

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

牛久哲男, 森川鉄平

佐々木毅 (地域連携推進・遠隔病理診断センター長)

講師

牛久 綾 (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)

助教

国田朱子, 田中麻理子, 種井善一 (教室),

新谷裕加子, 森田茂樹, 阿部浩幸, 林玲匡, 田中淳 (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.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。

柴原准教授が杏林大学医学部病理学講座教授に栄転した。森川講師 (病理部) が准教授に、牛久綾病院講師が講師 (病理部) に昇任した。病理部助教として 4 月より田中淳博士が、また 9 月から教室助教に種井善一博士 (医科学研究所研究員) が加わった。

大学院博士課程では、今年度 3 名 (西東、日向、峰) 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 29 年度には 21 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 エレクティブ・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)。平成28年度末からゲノム医療研究プロジェクトとして、がんのクリニカルシーケンシングの実装に向け「臨床ゲノムカンファランス」がスタートした(研究代表間野博行教授)。

また、日本病理学会による「AI等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像(P-WSI)の収集基盤整備と病理支援システム開発」に協力し、人工知能による病理診断補助システムの開発に取り組む予定である。

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。「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。

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4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病理部も含め、M0の学生2名、M1の学生を5名、計7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)。本年度はEBウイルス関連胃癌に対する免疫回避機構の研究に取り組み(文献1, 7)、とくにEBウイルス関連胃癌の癌細胞にPD-L1の発現が高頻度に見られ、部分的に遺伝子増幅が引き起こされていることを見出した(文献30)。さらにH.pylori感染との関連(文献31)、エピジェネティック異常の分子機構(文献24)について解明を進めた。

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(牛久准教授、森川准教授) (文献 20, 22)。分子標的治療を進める上での診断技術開発、治療評価についても研究を行っている (文献 21, 42)。

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。柴原准教授は肝内胆管癌について Type1、2 の二分類を提唱する (文献 4-6) とともに、肝細胞癌における垂型の再評価を行った (文献 33)。この他、胃癌 (文献 29, 43)、脳腫瘍 (文献 10)、白血病 (文献 45) などの研究を進めている。

出版物等 (症例報告は病理部参照)

1. Abe H, Morikawa T, Saito R, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. In Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma a high density of CD66b-positive tumor-associated neutrophils is associated with intestinal-type histology and low frequency of lymph node metastasis. *Virchows Arch.* 2016, 468(5), 539-48.
2. Akiyama Y, Morikawa T, Maeda D, Shintani Y, Niimi A, Nomiya A, Nakayama A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Increased CXCR3 expression of infiltrating plasma cells in Hunner type interstitial cystitis. *Sci Rep.* 2016, 6, 28652
3. Asada-Hirayama I, Kodashima S, Sakaguchi Y, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Tsuji Y, Minatsuki C, Shichijo S, Matsuzaka K, Ushiku T, Fukayama M, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is more accurate for determination of horizontal extent of early gastric cancers than chromoendoscopy. *Endosc Int Open.* 2016, 4(6), E690-8.
4. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. Distinct Clinicopathologic and Genetic Features of 2 Histologic Subtypes of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016, 40(8), 1021-30.
5. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Kokudo N, Kato Y, Fukayama M. Immunohistochemistry using monoclonal antibody MsMab-2 is useful to detect IDH1 R132L in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Pathol Int.* 2016, 66(10), 578-582.
6. Hayashi A, Shibahara J, Misumi K, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. Histologic Assessment of Intratumoral Lymphoplasmacytic Infiltration Is Useful in Predicting Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One.* 2016, 11(5), e0155744
7. Ichimura T, Abe H, Morikawa T, Yamashita H, Ishikawa S, Ushiku T, Seto Y, Fukayama M. Low density of CD204-positive M2-type tumor-associated macrophages in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a clinic-pathologic study with digital image analysis. *Hum Pathol.* 2016, 56, 74-80.
8. Ichinose J, Shinozaki-Ushiku A, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, Fukayama M, Nakajima J, Takai D. Immunohistochemical pattern analysis of squamous cell carcinoma: Lung primary and metastatic tumors of head and neck. *Lung Cancer.* 2016, 100, 96-101.
9. Ichinose J, Shinozaki-Ushiku A, Takai D, Fukayama M, Nakajima J. Differential diagnosis between primary lung squamous cell carcinoma and pulmonary metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Review. Expert Rev Anticancer Ther.* 2016, 16(4), 403-10.
10. Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, Takayanagi S, Aihara K, Saito N,

- Aburatani H, Fukayama M. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology*. 2016, 69(2), 260-7.
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, 46(2), 185-9.
 12. Ishiwatari H, Hayashi T, Kawakami H, Isayama H, Hisai H, Itoi T, Ono M, Kawakubo K, Yamamoto N, Tanaka M, Itokawa F, Oshiro H, Sonoda T, Hasegawa T; Japan EZ Port Study Group. Randomized trial comparing a side-port needle and standard needle for EUS-guided histology of pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2016, 84(4), 670-8.
 13. Ito T, Matsubara D, Tanaka I, Makiya K, Tanei ZI, Kumagai Y, Shiu SJ, Nakaoka HJ, Ishikawa S, Isagawa T, Morikawa T, Shinozaki-Ushiku A, Goto Y, Nakano T, Tsuchiya T, Tsubochi H, Komura D, Aburatani H, Dobashi Y, Nakajima J, Endo S, Fukayama M, Sekido Y, Niki T, Murakami Y. Loss of YAP1 defines neuroendocrine differentiation of lung tumors. *Cancer Sci*. 2016, 107(10), 1527-1538.
 14. Kasuga J, Kawahara T, Takamoto D, Fukui S, Tokita T, Tadenuma T, Narahara M, Fusayasu S, Terao H, Izumi K, Ito H, Hattori Y, Teranishi J, Sasaki T, Makiyama K, Miyoshi Y, Yao M, Yumura Y, Miyamoto H, Uemura H. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with disease-specific mortality in patients with penile cancer. *BMC Cancer*. 2016, 16, 396-402.
 15. Kishikawa J, Kazama S, Oba K, Hasegawa K, Anzai H, Harada Y, Abe H, Matsusaka K, Hongo K, Oba M, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Ushiku T, Kitayama J, Fukayama M, Kokudo N, Watanabe T. CD133 Expression at the Metastatic Site Predicts Patients' Outcome in Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2016, 23(6), 1916-23.
 16. Kida K, Ishikawa T, Yamada A, Shimada K, Narui K, Sugae S, Shimizu D, Tanabe M, Sasaki T, Ichikawa Y, Endo I. Effect of ALDH1 on prognosis and chemoresistance by breast cancer subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2016, 156(2), 261-9.
 17. Kobayashi R, Miyagawa R, Yamashita H, Morikawa T, Okuma K, Fukayama M, Ohtomo K, Nakagawa K. Increased expression of long non-coding RNA XIST predicts favorable prognosis of cervical squamous cell carcinoma subsequent to definitive chemoradiation therapy. *Oncol Lett*. 2016, 12(5), 3066-74.
 18. Komura D, Isagawa T, Kishi K, Suzuki R, Sato R, Tanaka M, Katoh H, Yamamoto S, Tatsuno K, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. CASTIN: a system for comprehensive analysis of cancer-stromal interactome. *BMC Genomics*. 2016, 17(1), 899.
 19. Kondoh H, Nishiyama T, Kikuchi Y, Fukayama M, Saito M, Kii I, Kudo A. Periostin deficiency causes severe and lethal lung injury in mice with bleomycin administration. *J Histochem Cytochem*. 2016, 64(7), 441-53.
 20. Makise N, Morikawa T, Nakagawa T, Ichimura T, Kawai T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Homma Y, Fukayama M. MAGE-A expression, immune

- microenvironment, and prognosis in upper urinary tract carcinoma. *Hum Pathol.* 2016, 50, 62-9.
21. Matsusaka K, Ishikawa S, Nakayama A, Ushiku T, Nishimoto A, Urabe M, Kaneko N, Kunita A, Kaneda A, Aburatani H, Fujishiro M, Seto Y, Fukayama M. Tumor Content Chart-Assisted HER2/CEP17 Digital PCR Analysis of Gastric Cancer Biopsy Specimens. *PLoS One.* 2016, 11(4), e0154430.
 22. Matsusaka K, Ushiku T, Urabe M, Fukuyo M, Abe H, Ishikawa S, Seto Y, Aburatani H, Hamakubo T, Kaneda A, Fukayama M. Coupling CDH17 and CLDN18 markers for comprehensive membrane-targeted detection of human gastric cancer. *Oncotarget.* 2016, 7(39), 64168-64181.
 23. Matsuo K, Sasaki T (19th of 72), et al. Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma. *Ann Oncol.* 2016, 27(7), 1257-66.
 24. Namba-Fukuyo H, Funata S, Matsusaka K, Fukuyo M, Rahmutulla B, Mano Y, Fukayama M, Aburatani H, Kaneda A. TET2 functions as a resistance factor against DNA methylation acquisition during Epstein-Barr virus infection. *Oncotarget.* 2016, 7(49), 81512-81526.
 25. Okuma H, Gonoï W, Ishida M, Shirota G, Kanno S, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K. Comparison of volume and attenuation of the spleen between postmortem and antemortem computed tomography. *Int J Legal Med.* 2016, 130(4), 1081-7.
 26. Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, Fukayama M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2016, 51(8), 808-18.
 27. Onoyama H, Kamiya M, Kuriki Y, Komatsu T, Abe H, Tsuji Y, Yagi K, Yamagata Y, Aikou S, Nishida M, Mori K, Yamashita H, Fujishiro M, Nomura S, Shimizu N, Fukayama M, Koike K, Urano Y, Seto Y. Rapid and sensitive detection of early esophageal squamous cell carcinoma with fluorescence probe targeting dipeptidyl-peptidase IV. *Sci Rep.* 2016, 6, 26399.
 28. Osawa M, Mine S, Ota S, Kato K, Sekizuka T, Kuroda M, Kataoka M, Fukumoto H, Sato Y, Kanno T, Hasegawa H, Ueda K, Fukayama M, Maeda T, Kanoh S, Kawana A, Fujikura Y, Katano H. Establishing and characterizing a new primary effusion lymphoma cell line harboring Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Infect Agent Cancer.* 2016, 11, 37.
 29. Rokutan H, Hosoda F, Hama N, Nakamura H, Totoki Y, Furukawa E, Arakawa E, Ohashi S, Urushidate T, Satoh H, Shimizu H, Igarashi K, Yachida S, Katai H, Taniguchi H, Fukayama M, Shibata T. Comprehensive mutation profiling of mucinous gastric carcinoma. *J Pathol.* 2016 240(2), 137-48.
 30. Saito R, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. *Mod Pathol.* 2016 30(3):427-439
 31. Saju P, Murata-Kamiya N, Hayashi T, Senda Y, Nagase L, Noda S, Matsusaka K, Funata S, Kunita A, Urabe M, Seto Y, Fukayama M, Kaneda A, Hatakeyama M. Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be

- downregulated by Epstein-Barr virus. *Nat Microbiol.* 2016, 1, 16026.
32. Sakai E, Fukuyo M, Ohata K, Matsusaka K, Doi N, Mano Y, Takane K, Abe H, Yagi K, Matsuhashi N, Fukushima J, Fukayama M, Akagi K, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Genetic and epigenetic aberrations occurring in colorectal tumors associated with serrated pathway. *Int J Cancer.* 2016, 138(7), 1634-44.
33. Shibahara J, Hayashi A, Misumi K, Sakamoto Y, Arita J, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. Clinicopathologic characteristics of hepatocellular carcinoma with reactive ductule-like components, a subset of liver cancer currently classified as combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem-cell features, typical subtype. *Am J Surg Pathol.* 2016, 40(5), 608-16.
34. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, Fukayama M, Koike K. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc.* 2016, 84(4), 618-24.
35. Shirota G, Ishida M, Shintani Y, Abe H, Ikemura M, Fukayama M, Gonoï W. Can postmortem computed tomography detect antemortem hypoxic-ischemic encephalopathy? *Forensic Sci Med Pathol.* 2016, 12(3), 267-75.
36. Taguchi S, Fukuhara H, Morikawa T, Matsumoto A, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Cessation of long-term adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy: is it feasible? *Jpn J Clin Oncol.* 2016, 46(12), 1143-1147.
37. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Naito A, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Homma Y. Optimal timing of salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: is ultra-early salvage radiotherapy beneficial? *Radiat Oncol.* 2016, 11, 102.
38. Taguchi S, Shiraishi K, Fukuhara H, Nakagawa K, Morikawa T, Naito A, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Nakagawa T, Fujimura T, Kume H, Homma Y. Impact of Gleason pattern 5 including tertiary pattern 5 on outcomes of salvage treatment for biochemical recurrence in pT2-3N0M0 prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016, 21(5), 975-980.
39. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Shintani Y, Sakuma K, Saito A, Fukayama M, Ono M, Komuro I. Phenotypic differences in aortic stenosis according to calcification grade. *Int J Cardiol.* 2016, 216, 118-20.
40. Tanaka T, Panthee N, Itoda Y, Yamauchi N, Fukayama M, Ono M. Negative pressure wound therapy induces early wound healing by increased and accelerated expression of vascular endothelial growth factor receptors. *Eur J Plast Surg.* 2016, 39, 247-256.
41. Tanaka Y, Tateishi K, Nakatsuka T, Kudo Y, Takahashi R, Miyabayashi K, Yamamoto K, Asaoka Y, Ijichi H, Tateishi R, Shibahara J, Fukayama M, Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Koike K. Sharpin promotes hepatocellular carcinoma progression via transactivation of Versican expression. *Oncogenesis.* 2016, 5(12), e277.
42. Urabe M, Ushiku T, Seto Y, Fukayama M. Pathologic Response of HER2-positive Gastric Cancer to Trastuzumab-based Chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2016, 40(10), 1326-33.
43. Ushiku T, Ishikawa S, Kakiuchi M, Tanaka

-
- A, Katoh H, Aburatani H, Lauwers GY, Fukayama M. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases. *Gastric Cancer*. 2016, 19(2), 403-11.
44. Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Hoshikawa M, Tanaka M, Nakatsuka T, Fujiwara H, Miyabayashi K, Takahashi R, Tanaka Y, Ijichi H, Nakai Y, Isayama H, Morishita Y, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M, Koike K. Stromal remodeling by the BET bromodomain inhibitor JQ1 suppresses the progression of human pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016, 7(38), 61469-61484.
45. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet*. 2016, 48(5), 569-74.