker for good postoperative prognosis in Stage IA non-small-cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016 Feb, 46(2): 185-9.
- (12) Kato Y, Kunita A, Abe S, Ogasawara S, Fujii Y, Oki H, Fukayama M, Nishioka Y, Kaneko MK. The chimeric antibody chLpMab-7 targeting human podoplanin suppresses pulmonary metastasis via ADCC and CDC rather than via its neutralizing activity. Oncotarget. 2015 Nov, 6(34): 36003-18.
- (13) Khalili H, Morikawa T (39th/60), et al; GECCO and CCFR. Identification of a common variant with potential pleiotropic effect on risk of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. Carcinogenesis. 2015 Sep, 36(9): 999-1007.
- (14) Kobayashi K, Ando M, Saito Y, Kondo K, Omura G, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Asakage T, Yamasoba T. Nerve growth factor signals as possible pathogenic biomarkers for perineural invasion in adenoid cystic carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Aug, 153(2): 218-24.
- (15) Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: A distinct inflammatory disorder characterized by pancytisis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial

- denudation. PLoS One. 2015 Nov, 10(11): e0143316
- (16) Mehta RS, Chong DQ, Song M, Meyerhardt JA, Ng K, Nishihara R, Qian Z, Morikawa T, Wu K, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Chan AT. Association between plasma levels of macrophage inhibitory cytokine-1 before diagnosis of colorectal cancer and mortality. Gastroenterology. 2015 Sep, 149(3): 614-22.
- (17) Miyagawa R, Mizuno R, Ijiri K. Formation of Klotho Granules in Oxidative Stress-induced Human Cancer Cells. Bioimages. 2015, 22:17-21
- (18) Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gono W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Oba M, Hashimoto M, Watanabe G, Hasegawa K, Kokudo N. Radiological morphology of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy predicts tumor viability and postoperative outcomes. J Gastrointest Surg. 2015 Sep, 19(9): 1653-61.
- (19) Okumura Y, Aikou S, Onoyama H, Jinbo K, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Takahashi M, Koyama K, Momose T, Abe H, Matsusaka K, Ushiku T, Fukayama M, Seto Y. Evaluation of 18F-FDG uptake for detecting lymph node metastasis of gastric cancer: a prospective pilot study for one-to-one comparison of radiation dose and pathological findings. World J Surg Oncol. 2015 Dec, 13: 327.
- (20) Saito S, Morishima K, Ui T, Hoshino H, Matsubara D, Ishikawa S, Aburatani H, Fukayama M, Hosoya Y, Sata N, Lefor AK, Yasuda Y, Niki T. The role of HGF/MET and FGF/FGFR in fibroblast-derived growth stimulation and lapatinib-resistance of esophageal squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2015 Feb, 25:15:82.
- (21) Sakumi A, Miyagawa R, Tamari Y, Nawa K, Sakura O, Nakagawa K. External effective dose of workers in restricted area of Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant during the third year after the Great East Japan Earthquake. J Radiat Res. 2015, 57: 178-181
- (22) Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Nakamura H, Taguchi A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T. HPV-16 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1γ in cervical malignancy. BMC Cancer. 2015 Apr, 15: 230
- (23) Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K, Yamamoto S, Serizawa T, Niikura R, WatAbe H, Yoshida S, Yamada A, Yamaji Y, Ushiku T, Fukayama M, Koike K. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Aug, 30(8): 1260-4.
- (24) Shichino S, Abe J, Ueha S, Otsuji M, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Hashimoto S, Suzuki HI, Morikawa T, Inagaki Y, Matsushima K. Reduced supply of monocyte-derived macrophages leads to a transition from nodular to diffuse lesions and tissue cell activation in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. Am J Pathol.

- 2015 Nov, 185(11): 2923-38.
- (25) Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol.* 2015 Apr, 46(4): 1421-34
- (26) Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Isogai M, Hibiya T, Ushiku T, Takada K, Fukayama M. Profiling of virus-encoded microRNAs in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and their roles in gastric carcinogenesis. *J Virol.* 2015 May, 89(10): 5581-91.
- (27) Shirota G, Gono W, Ishida M, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ikemura M, Fukayama M, Ohtomo K. Brain swelling and loss of gray and white matter differentiation in human postmortem cases by computed tomography. *PLoS One.* 2015 Nov, 10(11): e0143848
- (28) Taguchi S, Fukuwara H, Shiraishi K, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Fujimura T, Nakagawa T, Kume H, Homma Y. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for cT1-4N0M0 prostate cancer: Comparison of patient outcomes including mortality. *PLoS One.* 2015 Oct, 10(10): e0141123.
- (29) Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Sep, 86(9): 939-44.
- (30) Takahashi M, Kume H, Koyama K, Nakagawa T, Fujimura T, Morikawa T, Fukayama M, Homma Y, Ohtomo K, Momose T. Preoperative Evaluation of Renal Cell Carcinoma by Using 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015 Dec, 40(12): 936-40.
- (31) Tu HC, Schwitalla S, Qian Z, LaPier GS, Yermalovich A, Ku YC, Chen SC, Viswanathan SR, Zhu H, Nishihara R, Inamura K, Kim SA, Morikawa T, Mima K, Sukawa Y, Yang J, Meredith G, Fuchs CS, Ogino S, Daley GQ. LIN28 cooperates with WNT signaling to drive invasive intestinal and colorectal adenocarcinoma in mice and humans. *Genes Dev.* 2015 May, 29(10): 1074-86
- (32) Uehara Y, Oda K, Ikeda Y, Koso T, Tsuji S, Yamamoto S, Asada K, Sone K, Kurikawa R, Makii C, Hagiwara O, Tanikawa M, Maeda D, Hasegawa K, Nakagawa S, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Fujiwara K, Yano T, Osuga Y, Fujii T, Aburatani H. Integrated copy number and expression analysis identifies profiles of whole-arm chromosomal alterations and subgroups with favorable outcome in ovarian clear cell carcinomas. *PLoS One.* 2015 June, 10(6): e0128066 (Correction: *PLoS One.* 2015 Jul, 10(7): e0132751).
- (33) Watanabe K, Amano Y, Ishikawa R, Sunohara M, Kage H, Ichinose J, Sano A, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Nagase T, Ohishi N, Takai D. Histone methylation-mediated silencing of miR-139 enhances invasion of non-small-cell lung cancer. *Cancer Med.* 2015 Oct, 4(10): 1573-82.

- (34) Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T,
Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar
O, Fenko LE, Fukayama M, Bito H, Cirrito
JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo
T. Chronic optogenetic activation augments
a β pathology in a mouse model of Alzheimer
disease. *Cell Rep.* 2015 May; 11(6): 859-65
- (35) Yoshida A, Yoshida H, Yoshida M, Mori T,
Kobayashi E, Tanzawa Y, Yasugi T, Kawana
K, Ishikawa M, Sugiura H, Maeda D,
Fukayama M, Kawai A, Hiraoka N, Motoi T.
Myoepithelioma-like tumors of the vulvar
region: A distinctive group of
SMARCB1-deficient neoplasms. *Am J Surg
Pathol.* 2015 Aug; 39(8): 102-13