

第 100 回日本病理学会総会会長講演「人体病理学の展開」

東京大学大学院医学系研究科教授
深山正久（2011 年 4 月 30 日）

会長講演と題しまして、「人体病理学の展開」について、これまで私が取り組んできた課題を並べていって、それらを俯瞰して何か提言できたら、あるいは皆様に話題として提供できたら、と考えて講演を準備いたしました。

冒頭に当たりまして、まず、東日本大震災で被災された皆様にこの場をお借りいたしまして謹んでお見舞い申し上げます。被災地の皆様の一日も早い安全な生活と復興をお祈り申し上げます。

そして 100 周年記念事業、式典、記念誌刊行の準備を進めてこられた先生方、ご寄附をいただいた会員の皆様、応援をいただいている企業、団体の方々に深い尊敬と感謝の気持ちを捧げます。学会を企画するにあたりご助言をいただいた全国の病理学教室責任者の方々、ワークショップ、コンパニオンミーティングに応募していただいた先生方、各種セミナーにご寄附いただいた企業団体、学会諸氏に改めて御礼申し上げます。「次の 100 年を創る」ということで第 100 回総会を開催したわけですが、この開催に理解と支援をいただき、参加してくださった学会員の皆様に御礼と感謝を申し上げたいと思います。

さて本日は、五つの話題について述べたいと思います。最初に、病理学とそれを担う人材についての話をさせていただきます。皆様もご存知のように、病理学という言葉は“Pathology”“Pathologie”，Pathos と Logos という言葉の組み合わせであるといわれています。pathos はわけのわからないもの、病気、Logos は学問ということで、病気の学問をする、それが病理学であるといわれています。しかし pathos という言葉は pasos につながるように、何かわけの分からないものに憑かれたということで情念という言葉とも関係します。ロゴスは論理ということですから、かな

り強引な字解きになりますが、情念をもって論理を追求する、そういった人が病理学に必要なのではないかと、思っております。そして、病理学に求められていることは、病気の解明、ということですが（図 1）、病気の解明ということを取り上げても、種における病気と、個における病気がある。かたや病態の解明、病気の分類、病気の発掘であって、個における病気では重要なことは病気の重症度を評価し、悩める患者の治療の選択、治療の指標を見出すこととなります。片方は基礎生命科学、他方は臨床病理学であり、片方は先端的学際的ではありますが、他方は個別化、そして専門化を目指します。このようにこの二つの要素を病理学はもっていて、ますますこの二つの要素の二極化が進んでいると考えられます。しかし、それでも、この両者を解明することによって初めて全体がわかる、ということであって、病理学とは「こうした二つの面が必要である」ということを常に意識することができる、非常にすばらしい学問である、というふうに考えております。

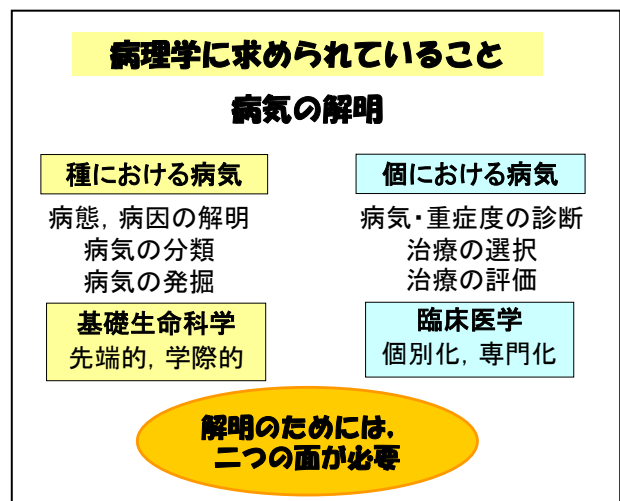


図 1 病理学の二つの側面

また現在、臨床的な病理学の現場では、種々の臓器に対

するカンファレンスを行っています。東京大学附属病院の場合、これらに加えて、毎週 1 回の剖検カンファレンス、月に 1 回 2 症例について病院 C P C を行い、また不定期ですがニューロ C P C を行っており、非常に多岐にわたるカンファレンスがあります。こうした病理診断のカンファレンスでは、非常に高度の専門性が求められており、臓器病理の専門家が必要である。一方、病理解剖の場面になりますと、新しい診断・治療に関する情報も必要で、また何よりも変化する全身病態を理解しないといけない。そして、臨床的な病理学には、これら両者が求められることとなります。

さて、いうまでもなく病理学は若い人材を求めています。病理学は臨床医学の基盤を形成していますが、基礎と臨床、両者の意味を理解し研究を進めるという利点があります。病気を臓器・全身の理解の中で解明を進める、こうしたことができる学問であります。一方、病理医の人数は麻酔科医の三分の一に及びません。このような状況ですから、われわれは人材を求めています。その人材は、一方では形態学を主な方法として病気の解明を目指す人であって、基礎、臨床の両面から病気を明らかにすることの意義を理解している学者であってほしいし、病理診断によって臨床医とともに病気に挑戦する人、そしてその人はそういう病気の特徴を理解して全身の中に位置づけることができる、こうした人材を求めています。両者ともに情熱を持って病気の論理を追い求める人である、というふうと考えられます。このような人材を発掘し、病理学の中に取り込んでいく、そしてその人たちが病理学の中に大きく羽ばたいていく場を私たちが作らなければならないと考えております。

次の話題として、人体病理というものの研究、その可能性について考えてみたいと思います。このあと引き続いて Hruban 教授、Kirchner 教授の素晴らしい教育講演が待っております。ですから、ここでは私どもが取り組んできた 3 つの面からの研究を簡単にご紹介したいと思います。一つは網羅的ゲノム解析技術の開発とその応用であり、次の例は人体組織に問かけるような研究、最後に臨床との連携を模索する研究の三点です。

網羅的なゲノムの網羅解析についてご紹介したいと思います。

います。こうした技術は私たちにも available になって研究の場にやってくるし、間もなく病理臨床の現場にもやってくる、と考えられます。私どもの教室の石川准教授もこのような課題に取り組んで、アレル別のコピー数解析、網羅的なメチル化解析の方法論の研究を行っています。例えば、胎盤でアレル別に非常に精細にトランスクリプトームを解析することにより、新規のインプリンティング遺伝子を探索するというを行い、30 数個発見しております。このようなインプリンティング遺伝子が生後にどのような疾患と関与していくか、探索するための基盤的な研究です。こうした研究によって、新しい「ゲノム病理学」といった分野を切り拓いていくものだと期待しています。

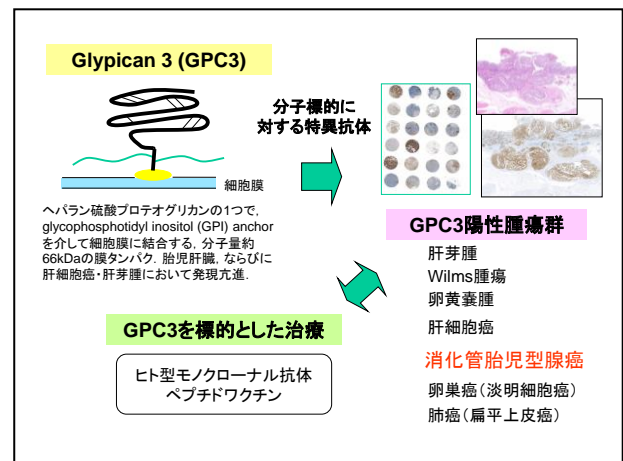


図 2 Glypican3 陽性腫瘍

図 2 は、こうした網羅的な解析によってマイニングされた肝細胞癌特異分子のひとつ、グリピカン 3 (GPC3) についての研究を紹介しています。グリピカン 3 に特異的な抗体をつくって全身の腫瘍を検索しました。そうすることで、肝細胞癌だけではない「グリピカン 3 陽性腫瘍群」といったものを見出してあります。特に胃癌では、AFP 産生胃癌というものも含めて消化管の胎児型腺癌のマーカーになる、ということを見出しました。またこのような腫瘍群はヒト型化したモノクローナル抗体やペプチドワクチンなどの治療の候補になる、そのように考えて探索的研究を進めております。

また非常に古典的な方法ですが、人体組織に問かけるといった研究は依然、価値のあるものと考えております。例えば、卵巣漿液性乳頭癌の発生母地について、現在あら

ためて卵管采の病変が重要ではないか、というような研究が出ています。そこで卵管を全割するという古典的な方法を適用してみます。

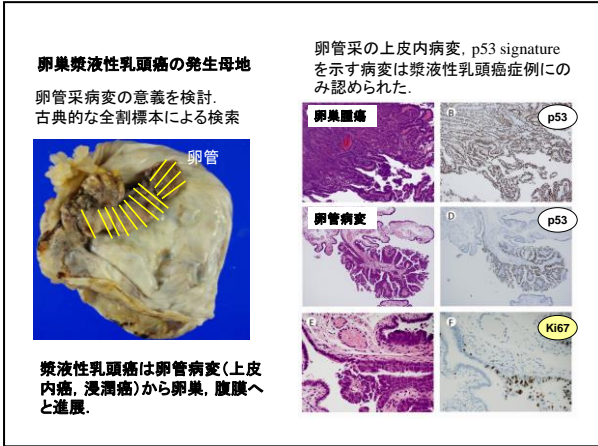


図3 卵巣漿液性腺癌の発生母地

図3に示すように卵巣漿液性乳頭癌の高悪性度のものはp53陽性であるが、その際には卵管采にも粘膜内腫瘍病変があってp53陽性である、Ki67についても確かに標識率が高いことを示しております。こうした卵管采の病変は漿液性乳頭癌のみに認められる、そういう点から考えると漿液性乳頭癌は卵管病変から卵巣、腹膜へと進展していくと考えるべきである、卵巣のこうした研究によって、卵管病変の頻度が民族によって違うのではないかと、あるいはp53陰性の病変もあるのではないかと、今後いろいろ検討していくべき課題がでてきます。

それから人体組織に問いかけるという意味で、もうひとつ例を挙げます。これはパーキンソン病の患者さんの中脳、黒質の神経細胞のレヴィ小体中にαシヌクレインが蓄積しているということが知られております。また、パーキンソン病では末梢神経障害としていろいろな機能異常が起こることも着目されておりました。そこでリン酸化αシヌクレインの蓄積を末梢の臓器で丹念に見てまいりますと、たとえば心臓外膜の神経節や、胃や十二指腸のアウエルバッハ神経叢の神経細胞にもαシヌクレインの蓄積があるということがわかってきました。つまり中枢性の異常というだけではなく、独自の末梢性病変を形成しているというように、病態の理解にもつながりましたし、さらに皮膚や

消化管生検でパーキンソンズム関連疾患を診断することができるのではなかろうか、というような可能性もできました。

さらに臨床との連携ということで、私どもは臨床家と共同して、治療選択や治療効果評価に加わっているわけです。乳癌、胃癌でのHER2増幅といったものも客観性を持って示すにはどうしたらよいか、こうした技術も開発することも必要になる。ということで、デジタルPCRを用いた方法を試みております(図4)。デジタルPCRの原理は、ナノ単位の仕切りを持った圧弾性体にDNAを非常に薄い濃度で注入して、微小な区画内でPCRを行い、結果をデジタル化し、これによってコピー数を正確に算定しようというものであります。例えば、乳癌のHER2免疫組織化学で1+, 2+, 3+として判定された試料からDNAを抽出して、HER2のデジタルコピー数を数値として客観的な形で表すことができる、こうしたものを用いて、臨床評価といったものの客観性を担保していくことができるのではないかと考えております。

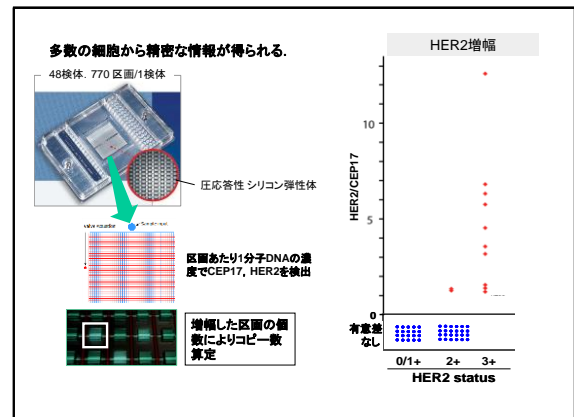


図4 デジタルPCRのHER2検査への応用

以上私どもが取り組んできた研究をご紹介しますが、「人体病理学の研究とは何か」ということで、昨日どうやって説明しようか、と考えたわけです。そこでこんな図を描いてみたのですが、図だけだと何を意味するのか、全くわかりません。そこで説明文をつけてみます(図5)。こういうさまざまな細胞学的な現象を頭において、患者の胸に耳を押し当て、じっと聞き入る、心臓の鼓動のわずかな変化を探る、こうした態度で常に研究を進めていくのが

人体病理学の研究ではないか、というふうに考えました。そういう形の絵を描いたつもりでした。

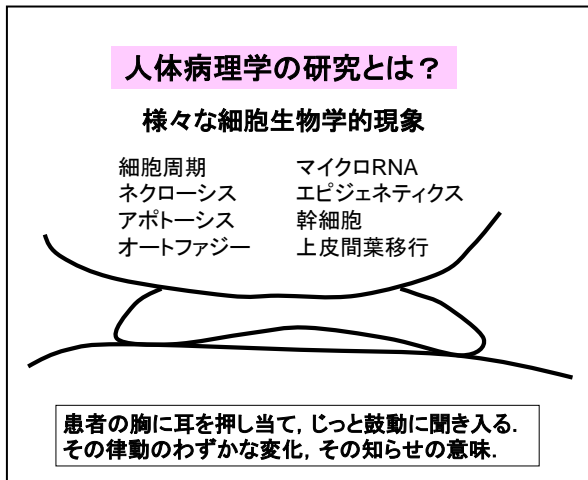


図5 人体病理学の研究とは

次に病理検査，病理部という点について触れたいと思います。1955年から2005年までの東京大学医学部付属病院の生検手術症例の推移をみてみますと，1995年大学法人化前後を境に検体数は増加して，6000検体からその倍になっております。このような状況があるために私たちはいろんな改革をおこなっていかねばならない。その取り組みとして，病理自動化の流れの現状，将来どのような形で検査が発展していくのか，さらにデジタルパソロジーの実用化，活用について触れたいと思います。

私たちの現在の東京大学での自動化ですが，それほど「進んでいる」というレベルではありませんが，自動染色，自動免疫染色装置，液状細胞診装置などの導入を行っております。こういう形で病理の分野でも少しずつ自動化が進んでいこう。すると多数の機械を検体の流れに従って統括するシステムが当然必要でしょうし，そうしたものを企業の方に開発してほしいと思いますが，それでも入り口，出口は人の目で確認しなければならない。こうした医療安全といったものを考えた医療機器の開発をお願いしたいし，そうした開発研究を私どももサポートしていきたいと考えております。では，最終的にどういった像が私たちの理想なのでしょう。そこで「統合的病理情報の迅速な提供将来像」を描いてみたのが図6であります。画期的クリオスタット装置を開発する，切片をとってきてそれ以外は

RNAを抽出して網羅的コピー数解析などを行い，統合的病理情報として術中術直後にすぐさま評価できる。これが最終的に統合的病理情報になる，ということです。なかなか難しそうですが，是非こういうところに挑戦していきたいと思います。

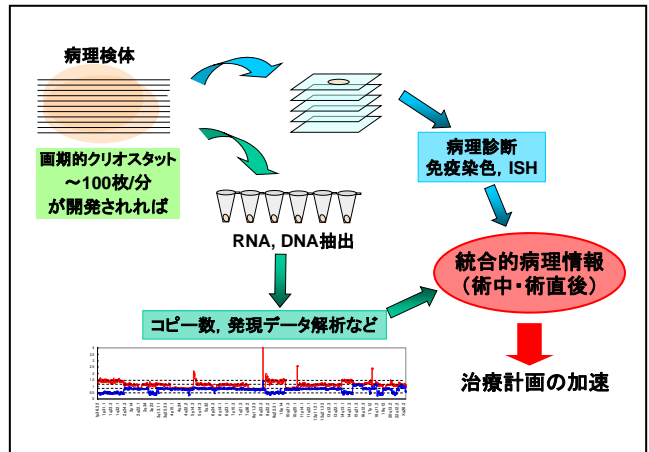


図6 凍結連続切片による病理診断の将来像

デジタルパソロジーの実用化といった課題があります。病理医をサポートするいろいろなシステムが出来上がって，主治医とのインタラクションで，患者自身が診療データをもつ，というような時代が来ます(図7)。

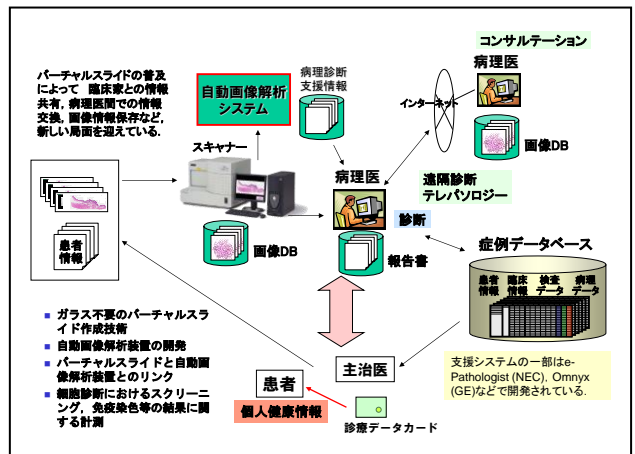


図7 病理医支援，遠隔病理診断システムの将来像

デジタル化した病理標本を患者さんが持っている，ということが起こってくるわけですが，一方で，こうしたものを用いてインターネットを通じたコンサルテーション，遠隔病理診断などが現在実用化されていますし，さらに自動画像解析装置があつて病理診断の支援を行う。こ

うした取り組みが盛んに行われています。最終的にはガラス標本を介さずに直接、バーチャルスライド化ができる、さらに画像解析装置とのリンクができて病理医をサポートする、こうしたところにも今後、私たちはチャレンジしていかなければいけないと思っています。

それでは四番目の話題として病理解剖の話題を取り上げたいと思います。例えば、東大医学部病理学教室の病理解剖数ではありますが、1955年から2005年までの間のものでありまして、1965年からこの300位に安定していましたが、1990年を境にしまして解剖数が100体という状態になっています。剖検率は20%弱。そこでこうした100体の時代の病理解剖、このことについての問題点について検討してみたいと思います。取り上げる項目として、3つあります。ひとつは病理解剖の価値の再確認であり、ひとつは診療関連死調査のための調査解剖の問題、そして死後画像の診療関連死における有用性に関する検討、この3点について皆様にお示ししたいと思います。

病理解剖の果たす役割について、改めて皆様の前で私が指摘する必要はないと思いますが、私たちの病院の場合、病理部で毎週検討会を行っておりますが、この時には臨床に連絡をして臨床医の自発的な参加を促しております。月2症例につきまして病院CPCを行って研修医の参加を促しているわけですが、最近CPCダイジェストを院内にネット公開するというようなことを始めていて、こうしたものを通じて研修医教育あるいは臨床医教育に用いたいと考えています。それから臨床研修における役割はいうまでもありませんが、私たちの努力がいつか実ると考えて継続して努力しています。それから、もうひとつの点として、病理解剖データの蓄積の問題があります。資料を蓄積する重要性というのは非常に強調してもし過ぎることはないと考えます。たとえばブレインバンク、これは日本の場合、いろんなところで小規模に行われていて、しかもそれはかなり研究者個人のエネルギー、多大な努力でもって行われている。こうした取り組みを支援していく、そしてその理解を患者に、一般国民に持ってもらう努力を私たちは継続していかなければならないわけでありまして。

次に診療関連死の問題です。これは当然私たちも医療界

の一員として解決の方向性を探るべき重要な問題でありまして、皆さんもご存知のように、異常死と病死の間にある診療関連死ですが、これを分析していくに当たって調査解剖というのがどうしても必要なのではなかろうかと考えている次第です（図8）。

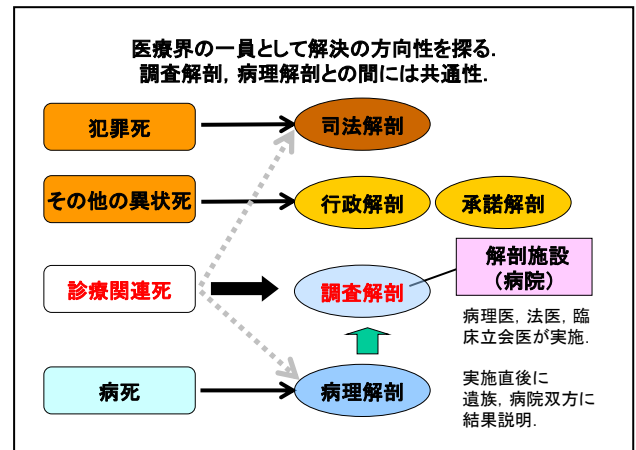


図8 診療関連死調査解剖と病理、法医解剖

誠実な分析には解剖の裏づけが必要である、そしてその調査解剖の形態は病理解剖とかなり共通性が高いものであって、私たちが参加していく必要があるだろうと思います。ただ大きな第三者機関を作るのか、という点の問題につきまちは様々な議論があり、その医療関連死の起こった施設で第三者の立会いの下に行う、ということもあるでしょうし、実施した病理解剖をもとに院内調査が行われる。こういった形も重要なことではないかと考えます。いずれにしても私どもがこうした問題についても責任を持って参加していくことが今後とも求められていると考えております。

「診療関連死調査における死後画像の有用性の検討」の問題ですが（図9）、午前中にワークショップが行われ、私どもの教室の高澤講師がそこで発表を致しました。死後CTで画像診断医の正診率の高い病変、その一方で低い病変も存在します。このような事実を十分に遺族に説明してしっかり理解した上で調査を勧める。そして調査を行うということになりましたら、確実な分析を行うべきでありまして、そのためには病理解剖に近い形で調査解剖を行い、

さらに医療評価を行ったうえで、ご遺族にあるいはその両者に情報を開示していく。こうしたためのガイドライン、マニュアルも整備いたしております。

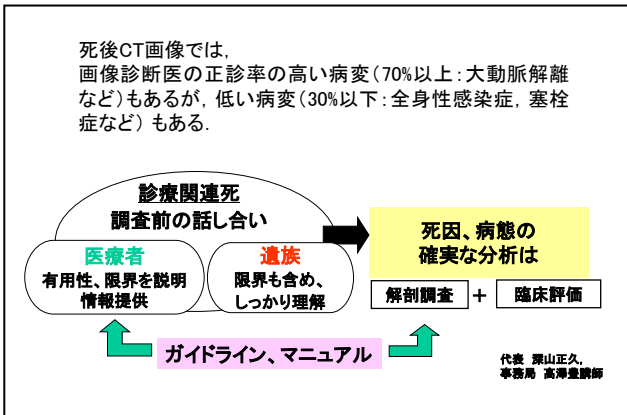


図 9 診療関連死調査における死後画像検査

さて、最後の話題として、仕組みの問題です。最初の話題と関連しますが、病理学を担う人材の重要性、これは今後の医学のために必要である、そういう気概を持って、私たちはこういう人材を確保していく、Pathos をもって病気の Logos を求める、そういう人間を得て、きちんと教育することも重要ですが、そういう人たちが安心してそういう追い求める人になれるような仕組みを私たちが作っていかなければならないだろう(図10)。そのためには、こうした取り組みに対して公的な補助ができるようなシステムを、学会としても是非要望していただきたい、というよりは私も一員となって要望していきたいと思えます。

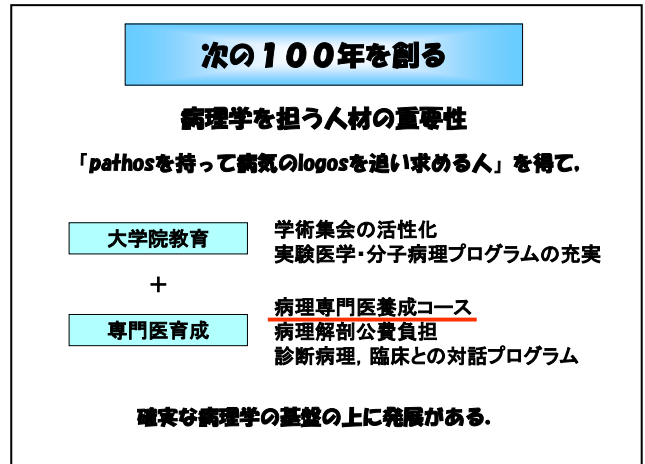


図 10 病理学の将来を担う人材育成

確実な病理学の基盤の上に、医学の発展があると考えております。そして病理学における基礎・臨床の統合的な発展のためには、学術集会をなんといっても充実させていくことが必要である。ということで、今回ワークショップを公募し、オープンフォーラムや診断ワークショップなどのセッションを設けました。若手育成セミナーは午前中お昼の方に移動させなければならない事態が生じました。コンパニオンミーティングは残念なことに中止せざるを得ませんでした。こうしたコンパニオンミーティングの中には市民公開講座と結合しているものがあって、こうしたことを設けていくことがひとつの次の時代につながる、と考えています。次の百年を創るために皆さんとともにがんばりたいと思えますし、今回の学術集会がひとつの契機になったとすれば大変それはありがたいと存じます。ご静聴ありがとうございました。