

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

山内直子、国田朱子、田中麻理子 (教室)、

堂本裕加子、阿部浩幸 (特任講師 (病院))、種井善一、田中淳、日向宗利 (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。

森田助教が三井記念病院医長として転出した。種井助教が病理部に異動、4月より山内博士が教室助教として、日向博士が病理部助教として加わった。

大学院博士課程では、平成 29 年度の修了者 4 名 (細井、牧瀬、三角、山澤) が学位を取得した。新年度に 7 名の新生を迎える予定で、平成 30 年度には 23 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。

宮園研究科長を代表者として、文部科学省「基礎研究医養成活性化プログラム」に福島県立医科大学、順天堂大学と連携して「福島・関東病理法医連携プログラム『つなぐ』」を申請し、採択された。平成 30 年度から 4 年間、大学院教育の中で、循環的地域支援型人材育成により、「死因究明を担い、遠隔病理診断、ゲノム医学に強い病理医」を

育てていく予定である。

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」を行っている（研究代表間野博行教授）。年度末に東大病院が、がんゲノム医療中核拠点病院に選定され、来年度から先進医療として実際の診療に取り入れられる予定である。

平成 28 年度末から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を目指して whole slide image1000 例の症例登録を行った。また、放射線科、脳外科と共に院内で画像登録を行う際の問題点について検討を行った。

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。「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げ、デジタルパソロジーにより迅速診断支援も行っている（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（堂本、日向助教）、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、M1 の学生 3 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（国田助教、牛久綾講師、阿部病院講師）。本年度は、千葉大学分子腫瘍学講座と共同で、EB ウイルス関連胃癌にみられるエピジェネティック異常の分子機構（文献 1、14、24）について解明を進めた。とくに不死化胃細胞に人工的に EB ウイルスを感染させ、広範囲のメチル化異常を再現することに成功した（文献 15）。腫瘍微小環境についても検討を進めている（文献 27）。

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、医科歯科大学ゲノム病理学と共同で、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）。共同研究者の医科歯科大学ゲノム病理学石川俊平教授、加藤洋人助教は、次世代シーケンサーを用いた免疫ゲノム解析により、胃癌組織におけるリンパ球の抗原受容体の全体像を明らかにした。なかでも硫酸化グリコサミノグリカンが主要ながん免疫抗原であることを突き止め、ゲノム情報から抗腫瘍活性をもつヒト抗体を作り出すことに成功した（文献 7）。

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。牛久准教授は腸型胃癌の中に胎児形質発現を特徴とする予後の悪い一群があることを見出した（文献 35）。この他、腫瘍においては尿管癌（文献 11、18）、乳癌（文献 26）、胸膜中皮腫（文献 29）、膝癌（文献 33）、肝内胆管癌（文献 17）、軟部腫瘍（文献 12）、リンパ腫（文献 16）などの研究を進めた。一方、非腫瘍性疾患においては、デスミン心筋症に対し、プロテオミクスを用いて病的蛋白の切片上での分布を検討し、疾患の病態解明を試みている（文献 30）。

出版物等（症例報告は病理部参照）

1. Funata S, Matsusaka K, Yamanaka R, Yamamoto S, Okabe A, Fukuyo M, Aburatani H, Fukayama M, Kaneda A. Histone modification alteration coordinated with acquisition of promoter DNA methylation during Epstein-Barr virus infection. *Oncotarget*. 2017, 8(33), 55265-79.
2. Inaki R, Abe M, Zong L, Abe T, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Hoshi K. Secretory carcinoma - impact of translocation and gene fusions on salivary gland tumor. *Chin J Cancer Res*. 2017, 29(5), 379-84.
3. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Morikawa T, Watanabe T. Oncological outcomes of lateral pelvic lymph node metastasis in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(5):469-476.
4. Kaneko MK, Yamada S, Nakamura T, Abe S, Nishioka Y, Kunita A, Fukayama M, Fujii Y, Ogasawara S, Kato Y. Antitumor activity of chLpMab-2, a human-mouse chimeric cancer-specific antihuman podoplanin antibody, via antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Med*. 2017, 6(4), 768-77.
5. Kaneko MK, Kunita A, Yamada S, Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Chang YW, Handa S, Ogasawara S, Ohishi T, Abe S, Itai S, Harada H, Kawada M, Nishioka Y, Fukayama M, Kato Y. Antipodocalyxin antibody chPcMab-47 exerts antitumor activity in mouse xenograft models of colorectal adenocarcinomas. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2017, 36(4), 157-162.
6. Kaneko MK, Nakamura T, Kunita A, Fukayama M, Abe S, Nishioka Y, Yamada S, Yanaka M, Saidoh N, Yoshida K, Fujii Y, Ogasawara S, Kato Y. ChLpMab-23: cancer-specific human-mouse chimeric anti-podoplanin antibody exhibits antitumor activity via antibody-Dependent cellular cytotoxicity. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2017, 36(3), 104-112.
7. Katoh H, Komura D, Konishi H, Suzuki R, Yamamoto A, Kakiuchi M, Sato R, Ushiku T, Yamamoto S, Tatsuno K, Oshima T, Nomura S, Seto Y, Fukayama M,

- Aburatani H, Ishikawa S. Immunogenetic profiling for gastric cancers identifies sulfated glycosaminoglycans as major and functional B cell antigens in human malignancies. *Cell Rep.* 2017, 20(5), 1073-1087.
8. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(4):368-375.
 9. Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Totoki Y, Nakamura H, Kunita A, Qu W, Yoshimura J, Soda M, Yasuda T, Hama N, Saito-Adachi M, Sato K, Kohsaka S, Sai E, Ikemura M, Yamamoto S, Ogawa T, Fukayama M, Tada K, Seto Y, Morishita S, Hazama S, Shibata T, Yamashita Y, Mano H. Integrative analysis of genomic alterations in triple-negative breast cancer in association with homologous recombination deficiency. *PLoS Genet.* 2017, 13(6), e1006853.
 10. Ishibashi Y, Ohtsu H, Ikemura M, Kikuchi Y, Niwa T, Nishioka K, Uchida Y, Miura H, Aikou S, Gunji T, Matsushashi N, Ohmoto Y, Sasaki T, Seto Y, Ogawa T, Tada K, Nomura S. Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):4846.
 11. Koyama Y, Morikawa T, Miyakawa J, Miyama Y, Nakagawa T, Homma Y, Fukayama M. Diagnostic utility of Ki-67 immunohistochemistry in small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis. *Pathol Res Pract.* 2017;213(7):737-741.
 12. Makise N, Yoshida A, Komiyama M, Nakatani F, Yonemori K, Kawai A, Fukayama M, Hiraoka N. Dedifferentiated Liposarcoma With Epithelioid/Epithelial Features. *Am J Surg Pathol.* 2017, 41(11), 1523-1531.
 13. Manley BJ, Zabor EC, Casuscelli J, Tennenbaum DM, Redzematovic A, Becerra MF, Benfante N, Sato Y, Morikawa T, Kume H, Fukayama M, Homma Y, Ogawa S, Arcila ME, Voss MH, Feldman DR, Coleman JA, Reuter VE, Motzer RJ, Russo P, Hsieh JJ, Hakimi AA. Integration of Recurrent Somatic Mutations with Clinical Outcomes: A Pooled Analysis of 1049 Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus.* 2017;3(4-5): 421-427.
 14. Matsusaka K, Funata S, Fukuyo M, Seto Y, Aburatani H, Fukayama M, Kaneda A. Epstein-Barr virus infection induces genome-wide de novo DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelial cells. *J Pathol.* 2017, 242(4), 391-399.
 15. Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H, Niki T. Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci.* 2017, 108(9), 1888-1896.
 16. Mine S, Hishima T, Suganuma A, Fukumoto H, Sato Y, Kataoka M, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Fukayama M, Katano H. Interleukin-6-dependent growth in a newly established plasmablastic lymphoma cell line and its therapeutic targets. *Sci Rep.* 2017, 7(1), 10188.
 17. Misumi K, Hayashi A, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N,

- Fukayama M. Intrahepatic cholangiocarcinoma frequently shows loss of BAP1 and PBRM1 expression, and demonstrates specific clinicopathological and genetic characteristics with BAP1 loss. *Histopathology*. 2017, 70(5), 766-774.
18. Miyakawa J, Morikawa T, Miyama Y, Nakagawa T, Kawai T, Homma Y, Fukayama M. Loss of stromal antigen 2 (STAG2) expression in upper urinary tract carcinoma: Differential prognostic effect according to the Ki-67 proliferating Index. *Ann Surg Oncol*. 2017, 24(13), 4059-66.
19. Miyata Y, Ishizawa T, Kamiya M, Yamashita S, Hasegawa K, Ushiku A, Shibahara J, Fukayama M, Urano Y, Kokudo N. Intraoperative imaging of hepatic cancers using γ -glutamyl- transpeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. *Sci Rep*. 2017, 7(1), 3542.
20. Nakano T, Kanai Y, Amano Y, Yoshimoto T, Matsubara D, Shibano T, Tamura T, Oguni S, Katashiba S, Ito T, Murakami Y, Fukayama M, Murakami T, Endo S, Niki T. Establishment of highly metastatic KRAS mutant lung cancer cell sublines in long-term three-dimensional low attachment cultures. *PLoS One*. 2017, 12(8), e0181342.
21. Nakaoka HJ, Tanei Z, Hara T, Weng JS, Kanamori A, Hayashi T, Sato H, Orimo A, Otsuji K, Tada K, Morikawa T, Sasaki T, Fukayama M, Seiki M, Murakami Y, Sakamoto T. Mint3-mediated L1CAM expression in fibroblasts promotes cancer cell proliferation via integrin $\alpha 5\beta 1$ and tumour growth. *Oncogenesis*. 2017, 6(5), e334.
22. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, Gono W, Abe H, Okura N, Yoshida S, Sakamoto Y, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N. Clinical impact of preoperative chemotherapy on microscopic cancer spread surrounding colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2326-2333.
23. Okabe A, Funata S, Matsusaka K, Namba H, Fukuyo M, Rahmutulla B, Oshima M, Iwama A, Fukayama M, Kaneda A. Regulation of tumour related genes by dynamic epigenetic alteration at enhancer regions in gastric epithelial cells infected by Epstein-Barr virus. *Sci Rep*. 2017, 7(1), 7924.
24. Oki S, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Ikemura M, Maeda D, Takeuchi M, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Miyasaka A, Kashiya T, Ikeda Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017, 8(25), 40402-40411.
25. Okuma H, Gono W, Ishida M, Shirota G, Kanno S, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Ohtomo K. Comparison of the cardiothoracic ratio between postmortem and antemortem computed tomography. *Leg Med (Tokyo)*. 2017, 24, 86-91.
26. Otsuji K, Sasaki T, Tanaka A, Kunita A, Ikemura M, Matsusaka K, Tada K, Fukayama M, Seto Y. Use of droplet digital PCR for quantitative and automatic analysis of the HER2 status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017, 162(1), 11-18.
27. 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*. 2017, 30(3), 427-439.

28. Sakuramachi M, Igaki H, Ikemura M, Yamashita H, Okuma K, Sekiya N, Hayakawa Y, Sakumi A, Takahashi W, Hasegawa H, Fukayama M, Nakagawa K. Detection of residual metastatic tumor in the brain following Gamma Knife radiosurgery using a single or a series of magnetic resonance imaging scans: An autopsy study. *Oncol Lett.* 2017, 14(2), 2033-40.
29. Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Morita S, Anraku M, Nakajima J, Fukayama M. Diagnostic utility of BAP1 and EZH2 expression in malignant mesothelioma. *Histopathology.* 2017, 70(5), 722-733.
30. Shintani-Domoto Y, Hayasaka T, Maeda D, Masaki N, Ito TK, Sakuma K, Tanaka M, Kabashima K, Takei S, Setou M, Fukayama M. Different desmin peptides are distinctly deposited in cytoplasmic aggregations and cytoplasm of desmin-related cardiomyopathy patients. *Biochim Biophys Acta.* 2017, 1865(7), 828-36.
31. Shirota G, Gonoi W, Ikemura M, Ishida M, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Higashida T, Okuma H, Abe O. The pseudo-SAH sign: an imaging pitfall in postmortem computed tomography. *Int J Legal Med.* 2017, 131(6), 1647-1653.
32. Tabata K, Mori I, Sasaki T, Itoh T, Shiraishi T, Yoshimi N, Maeda I, Harada O, Taniyama K, Taniyama D, Watanabe M, Mikami Y, Sato S, Kashima Y, Fujimura S, Fukuoka J. Whole-slide imaging at primary pathological diagnosis: Validation of whole-slide imaging-based primary pathological diagnosis at twelve Japanese academic institutes. *Pathol Int.* 2017, 67(11), 547-54.
33. Tanaka M, Ishikawa S, Ushiku T, Morikawa T, Isagawa T, Yamagishi M, Yamamoto H, Katoh H, Takeshita K, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M. EVI1 modulates oncogenic role of GPC1 in pancreatic carcinogenesis. *Oncotarget.* 2017, 8(59), 99552-66.
34. Yamamoto M, Akamatsu N, Hayashi A, Togashi J, Sakamoto Y, Tamura S, Hasegawa K, Fukayama M, Makuuchi M, Kokudo N. Safety and efficacy of venous reconstruction in liver resection using cryopreserved homologous veins. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017, 24(9), 511-19.
35. Yamazawa S, Ushiku T, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi A, Iwasaki A, Abe H, Tagashira A, Yamashita H, Seto Y, Aburatani H, Fukayama M. Gastric cancer with primitive enterocyte phenotype: An aggressive subgroup of intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017, 41(7), 989-97.
36. Yasaka K, Akai H, Nojima M, Shinozaki-Ushiku A, Fukayama M, Nakajima J, Ohtomo K, Kiryu S. Quantitative computed tomography texture analysis for estimating histological subtypes of thymic epithelial tumors. *Eur J Radiol.* 2017, 92, 84-92.
37. Yoshida Y, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Fukayama M, Nakajima J. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017, 65(5), 273-9.