

第18回

日本病理学会カンファレンス



第18回 日本病理学会カンファレンス 「ゲノム病理学と精密医療病理学が目指すものは？」

プログラム・抄録集

「ゲノム病理学と精密医療 病理学が目指すものは？」

プログラム・抄録集

会期 2022年7月29日金・30日土

会場 東北大学医学部星陵オーデトリウム（宮城県仙台市）

世話人 古川 徹 東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野

Finggal Link

使いやすさの追求で
ストレスフリー

PATH Dimension[®]

病理業務支援システム

- 貴院の運用に配慮したシステム構築をご提案
- 他部門システムとの柔軟な連携と運用のサポート
- 病理診断と業務全体の利便性・拡張性を配慮したシステム
- 指静脈認証システムの採用で、確実に且つ迅速なログインを実現

関連商品

Signature[®]
カセットプリンター



フィンガルリンク

フィンガルリンク株式会社
〒111-0041 東京都台東区元浅草二丁目6-6 東京日産台東ビル5F
BIS(バイオイメージングソリューション)事業部 TEL 03-5806-9883

第18回日本病理学会カンファレンス

「ゲノム病理学と精密医療

病理学が目指すものは？」

プログラム・抄録集

会 期 2022年7月29日（金）・30日（土）

会 場 東北大学 星陵オーデトリウム

世話人 古川 徹 東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野

ご挨拶

第18回日本病理学会カンファレンス開催にあたって



7月29－30日に仙台市の東北大学医学部星陵オーデトリウムにて第18回日本病理学会カンファレンスを開催いたします。日本病理学会カンファレンスは病理学会が主催する学術集会として、春の総会、秋の特別総会とともに重要な位置を占める集会であり、病理学会員に最先端の研究に触れる機会を提供し、病理学研究の振興を図るものです。

今回のテーマは「ゲノム病理学と精密医療 病理学が目指すものとは？」とさせていただきました。ゲノムと精密医療は今日の医学・医療で最もクローズアップされるキーワードになっています。病理学においても病態解明の手段としてゲノム解析が取り入れられるようになり、その成果が日々報告されています。特に、腫瘍病理学ではこれまでの病理組織学的な疾患分類からゲノム異常に基づく分類へのシフトが一部では進みつつあり、病理診断の意義が問われることが時には起こっています。さらに、それらゲノム異常の情報は精密医療につながっていき、効果的な医療を実現できるとされています。このような研究、医療のうねりの中、本カンファレンスでは、改めて、ゲノムの本質、ゲノム情報の解釈、病理学におけるゲノム解析、ゲノム異常と病態との関係、エピゲノムの意義、精密医療の実現へのハードル、病理情報の新たなマッピングの可能性、疾患モデルとしてのオルガノイドの有用性、疾患を理解するための新たな発想等を題材に、ゲノムと精密医療に対し病理学研究が向かう方向を皆で考えることができればと思います。このような考えのもと、今回、10人の最先端研究者に講演を依頼いたしました。

一人でも多くの病理学会員がこれら最先端の研究者と直に討論することで研究の醍醐味を堪能し、自らの病理学研究の展開に資する情報を得ることを期待したいと思います。

世話人 古川 徹

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野教授

第18回日本病理学会カンファレンス 参加者へのご案内

- 会 期 令和4年7月29日(金)・30日(土)
- 会 場 東北大学 星陵オーディトリウム
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1
TEL：022-717-8048
URL：http://18th.jspc.academy (交通アクセス・キャンパスマップ参照)
- 服 装 本カンファレンスは例年カジュアルな形式で行われています。
ネクタイ無しの軽装で、聴講・討議に集中いただければ幸いです。
- 受 付 学会受付は、参加費の振込をもって代用します。当日の受付も可能です。
7月29日(金)11時30分よりオーディトリウム講堂前入口(星陵会館2階)にて
受付を行います。
ネームプレート/受講証をお受け取り下さい。
- 参 加 費 一 般 6,000円
学部生及び修士課程学生 1,000円
夕食費(お弁当)希望者 2,500円
1. 但し、ポスター発表者(参加費無料)は、2日間のフル参加を原則とします。
2. 夕食としてお弁当をご用意いたします。参加申し込みする際に、要不要をご回答ください。
参加費はメールにて参加費振込口座をお知らせいたしますので、事前振込をお願いいたします。振込名義は、参加者氏名(所属先：大学名 or 会社名のみ 入力例 イヌヤマモモタロウ_(スペース)イヌヤマダイガクにてお願いいたします。
- 参加登録 4月27日(水)～7月22日(金)正午
ホームページ(<https://18th.jspc.academy/>)にアクセスし、参加申し込みフォームをご利用ください。
- 宿 泊 1泊朝食付き シングル 7,900円
宿泊を希望される方は、(<https://18th.jspc.academy/>)にアクセスし参加者の方へより名鉄観光宿泊予約サイトからご予約ください。チェックイン前後のお荷物は、オーディトリウム講堂入口にて受付、クロークにてお預かりします。

○生涯学習単位について

日本専門医機構専門医資格更新単位(病理領域講習単位) 4単位

○病理専門医受験資格

2015年4月1日以降の専門研修開始者は本カンファレンス参加あるいは、「分子病理診断講習会」(春総会にて開催)あるいは、「ゲノム病理標準化講習会」の受講が必須です。

講演発表要項

レクチャー発表者

1. 講演30分、質疑応答10分を予定しています。
2. 講演者の方は、講演時間10分前までに次演者席にご着席ください。
3. パソコンプレゼンテーション 1 面映写のみとします。
4. パソコンの操作は、ご自身でお願いいたします。パソコンとプロジェクターの接続ケーブルは会場に備え付けでございますが、必要に応じて接続ケーブル・アダプター・パソコンの電源ケーブル等をご持参ください。
5. パソコントラブルに備えて、バックアップデータを CD-R, USB メモリー等に保存の上、ご持参ください。

座 長

1. 担当セッション開始予定時刻の 5 分前までに、次座長席にご着席ください。
2. プログラムの時間通りの進行にご協力ください。

ポスター発表要項

1. 発表者は、受付にて画鋏を受け取られ、所定の場所にポスターを掲示してください。【星陵会館 2 階大会議室】
2. ポスターパネルの大きさは、縦180cm×横120cm です。上20cm は演題番号および演題名等です。左上20cm×20cm に演題番号を事務局で準備いたしますので、スペースをご考慮ください。
3. ポスターセッションを 1 題あたり 4 分で行います。発表 3 分、討論 1 分とします。
4. ポスター発表については、日本病理学会研究推進委員会委員に評価していただき、最優秀演題賞 1 題、優秀演題賞 2 題の計 3 演題を選出し、第 2 日のセッション前に表彰を行います。

※登録ポスターデータは事務局で会期終了後に責任を持って消去処分をさせていただきます。

問い合わせ先 第18回日本病理学会カンファレンス事務局
東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野 大泉 由佳
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2 - 1
TEL : 022-717-8048 FAX : 022-717-8053
Mail : jspc2022@hispathol.med.tohoku.ac.jp

交通アクセス

仙台市営地下鉄をご利用の場合

最寄駅

北四番丁駅（仙台市地下鉄南北線）

- ・北2口より徒歩約15分

仙台市営バスをご利用の場合

仙台駅前乗り場	行き先	下車停留所
9番	北山・子平町循環	東北大学病院前下車（約20分） 歯学部・東北会病院前下車（約20分） 星陵町下車（約20分）
10番、15番	東北大学病院経由	東北大学病院前 下車（約20分）
13番、14番	東北大学病院経由 北山トンネル・ 中山経由 山手町・中山経由	東北大学病院前下車（約20分） 歯学部・東北会病院前下車（約20分）
60番	交通局東北大学病院前行	交通局東北大学病院前下車（約20分）

仙台市交通局

タクシーをご利用の場合

仙台駅西口タクシープールより（約15分）

- ・所要時間は交通状況により異なります。

高速バスをご利用の場合

東北5県主要都市及び東京、横浜、千葉、新潟、富山、金沢、名古屋、京都、大阪

飛行機をご利用の場合

- ・仙台空港（仙台空港駅より JR 仙台駅まで最短17分、仙台駅前より仙台市営バスで約20分）
- ・仙台空港よりバスで約1時間
- ・仙台空港よりタクシーで約40分

仙台空港アクセス線

- ・所要時間は交通状況により異なります。

電車をご利用の場合

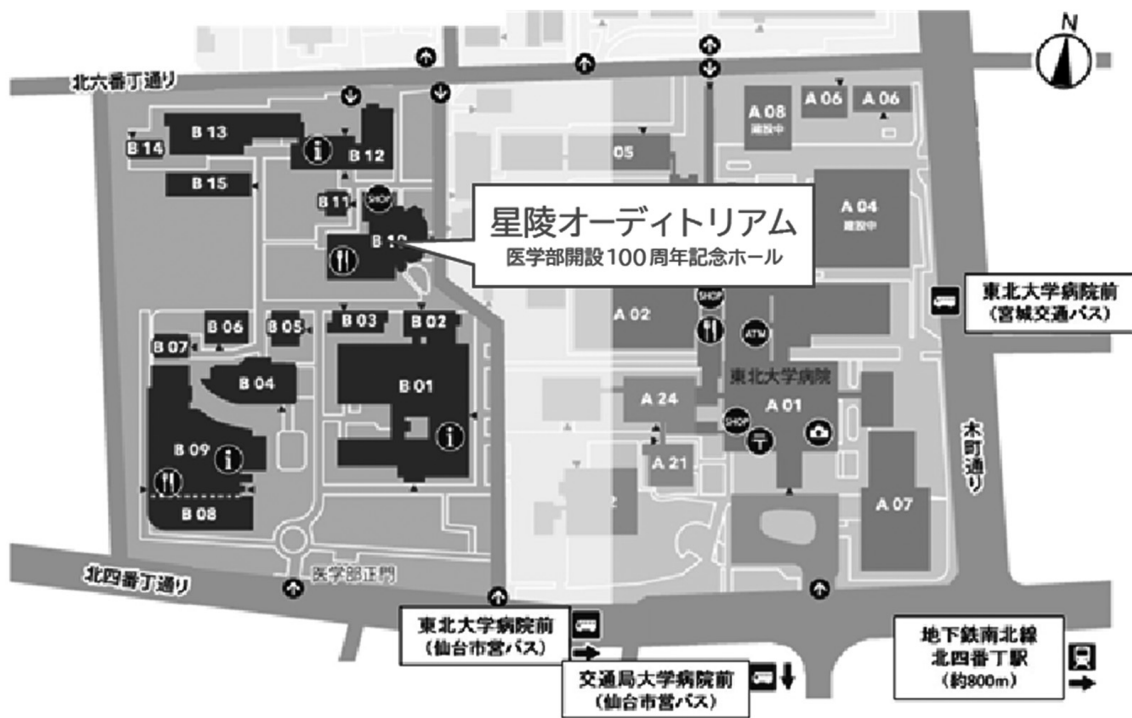
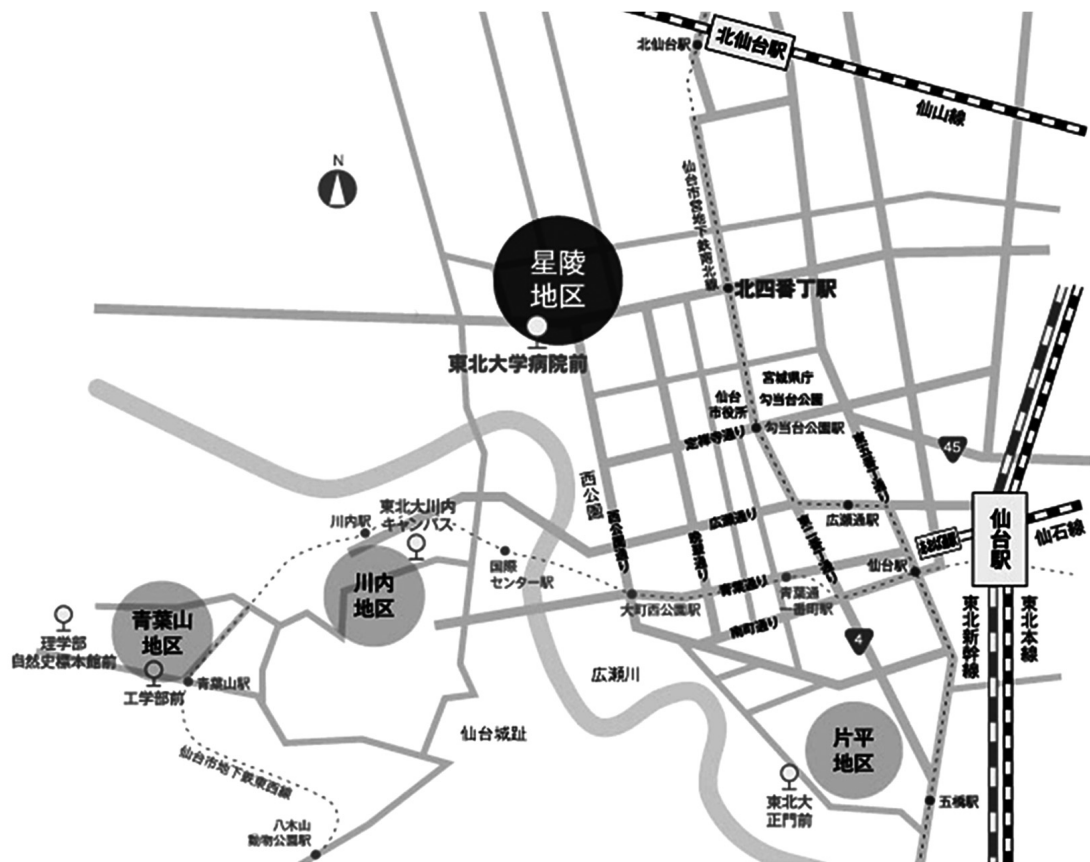
- ・JR 仙台駅（仙台駅前より仙台市営バスで約20分） 所要時間は交通状況により異なります。

お車をご利用の場合

原則としてご来館の際は、電車・バス等の公共交通機関の利用をお願いいたします。

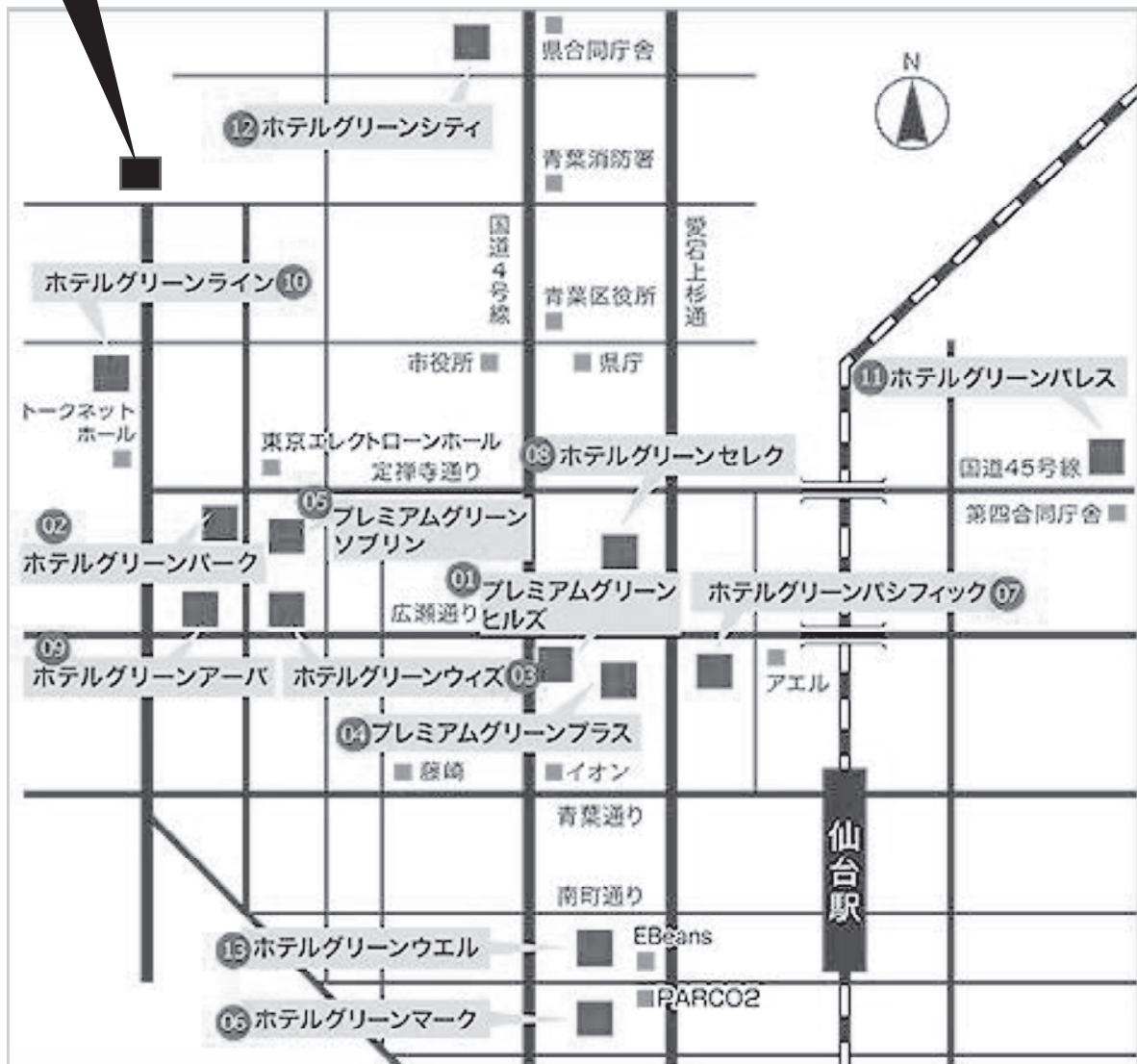
自家用車でご来館の際につきましては、事前にメールにてお申し出だけましたら入校証をメールにてお送りいたします。

会場案内



ホテル案内図

**カンファレンス会場
東北大学医学部星稜オーディトリウム**



⑩ ホテルグリーンライン
宮城県仙台市青葉区支倉町1-20
【TEL】 022-217-8311 【FAX】 022-711-1622

⑫ ホテルグリーンシティ
宮城県仙台市青葉区通町1-6-23
【TEL】 022-219-2691 【FAX】 022-219-1560

新型コロナウイルス感染症予防対策に関するお願い

「第18回日本病理学会カンファレンス」現地での対面開催にあたりまして
新型コロナウイルス感染症予防対策に対するお願いについて記載いたします。

事前に厚生労働省新型コロナウイルス接触確認アプリ（COCOA）のインストールをお願いいたします。

催事後2週間以内に感染が疑われる症状が出た場合は、速やかに学会事務局までご連絡をお願いいたします。

（第18回日本病理学会カンファレンス事務局：電話 022(717)8048 FAX 022(717)8053 mail：jspc2022@hispathol.med.tohoku.ac.jp）

以下に該当する者の来場を禁止させていただきます。

- ・平熱よりも1度以上の熱がある場合
- ・味覚・嗅覚障害、息苦しさ（呼吸困難）、強いだるさ、咳、咽頭痛等の体調不良がある場合
- ・新型コロナウイルス感染症の陽性者と濃厚接触がある場合
- ・国が定める入国後の自宅待機期間を経過していない場合
- ・国が定める入国後の自宅待機期間を経過していない者と濃厚接触がある場合

会場の出入口等に手指消毒用のアルコール消毒液を設置しております。こまめな消毒にご協力ください。

マスク着用、定期的な手洗い・手指消毒にご協力ください。

熱中症防止のための飲料・コーヒブレイク・スナック等は所定の場所以外での飲食は禁止とします。

使用後のごみの廃棄は所定の場所へお願いします。

夕食のお弁当は自席にて食事後の容器類は所定の場所への廃棄にご協力ください。

会場エリア以外への立入りを禁止いたします。

感染が疑われる者が催事中に発生した場合、催事スタッフの指示に従っていただけますようお願い申し上げます。

- ・マスクや手袋等の防護対策を講じた上で、感染が疑われる者を速やかに隔離します
- ・感染が疑われる者が発生した部屋の換気を行います。
- ・コールセンター・保健所へ連絡し、消毒、濃厚接触者調査、医療機関への搬送等の指示を受けます。

宮城県仙台市コールセンター：022-398-9211

感染が疑われる者が催事の終了後に発生したことが判明した場合、保健所等の公的機関による聞き取りに協力し、必要な情報提供をお願いいたします。

参加者、催事スタッフの氏名及び緊急連絡先を事前に把握し名簿を作成するなど感染発生に備え連絡体制を整備します。

個人情報の保護の観点から名簿等の保管に十分な対策を講じます。

以上、ご協力いただけますようお願い申し上げます。

プログラム

7月29日(金)

【開 会】

13:00-13:05 開会の辞 日本病理学会理事長 小田 義直 (九州大学)

13:05-13:15 イントロダクション 世話人 古川 徹

【セッション1】

座長：小田 義直 (九州大学)

13:15-13:55 「胃がんの網羅的なゲノム解析」 柴田 龍弘 (東京大学)

【セッション2】

座長：伊藤 智雄 (神戸大学)

13:55-14:35 「全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析による消化器神経内分泌腫瘍の病態解明」
谷内田 真一 (大阪大学)

【セッション3】

座長：佐々木 毅 (東京大学)

14:35-15:15 「肺腺癌における KRAS 変異」 谷田部 恭 (国立がん研究センター)

15:15-15:45 ☕ コーヒーブレイク

【セッション4】

座長：田中 伸哉 (北海道大学)

15:45-16:25 「多因子疾患の多遺伝子性の解明と今後の可能性」
鎌谷 洋一郎 (東京大学)

【セッション5】

座長：豊國 伸哉 (名古屋大学)

16:25-17:05 「東北メディカル・メガバンク計画における大規模ゲノム解析と
未来型医療への取り組み」 木下 賢吾 (東北大学)

【ポスターセッション】 座長：鳥越 俊彦 (札幌医科大学) 中村 直哉 (東海大学) 二口 充 (山形大学)

17:05-17:50 ポスターセッション 🍷 スナック

17:50-18:05 記念撮影

18:10-18:50 イブニングセミナー・夕食

「肺高血圧症の病理学的解析 病理形態学的研究の流れと今後の展望」

澤井 高志 (仙台オープン病院)

7月30日(土)

【優秀ポスター表彰】

2F オーディトリウム講堂

8:50-9:00 表彰式 日本病理学会研究推進委員会委員長 鳥越 俊彦（札幌医科大学）

【セッション6】

座長：鬼島 宏（弘前大学）

9:00-9:40 「生活習慣の解明、遺伝子からエピゲノムへ」 酒井 寿郎（東北大学）

【セッション7】

座長：金井 弥栄（慶応義塾大学）

9:40-10:20 「ヒト消化器疾患オルガノイドによる新しい病態理解」

佐藤 俊朗（慶應義塾大学）

【セッション8】

座長：大橋 建一（東京医科歯科大学）

10:20-11:00 「多臓器オルガノイド研究の最前線」

武部 貴則（東京医科歯科大学）

11:00-11:20 ☕ コーヒーブレイク

【セッション9】

座長：都築 豊徳（愛知医科大学）

11:20-12:00 「知識を紡ぐ医療 AI」

山本 陽一朗（理化学研究所）

【セッション10】

座長：池田 栄二（山口大学）

12:00-12:40 「ステロイドホルモン研究における組織学的アプローチ法」

鈴木 貴（東北大学）

【閉会】

12:40-12:45 講評および閉会の辞

日本病理学会研究推進委員会委員長 鳥越 俊彦

ポスター発表

- P-01 演題 ゲノムプロファイル検査を取り入れた希少がんの精緻な病理診断の検討
演者 中村 ハルミ
所属 大阪国際がんセンター ゲノム病理ユニット
- P-02 演題 MHC クラス I 抗原提示関連分子欠損による抗腫瘍免疫応答への影響
演者 茂庭 慶悟
所属 札幌医科大学 病理学第一講座
- P-03 演題 プロテオゲノミクス解析による非コード領域由来 MHC クラス I 提示ペプチドの
探索と治療応用
演者 時田 芹奈
所属 札幌医科大学 医学部 病理学第一講座
- P-04 演題 深層学習での HE 全スライドデジタル画像における非小細胞肺癌 ALK 融合遺伝
子の有無予測の試み
演者 河田 卓也
所属 静岡県立静岡がんセンター 病理診断科
- P-05 演題 大規模コホートをを用いた、環境因子および DNA メチル化蓄積による一次胃癌の
リスク評価
演者 臼井 源紀
所属 千葉大学大学院 医学研究院 分子腫瘍学
- P-06 演題 3 次リンパ組織関連遺伝子に着目した癌免疫微小環境の形成メカニズムの解析
演者 児玉 真
所属 東京山手メディカルセンター
- P-07 演題 シングルセル解析による肝内胆管細胞の解析
演者 高橋 健太
所属 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学
- P-08 演題 癌のテロメア長の臨床病理学的検討
演者 松田 陽子
所属 香川大学医学部 病理病態・生体防御医学講座 腫瘍病理学

- P-09 演題 肺微小乳頭癌の三次元培養モデルに関する研究
演者 梅田 大介
所属 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座
- P-10 演題 肺腺癌の癌関連線維芽細胞における dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 発現に関する検討
演者 井上 千裕
所属 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野
- P-11 演題 正常卵管にみられる β -catenin 異常細胞集塊 “ β -catenin signature”
演者 小山 慧
所属 秋田大学大学院医学系研究科器官病態学講座、公益財団法人がん研究会 有明病院病理部
- P-12 演題 in situ 組織定量技術の開発ならびに精密病理診断・病態解明への応用
演者 阿部 時也
所属 慶應義塾大学 医学部 病理学教室
- P-13 演題 トリプルネガティブ乳癌の浸潤先進部における PD-L1陽性マクロファージと腫瘍細胞の相互作用
演者 鈴木 一司
所属 山形大学医学部 病理診断学講座
- P-14 演題 分葉状核は Diffuse large B-cell lymphoma における予後良好因子である
演者 伊藤 淳史
所属 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学
- P-15 演題 肺癌遺伝子検査 AmoyDx 成功に向けた病理検体至適条件の検討
演者 谷口 緑
所属 九州大学病院病理診断科・病理部
- P-16 演題 肺扁平上皮癌において低酸素により誘導される S100A10は増殖に関与する
演者 廣田 高人
所属 東北大学大学院 病態病理学
- P-17 演題 人工知能を用いた軟部肉腫予後予測ツールの開発
演者 内田 克典
所属 三重大学医学部附属病院病理部

- P-18 演題 ウサギ In vivo 血管新生モデルにおける血管新生の分子生物学的検討
演者 伊藤 行信
所属 金沢大学大学院 医薬保健学研究域 医学類 分子細胞病理学講座
- P-19 演題 拡張型心筋症における心筋介在板の形態変化から読み解く心筋細胞のエナジェ
ティクス
演者 吉田 誠
所属 秋田大学大学院医学系研究科 器官病態学講座
- P-20 演題 Biglycan を標的とした新規血管新生阻害剤候補薬の検討
演者 竹川 英輝
所属 北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室
- P-21 演題 3次元培養による膵がん培養細胞株の上皮間葉系形質とムチン産生能の比較検討
演者 志智 優樹
所属 東京都健康長寿医療センター研究所
- P-22 演題 抗がん剤耐性胃がんオルガノイドのトランスクリプトーム解析による新規多剤
耐性因子の同定
演者 原田 健司
所属 国立がん研究センター先端医療開発センター臨床腫瘍病理分野
広島大学大学院医系科学研究科
- P-23 演題 マクロファージとの直接接触は STAT3-MMP9 系を介して食道扁平上皮癌細胞
の運動・浸潤能を促進させる
演者 塚本 修一
所属 神戸大学大学院医学研究科 病理学講座病理学分野
- P-24 演題 Epithelioid sarcoma における SMARCB1/INI1 蛋白欠失と遺伝子変異、
microRNA 発現の関係
演者 内山 尚哉
所属 山形大学医学部病理学講座
- P-25 演題 近赤外光免疫療法による腫瘍微小環境の病理組織学的変化
演者 千田 健博
所属 北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 血管生物分子病理学教室

- P-26 演題 COVID19 肺炎における変異株比較のためのハムスターを用いた病理組織学的解析
演者 小田 義崇
所属 北海道大学腫瘍病理学教室
- P-27 演題 ヒト ES 細胞を用いた小児疾患に対する再生医療 ―肝不全克服に向けた取り組み―
演者 梅澤 明弘
所属 国立成育医療研究センター
- P-28 演題 A deep learning-based assay for programmed cell death ligand 1 expression
in non-small cell lung cancer: potential impact of automated tumor
proportion scoring on pathologists' assessment
演者 伊藤 寛朗
所属 京都大学医学部附属病院 病理診断科
- P-29 演題 組織学的に診断困難であったが、がん遺伝子パネル検査により診断し得た骨軟部
腫瘍の一例
演者 田中 真一
所属 富山大学附属病院 病理部

レクチャー 抄 録

胃がんの網羅的なゲノム解析

柴田 龍弘

東京大学医科学研究所・ゲノム医科学分野・教授

胃がんは本邦における死亡数3位（2020年、がん情報サービス）であり、未だ死亡数が多い重要ながんである。また国際的に見ても罹患数は第6位であり、しかも東アジアに多いという特徴を呈している。ピロリ菌やEBウイルスなどの感染が重要な発がん要因であることが知られているが、びまん型胃がんについてはその要因が十分に解明されていない。我々は、胃がんにおける人種多様性や組織学的多様性の背景にある分子遺伝学的要因を探索するために、日本人症例を含め1000例を超える多人種胃がんにおける大規模なゲノム・トランスクリプトーム解析を行い、そのドライバー遺伝子の全体像の解明を行った。その結果新規ドライバーを含めた77個の胃がんドライバー遺伝子を同定し、更に人種間や組織型によって頻度が異なるドライバーの存在を明らかにした。

更にゲノム変異解析とトランスクリプトーム解析を組みわせることによって、びまん型胃がんのランドマークであるEカドヘリン（CDH1）遺伝子異常におけるスプライシング異常の特徴を明らかにした。興味深いことに、孤発型（sporadic）びまん性胃がんにおいては、機能部分が欠失しているがフレームが保たれた（in-frame）スプライシング異常やミスセンス変異が優位に見られ、一方で遺伝性（hereditary）びまん型胃がんではフレームシフト（frame shift）型変異やナンセンス変異が多いといった違いが観察された。孤発型ではCDH1遺伝子のLOHは比較的少ないことや、CDH1分子は多量体を形成して機能していることから、フレームが保たれた異常なCDH1分子が正常なCDH1分子に対してドミナントネガティブに作用することで、その機能を阻害していることが推定された。一方でこうしたドミナントネガティブ変異は発生過程では有害であり、生殖細胞系列では選択されにくいことが遺伝性症例における負の選択の要因ではないかと考えられる。本講演では、胃がんや乳がんの病理診断ではおなじみであるEカドヘリンについて新たな問題を提案したい。



【略歴】

- 1990年 東京大学医学部医学科 卒業
- 1994年 東京大学大学院 医学系研究科博士課程（専攻：病理学）
修了
- 1995年 米国カリフォルニア大学アーバイン校 博士研究員
- 2003年 国立がんセンター研究所病理部 実験病理室長
- 2005年 国立がんセンター研究所ゲノム構造解析プロジェクト、
プロジェクトリーダー
- 2010年～ 独立行政法人 国立がん研究センター
がんゲノミクス研究分野分野長
- 2014年～ 東京大学 医科学研究所ゲノム医科学分野 教授

【専門分野】

腫瘍病理学・ゲノム科学

【受賞歴】

- 2005年 日本癌学会 日本癌学会奨励賞
- 2008年 国立がんセンター 田宮記念賞
- 2011年 日本病理学会 学術研究賞
- 2014年 日本癌学会 JCA-Mauvernay 賞
- 2015年 消化器癌発生学会 田原賞
- 2016年 公益法人SGH 財団 SGH 特別賞
- 2018年 米国癌学会 Team Award 賞
- 2022年 高松宮妃癌研究基金学術賞

全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析による 消化器神経内分泌腫瘍の病態解明

谷内田 真一

大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 ゲノム生物学講座 がんゲノム情報学・教授
国立がん研究センター研究所 ゲノム医科学分野・分野長

消化器神経内分泌新生物 (Neuroendocrine neoplasms [NENs] of the digestive system) は、2019年の WHO 分類では病理組織学的分化度で、高分化型 (Neuroendocrine tumor, NET) と低分化型 (Neuroendocrine carcinoma, NEC) に分類された。NET は細胞増殖能 (Ki-67) と細胞分裂像で G1、G2 と G3 に重分類される。NEC においては従来どおり、Small cell type と Large cell type に重分類される。しかし、臨床実地においては NETG3 と NEC が病理組織学的に鑑別困難な症例が存在する (Tang LH et al. Am J Surg Pathol. 2016 40:1192)。

消化器 NET は手術適応になることが多いことから、凍結組織を用いた網羅的なゲノム解析が進んでいる (Scarpa S et al. Nature. 2017 543:65)。一方、消化器 NEC は希少でかつ診断時には手術適応となることが極めて少ないため、研究試料の入手が難しく、そのゲノム異常はほとんど未解明であった。

我々は日米欧の消化器 NENs のサンプルを用いて、全ゲノム解析等の最先端の分子遺伝学的な解析を行った。NEC は臓器別に膵臓由来と非膵臓消化器由来に分類して解析を行ったところ、病理組織像が類似しているが、ゲノム異常は類似点と相違点が見出された。膵臓由来の NEC では *TP53* と *RBI* 遺伝子の異常が特徴的であり、さらに膵臓由来 NEC は「Ductal-type」と「Acinar-type」に分類できることを発見した。「Ductal-type」は通常型膵臓癌にも高頻度にみられる *KRAS* 変異を有することから起源細胞が共通である可能性はあるが、通常型膵臓癌でみられる *CDKN2A* や *SMAD4* 遺伝子の異常はほとんどないことから、早い時期に通常型膵臓癌と「Ductal-type」の NEC に方向性が分かれると考えられる。

非膵臓消化器由来の NEC では① *TP53* と *RBI* 遺伝子の異常、もしくは② *TP53* と *CCNE1* or *MYC* 遺伝子の異常 (①と②は相互排他的) が特徴的で、さらに構造多型が多いことが明らかとなった。非膵臓由来の NEC では Notch 遺伝子ファミリーの異常も特徴的に認められ、

*TP53*と *RB1*をノックアウトさせた大腸粘膜由来オルガノイドに、Notch 阻害剤が Synaptophysin 陽性細胞を誘導することを実証した。

さらに胃 NEC と大腸 NEC のそれぞれ一例はウイルス感染が原因となって発症していることが明らかとなった（胃 NEC：Merkel cell polyomavirus、直腸 NEC：Human papillomavirus）。このようなウイルス発癌の場合は *TP53*と *RB1* 遺伝子の異常はみられない。

消化器 NEC の大きな特徴は、神経内分泌系への分化をつかさどる転写因子である SOX2 や ASCL1 が高発現していることであり、これは各遺伝子のプロモーター領域のメチル化に起因することを発見した。一般的にはプロモーター領域の脱メチル化により遺伝子の発現が増加するが、最近ではこのような逆の現象も報告されている。さらに ATAC-seq 解析では *SOX2* の発現が高い NEC において *SOX2* 周辺がオープンクロマチン構造となっており、遺伝子の転写が促進されていることが明らかとなった。

NEC の病理組織像では通常の腺癌や扁平上皮癌が観察されることがあり、その成分が30% 以上ある場合は MiNEN（mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm）という名称になった。これまでは MiNEN の多くは腺癌や扁平上皮癌が神経内分泌系に分化して NEC になると考えられていたが、我々の研究では、両成分のゲノム異常を比較することで、これまでの概念を覆すような NEC にさらに遺伝子異常が蓄積し、腺癌や扁平上皮癌となる可能性を示唆する所見も観察された。

【参考論文】

1. Yachida S (corresponding author), Totoki Y, Noë M ... Wood LF, Hruban RH, Shibata T. Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system. **Cancer Discov.** 2022, 12: 692-711.
2. Suzuki M, Saito-Adachi M, Arai Y, Fujiwara Y, Takai E, Shibata S, Seki M, Rokutan H, Maeda D, Horie M, Suzuki Y, Shibata T, Kiyono T, Yachida S (corresponding author). E74-like factor 3 is a key regulator of epithelial integrity and immune response genes in biliary tract cancer. **Cancer Res.** 2021, 81: 489-500.
3. Yachida S (corresponding author), Wood LD, Suzuki M ... Kiyono T, Hruban RH, Shibata T. Genomic Sequencing Identifies ELF3 as a Driver of Ampullary Carcinoma. **Cancer Cell.** 2016, 29: 229-240.
4. Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, de Wilde RF, Maitra A, Hicks J, Demarzo AM, Shi C, Sharma R, Laheru D, Edil BH, Wolfgang CL, Schulick RD, Hruban RH, Tang LH, Klimstra DS, Iacobuzio-Donahue CA. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic

- neuroendocrine tumors. **Am J Surg Pathol**. 2012, 36: 173-84.
5. Yachida S, Zhong Y, Patrascu R, Davis MB, Morsberger LA, Griffin CA, Hruban RH, Laheru D, Iacobuzio-Donahue CA. Establishment and characterization of a new cell line, A99, from a primary small cell carcinoma of the pancreas. **Pancreas**. 2011, 40 905-910.
 6. Yachida S, Jones S, Bozic I ... Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. **Nature**. 2010, 467:1114-1117
 7. Campbell PJ, Yachida S (Co-first author), Mudie LJ ... Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. **Nature**. 2010, 467: 1109-1113.



【略歴】

平成6年3月 鳥取大学医学部医学科卒業 医師免許取得
平成10年6月 香川医科大学大学院医学系研究科修了医学博士
平成10年7月 香川医科大学医学部附属病院 医員
平成11年6月 国立がんセンター中央病院 外科レジデント
平成14年9月 香川医科大学医学部第一外科 助手
平成16年6月 香川大学医学部第一外科 助教（学内講師）
平成19年7月 米国・ジョンズ ホプキンス医学研究所博士研究員
平成23年1月 香川大学医学部消化器外科 助教（学内講師）
平成24年4月 国立がん研究センター 研究所 ユニット長
平成24年4月 香川大学医学部消化器外科 特任准教授
（兼任：～平成25年3月）
平成29年5月 大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻
ゲノム生物学講座・がんゲノム情報学・教授
令和3年4月 国立がん研究センター研究所 ゲノム医科学分野
分野長 （クロスアポイントメント）

【専門分野】

ゲノム医化学

【受賞歴】

平成24年11月 日本医師会 医学研究奨励賞
平成28年9月 日本消化器癌発生学会 田原賞
令和元年9月 日本癌学会学術賞（JCA-Mauvernay Award）
令和2年4月 文部科学大臣表彰 科学技術賞

肺腺癌における KRAS 変異

谷田部 恭

国立がん研究センター中央病院病理診断科 科長

肺癌では腺癌を中心に多くのドライバー変異が見いだされてきた。アジア人の40%に検出される EGFR 変異とともに、KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET 等のチロシンキナーゼを中心とした遺伝子異常が肺腺癌の発生に重要な関与をしていると考えられている。肺腺癌の発生は、前駆的な病変である異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) から、上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS) を経て、微少浸潤癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA)、浸潤性腺癌を発生していくと考えられている。このような段階的発癌は大腸がんで提唱されているが、肺癌でも同様の過程を経ることが想定されている。我々は肺腺癌における EGFR 変異は AAH の状態から見いだされ、そこに EGFR 増幅が加わることで微少浸潤癌に進展していくことを示した。一方で、肺癌における KRAS 変異はこのような段階的発癌過程を経ない可能性を提唱してきた。これまで KRAS 変異は重喫煙との関係が示唆されるとともに、肺腺癌の亜型である浸潤性粘液性腺癌の多くに KRAS 変異が見いだされることがわかっている。そこで、肺癌における KRAS 変異には異なる2つの生物学的意義があるとする作業仮説を立て、検証を進めた。KRAS 変異を有する肺腺癌179例を全エクソーム解析、トランスクリプトーム解析を行い、その分子生物学的に違いがあるか検討した。KRAS 変異肺癌は、浸潤性粘液性腺癌、非喫煙者非粘液性肺癌、喫煙者肺癌に大別され、それぞれ臨床病理学的な違いが見られたほか、KRAS 変異タイプ、KRAS アイソフォームの発現量に違いが見られた。また、肺組織のマスター制御因子である TTF-1 変異は浸潤性粘液性腺癌で特異的に見いだされた。これらのことから、同じ KRAS 変異を有していても、喫煙者肺癌と浸潤性粘液性腺癌とは異なる分子生物学的な機序によりがん化されていることが示唆された。これらの結果を統合し、想定される肺癌発症メカニズムについて概説したい。

【参考論文】

1. Editorial board, Editor and Contributor. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for

- Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5).
2. Yatabe Y, Thomas RK. Era of Comprehensive Cancer Genome Analyses. *J Clin Oncol*. 32:4029-30, 2014.
 3. Mitsudomi T, Suda K, Yatabe Y. Surgery for NSCLC in the era of personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 10: 235-244, 2013
 4. Yatabe Y, Borczuk AC, Powell CA. Do all lung adenocarcinomas follow a stepwise progression? *Lung Cancer* 74: 7-11, 2011
 5. Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29: 2972-2977, 2011
 6. Yatabe, Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev*, 29(1), 23-36, 2010.



【略歴】

- 1991年 筑波大学医学部 卒業
- 1995年 名古屋大学 医学研究科博士課程 修了（医学博士）
- 1995年 愛知県がんセンター病院 臨床検査部（病理）
- 1998年 Norris Comprehensive Cancer Center, University of Southern California
- 2000年 愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部
（2005年より部長）
- 2019年～ 国立がん研究センター中央病院 病理診断科 科長

【専門分野】

分子病理学

【受賞歴】

- 2001年 日本病理学会学術奨励賞
- 2003年 日本癌学会奨励賞
- 2003年 日本病理学会学術研究賞
- 2009年 日本肺癌学会 篠井・河合賞
- 2017年 Mary J. Matthews Pathology/Translational Research Award, IASLC

多因子疾患の多遺伝子性の解明と今後の可能性

鎌谷 洋一郎

東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授

ヒトゲノム解読やそれに引き続くヒトゲノム多様性カタログの整備により、単一遺伝子疾患だけではなく、多数の遺伝因子と環境因子が共同で作用する多因子疾患について遺伝因子の解明が進んでいる。この研究の進展には、大規模な集団のゲノム・オミックス研究を可能とする国際コンソーシアムやバイオバンクの整備、相対的に安価な SNP ジェノタイピングアレイや次世代シーケンサーの開発、さらにさまざまな解析手法の発展とそれを可能とするコンピューターの高速化があった。これにより、徐々に各疾患について多数の遺伝因子が発見されるようになってきた。多因子疾患のゲノム解析が確認したことは、確かに多因子疾患には非常にたくさんの遺伝因子が関わっているということであり、とりわけ実際に関連する遺伝子領域を直接明らかにした。それを用いて、網羅的ゲノム解析が明らかにする頑健な多数の関連遺伝子セット、さらに多層オミックス解析との統合などを通じて、病態解明、バイオマーカー・創薬ターゲット導出、そして多遺伝子性リスクスコア（ポリジェニック・リスク・スコア、PRS）を用いたリスク層別化といった様々な応用研究が取り組まれている。

臨床医学と先端科学との融合という意味で象徴的な分野の一つである多因子疾患のゲノム医学について紹介する。

【参考論文】

1. Graham SE, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*. 2021 Dec;600(7890):675-679.
2. Koyama S, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2020 Nov;52(11):1169-1177.
3. Terao C, et al. Chromosomal alterations among age-related haematopoietic clones in Japan. *Nature*. 2020 Aug;584(7819):130-135.
4. Ishigaki K, et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese

- population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet.* 2020 Jul;52(7):669-679.
5. Martin AR, et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 2019 Apr;51(4):584-591. Suzuki K, et al.
 6. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet.* 2019 Mar;51(3):379-386. Malik R, et al.
 7. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):524-537. Kanai M, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat Genet.* 2018 Mar;50(3):390-400. Akiyama M, et al.
 8. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population. *Nat Genet.* 2017 Oct;49(10):1458-1467. Low SK, et al.
 9. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat Genet.* 2017 Jun;49(6):953-958.



【略歴】

2002年 千葉大学医学部医学科卒業
2006年 東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程
2009年 フランス国ヒト遺伝子型研究センター（CEPH）研究員
2012年 “ 上級研究員
2013年 理化学研究所 統合生命医科学研究センター統計解析
研究チーム 上級研究員
2015年 4 月 同チームリーダー
2017年 4 月 京都大学大学院医学研究科 准教授
2019年 6 月 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

【専門分野】

ゲノム医学

【受賞歴】

2017年 文部科学大臣賞 若手科学者賞

東北メディカル・メガバンク計画における 大規模ゲノム解析と未来型医療

木下 賢吾

東北大学情報科学研究科・教授
東北メディカル・メガバンク機構・副機構長/
未来型医療創成センター・副センター長

東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）では、岩手医科大学と連携し、一般住民15万人の協力を得た前向きゲノムコホートの構築を行ってきた。現時点で、ベースライン調査と1度の追跡調査を完了し、現在は2度目の追跡調査を実施中である。このコホートは、日本人集団で最大規模の一般住民コホートとして、日本人のためのゲノム医療実現推進に向けての利活用が期待されている。

ゲノム解析としては、現時点で約1.5万人、将来的には10万人規模の短鎖シーケンサによる全ゲノム解析を官民一体となって実施している。この結果は、日本人一般住民集団のゲノム参照パネルとしてがんゲノム医療などのゲノム医療の現場や希少疾患の原因変異の絞り込みにも活用され始めている。参照パネルの規模を拡大することで、より観察頻度の低い変異をカタログ化し、病気の原因変異の絞り込みの精度向上を目指している。一方で、短鎖シーケンサの課題である構造多型の検出の限界を克服するために、長鎖シーケンサを用いた構造多型参照パネルの構築も進めている。長鎖リード解析はまだ費用面や技術面で大規模化することが困難であるため、ToMMoのコホートの特徴の一つである血縁関係のある111トリオ（333サンプル）を用いて、遺伝継承性から精度検証も実施しつつ、参照パネルの構築、公開を行った。さらに医療現場での利用を目指した精度向上策として、国際参照配列に変わる日本人基準ゲノムの構築も実施し、昨年12月にはその最新版である JG2.1 の公開を行った。通常使われる国際参照配列では、日本人集団が広く持つ変異や構造多型が変異として検出される問題を軽減できるだけでなく、部分重複による擬陽性の変異も軽減できることが期待される。

以上のような一般住民集団から構成されたゲノム参照パネルのゲノム医療への直接的な活用が進んでいるのと並行して、基礎的な研究として様々な疾患を含む表現型との関連解析のコントロールデータとしての活用も進んでいる。併せて、参照パネルの利用としては、SNP アレ

イデータに対する遺伝子型インピュテーションへの活用も重要である。遺伝子型インピュテーションでは、SNP アレイ解析を行った対象検体とハプロタイプ参照パネルを構成する検体が民族集団的に近いことが好ましい。そのため、ToMMo で解析を行ったハプロタイプ参照パネルは日本のゲノム医療の推進に寄与することが期待されており、インピュテーションサービスや分譲・共同研究での参照パネルの提供などを通じて、参照パネルの利用推進を進めてきた。しかし、既存のインピュテーション手法では遺伝子型情報の中でもフェージング済のハプロタイプパネルを用いることが一般的であり、個人情報保護法の観点からパネルそのものの配布が困難な状況である。そこで我々は、深層学習の手法を用いて、個人特定性ない形で配布可能なインピュテーション手法の開発なども行っている。

本講演では、東北メディカル・メガバンク計画の狙いと、上述のようなゲノム解析の現状と今後の計画について紹介し、コントロール群のゲノムデータの公開という形でのゲノム医療の基盤構築による未来型医療への展望を述べたい。また、ToMMo の基盤活用として、情報分譲の仕組みについても簡単に紹介する。

【参考論文】

1. Yamada M, Motoike IN, Kojima K, Fuse N, Hozawa A, Kuriyama S, Katsuoka F, Tadaka S, Shirota M, Sakurai M, Nakamura T, Hamanaka Y, Suzuki K, Sugawara J, Ogishima S, Uruno A, Kodama EN, Fujino N, Numakura T, Ichikawa T, Mitsune A, Ohe T, Kinoshita K, Ichinose M, Sugiura H, Yamamoto M. Genetic loci for lung function in Japanese adults with adjustment for exhaled nitric oxide levels as airway inflammation indicator. *Commun Biol* 4(1):1288. 2021
2. Koshiba S, Motoike IN, Saigusa D, Inoue J, Aoki Y, Tadaka S, Shirota M, Katsuoka F, Tamiya G, Minegishi N, Fuse N, Kinoshita K, Yamamoto M. Identification of critical genetic variants associated with metabolic phenotypes of the Japanese population. *Commun Biol* 3(1),662,2020
3. Kumondai M, Gutiérrez Rico EM, Hishinuma E, Ueda A, Saito S, Saigusa D, Tadaka S, Kinoshita K, Nakayoshi T, Oda A, Abe A, Maekawa M, Mano N, Hirasawa N, Hiratsuka M. Functional Characterization of 40 CYP3A4 Variants by Assessing Midazolam 1'-Hydroxylation and Testosterone 6 β -Hydroxylation. *Drug Metab Dispos.* 49(3), 212-220. 2021
4. Otsuki A, Okamura Y, Aoki Y, Ishida N, Kumada K, Minegishi N, Katsuoka F, Kinoshita K, Yamamoto M. Identification of dominant transcripts in oxidative stress response by a full-length transcriptome analysis. *Mol Cell Biol*, 41(2), e00472-20. 2021

5. Ishida N, Aoki Y, Katsuoka F, Nishijima I, Nobukuni T, Anzawa H, Bin L, Tsuda M, Kumada K, Kudo H, Terakawa T, Otsuki A, Kinoshita K, Yamashita R, Minegishi N, Yamamoto M. Landscape of electrophilic and inflammatory stress-mediated gene regulation in human lymphoblastoid cell lines. *Free Radic Biol Med* 161, 71-83, 2020
6. Okazaki K, Anzawa H, Liu Z, Ota N, Kitamura H, Onodera Y, Alam MM, Matsumaru D, Suzuki T, Katsuoka F, Tadaka S, Motoike I, Watanabe M, Hayasaka K, Sakurada A, Okada Y, Yamamoto M, Suzuki T, Kinoshita K, Sekine H, Motohashi H. Enhancer remodeling promotes tumor-initiating activity in NRF2-activated non-small cell lung cancers. *Nat Commun.* 11(1), 5911,2020



【略歴】

- 1999年 京都大学大学院理学系研究科博士課程修了
阪大蛋白研、横浜市大、東大医科研を経て
- 2009年10月 東北大学情報科学研究科教授
- 2012年 東北メディカル・メガバンク機構設立 教授就任
- 2016年～ 東北メディカル・メガバンク副機構長
- 2017年～ 未来型医療創成センター設立 副センター長就任
- 2017年 日本バイオインフォマティクス学会理事長

(研究はタンパク質の立体構造と機能の関係に関する
情報科学を主軸として、遺伝子の共発現情報解析や
ヒトゲノムの多様性の結果としてのタンパク質の多
様性と機能の関係に興味を持って研究を行っている。)

【専門分野】

生命情報科学

【受賞歴】

2012年 日本学術振興会賞受賞

生活習慣病の解明、遺伝子からエピゲノムへ

酒井 寿郎

東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学分野・教授

東京大学先端科学技術研究センター・教授

DNA のメチル化、ヒストンの翻訳後修飾やクロマチン高次構造変化などのエピゲノム機構は、DNA の塩基配列には寄らずクロマチン構造によって遺伝子発現を制御する機構であり、異なる性質を有する細胞種を多細胞生命体が生み出す上で重要な役割を果たしている。細胞内外の環境変化によってエピゲノムは書き換えられ環境への適応機構を担う。細胞が分裂してもその情報が受け継がれることから細胞レベルでの記憶を担う情報でもある。環境からの刺激はエピゲノムとして記録され、生活習慣病やがんの発症・進展のメカニズムとして重要な役割を果たすと考えられている。

脂肪組織（細胞）は、脂質や糖代謝に重要な役割を担い、脂肪細胞の機能破綻は糖尿病や脂質代謝異常症などの肥満を伴う生活習慣病発症に関与する。過剰な栄養分を脂肪として蓄える白色脂肪細胞のほか、寒冷環境での交感神経刺激によって化学的に熱産生する褐色脂肪細胞と呼ばれる熱産生脂肪細胞が先天的に備わっている。慢性的な寒冷環境下では、後天的にベージュ脂肪細胞と呼ばれる熱を産生する脂肪細胞が皮下脂肪組織中に集簇する。ベージュ脂肪細胞は活発に熱を産生する体質に変化させるなど個体が生存するための環境への適応に寄与する。このような、環境刺激に応じて異なる性質の脂肪細胞に分化誘導されるメカニズムとしてエピゲノム機構がカギとなる。

それでは、環境からの刺激はどのようにしてゲノム上にエピゲノムとして記録され、転写因子とともに核内で統合され、細胞の機能や質を変化させ個体は環境に適応していくのか？ 我々は、環境応答性に分化し、質を変える可塑性の高い脂肪細胞はどのようにエピゲノムを変化させるのかの研究を行ってきた。エピゲノム酵素は環境からの刺激にどのようにして特異的な転写複合体に取り込まれて遺伝子を制御するのか、時空間的にどのように制御されるのか、また、細胞系譜特異的遺伝子発現はどのようにして精密に行われるのだろうか？

我々はヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A が、寒冷刺激を β アドレナリンシグナルによってリン酸化され、SWI/SNF クロマチン再構成因子と核内受容体 PPAR γ と複合体を形成し、

クロマチンルーピングによる高次構造変化による熱産生遺伝子発現機構を見出した (*Nat Commun* 2015, *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016)。これは脱メチル化機能とは独立した急速な転写発現機構を褐色脂肪細胞で担う。一方、慢性寒冷環境ではリン酸化 JMJD1A は白色脂肪組織においてクロマチンレベルで発現が抑えられている熱産生遺伝子発現を誘導し、ベージュ脂肪細胞の分化を担う。ここエピゲノムの書換えを伴う (*Nat Commun* 2018)。すなわち、環境因子に対する応答が急性期の「反応」と慢性期の「適応」で異なる遺伝子発現制御を経るというシグナル感知エピゲノム酵素 JMJD1A によるステップワイズな環境適応機構を解明した。JMJD1A の酵素活性を失活させるとベージュ化が抑制され、内臓脂肪組織の炎症をともなう顕著な肥満・インスリン抵抗性・糖脂質代謝異常を呈した。

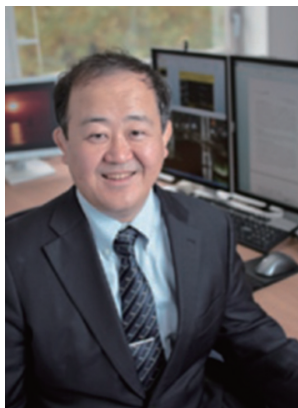
本講演では、環境刺激依存的に時空間的にエピゲノム酵素がどのように制御されエンハンサーを可逆的あるいは不可逆的に活性化しその状態を維持するのか我々の研究を紹介する。

【参考論文】

1. Matsumura Y, Osborne T.F, Sakai J. (*in press*) Epigenetic and environmental regulation of adipocytes. ***The Journal of Biochemistry*** (review).
2. Matsumura Y*, Ito R*, Yajima A*, Yamaguchi R, Tanaka T, Kawamura T, Magoori K, Abe Y, Uchida A, Yoneshiro T, Hirakawa H, Zhang J, Arai M, Yang C, Yang G, Takahashi H, Fujihashi H, Nakaki R, Yamamoto S, Ota S, Tsutsumi S, Inoue SI, Kimura H, Wada Y, Kodama T, Inagaki T, Osborne TF, Aburatani H, Node K, Sakai J. (2021) Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR-HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis. **Nat Commun**, 12, 7045, doi: 10.1038/s41467-021-27321-5.
3. Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, Inagaki T, Sakai J. (2018) Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. **Nat Commun**, 9, 1566, doi: 10.1038/s41467-018-03868-8.
4. Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. (2016) Transcriptional and epigenetic control of brown/beige adipocyte development. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 6, 17, 480-495. doi: 10.1038/nrm.2016.62.
5. Ohguchi H, Hideshima T, Bhasin MK, Gorgun GT, Santo L, Cea M, Samur MK, Mimura N, Suzuki R, Tai YT, Carrasco RD, Raje N, Richardson PG, Munshi NC, Harigae H, Sanda T, Sakai J, Anderson KC. (2016) The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival. **Nat Commun**, 7, 10258, doi: 10.1038/ncomms10258.

6. Matsumura Y, Nakaki R, Inagaki T, Yoshida A, Kano Y, Kimura H, Tanaka T, Tsutsumi S, Nakao M, Doi T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Sakai J*. (2015) H3K4/H3K9me3 Bivalent Chromatin Domains Targeted by Lineage-Specific DNA Methylation Pauses Adipocyte Differentiation. **Mol Cell**, 60, 584-596, doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.025.
7. Inagaki T, Iwasaki S, Matsumura Y, Kawamura T, Tanaka T, Abe Y, Yamasaki A, Tsurutani Y, Yoshida A, Chikaoka Y, Nakamura K, Magoori K, Nakaki R, Osborne TF, Fukami K, Aburatani H, Kodama T, Sakai J*. (2015) The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis. **J Biol Chem**, 290, 4163-4177, doi: 10.1074/jbc.M114.626929.
8. Abe Y, Rozqie R, Matsumura Y, Kawamura T, Nakaki R, Tsurutani Y, Tanimura-Inagaki K, Shiono A, Magoori K, Nakamura K, Ogi S, Kajimura S, Kimura H, Tanaka T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Inagaki T, Sakai J*. (2015) JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. **Nat Commun**, 6, 7052, doi: 10.1038/ncomms8052.
9. Wakabayashi K, Okamura M, Tsutsumi S, Nishikawa NS, Tanaka T, Sakakibara I, Kitakami J, Ihara S, Hashimoto Y, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J*. (2009) The peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor alpha heterodimer targets the histone modification enzyme PR-Set7/Setd8 gene and regulates adipogenesis through a positive feedback loop. **Mol Cell Biol**, 29, 3544-3555, doi: 10.1128/mcb.01856-08.
10. Sakakibara I, Fujino T, Ishii M, Tanaka T, Shimosawa T, Miura S, Zhang W, Tokutake Y, Yamamoto J, Awano M, Iwasaki S, Motoike T, Okamura M, Inagaki T, Kita K, Ezaki O, Naito M, Kuwaki T, Chohnan S, Yamamoto TT, Hammer RE, Kodama T, Yanagisawa M, Sakai J*. (2009) Fasting-induced hypothermia and reduced energy production in mice lacking acetyl-CoA synthetase 2. **Cell Metab**, 9, 191-202, doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.008.
11. Okamura M, Kudo H, Wakabayashi K, Tanaka T, Nonaka A, Uchida A, Tsutsumi S, Sakakibara I, Naito M, Osborne TF, Hamakubo T, Ito S, Aburatani H, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J*. (2009) COUP-TFII acts downstream of Wnt/beta-catenin signal to silence PPARgamma gene expression and repress adipogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 106, 5819-5824, doi: 10.1073/pnas.0901676106.

12. Inagaki T, Tachibana M, Magoori K, Kudo H, Tanaka T, Okamura M, Naito M, Kodama T, Shinkai Y, Sakai J*. (2009) Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHDM2a-deficient mice. **Genes Cells**, 14, 991-1001, doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01326.x.
13. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, Kim DH, Ioka RX, Ono M, Tomoyori H, Okubo M, Murase T, Kamataki A, Yamamoto J, Magoori K, Takahashi S, Miyamoto Y, Oishi H, Nose M, Okazaki M, Usui S, Imaizumi K, Yanagisawa M, Sakai J*, Yamamoto TT. (2003) Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 100, 229-234, doi: 10.1073/pnas.0133792100.
14. Sakai J, Rawson RB, Espenshade PJ, Cheng D, Seegmiller AC, Goldstein JL, Brown MS. (1998) Molecular identification of the sterol-regulated luminal protease that cleaves SREBPs and controls lipid composition of animal cells. **Mol Cell**, 2, 505-514, doi: 10.1016/s1097-2765(00)80150-1.
15. Rawson RB, Zelenski NG, Nijhawan D, Ye J, Sakai J, Hasan MT, Chang TY, Brown MS, Goldstein JL. (1997) Complementation cloning of S2P, a gene encoding a putative metalloprotease required for intramembrane cleavage of SREBPs. **Mol Cell**, 1, 47-57, doi: 10.1016/s1097-2765(00)80006-4.
16. Sakai J, Duncan EA, Rawson RB, Hua X, Brown MS, Goldstein JL. (1996) Sterol-regulated release of SREBP-2 from cell membranes requires two sequential cleavages, one within a transmembrane segment. **Cell**, 85, 1037-1046, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81304-5.



【略歴】

1988年 東北大学 医学部卒業

1994年 同 大学院医学研究科修了（医学博士）

1994年－1998年

米国テキサス州立テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター（Goldstein&Brown 博士）

分子遺伝学講座の研究員

2000年－2002年

東北大学病院 助手（腎・高血圧・内分泌科）

2002年－2006年

科学技術振興財団創造科学技術推進事業（ERATO）

柳沢オーファン受容体プロジェクト、グループリーダー

2003年－2009年

東京大学 特任教授

（先端科学技術研究センターシステム生物医学分野）

2009年7月－現在

東京大学 教授

（先端科学技術研究センター 代謝医学分野）

2017年4月－2020年3月

東北大学 教授（大学院 医学系研究科 分子生理学分野）

2020年4月－現在

同大学 教授（同大学院 研究科 分子代謝生理学分野）

（分野名改称）

2017年4月－現在

クロスアポイントメントにより東北大学教授と

東京大学教授 併任

【専門分野】

分子代謝生理学

【受賞歴】

第94回日本生化学会大会 第16回柿内三郎記念賞 2021年11月3日（WEB 開催）

第43回日本動脈硬化学会 第6回 五島雄一郎賞 2011年7月16日（札幌）

財団法人 病態代謝研究会、第39回最優秀理事長賞 2008年10月18日（東京）

財団法人成人血管病研究振興財団「岡本研究奨励賞」2001年（京都）

ヒト消化器疾患オルガノイドによる新しい病態理解

佐藤 俊朗

慶應義塾大学医学部・教授

近代医学の確立以来、ヒト疾患組織のマクロ・ミクロにおける形態変化は詳細に観察・類型化され、臨床症候や治療法との結びつきを深めてきた。さらに、遺伝学の進歩や動物モデルの導入は、疾患の原因に迫る病態を浮き彫りにしてきた。しかし、病理組織は固定された後に解析するため、そのダイナミックな形態形成やプロスペクティブな病態解析は長い間制約を受けてきた。オルガノイド技術はヒトの様々な正常・疾患組織を3次元組織様構造体として培養し、ライブイメージング、遺伝学解析やゲノム編集を組み合わせることにより、さらに深い疾患理解を可能にしてきた。我々は、これまで消化器腫瘍疾患を中心に500検体以上のオルガノイド化を行い、その詳細な解析を進めてきた。本講演では、分子遺伝学、細胞生物学的から臨床医学までを包含するオルガノイド医学の立場からヒト消化器疾患オルガノイド研究の最前線を俯瞰する。特に、病理形態学的な洞察について、エキスパートの聴衆の先生方とディスカッションとともに理解を深めたい。

【参考論文】

- 1) Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Togasaki K, Matano M, Takahashi S, Kanai T, Sato T*. Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer. **Nature Chemical Biology**, in press.
- 2) Sugimoto S, Kobayashi E, Fujii M, Ohta Y, Arai K, Matano M, Ishikawa K, Miyamoto K, Toshimitsu K, Takahashi S, Nanki K, Hakamata Y, Kanai T, **Sato T***. An organoid-based organ repurposing approach to treat short bowel syndrome. **Nature**. 2021:99-104.
- 3) Fujii M, **Sato T***. Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases. **Nature Materials**. 2021:156-169
- 4) Kawasaki K, Toshimitsu K, Matano M, Fujita M, Fujii M, Togasaki K, Ebisudani T, Shimokawa M, Takano A, Takahashi S, Ohta Y, Nanki K, Igarashi R,

- Ishimaru K, Ishida H, Sukawa Y, Sugimoto S, Saito Y, Maejima K, Sasagawa S, Lee H, Kim HG, Ha K, Hamamoto J, Fukunaga K, Maekawa A, Tanabe M, Ishihara S, Hamamoto Y, Yasuda H, Sekine S, Kudo A, Kitagawa Y, Kanai T, Nakagawa H, **Sato T***. An Organoid Biobank of Neuroendocrine Neoplasms Enables Genotype-Phenotype Mapping. **Cell**. 2020; :1420-1435.
- 5) Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, **Sato T***. Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. **Nature**. 2020;577:254-259.
- 6) Fujii M, Matano M, Toshimitsu K, Takano A, Mikami Y, Nishikori S, Sugimoto S, **Sato T***. Human Intestinal Organoids Maintain Self-Renewal Capacity and Cellular Diversity in Niche-Inspired Culture Condition. **Cell Stem Cell**. 2018 ;23: 787-793.
- 7) Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, **Sato T***. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. **Cell**. 2018;174:856-869.
- 8) Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, Sugimoto S, Iwasaki E, Takagi J, Itoi T, Kitago M, Kitagawa Y, Kanai T, **Sato T***. Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression. **Cell Stem Cell**. 2018 ;22:454-467.
- 9) Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, Matano M, Shimokawa M, Nanki K, Date S, Nishikori S, Nakazato Y, Nakamura N, Kanai T, **Sato T***. Reconstruction of the human colon epithelium in vivo. **Cell Stem Cell** 2018;22:454-467
- 10) Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, **Sato T***. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. **Nature** 2017;545:187-192.



【略歴】

平成9年3月 慶應義塾大学医学部 卒業
平成15年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科所定単位取得退学
平成16年4月 医学博士
平成9年4月 慶應義塾大学病院 内科研修医
平成18年4月 Stowers 研究所（米国）博士研究員
平成19年7月 Hubrecht 研究所（オランダ）博士研究員
平成23年4月 慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 特任助教
平成23年7月 慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 特任講師
平成25年4月 慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 特任准教授
平成28年4月 慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 准教授
平成30年11月 慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座
（オルガノイド医学） 教授
現在に至る

【専門分野】

消化器病学

【受賞歴】

平成24年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
平成28年 日本医師会医学研究奨励賞
平成29年 井上學術賞
平成30年 第14回日本學術振興会賞、第14回日本学士院學術奨励賞
令和2年 持田記念學術賞
令和1～3年 Highly Cited Researchers 2019, 2020, 2021 (Clarivate Analytics 社)

多臓器オルガノイド研究の最前線

武部 貴則

東京医科歯科大学 統合研究機構・教授

横浜市立大学 特別教授／コミュニケーション・デザイン・センター・センター長

シンシナティ小児病院 オルガノイドセンター 副センター長

シンシナティ小児病院 消化器部門・発生生物学部門 准教授

多能性幹細胞よりオルガノイドの誘導を試みる研究の多くは、器官発生プロセスをベースとしてデザインが試みられてきた。すなわち、胚性幹細胞（ES）細胞や人工誘導性多能性幹（iPS）細胞などの培養系において、胎児期における器官形成で生じる生物学的イベントを再構成することによって、自律的に器官を形成しようとする能力「自己組織化（Self-organization）」によって多数のオルガノイド創出が報告されている。先駆的な事例として、故・笹井芳樹博士らのグループによって報告されたマウスおよびヒトの ES 細胞から立体的層構造をもった神経外胚葉オルガノイドがあげられる。急速に発展を遂げつつあるオルガノイド研究は、昨今、さらなる複雑性の付加を目指した試みに注目が集まっている。生体内における臓器は血管、神経、間質細胞、免疫細胞といった複数の細胞種より構成されており、その恒常性に必須の役割を担っている。オルガノイド創出過程においても、このような異なる胚葉で発生した多様な細胞種を包含させることを目指した試みがとられている。例えば、肝臓や腎臓オルガノイドにおける血管網形成、脳オルガノイドにおける介在ニューロンやミクログリア誘導、および腸オルガノイドにおける蠕動制御を可能とする腸管神経叢の発生など、すでに様々な複雑系よりなるオルガノイド創出が可能であることが判明している。本講演では、肝・胆・膵領域の事例を起点としてこれら複雑な器官形成を試験管内で誘導するための次世代型オルガノイドに関する最新事例を紹介するとともに、それらを活用した疾患研究への展開可能性について議論したい。

【参考論文】

1. Koido M, Kawakami E, Fukumura J, Noguchi Y, Ohori M, Nio Y, Nicoletti P, Aithal G, Daly A, Watkins P, Anayama H, Dragan Y, Shinozawa T and **Takebe T***. Polygenic architecture informs potential vulnerability to drug-induced

- liver injury. *Nature Medicine*, 26, 1541-1548, 2020.
2. Koike H, Iwasawa K, Ouchi R, Maezawa M, Giesbrecht K, Saiki N, R-R, Ferguson A, Kimura M, Wendy T, Wells J, Zorn A, and **Takebe T***: Modeling human hepato-biliary-pancreatic organogenesis from the foregut-midgut boundary. *Nature*, 574(7776):112-116, 2019.
 3. Camp JG, Sekine K, Gerber T, Loeffler-Wirth H, Binder H, Gac M, Kanton S, Kageyama J, Damm G, Seehofer D, Belicova L, Bickle M, Barsacchi R, Okuda R, Yoshizawa E, Kimura M, Ayabe H, Taniguchi H, **Takebe T***, Treutlein B*: Multilineage communication regulates human liver bud self-organization from pluripotency. *Nature*, 546, 533-534, 2017.
 4. **Takebe T***, Sekine K, Enomura M, Koike H, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, Aoyama S, Adachi Y, Taniguchi H*: Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*, 499, 481-484, 2013.



【略歴】

- 2011年 横浜市立大学 医学部医学科卒業
- 2011年 横浜市立大学 臓器再生医学 助手
- 2012年 横浜市立大学 先端医科学研究センター
研究開発プロジェクトリーダー
- 2013年 横浜市立大学 臓器再生医学 准教授
- 2014年 スタンフォード大学 幹細胞生物学研究所 客員准教授
- 2015年 シンシナティ小児病院 消化器部門・発生生物学部門
准教授（現職）
- 2016年 T-CiRA Joint プログラム 研究責任者（現職）
- 2017年 シンシナティ小児病院 オルガノイドセンター
副センター長（現職）
- 2018年 横浜市立大学 先端医科学研究センター 教授
- 2018年 東京医科歯科大学 統合研究機構 教授（現職）
- 2018年 横浜市立大学 コミュニケーション・デザイン・センター
センター長（現職）
- 2019年 横浜市立大学 特別教授（現職）

【専門分野】

再生医学、コミュニケーション・デザイン学

【受賞歴】

- 2014年 ベルツ賞
- 2015年 梅原賞
- 2016年 文部科学大臣表彰若手科学賞
- 2017年 日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞
- 2018年 第67回神奈川文化賞未来賞
- 2019年 第15回日本学術振興会賞、第15回日本学士院学術奨励賞、
第30回日本医学総会奨励賞「外科系部門」、永瀬賞
- 2022年 第4回日本オープンイノベーション大賞（科学技術政策担当大臣賞）

知識を紡ぐ"医療 AI

山本 陽一朗

理化学研究所革新知能統合研究センター 病理情報学チーム・チームリーダー

デジタルトランスフォーメーション（DX）は様々な分野において今後の鍵を握る重要な概念となっており、それは医療分野においても例外ではない。そして、その中核技術の一つとして注目されているのが、ディープラーニングをはじめとした AI 技術である。画像解析から自動翻訳まで、様々な分野で AI 技術は画期的な成果を示しており、医療応用における期待も大きい。一方で、現在の AI 技術にはまだいくつかの課題も存在している。ディープラーニングは特徴量を自動作成できるため、特徴の一つ一つ人間が教え込む必要がないというメリットがある一方で、自動作成された特徴量は、必ずしも人間側で理解できるわけではない。ディープラーニング技術の説明可能性をどのように向上させるかは今後の鍵として注目されている。また、ディープラーニングは大量の学習データを必要とする。しかしながら、医療情報の収集には多大な労力が必要となる。少数のデータにも対応可能な手法の開発が求められている。さらに、これらの手法の開発と並行して、制度面での整備も重要である。これらの課題を解決し、患者と医療者双方から信頼される技術となるためには、医療者の AI 技術への理解、そして積極的な介入が必要と考えられる。

本講演では、医療 AI の基礎からその特徴、そして実際の研究例を紹介させていただきたい。また、病理は形態学を基礎としている。形態変化は非常に奥深く、あらゆる時代の知識や手段を総動員してとりかかる必要がある難題でもある。本講演では、コンピューターサイエンスがどのようにこの奥深い形態情報の可能性に挑んでいくための武器の一つとして役立つかについても、話しをさせていただく予定である。

【参考論文】

1. A data-driven ultrasound approach discriminates pathological high grade prostate cancer. Akatsuka et al. Scientific Reports 12 860 2022
2. Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. Yamamoto et al. Nature communications 10(1) 5642-5642 2019

3. Illuminating Clues of Cancer Buried in Prostate MR Image: Deep Learning and Expert Approaches. Akatsuka et al. Biomolecules 9(11) 673 2019
4. Quantitative diagnosis of breast tumors by morphometric classification of microenvironmental myoepithelial cells using a machine learning approach. Yamamoto et al. Scientific Reports 7 46732 2017



【略歴】

- 2004年 東北大学 医学部医学科卒業
- 2009年 東北大学大学院 医学系研究科医科学専攻 博士課程修了
- 2009年 日本医科大学付属病院病理部 助教
- 2012年 アメリカ・ハーバード大学およびメイヨークリニックに客員研究員として滞在し、癌の免疫応答に対して、コンピュータを用いた数理生物学的研究を行う
- 2013年 信州大学医学部病理組織学 助教（～特任准教授）
- 2014年～2015年 ドイツ・ハイデルベルク大学にて人工知能を用いた病理画像解析システムを開発
- 2017年 理化学研究所 AIP センター 病理情報学ユニット
ユニットリーダー
- 2018年～現在 同 病理情報学チーム チームリーダー
（東北大学大学院 医学系研究科 客員教授、
および日本医科大学 客員教授 兼任）

【専門分野】

病理学、コンピューターサイエンス

【受賞歴】

- 2020年 武見奨励賞
- 2020年 文部科学省 科学技術・学術政策研究所 「科学技術への顕著な貢献 2020（ナイスステップな研究者）」など

ステロイドホルモン研究における組織学的アプローチ法

鈴木 貴

東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野・教授

ステロイドホルモンは副腎や性腺等より生成される脂溶性ホルモンで、恒常性の維持のみならず様々な疾患と密接に関与している。ステロイドホルモンは血液を介して標的細胞に作用するほか、局所的にも様々な機能調節を行っている。従ってステロイドホルモンの動態や病態生理を正しく理解するためには、生化学的解析とともに組織学的な視点が欠かせない。ステロイドホルモンは血中や組織液中を移動するため、組織学的な解析は容易ではない。しかし目的に則して形態学的解析を工夫し、それに生化学的手法を組み合わせることで、ステロイドホルモンの本質がより深く見えてくる。そこで本講演ではステロイドホルモンを組織学的に解析する際の基本的な考え方や、代表的な解析法を説明する。このような組織学的アプローチが、他の領域の研究においても何らかのヒントになれば幸いである。

ステロイドホルモンの生化学的定量法としては、イムノアッセイのほか、近年は質量分析の発展が目覚ましい。しかし組織を一塊として扱うと、どの細胞がホルモンを産生しているかを知ることができない。またそこでホルモンが合成されているのか、他から運ばれて貯蔵されているのかについても不明である。我々はこの点を克服するために、ステロイド合成・代謝酵素に対する免疫組織化学を用いる。ステロイド合成・代謝酵素は細胞内に存在するタンパクのため免疫染色が容易で、その局在をマッピングすることでホルモン動態を組織学的に可視化することができる。

ステロイドホルモンは、標的細胞に発現する特異的な受容体を介して作用する。従って、ホルモン作用のある組織や細胞を同定するには受容体の免疫組織化学が欠かせない。またリガンド誘導体染色を用いると、組織切片上で受容体の基質結合性を評価することができる。ステロイドホルモンと結合した受容体は通常2量体を形成して転写調節を行うため、受容体機能の理解を深めるためには2量体を知ることが重要である。2量体の解析はタンパク-タンパク相互作用の解析の一種であり、最近では共免疫沈降させたあと質量分析計を行う RIME (rapid

immunoprecipitation mass spectrometry of endogenous proteins)法が開発され、ホルマリン固定標本での解析も可能となってきた。組織切片を用いてタンパク-タンパク相互作用を可視化する方法として、近年近接ライゲーションアッセイ法や蛍光免疫染色を超解像顕微鏡で解析する方法等が注目されている。

ステロイドホルモンは受容体と結合後、遺伝子のプロモーター領域にあるホルモン応答配列に結合し、発現を誘導する。ステロイドホルモン応答遺伝子は、受容体によって直接誘導される一次応答遺伝子と、それらによって次に誘導される二次的な応答遺伝子とカスケード的に広がり、その総数は数百～数千遺伝子にもものぼる。生体におけるステロイドホルモンの多彩な作用は、そのようにして誘導された応答遺伝子群の機能の総和として形成される。従って組織におけるホルモン作用を理解するには、マイクロアレイ等による応答遺伝子発現のプロファイリングが有力である。ステロイドホルモン応答遺伝子には機能が不明なものも未だ多いが、今後それらが明らかになれば、機能を反映する応答遺伝子のタンパク発現を免疫染色等で解析することで、ステロイドホルモンの“質”をよりの確に可視化できると思われる。

【参考論文】

<合成酵素>

Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, Sasano H. Sex-steroid producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 12:701-20, 2005.

<二量体化>

Takagi K, Ishida T, Miki Y, Hirakawa H, Kakugawa Y, Amano G, Ebata A, Mori N, Nakamura Y, Watanabe M, Amari M, Ohuchi N, Sasano H, Suzuki T. Intratumoral concentration of estrogens and clinicopathological changes in ductal carcinoma in situ following aromatase inhibitor letrozole treatment. *Br J Cancer*. 109: 100-8, 2013.

<応答遺伝子>

Iwabuchi E, Miki Y, Ono K, Onodera Y, Suzuki T, Hirakawa H, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H. In situ detection of estrogen receptor dimers in breast carcinoma cells in archival materials using proximity ligation assay (PLA). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 165:159-169, 2017.



【略歴】

- 1990年 3 月 東北大学医学部卒業
- 1994年 3 月 東北大学大学院医学研究科博士課程（病理学）修了
- 1994年 4 月 東北大学病院病理部 助手
- 1994年 9 月 米国テキサス州ダラス サウスウェスタンメディカル
センター リサーチフェロー
- 1996年 9 月 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野 助手
- 2006年 4 月 東北大学大学院医学系研究科病理検査学分野 教授
（現在に至る）
- 2022年 4 月 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野 教授
（現在に至る）
- 東北大学病院病理部 部長（現在に至る）

【専門分野】

ホルモンと癌

【受賞歴】

- 1994年 平成 6 年度東北大学医学部奨学賞（銀賞）受賞
- 1998年 第 5 回日米組織細胞化学会議若手研究奨励賞受賞
- 2004年 日本乳癌学会第10回研究奨励賞受賞
- 2004年 日本病理学会平成15年度学術奨励賞受賞
- 2006年 日本内分泌学会研究奨励賞受賞
- 2008年 日本病理学会学術研究賞（A 演説）
- 2019年 日本内分泌病理学会佐野賞受賞

肺高血圧症の病理学的解析 病理形態学的研究の流れと今後の展望



澤井 高志¹、鎌滝 章央²、石田 欣二³、黒瀬 顕²、
佐々木 信人⁴、村上 一宏⁵、八重樫 弘⁶、宇月 美和⁷

¹仙台オープン病理診断科、²弘前大学病理診断学講座、
³岩手医科大学医歯薬総合研究所、
⁴日本医科大学アレルギー・膠原病内科、
⁵東北医科薬科大学病院病理診断科、
⁶岩手県立中央病院病理診断科、
⁷福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科

私はこれまで形態学、組織構築学を中心にリウマチ・膠原病の病理を50年近くやってきました。私が育った東北大学の諏訪紀夫先生が主催する病理学講座では高橋徹先生による肺動脈性肺高血圧症（PAH）にみられる plexiform lesion や pulmonary veno-occlusive disease（PVOD）の三次元解析や（故）八巻重雄先生による心奇形の手術適応と肺血管病変の関係などいずれも PAH という分野では組織形態学的な方法を用いて歴史的には臨床的にも大きな意義のある業績が残されております。

私はそれらの影響を受けながら膠原病にみられる肺の血管病変を形態学的に解析し、なかでも、京極方久先生の指導を受けつつ厚労省研究班の一員として、1972年 Sharp らによって提唱された混合性結合組織病（MCTD）において高頻度に合併する PAH の解析をおこないました。MCTD は、なんとなくははっきりしない疾患として SLE や SSc など古典的膠原病の範疇にいれられておりましたが、血清中の抗 RNP 抗体が高く、レイノー症状を高頻度に発症すること、さらには病理学的にも肺高血圧症の血管病変が明らかになったことから1993年に厚労省により独立した特定難病疾患に指定されました。その後、さらに PAH に関する原因の解明を求められ、研究を続けましたが、残念ながらそれは今日まで解明に至っておりません。今回はその研究の過程を一部紹介したいと思います。それでも、私はこの研究を通して形態学的解析が、様々な未知の疾患の病態解明に直接、あるいは解明の糸口に十分な力を有しているものと思っております。

方法論としての形態学は、一般には二次元的な組織の観察、計測、免疫染色などによる定量化などが行われてきており、連続切片を作製してマニュアルあるいはコンピュータによって三次元構造的な構造が明らかにされてきましたが、さらに最近は、電子顕微鏡的立体構築によって細胞と細胞、細胞と血管などとの位置的關係が明らかにされつつあります。

今後は超微形態技術の一層の進歩によって、ウィルスなどの微生物、代謝産物など未知の物質の発見だけでなく、細胞内小器官の構造の変化と細胞機能との分子レベルでの關係を明らかにできるのではないかと考えております。

ポスター発表 抄 録

P-01

演題

ゲノムプロファイル検査を取り入れた希少がんの精緻な病理診断の検討

演者（発表者に下線）

中村 ハルミ、久木田 洋児

所属

大阪国際がんセンター ゲノム病理ユニット

抄録本文

希少がんは、人口10万人あたり 6 例未満のがんで、約200種類に分類される。臨床医も病理医も経験に乏しく、さらに遺伝子検査を行わないと診断できないような組織型も出現しており、精緻な病理診断にとって、ゲノムプロファイル検査が強力な手段となることが予想される。

演者らは、大阪国際がんセンターで希少がんと診断された症例、あるいは記載診断にとどまった診断未確定症例を対象に、TrueSight™ Targeted RNA Pan-Cancer パネルと TrueSight™ Oncology 500パネルを用いたゲノムプロファイリング検査を取り入れることによって、どの程度診断に貢献するか検討した。

その結果、TrueSight™ Targeted RNA Pan-Cancer パネルでは35例中28例に融合遺伝子が検出された。ただし、検討した多くの症例が融合遺伝子が検出されそうな腫瘍を選んで検討したために、効率的な検出率となったことに留意しなくてはならない。また、TrueSight™ Oncology 500パネルで原発不明癌13人の検索を加えたところ、11人の原発臓器が推定された。

全身臓器を診断対象としなくてはならない病理医にとって、慎重に解釈を行えばゲノムプロファイル検査は大変強力な手段となりうると結論された。

P-02

演題

MHC クラス I 抗原提示関連分子欠損による抗腫瘍免疫応答への影響

演者（発表者に下線）

茂庭 慶悟^{1, 2}、時田 芹奈¹、金関 貴幸¹、鳥越 俊彦¹

所属

¹札幌医科大学 病理学第一講座、

²札幌医科大学 呼吸器・アレルギー内科学講座

抄録本文

MHC クラス I 抗原提示プロセスは小胞体及び細胞質内の抗原提示機構関連分子（APM）により制御されている。MHC クラス I 発現低下はがんにおいて広く観察される現象であり、免疫逃避に関与していると考えられている。しかし、MHC 発現変化をきたす APM は単一ではなく、さらに個々の APM レベルで抗腫瘍免疫に与える影響はよくわかっていない。今回、ペプチド MHC 複合体を形成する分子 Tapasin、TAP1、B2M に着目し、CRISPR-Cas9 を用いてそれぞれ遺伝子を欠損したマウス肺癌細胞株を樹立した。予想通り、いずれの欠損株でも MHC class I 分子の発現量が低下した。しかし、Tapasin と TAP1欠損株では IFN- γ 投与により MHC class I 発現が一定量回復した。また興味深いことに、Tapasin 欠損株を同系マウスに移植すると野生型に比べて in vivo での腫瘍増殖が抑制された。免疫不全マウスでは増殖能に差はなかった。さらに PD-1 抗体を投与すると、奏効率が改善した。一方で、TAP1と B2M 欠損株では奏効率に変化はなかった。以上、MHC 発現低下は複数の原因で起こりうるが、しかし責任分子に応じて免疫治療への反応性と顛末は異なっていた。変化した APM タイプごとに腫瘍を層別化して考える必要がある。今のところ Tapasin 欠損で抗腫瘍免疫反応が増強されるメカニズムは不明であり、腫瘍抗原レパートリー変化の観点から検証を行っている。

演題

プロテオゲノミクス解析による非コード領域由来 MHC クラス I 提示ペプチドの探索と治療応用

演者（発表者に下線）

時田 芹奈¹、金関 貴幸¹、鳥越 俊彦¹

所属

¹札幌医科大学 病理学第一講座

抄録本文

T 細胞はがん細胞表面 MHC に提示されたペプチドを認識し傷害する。しかし、標的となるがん抗原ペプチドの由来は一様でなく、その全貌は明らかになっていない。

我々は細胞 MHC からダイレクトに結合ペプチド配列を網羅解読するプロテオゲノミクス MHC リガンドーム解析技術を開発した。MHC 特異抗体により抽出した MHC 結合ペプチドのマスマスペクトロメトリー (MS) 解析に、トランスクリプトを仮想 ORF 翻訳したオリジナルデータベースを組み合わせることで既知プロテオームには存在しない配列も解読することができる。これまでにヒト大腸がんの MHC クラス I に提示される長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) 由来ペプチドを代表に、様々な抗原クラスを特定してきた。本研究ではマウス大腸がんモデル MHC クラス I ペプチドの網羅的解析による新規がん抗原クラスの探索と、それらを標的とした治療効果を検証した。

結果として、CT26 細胞株から検出した MHC クラス I ペプチドームの 3.75% がタンパクをコードしない遺伝子領域 (lncRNA や 5' または 3' 非翻訳領域など) に由来していた。同定した非コード領域由来ペプチドをカクテルにして同系マウスにワクチン投与すると CT26 腫瘍移植に対する抗腫瘍効果をもたらした。腫瘍退縮に寄与する T 細胞標的がん抗原には非コード領域由来ペプチドが少なからず存在しており、新規がん抗原クラスを標的とした治療応用の有用性を示唆する。

演題

深層学習での HE 全スライドデジタル画像における非小細胞肺癌 ALK 融合遺伝子の有無予測の試み

演者（発表者に下線）

河田 卓也¹、高橋 俊博²、児玉 裕章³、寺田 志洋²、増田 達也²、井坂 光宏²、小野 哲³、盛 啓太⁴、今井 徹⁴、杉野 隆¹

所属

静岡県立静岡がんセンター

¹病理診断科 ²呼吸器外科 ³呼吸器内科 ⁴臨床研究支援センター 統計解析室

抄録本文

【背景】HE 全スライドデジタル画像（WSI）データから深層学習（DL）を用いた非小細胞肺癌遺伝子異常の予測が試みられているが、ALK 融合遺伝子（ALKr）予測の報告はない。我々は WSI 解析ソフトを用いた DL での ALKr 予測可能性を評価した。

【方法】2009年1月から2019年3月まで当院で免疫組織化学染色により ALKr 検索した208例の手術及び生検検体より150スライドずつの HE スライドを選択し、ランダムに訓練コホート（各86スライド）及び検証コホート（各64スライド）とした。WSI 作成は NanoZoomer、WSI データ解析は HALO-AI v3.0により行い、DL モデルは DenseNet を用いた。ALKr 陽性予測の評価指標に受信者動作特性曲線下面積（AUC）を用いた。2つの解像度（高解像度 0.25 $\mu\text{m}/\text{pix}$ 、低解像度 1.0 $\mu\text{m}/\text{pix}$ ）で訓練モデルを構築し、各モデルでの診断確率を確率閾値毎（50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%）の確立マップの面性をもとに算出した AUC で評価した。予測可能性として、AUC（0.64-0.85）を見込んだ。

【結果】検証コホートにおける各解像度での最大 AUC は、高解像度は閾値95%で AUC（95%信頼区間[CI]）0.608（0.511-0.706）、低解像度は閾値50%で AUC（95%CI）0.734（0.647-0.820）であった。

【結語】低解像度モデルにおいて DL での ALKr 予測は可能と考えられた。

演題

大規模コホートをを用いた、環境因子および DNA メチル化蓄積による一次胃癌のリスク評価

演者（発表者に下線）

臼井 源紀^{1, 2, 3}、Kie Kyon Huang⁴、松坂 恵介^{1,5}、篠崎 智大⁶、福世 真樹¹、
縄井 バハテヤリラヒムトラ¹、与儀 憲和¹、岡田 朋香¹、関 元昭¹、酒井 英嗣⁷、阿部 浩幸²、
郡司 俊秋⁸、松橋 信行⁹、森川 鉄平³、牛久 哲男²、Patrick Tan^{4,10,11}、金田 篤志¹

所属

¹千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学 ²東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 ³NTT 東日本関東病院 病理診断科 ⁴Cancer and Stem Cell Biology Program, Duke-NUS Medical School ⁵千葉大学医学部附属病院 病理診断科 ⁶東京理科大学工学部 情報工学科 ⁷横浜栄共済病院 消化器内科 ⁸NTT東日本関東病院 予防医学センター ⁹NTT 東日本関東病院 消化器内科 ¹⁰Genome Institute of Singapore ¹¹Cancer Science Institute of Singapore

抄録本文

ピロリ菌や EB ウイルスの感染によって胃粘膜に異常な DNA メチル化が蓄積される。ピロリ菌感染による慢性炎症はプロモーター領域に DNA メチル化蓄積をきたし、DNA メチル化を介した癌抑制遺伝子のサイレンシングは胃癌発症に寄与すると考えられている。一方、発癌前の胃粘膜のメチル化蓄積の程度や、ピロリ菌感染以外の環境因子への暴露とメチル化蓄積および胃癌発症リスクとの関連については十分わかっていない。我々は、日本の大規模検診コホートの臨床データと胃組織の包括的な DNA メチル化データを統合し縦断的に解析した。胃癌発症は、高齢、飲酒、喫煙、ピロリ菌感染、および胃癌の家族歴と有意に相関した。胃癌が発症する数年前の胃粘膜には既に DNA メチル化が蓄積されており、胃粘膜のメチル化レベルは将来の胃癌発症リスクや胃癌発症までの期間の短さを反映していた。胃癌非発症者ではピロリ菌感染胃粘膜の DNA メチル化レベルが有意に高く、萎縮や腸上皮化生などの形態異常や、多量飲酒や重度喫煙などの習慣を伴うとメチル化レベルは顕著に増加した。DNA メチル化と形態異常及び多量飲酒との関連はシンガポールの前向きコホートデータでも確認された。ピロリ菌非感染者の多量飲酒・重度喫煙は DNA メチル化蓄積や胃癌発症リスクと関連しないが、ピロリ菌感染者では DNA メチル化蓄積や胃癌発症リスクを有意に促進したことから、ピロリ菌感染に加えて生活習慣や DNA メチル化を考慮した胃癌のリスク層別化が重要であると考えられる。

演題

3 次リンパ組織関連遺伝子に着目した癌免疫微小環境の形成メカニズムの解析

演者（発表者に下線）

児玉 真¹、阿部 佳子¹、長瀬 佳弘¹、四十物 絵理子²、高松 玲佳²、中村 康平²、
西原 広史²

所属

¹東京山手メディカルセンター病理診断科

²慶應大学腫瘍センター

抄録本文

背景：癌の活性化した免疫微小環境は、免疫チェックポイント療法の奏功性に関連する。しかし活性化した免疫微小環境の形成機序に関しては、不明な点が多い。我々は癌微小環境において免疫細胞の組織化に関連するとされる 3 次リンパ組織（TLS）に着目し、TLS 形成の関連分子が、活性化した癌免疫微小環境の形成において中心的役割を果たすとの仮説を立て、検証した。

方法：105 症例の子宮体癌の検体を免疫原性が高い群と低い群にわけ、免疫染色および RNA in situ hybridization にて、TLS を含めた癌微小環境の比較を行なった。また既存の子宮体癌 RNA-seq データセットを用い、TLS 関連遺伝子の発現の比較などを行なった。

結果：免疫原性が低い群と比較して高い群では TLS の形成が有意に多く、TLS 関連分子の中は CXCL9 および CXCL13 が非常に高い発現を示した。また CXCL9 およびその受容体の CXCR3 発現細胞は TLS 内の T 細胞領域に分布し、CXCL13 およびその受容体の CXCR5 発現細胞は TLS 内の B 細胞領域に分布していた。さらに CXCL9 および CXCL13 とともに発現が亢進する遺伝子群は細胞性免疫に関連しており、CXCL9 および CXCL13 の亢進とともに様々な免疫細胞が癌微小環境内に浸潤することがわかった。

演題

シングルセル解析による肝内胆管細胞の解析

演者（発表者に下線）

高橋 健太¹、原田 憲一¹

所属

¹金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学

抄録本文

【はじめに】胆管細胞は胆汁路としてだけでなく免疫や病態形成に関与する。形態学的に大型胆管と肝内小型胆管に大別され、胆管のレベルにより機能も大きく異なる。胆管細胞をシングルセルレベルで解析して亜集団を同定し解析を行った。【方法】NCBI の GEO (Gene Expression Omnibus) データベースから、正常肝や硬変肝、転移性癌の背景肝などのヒト肝組織に由来するシングルセル遺伝子発現データを利用した。各データセット毎にクラスタリング解析を行い胆管細胞を同定した。各データセット由来の胆管細胞データを統合し、クラスタリング解析を行った。胆管細胞サブクラスター間の比較で抽出した発現変動遺伝子をもとに遺伝子機能解析や免疫組織学的解析を行った。【結果】胆管細胞はシングルセルレベルではいくつかの亜集団に分類され、不均一な集団であったが、MUC1陽性の成熟胆管と炎症性マーカー発現で特徴づけられる炎症性胆管がデータセット間で共通した亜集団として同定された。免疫組織学的には、それぞれ大型胆管と細胆管であると推定された。【結語】シングルセル解析により正常・疾患データ間で共通した2種類の胆管細胞亜集団を同定できた。

演題

癌のテロメア長の臨床病理学的検討

演者（発表者に下線）

松田 陽子、葉 娟娟、山川 けいこ、水津 太

所属

香川大学医学部 病理病態・生体防御医学講座 腫瘍病理学

抄録本文

背景：テロメアは染色体末端保護装置であり、テロメア長の短縮は染色体不安定性を惹起し、発癌において重要な役割を担う。これまでに我々は、膵臓の前癌病変や背景の非腫瘍性膵組織において、テロメア長の短縮が見られることを明らかにした（Matsuda, PLoS ONE, 2015）。このことは、テロメア長の短縮が発癌過程のイニシエーションの段階で重要であることを示唆する。今回我々は、癌の進行の過程におけるテロメア長の役割を検討した。方法：1434例の様々な臓器の腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、肝細胞癌、腎細胞癌、ホルマリン固定パラフィン切片を用いて定量的 fluorescence *in situ* hybridization 法を行い、癌細胞と線維芽細胞のテロメア長を測定した。結果：癌細胞と線維芽細胞のテロメア長は正の相関を示した。癌細胞と線維芽細胞のテロメア長が長い症例は、核分裂像が多く、核異型が強く、低分化型、硬癌で、ステージが高いという特徴を示した。腺癌、扁平上皮癌、腎細胞癌ではテロメア長が長い症例で予後不良であった。結語：テロメア長の測定は、予後不良癌のマーカーとなる。

演題

肺微小乳頭癌の三次元培養モデルに関する研究

演者（発表者に下線）

梅田 大介、森井 英一

所属

大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座

抄録本文

微小乳頭癌（micropapillary carcinoma: MPC）は、間質裂隙内の小癌細胞集塊という特徴的な形態を呈する癌の総称で、肺、乳腺、膀胱、大腸、胃、膵臓、唾液腺原発等種々の腺癌において高悪性度を示すことが報告されている。MPC では上記の形態的特徴に加え、頂部（管腔側）マーカーである MUC1が、細胞集塊外側（間質と接する側）に発現するいわゆる「反転極性」を呈する特徴がある。しかし、MPC の発生および高悪性度を呈する分子機構はほとんどが未解明であり、有効な抗がん剤も存在しない。MPC の分子機構解明が進まなかった最大の原因は、MPC の確立された *in vitro* 培養モデルがないことである。そこで本研究では、がん微小環境（特に酸素濃度および細胞外基質）を最適化した肺 MPC 三次元培養モデル構築を目的として研究を行った。マトリゲルを用いた三次元培養システムおよび低酸素条件下に、種々のヒト肺腺癌由来細胞株を供した結果、細胞株 X において反転極性を示す細胞集塊の割合が酸素濃度に反比例して増加すること、およびその細胞集塊外側には MUC1 発現が誘導されることを発見した。さらに、低酸素による反転極性化および MUC1 の発現亢進には転写因子 Y が重要であることを見出している。このように本研究では肺 MPC の三次元培養モデル構築に成功し、現在、上記結果を「MPC 様構造体の製造方法」として特許出願中である。

演題

肺腺癌の癌関連線維芽細胞における dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 発現に関する検討

演者（発表者に下線）

井上 千裕¹、三木 康宏²、小山 涼子³、岡田 克典⁴、笹野 公伸¹、鈴木 貴¹

所属

¹東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野

²東北文化学園大学 医療福祉学部 看護学科

³国立病院機構仙台医療センター 病理診断科

⁴東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

抄録本文

癌関連線維芽細胞（cancer associated fibroblasts: CAFs）は癌細胞や免疫細胞との相互作用を介して癌の悪性度に影響することが知られている。Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (CD26) は、T 細胞の活性化に関与するタンパクである。炎症性サイトカインや細胞老化によって線維芽細胞において発現が増加することや、強皮症、間質性肺炎における発現が報告されている。一方、CAFs における DPP4 発現の意義は明らかになっていない。今回、肺腺癌組織における DPP4 発現を示す CAFs の役割を明らかにすべく、外科的切除された肺腺癌69例を対象として、免疫組織学的解析を行った。うち、線維性間質における DPP4 発現が見られた症例は29例であった。間質における DPP4 陽性率は、Brinkman index、CAFs における periostin と podoplanin の陽性率、癌細胞の Ki-67陽性率と正の相関を示した。患者の病期や5年生存率、また、細胞老化マーカーである p21, p16の発現との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。以上の結果より、DPP4 陽性 CAFs は癌の増殖を促進する可能性が示唆された。また、podoplanin, periostin 陽性率や、喫煙歴との相関から炎症による DPP4 発現増加が推測された。現在癌組織における腫瘍浸潤リンパ球動態との関連性や、DPP4 発現 CAFs 細胞と癌細胞の相互作用に関する検討を進めているところである。

演題

正常卵管にみられる β -catenin 異常細胞集塊 “ β -catenin signature”

演者（発表者に下線）

小山 慧^{1, 2}、前田 大地^{1, 3}、後藤 明輝¹

所属

¹秋田大学大学院医学系研究科器官病態学講座

²公益財団法人がん研究会 有明病院病理部

³金沢大学医薬保健研究域医学系分子細胞病理学分野

抄録本文

近年、正常組織でも腫瘍関連遺伝子の変異が認められることが明らかになった。卵管では p53 signature と呼ばれる免疫組織化学的に p53異常を示す異型性に乏しい上皮細胞の集塊が以前より知られている。形態学的に著変のない卵管上皮に腫瘍関連遺伝子異常が検出される現象は特異であるが、卵管上皮自体が多様な遺伝子異常をきたしやすいのか、それとも p53 経路に関してのみ高頻度で認められるのか、という観点で行われた研究は少ない。今回我々は β -catenin に着目し、正常卵管上皮における異常を検討した。

両側卵管が切除された64症例について卵管・卵管采を全割全包埋し、 β -catenin の免疫組織化学を施行した。 β -catenin の細胞質・核の陽性像を示す卵管上皮細胞が12個以上連続して並ぶ領域を β -catenin signature と定め、その臨床病理学的特徴について解析を行った。

13症例（約20%）で計33個の β -catenin signature が同定され、その過半数（7/13）の症例では複数個が確認された。 β -catenin signature が確認された症例群は確認されなかった症例群に対し有意に年齢が低いことが分かった。 β -catenin signature と悪性腫瘍との有意な相関は認めなかった。また8個の β -catenin signature に対してマイクロダイセクションを行い、*CTNNB1*の変異について解析を行ったところ、3個で hot spot の変異が認められた。

我々は正常卵管における β -catenin 異常細胞集塊の存在を明らかにし、少なくともその一部では *CTNNB1*の変異がみられることを明らかにした。その病的意義は不明で、正常卵管における多様な分子異常の一部をみている可能性がある。

演題

in situ 組織定量技術の開発ならびに精密病理診断・病態解明への応用

演者（発表者に下線）

阿部 時也、眞杉 洋平、坂元 亨宇

所属

慶應義塾大学医学部病理学教室

抄録本文

【背景】

病理切片における多様な細胞の量的および空間分布を精密に評価するにはサブミクロン単位、画像では1ピクセル単位での精緻解析が要求される。本発表では、Whole Slide Image を利用した in situ 組織定量手法を報告し、肝臓・膵臓疾患病態解明への応用例を紹介する。

【手法】

解析対象は目的に応じて、明視野画像、蛍光画像あるいは多重蛍光画像を用いた。主な解析手順は、①明視野・蛍光画像の撮影、②計測領域のアノテーション、③撮影機器の色校正、④染色状態の補正、⑤ピクセル単位でのクラス分類、細胞のラベル付け、⑥細胞の空間分布の数値化からなる。蛍光染色工程では、チラミッドシグナル増幅法を適用することで、現実的な時間でのスライドスキャナーによる多重蛍光撮影を可能にした。空間分布解析プログラムは MATLAB と OpenSlide を統合し、解析時間が生検標本で5分以内になるよう開発した。

【応用事例】

（1）C型肝炎・NAFLD 肝生検の EVG 染色画像を用いたコラーゲンならびにエラスチン定量測定により、NAFLD 肝における線維量と病理組織学的線維化ステージの相関が非線形であることを明らかにした。（2）膵癌組織の多重蛍光画像・VG 染色画像に基づく CD8 陽性リンパ球密度、癌細胞ーリンパ球間距離、線維芽細胞亜型およびコラーゲン占有率の測定等により、膵癌における腫瘍微小環境の多様性とその意義に係る新知見が得られた。

【結語】

組織定量技術による精緻解析は、精密な病理診断や様々な病態の解明に貢献することが期待される。

演題

トリプルネガティブ乳癌の浸潤先進部における PD-L1 陽性マクロファージと腫瘍細胞の相互作用

演者（発表者に下線）

鈴木 一司¹、大江 倫太郎¹、樺澤 崇允¹、内山 尚哉¹、二口 充¹

所属

¹山形大学医学部 病理学講座

抄録本文

トリプルネガティブ乳癌（TNBC）は転移や再発の頻度が高く予後不良である。TNBC は programmed death ligand 1（PD-L1）をしばしば高発現することから、これを標的とした抗 PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が期待されている。

本研究では、免疫チェックポイント阻害薬の有用性を病理学的に検討する目的で、TNBC における PD-L1 陽性（PD-L1⁺）細胞の局在を組織学的に解析した。

PD-L1 免疫染色を行った結果、TNBC の約半数の症例が PD-L1⁺であり、さらにその約半数が間質細胞のみに PD-L1⁺であった。また蛍光多重免疫染色を行った結果、PD-L1⁺間質細胞は CD68⁺マクロファージ（MΦ）であることが確認された。

次に PD-L1 免疫染色と cytokeratin（AE1/AE3）免疫染色を行い、画像解析ソフト（HALO）で解析を行った。その結果、PD-L1⁺MΦは主に腫瘍の浸潤先進部に存在すること、PD-L1⁺MΦの大半が腫瘍細胞から 50 μm 以内の近距離に存在することが分かった。さらに、腫瘍促進に関わるサイトカインの一つである CCL2と CD68 の蛍光多重免疫染色を行った結果、CD68⁺MΦは CCL2⁺であった。

これらのことから、TNBC の浸潤先進部に存在する PD-L1⁺MΦがサイトカインなどの分泌により腫瘍細胞と相互作用している可能性が示唆された。TNBC において、免疫チェックポイント阻害薬は浸潤先進部の PD-L1⁺MΦと腫瘍細胞の相互作用を標的としている可能性が示唆された。

演題

分葉状核は Diffuse large B-cell lymphoma における予後良好因子である

演者（発表者に下線）

伊藤 淳史、宮岡 雅、Joaquim Carreras、菊池 イアーラ 幸江、中村 直哉

所属

東海大学医学部基盤診療学系病理診断学

抄録本文

【はじめに】 Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS) は本邦におけるリンパ腫のおよそ40%を占め、最も発生頻度の高い病型である。DLBCL, NOS の中で、形態学的に分葉状核を有するリンパ腫細胞が増生するものは予後良好とする報告が散見されたが、R-CHOP が DLBCL の標準的治療となってから、形態評価の意義についての研究はほとんどない。

【症例と方法】 東海大学医学部附属病院で2007年から2013年に診断された DLBCL, NOS 320 例について、分葉状核を有するリンパ腫細胞が10%以上占める視野を多く観察できる（10視野あたり 5 視野以上）症例を分葉状核 DLBCL (Multilobated DLBCL, ml-DLBCL) と定義した。それ以外の DLBCL, NOS を対照群として、臨床病理学的事項（年齢、性別、病期分類、検査所見、治療方法、治療効果判定、予後など）を比較検討した。また、ml-DLBCL 11例で OncoScan™ を用いた copy number alteration (CNA) 解析を行った。

【結果】 ml-DLBCL は35例（11%）で、非 ml-DLBCL と比べて、Hans らの分類における germinal center B cell (GCB) phenotype が多く ($p=0.025$)、初回治療で寛解になりやすく ($p=0.023$)、overall survival (OS) と progression-free survival (PFS) がいずれも良好であった (OS: $p=0.006$, PFS: $p=0.010$)。OS に関連した多変量解析で、ml-DLBCL の組織亜型は独立した予後因子であった ($p=0.031$)。一方、GCB phenotype は独立した予後因子では無かった ($p=0.484$)。CNA 解析において、ml-DLBCL ($n=11$) では対照 ($n=119$) と比べて、染色体 1, 3, 10, 12, 13番で増幅、染色体13番で欠失を認めた。

【結語】 R-CHOP 時代においても、形態学的な指標としての分葉状核は DLBCL の予後良好因子であり、病理診断は重要と考えられた。

演題

肺癌遺伝子検査 AmoyDx 成功に向けた病理検体至適条件の検討

演者（発表者に下線）

谷口 緑¹、山元 英崇¹、宮本 拓海¹、松本 崇雅¹、大石 智恵美¹、朝永 匠¹、山元 範昭¹、毛利 太郎¹、山本 猛雄¹、木下 伊寿美¹、清澤 大裕²、岩崎 健²、孝橋 賢一²、遠峰 由希恵¹、大久保 文彦¹、小田 義直^{1,2}

所属

¹九州大学病院病理診断科・病理部

²九州大学医学研究院形態機能病理

抄録本文

【背景】肺癌遺伝子検査として、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（以下、オンコマイン）」に加えて、2022年1月より「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル（以下、Amoy）」が保険診療として開始された。Amoy はオンコマインに比べて TAT が短く、少ない量の検体でも解析可能とされているが、至適条件は十分には確立されていない。当院ではこれまでに腫瘍細胞数が4,000個以上得られる場合はオンコマインを優先し良好な成績を得てきたが、それ未満の細胞数の場合は Amoy を選択するフローを定め、今回、その運用成績を検証した。【結果】2022年6月までに Amoy が施行された7例全て解析が成功し、3例において druggable なドライバー変異（KRAS G12C, ALK fusion, EGFR ex19del）が検出された。Amoy が選択された理由の内訳は、1）プレアナリシス段階で細胞数がオンコマインの基準に満たなかった（n=3）、2）臨床的に治療を急ぐため TAT が重視された（n=2）、3）一旦オンコマインに提出されたが核酸量・質が不十分で Amoy にスイッチされた（n=2）、となっていた。【結語】臨床科と連携し、腫瘍細胞数をもとにオンコマインと Amoy を使い分けることより、良好な検査成功率が得られると考えられる。検体を無駄にせず multiplex 検査を成功させるための至適条件や工夫について、今後さらなる検討を行いたい。

演題

肺扁平上皮癌において低酸素により誘導される S100A10 は増殖に関与する

演者（発表者に下線）

廣田 嵩人^{1, 2}、齋木 由利子²、立石 朱紗美^{1, 2}、古川 徹²

所属

¹東北大学医学部

²東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野

抄録本文

S100A10 (p11) は S100タンパク質の一つであり、主に細胞膜において Annexin A2 とヘテロ4量体を形成し、Plasminogen receptor として機能したり、細胞膜のイオンチャネルや受容体を制御したりすることなどが知られている。S100A10 の高発現は多くのがんにおいて、予後の悪化に関連することが報告されている。当研究室では、肺扁平上皮癌において S100A10 の高発現は予後の悪化や腫瘍径の増大などに関与しているということを明らかにした。近年、S100A10 は Chemical hypoxia で発現が増加することやがん幹細胞との関連も報告されている。

本研究では、肺扁平上皮癌の細胞株を用いて、肺扁平上皮癌の予後不良につながるメカニズムを Hypoxia との関連も含めて検討することを目的とした。まず、肺扁平上皮癌細胞株を Hypoxia (1% O₂) の条件で培養し、S100A10 の発現を Western blotting で評価したところ、S100A10 の発現が誘導された。次に、siRNA を用いて S100A10 の knockdown を行い、alamarBlue を用いて細胞増殖を測定したところ、肺扁平上皮癌細胞株は Normoxia と Hypoxia のいずれの条件においても増殖が抑制された。これらの結果は、肺扁平上皮癌において S100A10 は低酸素により誘導され、細胞増殖に寄与している可能性を示唆している。

演題

人工知能を用いた軟部肉腫予後予測ツールの開発

演者（発表者に下線）

内田 克典¹、湯淺 博登¹、萩 智仁²、中村 知樹²、松山 優実²、吉田 圭佑²、淺沼 邦洋²、
須藤 啓広²、盛田 健人³

所属

¹三重大大学医学部附属病院 病理部

²三重大大学医学部 整形外科

³三重大大学工学部 情報工学

抄録本文

近年、人工知能（AI）技術による医用画像診断、病理画像診断が専門医の評価を凌駕する研究報告がなされているが、多くは診断自体にかかわる報告である。軟部肉腫は50種類以上の組織学的診断を有する稀少がんで、病理診断自体困難であることが稀ではない。またその治療法も一部を除き、病期、悪性度、断端の状態で決定される。AI技術を用いた軟部肉腫関連の報告が散見されるが、病理診断予測だけでなく、治療法選択、治療介入時期の決定、予後予測といった直接的に臨床医や患者にかかわる補助診断ツールになりえるか否かについての十分な検討がされているとは言えない。今回我々は「臨床医あるいは患者が求める水準の機械学習モデルが提供できるか」を念頭に、AI技術を用いた軟部肉腫症例の予後予測ツールの開発を行ったので、その詳細について報告する。

演題

ウサギ In vivo 血管新生モデルにおける血管新生の分子生物学的検討

演者（発表者に下線）

伊藤 行信¹、尾山 武¹、堀江 真史¹、吉田 誠²、後藤 明輝²、前田 大地¹

所属

¹金沢大学大学院 医薬保健学研究域医学系 分子細胞病理学講座

²秋田大学大学院 医学系研究科 器官病態学講座

抄録本文

血管新生は生理的もしくは病的に生体内の様々な場面で生じる。血管新生のメカニズムについては研究が進展しており、様々な血管新生因子が重層的に関与することにより血管新生が誘導される。ただし、これまでの研究では *in vitro* での実験や、毛細血管レベルの新生血管を誘導する *in vivo* 血管新生モデルでの実験が主体であった。動静脈奇形やもやもや病などを再現する *in vivo* 血管新生モデルは存在しておらず、その発生メカニズムについては未だ解明されていない。

我々はウサギ動脈組織片を静脈に貼り付けることによって生体内で自発的に新生血管が誘導され、動静脈瘻を形成する現象を発見し、その形成過程および病理組織学的、分子生物学的に観察して報告した (*Scientific Reports* 2018)。本血管新生モデルは feeder artery と drainage vein とが存在しており、誘導された新生血管を介して接続されている。いわゆる動静脈奇形に類似した構造を形成する。この新規血管新生モデルにおける血管新生因子や遺伝子発現の時空間的変動を観察することにより、動静脈奇形やもやもや病などの発生メカニズムの解明につながりうる。

今回、我々は本血管新生モデルでの網羅的遺伝子解析および血管新生因子の経時的な観察を行った。これらの遺伝子発現や血管新生因子の経時的变化について報告する。

演題

拡張型心筋症における心筋介在板の形態変化から読み解く心筋細胞のエナジェティクス

演者（発表者に下線）

吉田 誠¹、伊藤 行信²、馬越 通信¹、宮部 賢³、宮内 準弥¹、高橋 彩菜¹、石成 隆寛¹、
月田 光¹、浅部 幸紹¹、前田 大地²、増田 弘毅⁴、南條 博⁵、後藤 明輝¹

所属

¹秋田大学大学院医学系研究科 器官病態学講座

²金沢大学大学院医薬保健学研究域 分子細胞病理学講座

³日本海総合病院 病理診断科

⁴AKH 研究センター

⁵秋田大学附属病院 病理部

抄録本文

拡張型心筋症（DCM）は、左室のびまん性収縮障害と左室拡大を特徴とする疾患である。左室収縮能の極度の低下に伴う重度の心不全を呈し、さらに致死性不整脈や刺激伝導障害などの合併により突然死や心不全死に至る。近年では薬物治療や植え込み型除細動器、補助人工心臓、心臓移植など様々な治療法が提案されている。しかしながら、DCM の心筋組織には特異的な所見が乏しく、病理組織による確定診断は難しいのが実情である。我々は DCM 症例の剖検心において介在板の異常所見を見出し、報告した。DCM では介在板が崩壊し、「散乱」というべき介在板の崩壊所見が認められる。この所見は正常例や心不全症例には認められなかった。この「散乱」所見は DCM に特異的な形態変化と考えられた。原因が不明、もしくは多岐にわたる DCM の病態や心筋細胞のエナジェティクスを考える上で、重要な所見として捉えた。DCM における介在板の形態変化を発表する。また、DCM における強烈的な収縮障害が発生するエナジェティクスを考察する。

演題

Biglycan を標的とした新規血管新生阻害剤候補薬の検討

演者（発表者に下線）

竹川 英輝^{1, 2}、間石 奈湖¹、松田 彩¹、Mohammad Towfik Alam¹、樋田 泰浩³、
北川 善政²、樋田 京子¹

所属

¹北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室

²北海道大学大学院歯学研究院 口腔診断内科学教室

³北海道大学大学院医学研究院 呼吸器外科学

抄録本文

VEGF を標的とした血管新生阻害剤は、正常血管内皮細胞傷害の回避のために投与量に制限があり、単独使用では十分な薬効を得られない。そのため腫瘍血管特異的な阻害剤が望まれている。我々はこれまで正常血管内皮細胞に比べて腫瘍血管内皮細胞に高発現している Biglycan が血管新生ならびに転移促進に関与していることを報告している。したがって、Biglycan は新規血管新生阻害剤標的分子として期待されるが、その阻害剤は未だ存在しない。我々は Biglycan 阻害候補薬の探索中に見出した Celastrol に着目した。本研究では Celastrol の腫瘍血管内皮細胞に対する作用を解析し、新規血管新生阻害剤としての可能性を探ることを目的とした。Celastrol は正常血管内皮細胞と比較して腫瘍血管内皮細胞により強い細胞増殖抑制とアポトーシスを誘導した。担癌マウスに Celastrol を投与すると、WT マウスでは抗腫瘍効果、血管新生阻害効果が認められた一方で、Biglycan KO マウスではこれらの有意な抑制効果は認められなかった。Celastrol は Biglycan を介して腫瘍血管新生阻害を行うことで腫瘍増殖抑制を行う可能性が示唆された。

演題

3次元培養による膵がん培養細胞株の上皮間葉系形質とムチン産生能の比較検討

演者（発表者に下線）

志智 優樹、五味 不二也、野中 敬介、石渡 俊行

所属

東京都健康長寿医療センター研究所・老年病理学研究チーム・高齢者がん研究グループ

抄録本文

臨床試験を開始した抗癌剤で治療薬として承認されるのは、わずか5%程度といわれている。通常の抗癌剤の開発過程で用いられる2次元培養の癌細胞と、生体内の環境下でみられる3次元的な癌細胞は、形態的にも機能的にも異なっていることが考えられる。

私たちは E-cadherin 高値 /Vimentin 低値の上皮系膵癌培養細胞株と逆の発現パターンを示す間葉系膵癌培養細胞株が存在することを以前に報告した (Scientific Reports, 2019, 2021)。

本研究では、8種類のヒト膵癌培養細胞株を用い、2次元培養と3次元培養における上皮間葉系形質とムチン産生能の違いを検討した。上皮系細胞株は、低接着プレートで培養すると小型のスフェアを形成し、その表面を扁平な細胞が覆っていたが、間葉系細胞株は、ぶどうの房状の大型のスフェアを形成し、表面に扁平な細胞はみられなかった。大部分の上皮系細胞株は2次元培養、3次元培養ともに、MUC1陽性、MUC2陰性、MUC6陰性を示し、MUC5ACは3次元培養でより強い染色性を示した。間葉系細胞株は、2次元培養でも3次元培養でもこれらのムチン発現はみられなかった。スフェアに対する抗癌剤の効果は、上皮系細胞株で Gemcitabine が、間葉系細胞株で nab-Paclitaxel がより有効であった。

以上より、ヒト膵癌細胞株は3次元培養により上皮間葉系形質およびムチン産生能が変化し、抗癌剤の効果が異なることを明らかにした。

演題

抗がん剤耐性胃がんオルガノイドのトランスクリプトーム解析による新規多剤耐性因子の同定

演者（発表者に下線）

原田 健司^{1, 2}、坂本 直也^{1, 2, 3}、小嶋 基寛^{1, 3}、鵜飼 翔一²、田邊 和照⁴、大段 秀樹⁵、
石井 源一郎³、安井 弥²、落合 淳志¹、石川 俊平^{1, 6}

所属

¹国立がん研セ・EPOC・臨床腫瘍病理分野

²広島大・院医系科学・分子病理

³国立がん研セ・東病院・病理臨床検査科

⁴広島大・院医系科学・成人保健学

⁵広島大・院医系科学・消化器移植外科

⁶東京大・医・衛生学

抄録本文

がん幹細胞は抗がん剤投与時に生き残るのみならず、フェノタイプを変化させながら治療抵抗性を獲得すると考えられている。我々は、幹細胞を含む細胞群を三次元培養できるオルガノイドを用いて、抗がん剤耐性獲得メカニズムの研究を行っている。現在までに、5-FU とオキサリプラチン（L-OHP）のそれぞれに耐性をもつ胃がんオルガノイドの樹立に成功している。本研究の目的は、5-FU と L-OHP 耐性に共通して関与する候補分子の同定及びその機能を明らかにすることである。耐性胃がんオルガノイドのトランスクリプトーム解析を行ったところ、すべての耐性オルガノイドで Peptidase Inhibitor 3（PI3）が有意に高発現していることが分かった。実際に PI3 強制発現オルガノイドは、コントロールと比較して 5-FU、L-OHP、シスプラチンに対する耐性を示すことが分かった。一方、胃癌細胞株を用いた同系の実験では、PI3 強制発現は抗がん剤耐性能に影響しなかった。オルガノイドと細胞株で差が生じた要因を、培養条件の違いに注目し検討した。結果、オルガノイド培地で数週間培養した PI3 強制発現細胞株は、抗がん剤に耐性を示すことが明らかとなった。以上から、PI3 は多剤耐性に寄与し、その機能はオルガノイドの培養環境に依存する可能性が示唆された。現在 PI3 の機能や胃がん組織における臨床的意義を明らかにするために検討を進めている。

演題

マクロファージとの直接接触は STAT3-MMP9系を介して食道扁平上皮癌細胞の運動・浸潤能を促進させる

演者（発表者に下線）

塚本 修一¹、安積 佑樹^{1, 2}、都 鍾智^{1, 2}、北村 優^{1, 2}、浦上 聡^{1, 3}、児玉 貴之¹、西尾 真理¹、重岡 學¹、粕 雄一郎¹、横崎 宏¹

所属

¹神戸大学大学院医学研究科 病理学講座病理学分野

²神戸大学大学院医学研究科 外科学講座食道胃腸外科学分野

³神戸大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野

抄録本文

癌微小環境中のマクロファージ（MΦ）は腫瘍関連 MΦ（TAM）と呼ばれ、癌の進展に対して促進的に作用する。当研究室は、食道扁平上皮癌（ESCC）組織において TAM 浸潤数が多い症例ほど予後不良であることや、ESCC 細胞株と TAM 様細胞との間接共培養系で分泌亢進する液性因子を介した相互作用が、癌の進展に関与することを報告した。一方実際の ESCC 組織では、癌細胞と MΦ が接触する像も見られる。そこで本研究では、この様な直接接触による細胞間相互作用を解析するために、ESCC 細胞株とヒト末梢血単球由来 MΦ の直接共培養系を確立した。直接共培養後の ESCC 細胞株は、単独培養後の ESCC 細胞株と比較して運動・浸潤能などの悪性形質、STAT3 のリン酸化、MMP9 の発現・分泌が亢進し、MMP9 阻害剤によって運動・浸潤能の亢進は打ち消された。また MΦ との間接共培養では、ESCC 細胞株の STAT3 リン酸化と MMP9 発現・分泌は亢進しなかった。ESCC 組織の免疫組織化学で癌細胞の MMP9 発現と臨床病理学的因子の相関を検討すると、MMP9 陽性症例は有意に予後不良であった。更に、癌細胞の MMP9 発現は、CD204 陽性 TAM の浸潤数と有意に相関していた。以上から、ESCC 微小環境における癌細胞と MΦ との直接接触は、癌細胞内の STAT3 シグナル伝達系を活性化し、MMP9 の分泌亢進を介して癌の進展に関与する可能性が示唆された。

演題

Epithelioid sarcoma における SMARCB1/INI1 蛋白欠失と遺伝子変異、microRNA 発現の関係

演者（発表者に下線）

内山 尚哉、樺澤 崇允、高原 大一郎、大江 倫太郎、二口 充

所属

山形大学医学部病理学講座

抄録本文

我々は53歳男性の左殿部皮下脂肪織内に発生した Epithelioid sarcoma を経験した。腫瘍は3cm大で被膜を有し、広汎な壊死を伴っていた。腫瘍細胞は充実性に増殖し、大型で上皮様の形態を認めた。Rhabdoid cell の出現も認めた。免疫染色では CK AE1/AE3 陽性、Vimentin 陽性、CD34 陽性、SMARCB1/INI1 陰性、Glypican3 陰性、SALL4 陰性、 α -SMA 陰性、desmin 陰性、S100陰性、Melan A 陰性、Ki-67 LI=10%であった。Epithelioid sarcoma では、クロマチンリモデリング複合体の構成要素の SMARCB1/INI1 蛋白が欠失することが多く、自験例でも免疫染色で SMARCB1/INI1蛋白の欠失を認めた。また、Single Nucleotide Variant (SNV) と Copy number variation (CNV) を検索した結果、SNV と CNV は検出されなかった。SMARCB1/INI1蛋白が欠失するにも関わらず、*SMARCB1/INI1* 遺伝子のアレル欠失が見られない症例があり、蛋白発現が低下する機序には microRNA (miR) -206, -381, -671-5p, -765, -193s-5p といった5種の miR の発現上昇が関与すると報告されている。本症例でも miR の関与がないか、現在 Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) 組織から RNA を抽出して検討している。

演題

近赤外光免疫療法による腫瘍微小環境の病理組織学的変化

演者（発表者に下線）

千田 健博^{1, 2}、松田 彩¹、間石 奈湖¹、佐藤 峰嘉¹、Jia Zi¹、中島 孝平⁴、樋田 泰浩³

小川 美香子⁴、大廣 洋一²、樋田 京子¹

所属

¹北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 血管生物分子病理学教室

²北海道大学 大学院歯学研究院 口腔病態学講座 口腔顎顔面外科学教室

³北海道大学 大学院医学研究院 外科学講座 呼吸器外科学教室

⁴北海道大学 大学院薬学研究院 生体分析化学教室

抄録本文

従来の口腔癌治療は外科的切除，化学療法，放射線療法が主体となっているが，いずれも副作用が大きい．従来の治療法よりも副作用が少ないといわれている免疫療法も普及してはいるものの奏効率は低い．現在口腔癌の新たな治療法として期待されている近赤外線光免疫療法（NIR-PIT）の臨床研究が進行している．しかし NIR-PIT による腫瘍微小環境への影響を組織学的に解明した報告はいまだない．そこで本研究では NIR-PIT による腫瘍微小環境の変化を組織学的に解析し，治療効果の機序を検討した．

EGFR（Epidermal growth factor receptor）高発現ヒト舌扁平上皮癌細胞 SAS 皮下移植マウスに光感受性物質 IR700 結合 EGFR 抗体を投与し，近赤外光を照射した．照射後経時的に腫瘍を摘出し，HE 染色，免疫組織化学染色を行い腫瘍微小環境の変化を組織学的に解析した．NIR-PIT 後24時間以内には，腫瘍の縮小はみられず，腫瘍細胞に明らかな形態学的変化はみられなかったが，経時的に壊死領域が拡大した．また腫瘍血管の拡張が認められ，周囲にマクロファージが集積していた．

以上より NIR-PIT 照射後早期に腫瘍微小環境に変化が生じることが示された．今後 NIR-PIT により腫瘍微小環境に変化が生じる要因を解明し，より効果的な治療法につなげていきたい．

演題

COVID19 肺炎における変異株比較のためのハムスターを用いた病理組織学的解析

演者（発表者に下線）

小田 義崇¹、津田 真寿美^{1, 2}、王 磊^{1, 2}、谷川 聖^{1, 2}、種井 善一¹、G2P-JAPAN³、
福原 崇介⁴、佐藤 佳⁵、田中 伸哉^{1, 2}

所属

¹北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室

²北海道大学化学反応創成研究拠点 WPI-ICReDD

³The Genotype to Phenotype Japan Consortium

⁴北海道大学大学院医学研究院病原微生物学教室

⁵東京大学医科学研究所システムウイルス学分野

抄録本文

SARS-CoV-2 は様々な変異株が出現しており、変異株により生物学的なふるまいは大きく異なるため、迅速な病態の解析・評価は重要な社会的な課題である。本研究では、SARS-CoV-2 の spike タンパクに変異を有する臨床分離株および遺伝子組み替えにより作成した変異株とを用いて、ハムスターの肺炎モデルを構築して病原性について病理組織学的な解析を行った。具体的には SARS-CoV-2 を感染させた個体の気管支・肺について HE 染色標本にて気管/気管支炎の程度、肺胞障害の程度、うっ血の程度、II 型肺胞上皮細胞の出現数、大型の II 型肺胞上皮細胞の出現数をいずれも 0 - 3 の 4 段階評価し、総合したスコアを用いて評価を行った。またウイルス N-protein の免疫染色を行い、陽性肺胞領域を画像解析により数値化して評価した。その結果、デルタ株においては P681R 変異が組織学的重症度スコアの高値に起因することが判明した (Nature, 602, 2022)。肺炎の重症度スコアは、デルタ株>アルファ株>オミクロン株 (BA1) の順であった (Nature, 603, 2022)。オミクロン株では BA2 は BA1 に比して重症化することが判明した (Cell, 185, 2022)。以上よりハムスターの肺炎モデルの重症度は臨床分離株と組み換え株ではほぼ同様に、SARS-CoV-2 の肺炎の程度を表す指標として適切であることが判明した。今後、新たな変異株が出現した際の肺病変の病理組織学的評価にハムスターモデルが有用性であること示された。

演題

ヒト ES 細胞を用いた小児疾患に対する再生医療 ―肝不全克服に向けた取り組み―

演者（発表者に下線）

梅澤 明弘、HAES プロジェクトグループ（研究、前臨床、製造、品質、治験）

所属

国立成育医療研究センター

抄録本文

ヒト ES 細胞とは「Embryonic Stem Cell（胚性幹細胞）」の略で、胚盤胞の内部細胞塊より樹立する幹細胞である。ヒト ES 細胞は多分化能を有しており、半永久的に増殖能・多分化能を維持することができる。国立成育医療研究センターは、ヒト ES 細胞からの再生医療等製品の医師主導治験を進めており、予定症例数 5 例に対する投与を終了したところである。本発表では、我々が行ってきた「ヒト肝細胞」及び「ヒト ES 細胞由来肝細胞」の特性にかかる病理学的側面からの差異、及び、肝不全克服に向けたヒト ES 細胞由来肝細胞による取り組みを紹介する。肝不全に対する根本治療法は肝移植のみであり、肝臓移植ドナーの不足は極めて深刻である。これらの解決策として、再生医療等の新規技術を利用した新規肝治療法の開発が求められている。ヒト ES 細胞由来肝細胞を増殖させ、肝細胞だけを純化した。増殖した細胞を、免疫不全肝障害マウスへの移植を試み、ヒト肝細胞とヒト ES 細胞肝細胞の特性を比較した。

演題

A deep learning-based assay for programmed cell death ligand 1 expression in non-small cell lung cancer: potential impact of automated tumor proportion scoring on pathologists' assessment

演者（発表者に下線）

伊藤 寛朗¹、吉澤 明彦¹、寺田 和弘¹、西村 和也²、備瀬 竜馬²、羽賀 博典¹

所属

¹京都大学医学部附属病院 病理診断科

²九州大学大学院システム情報科学研究院

抄録本文

Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) immunohistochemical assay (22C3) was approved as the companion diagnostic tool for PD-L1 immunotherapy with Pembrolizumab. Several studies have shown that pathologists have poor concordance and reproducibility in assessing PD-L1 expression due to differences in staining intensity in tumor cells and positivity in non-tumor cells. We planned a single-center, retrospective study to generate deep learning-based pipeline to calculate tumor proportion score (TPS) of 22C3 assay with whole slide images (WSIs) of tissue microarray (TMA) slides of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and to investigate how the deep learning-based assay affects accuracy of pathologists' assessment. In total 665 cases of resected NSCLC at Kyoto University Hospital between 2001 and 2015 were included: 355 adenocarcinomas (ADCs), 296 squamous cell carcinomas (SCCs), 1 adenosquamous carcinoma, 13 non-small cell carcinomas. PD-L1-positive tumor cells were counted by three board-certificated pathologists, and staining status was initially classified into the following six categories: 0%, <1%, $\geq 1\%$ and <24%, $\geq 25\%$ and <49%, and $\geq 50\%$ and <74%, $\geq 75\%$. Then, the final TPS (Ground truth, GT) was decided by a consensus of the three pathologists. We proposed a TPS scoring algorithm including nuclei recognition using convolutional networks and regional segmentation network, trained on manual annotations of 55 cores on a WSI. Pathologist annotated the regions so that each region contained only one of the three classes: PD-L1-positive tumor cells, PD-L1-negative tumor cells, and non-tumor cells. Three-fold cross validation was

performed (mPrecision, 0.686; mRecall, 0.857; F1, 0.762). Using this algorithm, the automated TPSs (ATPSs) were calculated for a total of 665 cases. Then, each pathologist re-scored the samples according to the ATPSs in the following four ways: 1) pathologists first determined the category and referred to the ATPS results (percentage and grading) for final confirmation. 2) pathologists first determined the category and referred to the ATPS results (percentage, grading, and overlay image) for final confirmation. 3) pathologists made final confirmation by referring to the ATPS results (percentage and grading). 4) pathologists made final confirmation by referring to the ATPS results (percentage, grading, and overlay image). Each six-tiered scoring result was re-classified as 3 categories ($<1\%$, $\geq 1\%$ and $<49\%$, $\geq 50\%$). The agreement between ATPS/pathologist's scoring (PS)/pathologist's rescoring (PRS) and GT as three-tiered grading was evaluated: ATPS of all cases, 52.8%; ATPS of ADCs, 56.9%; ATPS of SCCs, 47.0%; PS of all cases, 96.2%; PS of ADCs, 96.6%; PS of SCCs, 96.6%; PRS of all cases, 89.8-90.8%; PRS of ADCs, 91.5-94.4%; PRS of SCCs, 86.5-87.5%. In all four rescoring methods, the agreement rate was lower than the scoring without ATPS. We discuss the limitations of automated scoring system and its impact on the pathologists' scoring.

演題

組織学的に診断困難であったが、がん遺伝子パネル検査により診断し得た骨軟部腫瘍の一例

演者（発表者に下線）

田中 真一¹、濱島 丈²、鈴木 賀代³、安田 剛敏³、古川 史奈⁴、平林 健一^{1, 5}

所属

¹富山大学附属病院 病理部

²富山大学学術研究部医学系病態・病理学講座

³富山大学附属病院 整形外科

⁴富山大学附属病院 皮膚科

⁵富山大学学術研究部医学系病理診断学講座

抄録本文

軟骨肉腫と軟骨芽細胞型骨肉腫の鑑別は形態的に困難なことが多い。両者の鑑別に遺伝子パネル検査が有用であった症例を経験したので報告する。【症例】60歳台男性。X年9月頃より右上腕部の腫瘤と疼痛を自覚し、同年12月に当院を紹介受診した。画像検査で骨軟部腫瘍を疑い、切開生検を施行した。組織学的には異型軟骨細胞の増生がみられ類骨様組織を伴っていたことから、軟骨芽細胞型骨肉腫として矛盾しないと診断した。X+1年1月から高用量メトトレキサート療法を開始したが、急性腎不全および急性肝不全を来し中止した。X+1年2月に右肩甲帯離断術を施行した。術後病理診断で生検と同様の組織像がみられ、軟骨芽細胞型骨肉腫と診断した。X+1年9月に多発肺転移と診断し、定位放射線治療を施行したが、肺転移は進行した。X+3年4月に多発皮膚腫瘤が生じ、部分生検を行った。組織学的に真皮内に軟骨形成性の腫瘍増殖がみられ、類骨形成はなかったが、既往の軟骨芽細胞型骨肉腫の皮膚転移として矛盾しないと診断した。皮膚転移検体を用いたがん遺伝子パネル検査を施行したところ *IDH1* R132L 変異が検出された。過去の組織像を再検討した上で、軟骨芽細胞型骨肉腫よりも軟骨肉腫と診断することが適当であると判断した。【考察】*IDH1/IDH2* 変異は軟骨肉腫の約6割で検出される特徴的な変異であり、骨肉腫では検出されない (J. Pathol., 2011, 224.3: 334-343.)。本症例のように組織学的に軟骨肉腫と軟骨芽細胞型骨肉腫との鑑別が困難な場合は、遺伝子検索が診断に有用であると考えられた。

協賛企業

EA ファーマ株式会社

株式会社エーザイ

株式会社エビデント

（有）湘南総研

株式会社セイミ

仙台和光純薬株式会社

チバ器械株式会社

ナカライテスク株式会社

株式会社ニコンソリューションズ

フィンガルリンク株式会社

ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

丸木医科器械株式会社

（50音順）

本カンファレンスの開催にあたり、多大なるご支援を賜り深謝申し上げます。

第18回日本病理学会カンファレンス

世話人 古川 徹

東北大学大学院 医学系研究科 病態病理学分野

MARUKIは、
最新の情報と質の高いサービスの提供を通して
地域医療の発展に貢献して参ります



丸木医科器械株式会社
Maruki Medical Systems Inc.

■仙 台 支 店

〒981-1105 宮城県仙台市太白区西中田3-20-7
TEL 022-242-6001 (代)

■鶴 岡 営 業 所

〒997-0046 山形県鶴岡市みどり町12-10 コアビル202
TEL 0235-29-1377 (代)

■秋 田 営 業 所

〒010-1417 秋田県秋田市四ツ小屋字中野64-1-B-13
TEL 018-889-6400 (代)

■気仙沼出張所

〒988-0053 宮城県気仙沼市田中前3丁目6-8 メイプルハイツB号
FAX 0226-22-0880

■山 形 支 店

〒990-2338 山形県山形市蔵王松ヶ丘2-2-22
TEL 023-695-3000 (代)

■岩 手 支 店

〒028-3621 岩手県紫波郡矢巾町大字広宮沢第五地割313番
TEL 019-698-1567 (代)

■秋 田 南 営 業 所

〒013-0043 秋田県横手市安田字越廻37
TEL 0182-33-4751 (代)

■庄 内 営 業 所

〒998-0875 山形県酒田市東町1-26-8
TEL 0234-23-7566 (代)

■水 沢 営 業 所

〒023-0003 岩手県奥州市水沢佐倉河字稲神2-3
TEL 0197-25-7703 (代)

■八 戸 営 業 所

〒039-1165 青森県八戸市石堂2-29-6-102
TEL 0178-21-8009 (代)

EVIDENT™ | OLYMPUS

Modern Color Microscope Cameras Improve Clinical Research

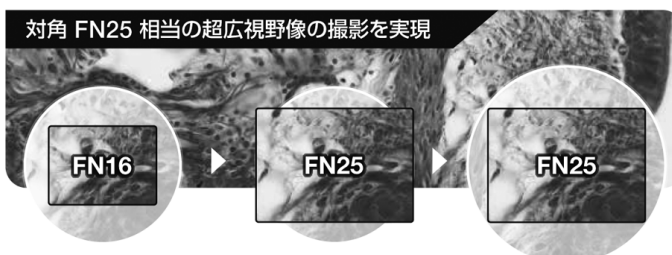
病理研究・検査・解析の質を向上する
ワンランク上の顕微鏡用デジタルカメラ

顕微鏡用デジタルカメラ DP23

▶640万画素による高解像と忠実な色再現

顕微鏡用デジタルカメラ DP28

▶890万画素CMOSによる4K高画質



ネットワークソリューションで複数拠点とライブ画像を共有



株式会社エビデント

〒163-0910 東京都新宿区西新宿2-3-1 新宿モノリス 【お問い合わせ】お客様相談センター 0120-58-0414

EvidentScientific.com

www.olympus-lifescience.com/ja/contact-us

Reagents

ALL OVER SCIENCE

仙台和光純薬

WEBからのご注文は **POLESTAR** ★

URL <https://www.science-tour.com/>

Medical Appliances

仙台和光純薬 株式会社

〒984-0002 仙台市若林区卸町東二丁目2-32

TEL : 022-239-2700

FAX : 022-239-2705

Mail: info@sendaiwako.com

URL: <https://www.sendaiwako.com>



hbc
human health care

患者様の想いを見つめて、
薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。

病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。

私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。

治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。

病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。

「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



AFUTUREFREEOFLP
Global Alliance

エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

消化器疾患の患者さまの笑顔。
そんな、
いい絵を描きたい。

消化器疾患で苦しむ人たちの
幸せに生きたい。
自分らしくありたい。
その思いにしっかり応える
私たちでありたい。
EAファーマは、
そんな未来の実現に向けて
進んでいきます。



EAファーマ

EAファーマは、
エーザイグループの消化器事業と
味の素グループの消化器事業を統合・設立した
製薬会社です。



EAファーマは、消化器のスペシャリティ・ファーマです。



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

<http://www.eapharma.co.jp/>