

ご挨拶

「第 17 回日本病理学会カンファレンス 2021 新潟」

開催にあたって



本年度 17 回を数える病理学会カンファレンスも、その歴史の中で初めて新潟を主催として皆様をお迎えすることになりました。今回はテーマを“「患者医療への道」を歩む診断・医療研究の最前線”と題しシンポジウムを組んでみました。2021 年度の本会は、新型コロナウイルス感染症の感染制御が未だ国内的にも困難な現況に照らして、病理学会カンファレンス初の Web 配信(Zoom)による開催とさせていただきました。皆様には何かとご迷惑をおかけ申し上げますがご容赦いただき、積極的なご視聴参加を心よりお願い申し上げます。医学・薬学研究者は本質的な目的として、基礎から応用研究いずれもその進展に日々努力を重ねつつ、最終目標としては患者医療との接点を見据えながら診断・治療への道に通じる患者さんへの貢献を何らかの形で目指していることは言うまでもありません。しかし、その視点と戦略、独創的な研究技術、アプローチの方法、研究領域は今日まさに多彩を極めており、最新の研究の最前線を一時に俯瞰する機会を得ることは中々難しいと思います。また、独自のアイデアや洞察から起ち上がり基盤を築いてきた研究が、いかなるルートを辿りながらゴールに迫ろうとしているのか？を目近に体感することは、研究を始めたばかりの方々や若い研究者にとっては、自分の研究を考え、自力で進めていく上で大変参考になり、また興味深いことと思います。

今回は 10 名の国内の医生物学・医療学・医工学研究の最前線に立つ様々な分野の研究者の方々に、分子解析からの展開、網羅的分析システム学からの展開、医化学に立脚したテクノロジーからの展開、患者病理・病態学からの展開などのダイバーシティに富んだ領域からアクティブな研究の内容をご紹介いただこうと思います。ご講演をお願いしたシンポジストの先生方は、本邦先進の医生物学・医工学研究者で、腫瘍生物、神経・代謝・生化学、ナノバイオ標的医療、オミックス解析、病理・病態学など多彩な専門分野のフロントラインで現在ご活躍の先生方です。また、各講演の最後には、講演者ご自身の若手研究者に向けた研究上のアドバイスや研究の進め方、励ましなどをご自身の経験から短くお話いただく予定です。本カンファレンスは、日本病理学会が将来を担う病理学専攻の若手研究者の方たちの育成と研究の奨励の機会を提供することを趣旨として行っているセッションです。

病理学を含めた多彩な医学分野の現役の先端研究者から、若手の皆様に向けた自らの経験に基づいた研究への助言や考え方を聴くことのできる貴重な機会でもありますので、是非お見逃しなく、また気がねのない積極的なご参加・ご視聴を希望しております。

世話人 近藤英作

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子細胞病理学分野教授

第 17 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 3 年 8 月 2 0 日（金）・2 1 日（土）

開催形式 WEB 開催（ZOOM 配信およびオンデマンド）

服 装 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 WEB 開催のため、学会受付は、参加費の振込をもって代用します。

参加費 一 般 6,000 円
学部生及び修士課程学生 1,000 円

但し、35 歳以下のポスター発表者は参加費は無料です。（ただし、2 日間のフル参加を原則としてお願いします。）

参加登録 5 月 14 日(金)～7 月 30 日(金)正午
ホームページ (<https://17th.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。

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。

お問い合わせ

第 17 回日本病理学会カンファレンス事務局
新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学分野内（斎藤、清水、井村）
〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町 757
TEL：025-227-2103 FAX：025-227-0761

講演発表要項

レクチャー発表者

- スライド作成は Power Point 2013 以降の version をご使用ください。
- スライド画面は標準(4:3)、ワイド画面(16:9)のどちらでも結構です。
- 各御講演 30 分、質疑応答 10 分（計 40 分間）を予定しています。
- ご講演時間の 30 分前を目安に事前リハーサルをお願いいたします。
- 講演予定時間の 10 分前には本番用 Zoom にお入りいただきお待ちください。
- 前の講演が終わらないうちは、画面共有を開始しないでください。
- 前の講演が終了した時点で、画面共有、音声ミュートを解除し、座長の誘導で発表を開始してください。（事務局本部からも適宜助言をさせていただきますのでご安心ください。）
- ご自身の発表が終わりましたら、画面共有を終了し、音声をミュートにしてください。
- 御講演はパソコンプレゼンテーション（1 面映写）のみとします。
- ご自身のパソコンでの講演を基本とさせていただきますので Zoom セットアップを宜しく願いいたします。パソコンの操作はご自身でお願いいたします。

座 長

- 御担当セッション開始予定時刻の 5 分前までに、Zoom に入室してください。
 - 入室時にマイク、カメラが使用できるか確認してください。
 - 講演の開始時に、発表者の画面や音声の伝送に問題があれば、可能な範囲でその場で講演者にご指示ください。
 - 学会事務局本部で発言者の画像・音声を選択操作しますので、座長ご自身による操作は不要です。
 - プログラムの時間通りの進行にご協力ください。
 - 質疑応答は「手を挙げる」機能で受け付け、どなたが手を挙げているかが座長側で分かりますので、座長の裁量で指名して進行してください。
- また、時間内であれば、座長のご判断でチャット画面から適宜質問を選んで、参加者（聴講者）の代わりに発表者へ質問して下さっても構いません。

ポスター発表要項

- ポスターデータは Power point（2013 以降のバージョン）に「解説音声入り」の形で作成、動画データに変換したものをご使用ください。スライド画面は標準(4:3)、ワイド画面(16:9)のどちらでも結構です。

動画フォーマット：フル HD (1080 p 解像度：1920 x 1080)

MPEG-4 ビデオ形式

- 発表時間は 5 分間としますのでご注意ください。
- ポスター発表については、本カンファレンス審査員が事前評価し、最優秀 1 題、優秀 2 題の計 3 演題を選出し、第 2 日最後のセッション前に表彰を行います。優秀ポスター賞に選考された 3 名の方は、あらためて第 2 日最後のセッションでリアルタイム配信での講演をお願いします。

(講演時間 10 分、質疑応答 5 分 計 15 分)

※ 会期前（8 月初旬～中旬ごろまで）にあらかじめ受賞者の方に通知しますので、当日の口頭発表のご準備をお願い申し上げます。

- 登録ポスター発表は当カンファレンスの指定サイトよりオンデマンドにて一定期間ご覧いただけます。

閲覧サイト：ホームページ(<http://17th.jspc.academy>)上のオンデマンド配信（ポスター発表）のタブからお入りください。※パスワードが必要。（7 月最終週（予定）～8 月 31 日まで視聴できます。詳しくは本カンファレンスホームページでご確認ください。）

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

* 参加登録者の皆様へのお願い

公正な著作権保護の観点から、本会におけるすべての発表データおよびスライド画像について、発表者本人の許諾を得ることなく、無断での撮影・転用、また他所への転載は厳にお控えください。（データの所有権は発表者個人に帰属します。）

（* リアルタイム配信およびオンデマンド配信での発表データすべてを含む。）

上記について、皆様の良識あるご協力を賜りますようお願い申し上げます。

プログラム

1日目 8月20日（金）レクチャー 1～7

2日目 8月21日（土）教育講演・レクチャー 8～10

8月20日(金) Web(Zoom) 配信

【開 会】

12:00-12:05 開会のご挨拶 日本病理学会理事長 北川 昌伸

12:05-12:10 イントロダクション 世話人 近藤 英作

【分子機構からの展開】

座長：小田 義直（九州大学）

12:10-12:50 レクチャー1

「がん細胞の維持に関わる長鎖非翻訳 RNA の解析と治療への応用」

近藤 豊（名古屋大学）

12:50-13:30 レクチャー2

「神経発生学と病理学の境界領域 -Olig 転写因子の同定と解析-」

竹林 浩秀（新潟大学）

13:30-14:10 レクチャー3

「新局面を迎えるオートファジー研究」

小松 雅明（順天堂大学）

14:10-14:25 ☕ コーヒーブレイク

【システム解析学からの展開】

座長：鳥越 俊彦（札幌医科大学）

14:25-15:05 レクチャー4

「次世代定量プロテオミクスによるがん代謝の実体解明への挑戦」

松本 雅記（新潟大学）

15:05-15:45 レクチャー5

「バイオインフォマティクスとがんゲノム医療」

奥田 修二郎（新潟大学）

15:45-16:00 ☕ コーヒーブレイク

【病理学と臨床病態からの展開】

座長：清川 悦子先生（金沢医科大学）

16:00-16:40 レクチャー6

「病理標本から伺える疾患メカニズム」

森井 英一（大阪大学）

16:40-17:20 レクチャー7

「悪性リンパ腫におけるゲノム解析の成果および診断、治療応用への可能性」

加留部 謙之輔（琉球大学）

8月21日(土) Web(Zoom) 配信

【教育講演】

座長：古川 徹（東北大学）

8:30-8:50 「論文作成・校正のポイントについて」

笹野 公伸（東北大学）

8:50-9:00 ☕ コーヒーブレイク

【バイオテクノロジーからの展開】

座長：森井 英一先生（大阪大学）

9:00-9:40 レクチャー8

「治療標的としての腫瘍内低酸素環境」

近藤 科江（東京工業大学）

9:40-10:20 レクチャー9

「テラノスティクスとフォトイムノセラピー」

小川 美香子（北海道大学）

10:20-11:00 レクチャー10

「がんホーミングペプチドと DDS 創薬」

近藤 英作（新潟大学）

11:00-11:15 ☕ コーヒーブレイク

【優秀ポスター演題表彰】

11:15-11:20 表彰式

日本病理学会研究推進委員会委員長 豊國 伸哉（名古屋大学）

【優秀演題賞講演】

座長：谷野 美智枝（旭川医科大学）

11:20-11:35 優秀演題 1

11:35-11:50 優秀演題 2

11:50-12:05 最優秀演題

【閉 会】

12:05-12:10 講評および閉会のご挨拶 日本病理学会研究推進委員会委員長 豊國 伸哉

ポスター発表

- P-01 演題 唾液腺癌オルガノイドを用いた個別化医療モデル
演者 石川 智彦
所属 東北大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科、病態病理学
- P-02 演題 口腔扁平上皮癌における ladinin-1 の細胞遊走および上皮-間葉転換制御機能
演者 阿部 達也
所属 新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野
- P-03 演題 Crumbs3 は頭頸部扁平上皮癌細胞に発現し、腫瘍細胞の移動性を亢進させる
演者 横山 侑輔
所属 新潟大学大学院 分子細胞病理学、耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
- P-04 演題 低酸素応答性 CD73 は唾液腺多形腺腫由来細胞の増殖及び遊走を亢進する
演者 丸山 智
所属 新潟大学医歯学総合病院 病理検査室(歯科)
- P-05 演題 腫瘍関連マクロファージは CCL3-CCR5 系を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する
演者 児玉 貴之
所属 神戸大学大学院医学研究科 病理学講座 病理学分野、病理診断科
- P-06 演題 マクロファージとの直接接触は食道扁平上皮癌細胞からの MMP9 分泌亢進を介して運動・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-07 演題 α_1 -酸性糖タンパク質の腫瘍関連マクロファージへの作用を介した腫瘍進展への寄与
演者 藤原 章雄
所属 熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学講座
- P-08 演題 Long non-coding RNA, PVT1 由来がん抗原に対する CTL 免疫監視
演者 菊池 泰弘
所属 札幌医科大学 病理学第一講座

- P-09 演題 大腸癌における高分化型及び中分化型（篩状）腺癌の分子異常の検討
演者 山田 峻
所属 岩手医科大学医学部 病理診断学講座
- P-10 演題 アドレノメデュリンは腸上皮 Claudin-4 の発現を誘導し、腸上皮再生を促進する
演者 山下 文希
所属 宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野
- P-11 演題 胃がんにおけるヒト幹細胞マーカー分子 TRA-1-60 の発現パターンと機能、標的効果の解析
演者 三ッ井 彩花
所属 新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞病理学
- P-12 演題 TMEPAI/PMEPA1 は AKT シグナルの活性化を介して乳がん細胞の持続的増殖を制御する
演者 渡邊 幸秀
所属 筑波大学医学医療系 実験病理学
- P-13 演題 3次元病理学のための X線暗視野法に基づく屈折コントラスト CT の開発および乳癌診断への応用
演者 砂口 尚輝
所属 名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻
- P-14 演題 X線暗視野法による上腹部臓器摘出試料の屈折コントラスト CT
演者 島雄 大介
所属 北海道科学大学 保健医療学部 診療放射線学科
- P-15 演題 合成高分子ハイドロゲル誘導滑膜肉腫幹細胞における細胞周期及び EMT/MET 解析
演者 寺島 祐樹
所属 北海道大学医学部 医学科 5 年
- P-16 演題 子宮癌肉腫の発症機構解明と治療戦略構築に向けたマウスおよび患者由来オルガノイドの活用
演者 丸 喜明
所属 千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

- P-17 演題 Pan cancer targeted RNA sequencing が軟部腫瘍診断の高精度化を可能にする
演者 中村 ハルミ
所属 大阪国際がんセンター研究所 ゲノム病理ユニット
- P-18 演題 悪性リンパ腫に対する SR-BI 阻害剤の有効性の検討
演者 矢野 浩夢
所属 熊本大学大学院 細胞病理学講座
- P-19 演題 FFPE 組織中 HTLV-1 関連遺伝子の直接検出による成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の新規診断アルゴリズムの確立
演者 高鳥 光徳
所属 琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学
- P-20 演題 Lymphomatoid gastropathy/NK-cell enteropathy: a case report
演者 中島 真
所属 慶應義塾大学医学部 病理学教室
- P-21 演題 Merkel Cell Polyomavirus–Negative Merkel Cell Carcinoma is Associated with JAK-STAT and MEK-ERK Pathway Activation
演者 岩崎 健
所属 九州大学医学研究院 形態機能病理学教室
- P-22 演題 神経系血管バリアー破綻への二価鉄の関与
演者 崔 丹
所属 山口大学医学系研究科病理形態学講座
- P-23 演題 高分子ハイドロゲルによる神経膠芽腫幹細胞の誘導メカニズムの解明
演者 藤島 京祐
所属 北海道大学医学部 医学科 5 年
- P-24 演題 細胞核の形状と DNA 二本鎖断裂の関係 — glioblastoma をモデルに —
演者 黒瀬 顕
所属 弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座

- P-25 演題 Renal cell carcinoma の遺伝子解析
演者 深川 彰彦
所属 東京大学大学院 人体病理学・診断学
- P-26 演題 腫瘍の Druggable な遺伝子発現と化学療法感受性における部位別不均一性
演者 神山 太希
所属 山形大学医学部 医学科 5 年
- P-27 演題 環境物質であるアスベストとタルクは曝露卵巣で鉄代謝異常を来たし発がんに関与する
演者 本岡 大社
所属 名古屋大学 生体反応病理学

レクチャー 抄 録

がん細胞の維持に関わる長鎖非翻訳 RNA の解析と治療への応用

近藤 豊

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍生物学

タンパク質をつくる情報を持たない長鎖非コード RNA (lncRNA) は、転写や翻訳、エピジェネティクスの制御などを介してがん化や疾患に関与することから、治療標的として注目されている。lncRNA の大部分は機能がまだ明らかではないが、腫瘍検体を用いた解析から多くの lncRNA はがんで発現異常や遺伝子変異を示すことが明らかとなり、実際にがん進展に関わる lncRNA の報告も相次いでいる。我々の研究室では膠芽腫内のがん細胞の維持に必須な lncRNA として TUG1 を同定した。TUG1 はおよそ 7Kb の長さの RNA で複数の機能をもつ。まず TUG1 は細胞核内ではヒストン修飾により分化関連遺伝子群の発現を抑制し、細胞質では miR-145 を阻害し、MYC 及び SOX2 の発現を調節することで、脳がん幹細胞を維持させることを発見した。しかし TUG1 の細胞内動態を詳細に解析した結果、さらにがん細胞の DNA 複製時に必須の分子であることを見出した。TUG1 は DNA の複製ストレスが誘導されると発現が速やかに上昇し、DNA 複製ストレス/損傷応答に必須のタンパク質である Replication Protein A (RPA) との相互作用を介してがん細胞に高度に蓄積した複製ストレスを解消する。これらの結果から TUG1 を標的とした核酸医薬の有効性を検証するために、核酸(antiTUG1)ードラッグデリバリーシステム (DDS) をナノ医療イノベーションセンター、東京大学と共同で開発を試み、TUG1 に対するアンチセンス核酸を内包する高分子ミセル (antiTUG1-DDS) を作製した。この antiTUG1-DDS をマウス膠芽腫移植モデルに静脈投与した結果、顕著な抗腫瘍効果を示すことを確認した。現在、さらに antiTUG1-DDS の投与条件の最適化、安全性に関する試験を行い、膠芽腫治療薬としての antiTUG1-DDS の実用化を試みている。今回がんにおける lncRNA の役割について概説し、さらに現在我々が取り組んでいる lncRNA を標的とした核酸医薬の研究開発について紹介したい。



【略歴】

平成 12 年 名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程修了
平成 13 年 MD Anderson Cancer Center, Postdoctoral Fellow
平成 16 年 MD Anderson Cancer Center, Instructor
平成 17 年 愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部 主任研究員
平成 19 年 愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部 室長
平成 24 年 愛知県がんセンター研究所ゲノム制御研究部 部長
平成 26 年 名古屋市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学 教授
平成 29 年 名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学 教授

【専門分野】

腫瘍生物学、エピジェネティクス

【受賞歴】

Odyssey Program Outstanding Scientific Research Publication Award (2004 年)、Hepatology Research 賞 (2008 年)、JCA-Mauvernay 賞 (2015 年)、鶴尾 隆 賞 (2019 年)

【参考論文】

1. Tasaki T, Suzuki M, ***Kondo Y** et al. Cancer-specific targeting of taurine upregulated gene 1 enhances the effects of chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2021; 81: 1654-1666.
2. Totani H, Shinjo K, Suzuki M, Katsushima K, ***Kondo Y** et al. Autocrine HGF/c-Met signaling pathway confers aggressiveness in lymph node adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene.* 2020; 39: 5782-5794
3. Ohka F, Shinjo K, **Kondo Y*** et al. Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas. *Cancer Res.* 79: 4814-4827, 2019
4. Watanabe S, **Kondo Y**, Kataoka K et al. In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers. *Nat Commun.* 10: 1894, 2019
5. Deguchi S, Natsume A, **Kondo Y*** et al. Oncogenic effects of evolutionarily conserved noncoding RNA ECONEXIN on gliomagenesis. *Oncogene* 2017; 36 : 4629-4640
6. Katsushima K, Natsume A, **Kondo Y*** et al. Targeting the Notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment. *Nat Commun.* 2016; 7: 13616.

神経発生学と病理学の境界領域 –Olig 転写因子の同定と解析–

竹林浩秀

新潟大学大学院医歯学総合研究科脳機能形態学分野

脳はヒトをヒトたらしめている器官であり、非常に複雑で精緻な構造をもつ。神経発生学は、脳を含む神経系がどのように形成されるのかを明らかにする研究分野である。神経系の発生や発達においては、遺伝と環境の両方が重要な働きを担っている。すなわち、遺伝的なプログラムで規定された形成メカニズムと外界からの情報入力や経験などを通じて調整・発達していくメカニズムがあり、双方を理解することが必要である。最近では、神経発生学研究で得られた知識は再生医学分野においても用いられている。さらに、神経の発生メカニズムを知ることにより、神経系の奇形が発生するメカニズムの理解や、神経発達障害、神経変性疾患、脳腫瘍など様々な病態の理解にもつながっている。

我々は、中枢神経系のオリゴデンドロサイトの発生に必須の転写因子 **Olig** ファミリーを同定した。神経系の発生期において、**Olig2** は、脊髄運動ニューロンやオリゴデンドロサイトの発生に必須の転写因子であることが示されている。また、**Olig2** は、グリオーマ幹細胞にも高発現し、その増殖を制御していることが明らかにされており、神経病理学でも頻繁に使われるマーカーの一つとなっている。

本講演では、**Olig** 転写因子についてのこれまでの研究と最近の結果について紹介する。さらに、研究を行っていく上では、自分自身の専門分野の知識や技術を得ることは重要であるが、さらに学問の発展させていくためには、分野を超えた知識を得ることや、分野を超えた共同研究を行うことも重要である。この点についても、皆さんと一緒に考えてみたい。



【略歴】

平成 11 年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
平成 14 年 生理学研究所 助手
平成 16 年 UCSF ポスドク
平成 19 年 生理学研究所 助教
平成 20 年 熊本大学大学院生命科学研究科 准教授
平成 22 年 JST さきがけ 研究員（兼任）
平成 23 年 新潟大学医学部神経解剖学講座 教授
平成 29 年 新潟大学共用設備基盤センター 副センター長

【専門分野】

神経発生学、解剖学、神経化学

【受賞歴】

平成 22 年 熊本医学会奨励賞
平成 25 年 日本神経化学会優秀賞
平成 28 年 第 70 回 新潟日報文化賞（学術部門）

【参考論文】

1. Horie M, Yoshioka N, Kusumi S, Sano H, Kurose M, Watanabe-Iida I, Hossain MI, Chiken S, Abe M, Yamamura K, Sakimura K, Nambu A, Shibata M, **Takebayashi H**. Disruption of dystonin in Schwann cells results in late-onset neuropathy and sensory ataxia. *Glia* 2020; 68: 2330-2334.
2. Terumitsu-Tsujita M, Kitaura H, Miura I, Kiyama Y, Goto F, Muraki Y, Ominato S, Hara N, Simankova A, Bizen N, Kashiwagi K, Itoh T, Toyoshima Y, Kakita A, Manabe T, Wakana S, **Takebayashi H**, Igarashi H. Glial pathology in a novel spontaneous mutant mouse of the *Eif2b5* gene: a vanishing white matter disease model. *J Neurochem*. 2020; 154: 25-40.
3. Oligodendrocyte generation during mouse development. **Takebayashi H**, Ikenaka K. *Glia* 2015; 63: 1350-1356. review
4. **Takebayashi H**, Nabeshima Y, Yoshida S, Chisaka O, Ikenaka K, Nabeshima Y. The basic helix-loop-helix factor olig2 is essential for the development of motoneuron and oligodendrocyte lineages. *Curr Biol*. 2002; 12(13): 1157-1163.

新展開を迎えるオートファジー研究

小松 雅明

順天堂大学医学部生理学第二講座

現在までに国内外のオートファジー研究は、未曾有の発展をした。しかし、オートファジー研究は、収束に向かう状況にはない。むしろ、新しい発見が更に多くの未知を創出し、解明すべき課題が山積している。実際、従来の概念を超えた謎、特にオートファジーの選択性が明らかになってきた。選択的オートファジーは、特定の可溶性タンパク質、超分子複合体、液-液相分離した液滴、異常・余剰なオルガネラ、病原性細菌を分解することで細胞の恒常性維持に貢献している。つまり、オートファジーはユビキチン-プロテアソーム系と同様にその選択性を介して多様な生命現象を厳密に制御することを意味する。本レクチャーでは、オートファジーの選択的分解に焦点を当て、選択性をエンゲージするメカニズムや選択的分解と腫瘍との関連を紹介したい。



【略歴】

平成 13 年順天堂大学大学院医学研究科（木南英紀教授）にて博士号を取得。研究者としての修行期間は、ユビキチン-プロテアソームの大家である田中啓二研究室でオートファジー研究に集中。

平成 22 年東京都臨床医学総合研究所・蛋白質分解プロジェクトプロジェクトリーダー、平成 26 年新潟大学医学部生化学第一講座・教授、平成 30 年より順天堂大学医学部生理学第二講座・教授。

【専門分野】

細胞生物学、病態医化学

【受賞歴】

平成 18 年 FAOBMB Young Scientist Award

平成 18 年 日本生化学会奨励賞

平成 21 年 日本分子生物学会三菱化学奨励賞

平成 22 年 文部科学大臣若手科学者賞

平成 22 年 東京都固有職員表彰

平成 26 年 トムソンロイター HIGHLY CITED RESEARCHERS

平成 27 年 トムソンロイター HIGHLY CITED RESEARCHERS

平成 30 年 日本学術振興会賞

平成 31 年 日本学士院学術奨励賞

令和元年 クラリベイト・アナリティクス HIGHLY CITED RESEARCHERS

令和 2 年 クラリベイト・アナリティクス HIGHLY CITED RESEARCHERS

【参考論文】

1. Kageyama S, et al., p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. *Nat Commun.* 12:16 (2021).
2. Sánchez-Martín P, et al., NBR1-mediated p62-liquid droplets enhance the Keap1-Nrf2 system. *EMBO Rep.* 21:e48902 (2020).
3. Saito, T. et al., Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat. Commun* 10:1567 (2019)
4. Ueno, T. & Komatsu, M. Autophagy in the liver: its functions in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14: 170 (2017)

定量プロテオミクスを用いたがん研究

松本 雅記

新潟大学大学院医歯学総合研究科オミクス生物学分野

細胞のがん化には活発な増殖状態に加えて、様々な細胞機能の変化が関与している。例えば、古くから癌細胞において好氣的条件下での解糖亢進 (Warburg 効果) が知られているが、近年、p53 や Ras などががん関連遺伝子が代謝経路制御に直接的に関わることや、代謝酵素である IDH1 および IDH 2 が特定のがんで高頻度に変異を有することが報告されて注目を集めている。このように、がん関連遺伝子の変異に端を発するがん化シグナルは、代謝をはじめとする細胞内分子ネットワークの構造に影響を与えて、細胞がん化状態を作り出していると考えられる。複雑な細胞内ネットワークの変化を調べるためにはタンパク質の網羅的解析が有効であるが、従来型のプロテオミクスは複数の検体に対して再現性高くかつ定量的にタンパク質の発現量を計測することが困難であった。われわれは、このような問題点を解消するため、大規模な組み換えタンパク質ライブラリーを基盤とする次世代の定量プロテオーム解析プラットフォームである iMPAQT (in vitro proteome-based MRM for Protein Absolute Quantification) を構築し (Matsumoto ら *Nat. Methods*, 2017)、細胞がん化や老化に関与する分子ネットワーク状態をタンパク質の発現量の観点から浮き彫りにしてきた (Johmura Y ら, *Science*, 2021; Kodama M ら *Nat. Commun.*, 2020; Morita ら *Cancer Cell*, 2018 など)。本講演では、これら iMPAQT 法の原理やその応用例の詳細を示すと共に、近年われわれが取り組んでいる新たな技術開発や、これらを利用したがん研究への挑戦に関して紹介したい。



【略歴】

平成 10 年 福岡大学大学院理学研究科・博士課程修了
平成 10 年 九州大学 生体防御医学研究所 博士研究員
(平成 13 年-平成 15 年 学術振興会特別研究員)
平成 19 年 九州大学生体防御医学研究所 助教
平成 21 年 九州大学生体防御医学研究所 同准教授
令和元年 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授

【専門分野】

プロテオミクス、質量分析、タンパク質化学

【受賞歴】

平成 29 年 日本プロテオーム学会学会賞

【参考論文】

1. Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang T, Sugiura Y, **Matsumoto M**, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, *Nakanishi M. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science* 371(6526): 265-70, 2021.
2. Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, Yoshioka S, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Tateishi C, Tomonaga T, ***Matsumoto M**, *Nakayama KI. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nature Commun.* 11(1):1320, 2020.
3. Oshikawa K, ***Matsumoto M**, Kodama M, Shimizu H, *Nakayama KI. A fail-safe system to prevent oncogenesis by senescence is targeted by SV40 small T antigen. *Oncogene* 39(10):2170-86, 2020
4. Hata K, *Izumi Y, Hara T, ***Matsumoto M**, Bamba T. In-line sample processing system with an immobilized trypsin-packed fused-silica capillary tube for proteomic analysis of a small number of mammalian cells. *Anal. Chem.* 92(4):2997-3005, 2020.
5. **Matsumoto M**, Matsuzaki F, *Nakayama KI et al. A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. *Nature Methods* 14: 251-8, 2017.

バイオインフォマティクスとがんゲノム医療

奥田 修二郎

新潟大学医学部メディカル AI センター

次世代シーケンサーを用いた DNA 配列解読技術の発展により、がんの原因である遺伝子変異を網羅的に調べるクリニカルシーケンスが可能になっている。現在、がん細胞の持つ遺伝子変異の解析に対して、数十から数百の特定のがん関連遺伝子のみをターゲットにシーケンスする遺伝子パネル検査が始まっている。がんゲノムにおける遺伝子変異情報は今後ますます増加することになるが、大量に蓄えられる変異の情報を効果的に研究・解析し、がん発症メカニズムの解明に繋ぐとともに、分子標的薬を始めとする新しい医薬品による個別化医療をさらに普及させる必要がある。

新潟大学では大規模ながんゲノム研究が進められ、大腸がん、胃がん、肺がん、乳がん等すでに7百症例以上のがんゲノムデータを解析してきた。我々はそれらのインフォマティクス部分の研究開発を実施している。これまで様々ながんゲノムデータに対して、バイオインフォマティクス解析とそれに必要な技術開発を実施してきた。大量の DNA 配列情報からどうやって人間が理解できる形の医学・生物学的意味を抽出するかという命題に対して情報科学でアプローチするのが我々が実施しているバイオインフォマティクスである。多様ながんゲノム解析を実施しつつ、さらに現在では、それらを人工知能の開発や、最新の腫瘍内細菌叢の解析にも広げつつ研究活動を展開している。今回は、これらの我々が実施している諸般の研究について紹介したい。



【略歴】

- 2006 年 京都大学大学院理学研究科博士課程研究指導認定退学
- 2006 年 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター
博士研究員
- 2008 年 立命館大学生命科学部生命情報学科 助教
- 2010 年 ベルギー・ブリュッセル自由大学 客員研究員
- 2013 年 新潟大学大学院医歯学総合研究科 テニユア・トラック准教授
- 2017 年 新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授
- 2021 年 新潟大学医学部メディカル AI センター 教授

【専門分野】

バイオインフォマティクス、データベース、がんゲノミクス、腸内細菌叢

【受賞歴】

- 2020 年 新潟大学学長賞(外部資金獲得奨励)
- 2017 年 日本プロテオーム学会奨励賞
- 2017 年 新潟大学学長賞 (若手教員研究奨励)

【参考論文】

1. Shimada Y, **Okuda S**, Watanabe Y, et al. Histopathological characteristics and artificial intelligence for predicting tumor mutational burden-high colorectal cancer. *J. Gastroenterol.* 2021;56(6):547-559.
2. **Okuda S**, Watanabe Y, Moriya Y, et al. jPOSTrepo: an international standard data repository for proteomes. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D1107-D1111.
3. Nagahashi M, Wakai T, Shimada Y, et al.. Genomic landscape of colorectal cancer in Japan: clinical implications of comprehensive genomic sequencing for precision medicine. *Genome Med.* 2016;8(1):136.
4. **Okuda S**, Tsuchiya Y, Kiriya C, Itoh M, Morisaki H. Virtual metagenome reconstruction from 16S rRNA gene sequences. *Nat. Commun.* 2012;3:1203.

病理標本から伺える疾患メカニズム

森井 英一

大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科

病理標本を顕微鏡で観察すると様々な像がみえてくる。腫瘍の周りにはリンパ球がいることもあれば好中球がいることもあり、HE 染色では形態的に区別のつかない腫瘍細胞でも免疫染色をすれば全く異なる染色パターンを示すことがわかったりする。「疾患メカニズム」などと大袈裟なものではないにせよ、みえている像には必ず理由があるはずで、その理由を妄想しながら病理標本を眺めることは、病理診断に日常的に携わる者の特権なのかもしれない。

例えば、子宮類内膜癌が estrogen receptor (ER) や progesterone receptor (PgR) 陽性であることは病理診断の常識ではあるが、実際に免疫染色してみると ER 陰性、PgR 陰性の腫瘍細胞も存在している。これらは染色むらの可能性もあるが、ER や PgR を発現するほどまでの段階ではない未熟な腫瘍細胞をみている可能性もあるのではないかという妄想が湧いてくる。ためしに未熟な細胞によく発現している aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) の免疫染色を行うと、ER 陰性、PgR 陰性の腫瘍細胞は ALDH1A1 陽性であることがわかる。妄想は現実のものであり、腫瘍細胞には未熟な領域と成熟した（その腫瘍らしい）性質をもつ領域が混在していることがわかる。症例の予後データと突き合わせてみると、未熟な領域の多い症例ほど予後不良であることもわかり、病理診断の現場で何となく感じている低分化な腫瘍ほどタチが悪いということは本当なんだと納得する。

本講演では、顕微鏡でみえている像から伺える病態を探ることで、新たな治療ポイントを探していくというプロセスについて紹介したい。病理検体こそ仮説の端緒の宝庫であり、思いついた仮説を実証する上で最適な材料である。実際の治療応用にはまだ遠いが、「患者医療への道」を歩んでいると信じて、日々診断と医療研究をシームレスに続けることが大切ではないかと考えている。



【略歴】

昭和 63 年	京都大学薬学部薬学科卒業
平成 4 年	大阪大学医学部医学科卒業
平成 8 年	大阪大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士） （平成 5 年～8 年 日本学術振興会特別研究員 DC1）
平成 8 年	大阪大学助手
平成 18 年	大阪大学准教授
平成 24 年	大阪大学教授

【専門分野】

腫瘍病理学

【受賞歴】

平成 13 年 日本病理学会学術研究賞
平成 14 年 日本病理学会学術奨励賞
平成 16 年 花王研究奨励賞

【参考論文】

1. Ohshima K, Nojima S, Tahara S, Kurashige M, Kawasaki K, Hori Y, Taniguchi M, Umakoshi Y, Okuzaki D, Wada N, Ikeda JI, Fukusaki E, **Morii E**. Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. *Nat Metab*. 2020 Jan;2(1):81-96. doi: 10.1038/s42255-019-0156-2.
2. Kawasaki K, Nojima S, Hijiki S, Tahara S, Ohshima K, Matsui T, Hori Y, Kurashige M, Umeda D, Kiyokawa H, Kido K, Okuzaki D, **Morii E**. FAM111B enhances proliferation of KRAS-driven lung adenocarcinoma by degrading p16. *Cancer Sci*. 2020 Jul;111(7):2635-2646. doi: 10.1111/cas.14483.
3. Tahara S, Nojima S, Ohshima K, Hori Y, Kurashige M, Wada N, Motoyama Y, Okuzaki D, Ikeda JI, **Morii E**. Serum deprivation-response protein regulates aldehyde dehydrogenase 1 through integrin-linked kinase signaling in endometrioid carcinoma cells. *Cancer Sci*. 2019 May;110(5):1804-1813. doi: 10.1111/cas.14007.
4. Park H, Ohshima K, Nojima S, Tahara S, Kurashige M, Hori Y, Okuzaki D, Wada N, Ikeda JI, **Morii E**. Adenylosuccinate lyase enhances aggressiveness of endometrial cancer by increasing killer cell lectin-like receptor C3 expression by fumarate. *Lab Invest*. 2018 Apr;98(4):449-461. doi: 10.1038/s41374-017-0017-0.

悪性リンパ腫におけるゲノム解析の成果

及び診断、治療応用への可能性

加留部 謙之輔

琉球大学大学院医学研究科細胞病理学講座

代表的な造血器腫瘍である悪性リンパ腫は100以上のサブタイプに分かれているが、その背景としてリンパ腫の分子異常が明らかになってきたことが挙げられる。元々、リンパ腫においては濾胞性リンパ腫のt(14;18)、マンツル細胞リンパ腫のt(11;14)など、転座を中心に診断と病態に直結する遺伝子異常が同定されていた。演者は濾胞性リンパ腫におけるt(14;18)の意義及びt(14;18)を有さない非典型的な症例の臨床病理学的特徴を解析してきたので、これらの研究結果について述べるとともに、既知の遺伝子異常の検出が診断において決定的な役割を果たした具体的な症例を紹介する。

一方、近年の次世代シーケンズ技術の発展により疾患特異的な、あるいは予後を推定する多くの新たな遺伝子異常が造血器疾患に限らず多くのがん種で明らかになってきている。これらの成果をもとに発足したのががんパネル検査である。がんパネル検査は(1)標準治療が終了した固形がん患者、(2)標準治療の存在しない希少がん患者、(3)原発不明がん患者、の3つの状態に対して適応がある。しかし、造血器腫瘍は対象外である。造血器腫瘍におけるがんパネル検査は現在議論が行われており、パネルの種類の選別とともに初発時に行うべきか、再発時に行うべきかの運用法も検討する必要がある。これは、固形がんが「治療標的遺伝子異常の発見」を主目的に行うのに対し、造血器腫瘍におけるパネル検査は予後推定、診断確定など多様な目的が包含されることになるからである。病理診断に携わるものとしてはぜひ初診時に他の検査と同様の位置付けでパネル検査を併用して行ってもらい、それらの結果をも取り込んだ診断を行っていきたいと考える。演者がこれまで携わった研究レベルでの造血器腫瘍のがんパネル検査において、診断のステップに大きな影響を与えた具体的な症例について述べる。また、造血器腫瘍がんパネルを日常診断に導入する際の課題についても議論していきたいと思う。



【略歴】

平成 18 年 九州大学大学院医学研究科博士課程修了
平成 18 年 日本学術振興会特別研究員 PD
(久留米大学医学部 病理学講座)
平成 20 年 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員
平成 25 年 上原財団リサーチフェローシップ
(バルセロナ大学病理学講座)
平成 27 年 琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座 教授

【専門分野】

病理診断学、分子病理学、血液病理学

【受賞歴】

平成 18 年 第 45 回日本リンパ網内系学会総会 奨励賞
平成 18 年 2006 年 IAP 日本支部 病理診断学術奨励賞
平成 19 年 第 31 回日本癌学会 奨励賞
令和 2 年 日本病理学会学術研究賞

【参考論文】

1. Morichika K, **Karube K**, Sakihama S, et al. The Positivity of Phosphorylated STAT3 Is a Novel Marker for Favorable Prognosis in Germinal Center B-Cell Type of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2021;45:832-840.
2. **Karube K**, Takatori M, Sakihama S, et al. Clinicopathological features of Adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin & Reed-Sternberg-like cells. *Blood Adv*, 2021;5:198-206.
3. Takatori M, Sakihama S, **Karube K**. A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1. *Modern Pathol*. 2021;34:51-58.
4. Morichika K, Karube K, Kayo H, et al. Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2019;110:2982-2991
5. Karube K, Enjuanes A, Dlouhy I, et al. Integrating genomic alterations in diffuse large B-cell lymphoma identifies new relevant pathways and potential therapeutic targets. *Leukemia* 2018;32: 675-684

論文作成校正のポイントについて：如何にしてトリアージを回避するか？

笹野 公伸

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理診断学分野

学術論文を学術誌に投稿する際には幾つかのポイントがあると思われるが、その領域や学術誌の性質によりやや異なる事情から包括的に成書としてまとめる事は難しい。このような背景から論文投稿をする若い研究者にとっては暗中模索／五里霧中の中で試行錯誤を繰り返す状況も否めない。

今回はその中でも投稿後 reviewers への査読に回すにはどのような事が重要か？ すなわち editors の段階でのトリアージを回避するにはどのようなところに注意すれば良いのかを自身の経験に基づき述べる。特に、

- (1) 査読に当たっての抄録の重要性
- (2) 論文中の英語の表現／正確さは何処まで気にしなければならないのか？
- (3) 自身の論文を含めて他論文を引用する際の注意点と rephrasing の重要性
- (4) 査読者を指定するにあたっての注意点
- (5) open access preprint repository への対応

に関して触れる。

更に revise の際に問題になる査読者のコメントに対しての対応に関しても触れる。



【略歴】

昭和 5 7 年 東北大学医学部卒業
 昭和 6 1 年 東北大学大学院医学研究科博士課程修了
 昭和 6 1 年 東北大学医学部第二病理学教室 助手
 平成 1 0 年～ 東北大学大学院医学研究科医科学専攻
 病理診断学分野教授
 平成 1 0 年～ 東北大学医学部附属病院(現：東北大学病院)
 病理部部長に就任
 平成 2 4 年～平成 2 7 年 東北大学医学部医学科長
 平成 2 4 年～平成 2 6 年 東北大学大学院医学系研究科
 医学教育推進センター長
 平成 3 1 年～ 東北大学附属図書館医学分館 館長

【専門分野】

病理学、内分泌学

【論文実績】

Citations : 55,096 h-index : 102 i10-index : 823 (2021 年 5 月 28 日現在)

【2021 の代表論文】

1. Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, Gao X, Omata K, Ono Y, Kawasaki Y, Tanaka T, Nagano H, Wada N, Oki Y, Ikeya A, Oki K, Takeda Y, Kometani M, Kageyama K, Terui K, Gomez-Sanchez C, Liu S, Morimoto R, Joh K, Sato H, Miyazaki M, Ito A, Arai Y, Nakamura Y, Ito S, Satoh F, Sasano H
Renal Injuries in Primary Aldosteronism (PA) ~Quantitative Histopathological Analysis of 19 PA patients~
Hypertension 2021
2. Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, Satoh F, Sasano H. Gender differences in human adrenal cortex and its disorders. Mol Cell Endocrinol. 2021 Feb 11;526:111177. doi: 10.1016/j.mce.2021.111177
3. Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, Mete O, Yamazaki Y, Zerbini MCN, Beuschlein F, Satoh F, Burrello J, Schneider H, Lenders JWM, Mulatero P, Castellano I, Knösel T, Papotti M, Saeger W, Sasano H, Reincke M. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 106(1):42-54. 2021
4. Iwabuchi E, Miki Y, Suzuki T, Hirakawa H, Ishida T, Sasano H. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein K Is Involved in the Estrogen-Signaling Pathway in Breast Cancer. Int J Mol Sci. 22(5):2581. 2021
5. Sato M, Harada-Shoji N, Toyohara T, Soga T, Itoh M, Miyashita M, Tada H, Amari M, Anzai N, Furumoto S, Abe T, Suzuki T, Ishida T, Sasano H. L-type amino acid transporter 1 is associated with chemoresistance in breast cancer via the promotion of amino acid metabolism. Sci Rep. 11(1):589. 2021

【Journal Editors】

Endocrine Review (IF 14.661) : (Associate Editor 2018-)
 Endocrine Related Cancer (IF 4.800) : (Advisory Editor 2013-)
 Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (IF 3.813) : (Associate Editor 2009-2020)
 Molecular Oncology (IF 6.574) : (Associate Editor 2006-)
 Neuroendocrinology (IF 4.271) : (Associate Editor 2012-2020)
 Cancer Science (IF 4.966) (Associate editor 2008-)
 Pathology International (IF 2.110) : (Associate Editor 2000-2005, 2009-)
 International Journal of Biological Markers (IF 1.746) : (Associate Editor 2013-)
 Tohoku Journal of Experimental Medicine (IF 1.441) : (Associate editor 2009-)
 Journal of Neuroendocrinology (IF 3.16) : Senior editor (2020-)

治療標的としての腫瘍内低酸素環境

近藤 科江

東京工業大学生命理工学院

腫瘍内の「不均一性 heterogeneity」は、腫瘍組織を構成する多種多様な細胞や不均一な酸素濃度や pH などの微小環境に象徴される。腫瘍内微小環境は、がん細胞にとっては淘汰される厳しい環境であり、がん細胞は生き延びるために常に遺伝子変異を繰り返して、治療抵抗性や転移能を獲得していく。がん細胞における遺伝子変異の多様性は、一個体においても顕著で、抗がん剤開発は常に薬剤耐性との闘いになる。また、がん細胞を取り巻く間質細胞も腫瘍内微小環境で性状や機能を変化させ、治療抵抗性や転移能の獲得に寄与する。我々は、このような治療抵抗性や悪性化を醸成する微小環境を、腫瘍に共通した「環境標的」として着目し、そのような腫瘍独特の微小環境を可視化し、「環境標的治療」として、新たな治療法の開発を目指して研究を行っている。

不均一な腫瘍を攻略するための治療法を開発するためには、生体レベルで治療効果を評価する動物モデルが必須である。小動物を用いた生体光イメージングを用いて、標的をより高感度に可視化する技術開発は創薬研究を加速し、早期発見・早期治療に繋がるプローブ開発研究を推進している。低酸素環境で活性化する転写因子 hypoxia inducible factor (HIF) の活性は、発がん初期から、腫瘍増殖・亢進、更には悪性化に至る全ての過程で重要な役割を果たしており、HIF 活性の可視化は、治療法の開発にも重要である。我々は、世界最高レベルの光イメージング技術の開発や、生体光イメージングを利用した治療標的の探索、HIF 活性を生体光イメージングで可視化できるトランスジェニックマウスを用いて、腫瘍における HIF 活性の役割を解明したり、環境標的治療において重要であることを示したりする研究を実施している。それらを紹介しながら、不均一な腫瘍微小環境を理解する事で、治療抵抗性を抑制し、治療効果を高める新たな治療戦略について考えていきたい。



【略歴】

1989 年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
1990 年 日本学術振興会特別研究員
1993 年 新技術事業団岡山細胞変換プロジェクト研究員
1999 年 京都大学大学院医学研究科 助手
2004 年 京都大学医学研究科、COE 准教授
2008 年 京都大学医学研究科、特定教授
2010 年 東京工業大学大学院生命理工学研究科・教授
2016 年 改組により、同大学生命理工学院・教授
2020 年 同大学生命理工学院・学院長

【専門分野】

分子腫瘍学、生体イメージング、低酸素生物学

【受賞歴】

2008 年 日本女性科学者の会 奨励賞

【所属学会及び社会活動歴】

日本分子イメージング学会（監事、2012 会長）、がんとハイポキシア研究会（代表）、日本癌学会（評議員）、日本がん分子標的治療学会（評議員）、日本血管生物医学会（評議員）、量子生命科学会（評議員）、日本女性科学者の会（2019–2020 会長）、日本女性技術者科学者ネットワーク（副理事長）、日本分子生物学会、米国癌学会（AACR active member）、第 25 期–26 期日本学術会議連携会員

【参考論文】

1. Tran DTP, Kuchimaru T, Pongsuchart M, Nguyen KT, Soriano JCC, Kadonosono T, **Kizaka-Kondoh S***. ROR2 regulates the survival of murine osteosarcoma cells in lung capillaries. *J Cancer Metastasis Treat*, 6:47 (2020).
2. Kuchimaru T, Kataoka N, Nakagawa K, Isozaki T, Miyabara H, Minegishi M, Kadonosono T, **Kizaka-Kondoh S***. An easy and reliable model of bone metastasis by injecting cancer cells through caudal arteries. *Nature Commun.* 9(1):2981 (2018).
3. Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozono S, Namiki K, Fukano T, Kiyama M, Okano H, **Kizaka-Kondoh S**, McHugh TJ, Yamamori T, Hioki H, Maki S, Miyawaki A*. Single cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science* 359:935-939 (2018).
4. Kuchimaru T, Kataoka N, Nakagawa K, Isozaki T, Miyabara H, Minegishi M, Kadonosono T, **Kizaka-Kondoh S***, et al. A luciferin analog generating near-infrared bioluminescence achieves highly sensitive deep-tissue imaging. *Nature Commun.* 7, 11856 (2016).
5. Kuchimaru T, Suka T, Hirota K, Kadonosono T, **Kizaka-Kondoh S***. A novel injectable BRET-based in vivo imaging probe for detecting the activity of hypoxia-inducible factor regulated by the ubiquitin-proteasome system. *Sci Rep.* 6:34311 (2016).

テラノスティクスとフォトイムノセラピー

小川 美香子

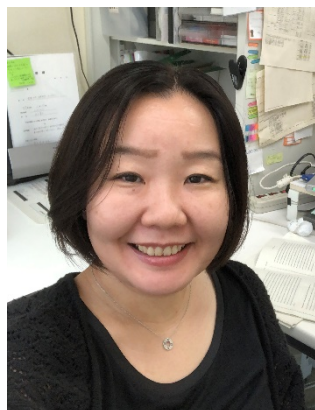
北海道大学大学院薬学研究院

生体内の分子の動きを可視化する分子イメージング技術が大きな発展を遂げ、がんのイメージングにおいても様々な手法が開発されている。なかでも、光を利用した分子イメージングは、その特異性から、近年注目されている分野である。また、個別化医療の観点から、個々の患者の疾患の特性を見出し、その特性を対象に治療する技術である、“Theranostics (= diagnosis + therapy)” が注目されている。

光免疫療法(Near infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT)は、近赤外光を使った新しいがん治療法である。光免疫療法では、がん細胞の膜抗原に結合する抗体に近赤外蛍光物質であるフタロシアニン化合物(IR700)を結合させたもの(抗体-IR700 複合体)を光反応性薬剤として用いる。IR700 は、フタロシアニン環の中心に Si を配し、そこから上下に水溶性の軸配位子を伸ばした化学構造を持つ。水溶性が高いため色素が抗体の体内動態に影響を与えることはなく、また、IR700 単独では毒性を示さない。抗体-IR700 複合体を静脈投与後、がん細胞に近赤外光を照射することで治療を行う。IR700 は蛍光物質でもあるため標的の腫瘍をイメージングすることができ、また、照射した近赤外光に反応した薬剤は蛍光を消失するため、蛍光を指標にした治療のモニタリングも可能である。

PIT の特徴として、がん細胞表面に抗体-IR700 複合体が結合していればよく、細胞内に薬剤が内在化する必要がないことが挙げられる。IR700 に近赤外光を照射すると光化学反応により水溶性の軸配位子が切断され、細胞膜表面で不溶性の凝集体を生じることによって、細胞膜が傷害される。さらに、PIT では、がん細胞の細胞膜が選択的に破壊される細胞死によってがん免疫が活性化される。

本講演では、Theranostics の概念と PIT の特徴について、我々のデータを交えて紹介する。



【略歴】

平成 12 年 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了
平成 12 年 国立長寿医療センター 流動研究員
平成 13 年 国立循環器病センター 室員
平成 14 年 浜松医科大学光量子医学研究センター 助手
平成 19 年 博士（薬学）授与（京都大学）
平成 19-21 年 米国NIH, National Cancer Institute, Visiting Fellow
平成 22 年 浜松医科大学メディカルフォトンクス研究センター 准教授
平成 27 年 北海道大学大学院薬学研究院 教授
平成 27 年-31 年 JST さきがけ研究者兼任

【専門分野】

生体イメージング、光治療、放射化学

【受賞歴】

平成 17 年 First Place Award Outstanding Basic Science Investigations (Society of Nuclear Medicine)
平成 17 年 最優秀研究奨励賞（日本核医学会）
平成 18 年 First Place Basic Science Young Investigators Award (Society of Nuclear Medicine)
平成 19 年 First Place Award Outstanding Basic Science Investigations (Society of Nuclear Medicine)
平成 20 年 Fellow award of research excellence (National Institute of Health)
平成 22 年 First Place Poster in Molecular Imaging Track (Society of Nuclear Medicine)
平成 26 年 JCNN Best Poster Presentation Award（脳神経核医学研究会）
平成 27 年 優秀ポスター発表賞（日本動脈硬化学会）
平成 28 年 アステラス病態代謝研究会 2016 年度研究助成 優秀発表賞

【参考論文】

1. Nakajima K and **Ogawa M**. Phototoxicity in near-infrared photoimmunotherapy is influenced by the subcellular localization of antibody-IR700. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;31:101926.
2. Sato K, Ando K, **Ogawa M**, Kobayashi H, et al. Photoinduced Ligand Release from a Silicon Phthalocyanine Dye Conjugated with Monoclonal Antibodies: A Mechanism of Cancer Cell Cytotoxicity after Near-Infrared Photoimmunotherapy. ACS Cent Sci. 2018;4:1559-1569.
3. **Ogawa M**, Tomita Y, Kobayashi H, et al. Immunogenic cancer cell death selectively induced by near infrared photoimmunotherapy initiates host tumor immunity. Oncotarget. 2017;8:10425-10436.

がんホーミングペプチドと DDS 創薬

近藤 英作

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学分野

今後の制がん治療は、分子標的薬をはじめとする現在の先端医薬の開発・展開・医療適用状況に見られるように、2つの方向性が大きな柱となると考えられる。ひとつは、腫瘍の特徴的な遺伝子変異に基づき、分子選択的な機能阻害を発揮する低分子化合物による分子標的治療、もうひとつは、抗体医薬に見られるように患者体内で薬物動態を目的に沿って精密に操作する DDS (ドラッグデリバリー) 製剤による治療である。先進医療技術を応用したこの2つの治療法はいずれも同じ目的、すなわち、「最小限の副作用で最大の制がん効果を得る」ことを意図し、従来医療に対するブレイクスルーをもたらす手法として考えられてきた。

われわれは、近年新しい制がんツールの創成を目的として、ランダムペプチドライブラリーからヒトがん細胞に高度にシフトした吸収性を発揮するペプチド(腫瘍ホーミングペプチドと命名)の開発、および膵がん等の難治癌を対象にそれを応用した新規がん治療薬の開発をめざして研究を続けている。ペプチドを医療に応用するツールとして選ぶ理由は幾つかあるが、短いアミノ酸配列から構成され、生体高吸収性で代謝に優れ、また組織・細胞へのダメージが少なく患者の「からだにやさしい」利点があることが最大の理由である。現在がん医療においては、多種類の抗体医薬(ADC: Antibody-Drug Conjugate)の開発と治験、医療応用が見られているが、腫瘍吸収性ペプチドを搭載した DDS 医薬は未だ患者ベッドサイドに登場していない。

本講演では、我々が確立したシステムから分離された腫瘍ホーミングペプチドの特徴・性能および、次世代の制がん医療への応用を目指して現在研究中である、DDS ツールとしてのこのペプチドを組み込んだ膵がん標的化ペプチド・ドラッグコンジュゲート(PDC; Peptide-Drug Conjugate)の概要について、PDC と ADC の特性の違いなどを含めて簡単に紹介したいと思う。



【略歴】

平成 4 年 岡山大学大学院医学研究科博士課程修了
 平成 4 年 岡山大学医学部病理学第二講座 助手
 平成 5 年 Harvard 大 Dana-Farber 癌研究所博士研究員
 平成 8 年 Harvard 大医学部細胞生物学部門客員研究員
 平成 9 年～平成 20 年
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理病態学助教～准教授
 平成 21 年 愛知県がんセンター研究所腫瘍病理学 部長
 平成 26 年 新潟大学医学部分子病理学講座 教授

【専門分野】

分子腫瘍病理学、病理診断学、ペプチド医工学

【受賞歴】

平成 17 年 日本病理学会学術研究賞
 平成 23 年 高松宮妃癌研究基金研究助成
 平成 27 年 内藤記念科学振興財団奨励研究助成
 平成 27 年 日本学術振興会（JSPS）特別研究員等審査会専門委員表彰
 令和 2 年 新潟大学学長賞

【参考論文】

1. **Kondo E**, Iioka H, Saito K. Tumor-homing peptide and its utility for advanced cancer medicine. *Cancer Sci.* 2021 Apr 1. doi: 10.1111/cas.14909. Online ahead of print.
2. Ueki Y, Saito K, Iioka H, Sakamoto I, Kanda Y, Sakaguchi M, Horii A, **Kondo E**. PLOD2 Is Essential to Functional Activation of Integrin $\beta 1$ for Invasion/Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *iScience.* 2020 Feb 21;23(2):100850.
3. Saito K, Iioka H, Kojima C, Ogawa M, **Kondo E**. Peptide-based tumor inhibitor encoding mitochondrial p14(ARF) is highly efficacious to diverse tumors. *Cancer Sci.* 2016 Sep;107(9):1290-301.
4. **Kondo E**, Saito K, Tashiro Y, et al. Tumour lineage-homing cell-penetrating peptides as anticancer molecular delivery systems. *Nat Commun.* 2012 Jul 17;3:951.

ポスター発表 抄 録

演題

唾液腺癌オルガノイドを用いた個別化医療モデル

演者（発表演者に下線）

石川 智彦^{1,2}、小川 武則³、椎原 正尋²、白渕 肇⁴、大森 優子²、廣瀬 勝也²、吉田 拓矢¹、
中目亜矢子¹、大越 明¹、東 賢二郎¹、石井 亮¹、六郷 正博¹、若盛 隼¹、岡村 容伸^{5,6}、
木下 賢吾^{5,6,7}、香取 幸夫¹、古川 徹²

所属

¹東北大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科、²病態病理学 ³岐阜大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁴仙台厚生病院 病理診断・臨床検査科 ⁵東北大学未来型医療創成センター

⁶東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ⁷東北大学 生命情報システム科学

抄録本文

背景：唾液腺癌は WHO 分類で 20 の組織型からなる、多彩な組織像を含んだ腫瘍である。唾液腺導管癌や腺様嚢胞癌は半数近くで遠隔転移をきたすことが知られ、全身療法への需要は高いが、根治や長期延命が高率に得られる薬物療法は確立されていないことが臨床的な課題である。その要因として研究資材となる細胞株や動物モデルが乏しいことが挙げられる。また、近年では唾液腺癌を含めた希少癌や標準治療無効例に対してがん遺伝子パネル検査などを基にした個別化医療への機運が高まり、検証モデルとして有用な個々の患者由来腫瘍モデルが必要性を増している。

方法：摘出された患者腫瘍からオルガノイド培養法および二次元培養法による初代培養を行った。原発腫瘍の全エクソン解析を行い、症例ごとの体細胞変異・コピー数異常を検出し、治療標的となりうる分子異常を同定した。

結果：良性腫瘍 5 例を含む 29 例の唾液腺腫瘍のオルガノイド培養を施行し、21 例（72.4%）で継代可能なオルガノイドを樹立した。オルガノイドは元の腫瘍の病理組織像・分子異常を概ね保持していることを確認した。個別化医療のモデルとして、唾液腺導管癌由来のオルガノイドに対して、全エクソン解析および免疫染色に基づいて選出した分子標的治療薬の有効性について、複数薬剤の併用も含めて検証した。

結論：唾液腺癌オルガノイドは腫瘍の性質理解とともに、個別化医療の精度向上に寄与するものと考えている。

演題

口腔扁平上皮癌における ladinin-1 の細胞遊走および上皮-間葉転換制御機能

演者（発表演者に下線）

阿部 達也¹、山崎 学¹、丸山 智²、田沼 順一¹

所属

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

²新潟大学医歯学総合病院 病理検査室(歯科)

抄録本文

病理組織標本において、癌組織は非癌組織との間に front 形成を示すことが認識されている。これまでに口腔扁平上皮癌（OSCC）の病理組織標本を用いた蛋白質網羅的検索手法により、ladinin-1（LAD1）が非癌組織に近接する癌組織で高発現することを報告した（Abé et al. 2017）。しかし、LAD1 の癌の進展における役割は不明であることから、その機能を検討することとした。

OSCC 培養細胞株（HSC-2, 3, 4）を用いた siRNA 発現抑制実験によって、LAD1 の細胞内機能解析を行った。その結果、LAD1 抑制細胞は wound healing assay では細胞遊走能の低下・time-lapse 動画解析では細胞移動速度の低下を示す一方で、transwell migration assay では遊走促進・コラーゲン上培養法ではコラーゲン内への癌細胞の浸潤度増加という相反する結果を示した。また免疫蛍光法では、LAD1 は細胞内の actin arc に局在し、LAD1 発現抑制下では lamella の伸展が低下し、上皮様形態の消失が特徴的であった。同時に、LAD1 抑制細胞は vimentin 陽性細胞率の増加と、E-cadherin 膜陽性像の減少を示した。

以上より、LAD1 が癌細胞の平面遊走を正に、垂直遊走を負に制御しているとともに、上皮としての形態・性質維持に関連する可能性が示唆された。

演題

Crumb3 は頭頸部扁平上皮癌細胞に発現し、腫瘍細胞の移動性を亢進させる

演者（発表演者に下線）

横山 侑輔^{1,2}、飯岡 英和¹、近藤 英作¹

所属

¹新潟大学大学院 分子細胞病理学

²新潟大学大学院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

抄録本文

[背景・目的] 上皮細胞の極性制御因子として知られる Crumb3(Crb3)は、上皮細胞の頂部膜に発現し、タンパク質複合体を形成することで上皮組織の構築に必須の役割を果たすことが示されている。これまでに我々は Crb3 がヒト大腸腺癌に高発現し、腫瘍細胞の転移性を亢進させることを報告してきた。しかし、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)における Crb3 の発現と局在、およびその機能については明らかになっていない。本研究の目的は HNSCC における Crb3 の発現と機能を明らかにすることである。

[方法] 患者から切除した HNSCC 組織の薄切切片を用いて免疫組織染色を行い、Crb3 の発現と局在について検討した。またヒト口腔扁平上皮がん(OSCC)細胞株を用い、siRNA で *Crb3* をノックダウンし、MTT アッセイおよび Transwell-chamber アッセイを行い、細胞の増殖性と移動性における Crb3 の機能について評価した。

[結果・考察] ヒト HNSCC 組織およびヒト OSCC 細胞株において、内在性 Crb3 の発現を認めた。OSCC 細胞株において、*Crb3* をノックダウンしたところ、コントロール細胞と比較して、増殖性に差はないが、移動性が顕著に低下した。以上より、頭頸部扁平上皮癌において、Crb3 は腫瘍の浸潤性を亢進させる可能性が示唆された。

演題

低酸素応答性 CD73 は唾液腺多形腺腫由来細胞の増殖及び遊走を亢進する

演者（発表演者に下線）

丸山 智¹、山崎 学²、阿部 達也²、田沼 順一²

所属

¹新潟大学医歯学総合病院 病理検査室(歯科)

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

抄録本文

腫瘍は低酸素状態(Hypoxia)という特異な微小環境下において、低酸素誘導因子(Hypoxia inducible factors: HIF)により引き起こされる低酸素応答を介した生存・増殖をおこなっている。

今回我々は、HIF 活性化機構の標的分子の一つである CD73 が細胞機能に果たす役割を検討した。唾液腺多形腺腫由来細胞系 SM-AP1 と SM-AP4 を通常(5% CO₂/20% O₂)または低酸素条件下(5% CO₂/1% O₂, 48h) で培養し、HIF-1 α 及び CD73 の発現レベルを検討するとともに、siRNA 法による HIF-1 α 及び CD73 の発現レベルを抑制下での細胞動態について検討した。HIF-1 α 遺伝子・蛋白質は 48 時間低酸素培養下で核に高発現し、CD73 遺伝子も高発現がみられた。HIF-1 α 発現を抑制すると細胞増殖・遊走が抑制された。低酸素下において CD73 発現は細胞膜の伸展側への局在を示すとともに、細胞遊走の亢進がみられた。さらに CD73 発現を抑制すると細胞増殖も抑制された。SM-AP1 をヌードマウスの背部皮下に移植し作成した腫瘍内では、有意に酸素濃度が低く、免疫組織化学にて、HIF-1 α 及び CD73 の発現亢進もみられた。

以上より、低酸素状態で HIF-1 α を活性化させることで、多形腺腫細胞は自身が CD73 を高発現させ、細胞の増殖・遊走を促進していることが示唆された。

演題

腫瘍関連マクロファージは CCL3-CCR5 系を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する

演者（発表演者に下線）

児玉 貴之^{1,2}、佐藤 経雄¹、塚本 修一¹、都 鍾智^{1,3}、安積 佑樹^{1,3}、浦上 聡^{1,4}、北村 優^{1,3}、
谷川 航平^{1,3}、清水 将来^{1,3}、市原 有美¹、西尾 真理¹、重岡 学¹、粕 雄一朗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神戸大学医学部附属病院 病理診断科

³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 ⁴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

腫瘍関連マクロファージ (TAM) は食道扁平上皮癌 (ESCC) を含む多くの悪性腫瘍においてその進展に寄与することが報告されているが、その機構については未解明な点が多い。我々は、ヒト末梢血由来単球から分化させたマクロファージに ESCC 細胞株の培養上清を作用させて作製した TAM 様マクロファージで発現上昇がみられた CC chemokine ligand 3 (CCL3) に着目した。

まず、ESCC 細胞株が CCL3 の受容体である CCR5 を発現していることを確認した。ESCC 細胞株に recombinant human CCL3 を投与させると Akt および ERK 経路が活性化され、遊走能および浸潤能が亢進した。TAM 様マクロファージと間接共培養によっても ESCC 細胞株の遊走能および浸潤能の亢進がみられた。亢進された ESCC 細胞株の遊走能および浸潤能は Akt および ERK 経路の阻害、CCL3 中和抗体あるいは CCR5 アンタゴニストの投与、CCR5 ノックダウンにより有意に抑制された。最後にヒト ESCC 組織を用いて CCL3 および CCR5 の免疫染色を行い、その染色強度によって患者を 2 群に分けると、CCL3 および CCR5 を高発現しているほど予後が不良であることが確認された。さらに CCL3 および CCR5 の両者を高発現している群はより不良な予後を示すだけでなく、Disease-free survival において独立した予後不良因子であることが示された。ESCC において CCL3-CCR5 系は、ESCC の進展に重要な役割を果たしており、その治療標的となる可能性がある。

演題

マクロファージとの直接接触は食道扁平上皮癌細胞からの MMP9 分泌亢進を介して運動・浸潤能を促進させる

演者（発表演者に下線）

塚本 修一¹、北村 優^{1,2}、谷川 航平^{1,2}、佐藤 経雄¹、都 鍾智^{1,2}、安積 佑樹^{1,2}、浦上 聡^{1,3}、清水 将来^{1,2}、市原 有美¹、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、*in vitro* での 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 細胞株と比較して生存・増殖・運動・浸潤能といった悪性形質、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 発現が見られる症例は有意に予後不良であった。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

α_1 -酸性糖タンパク質の腫瘍関連マクロファージへの作用を介した腫瘍進展への寄与

演者（発表演者に下線）

藤原 章雄¹、松坂 幸太朗^{1,2}、潘 程¹、丸山 徹²、菰原 義弘¹

所属

¹熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学講座

²熊本大学大学院生命科学研究部薬剤学講座

抄録本文

近年、腫瘍の悪性化や治療抵抗性の獲得に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた腫瘍微小環境は、癌細胞のみならずマクロファージ (M ϕ) などの様々な細胞によって構成されている。また、 α_1 -酸性糖タンパク質 (AGP) は癌患者においてその血中濃度が上昇することが知られているが、腫瘍微小環境を構築する細胞群との相互作用、ひいては病態進展への寄与に関しては未だ明らかとなっていない。そこで、本研究では AGP の M ϕ に対する作用を検討した。その結果、AGP は M ϕ の STAT1 を活性化することにより PD-L1 発現を顕著に誘導した一方で、癌細胞に対する AGP の影響は確認されなかった。また、AGP は M ϕ からの IL-6 分泌を亢進させ、AGP で刺激したマクロファージ培養上清を用いて癌細胞を刺激したところ、STAT3 の活性化ならびに細胞増殖が誘導された。加えて、この現象は IL-6 受容体の中和抗体を処理することにより抑制されたことから、AGP が M ϕ に作用して分泌された IL-6 により癌細胞増殖が誘導されたものと推察された。さらに、マウスを用いた in vivo 実験にて評価したところ AGP 投与により腫瘍進展が認められた。ゆえに、癌患者の血中で増加する AGP が TAM での PD-L1 発現誘導による腫瘍免疫の抑制ならびに M ϕ 由来の IL-6 による癌細胞増殖を介して腫瘍促進的に機能する可能性が示唆された。

演題

Long non-coding RNA, PVT1 由来がん抗原に対する CTL 免疫監視

演者（発表演者に下線）

菊池 泰弘¹、金関 貴幸¹、時田 芹奈^{1,2}、平間 知美^{1,2}、秦 史壯²、鳥越 俊彦¹

所属

¹札幌医科大学 病理学第一講座

²札幌道都病院

抄録本文

腫瘍免疫において、細胞傷害性 CD8⁺T 細胞（CTL）は HLA クラス I 提示される抗原ペプチドを認識し、がん細胞を免疫監視している。基本的に抗原ペプチドは癌細胞内で産生されるタンパク質の断片に由来するとされるが、通常のトランスクリプト由来のタンパク質に加え、細胞ストレス下やロイシンを開始コドンとするものなど、unconventional な翻訳に由来するタンパク質断片も抗原のソースとなることが知られている。しかし、がん抗原の遺伝子ソースはまだ完全に解明されていない。今回、我々が確立したプロテオゲノミクス HLA リガンドーム解析法を用いて、大腸がん細胞株・組織の HLA-A24 ペプチドームを網羅的に配列解読した。同法は HLA 提示されるペプチド群を生化学的に抽出し、既知プロテオームではなく対象細胞のトランスクリプトームを参照にマスマスペクトロメトリ配列解読する手法であり、任意のがん細胞を対象に、既知プロテオームにとらわれないペプチド配列解読と遺伝子ソース探索が可能である。解析の結果、非コード領域転写産物に由来するペプチド群が検出され、ペプチドーム全体の数%程度を占めていた。興味深いことに、ここには long non-coding RNA (lncRNA) に由来するペプチドが含まれていた。lncRNA は十分な長さのタンパクをつくることはないものの、量的にはヒトトランスクリプトームの大きな一角を占めている。HLA 提示 lncRNA ペプチドの同定は、少なくとも断片的には lncRNA 翻訳が生じていることを示している。中でも、我々が同定した lncRNA のひとつである PVT1 遺伝子は腫瘍特異的に過剰発現し、がん遺伝子として知られるものであり、特に MYC 遺伝子とともに様々な腫瘍で高発現する。我々が同定した PVT1 由来抗原ペプチド, HF10 は 10mer の抗原ペプチドで、大腸がん細胞株および複数の患者組織から同時に検出され、さらにペプチド同定したがん組織中からは、同ペプチドに特異的な腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞が検出された。また、PVT1 遺伝子の発現が高い複数の癌細胞株と HF10 の CTL clone の反応性には相関関係が確認された。以上の結果は、がんにおける lncRNA 由来ペプチドの HLA 提示と lncRNA 抗原に対する CTL 免疫監視の存在を示唆している。

演題

大腸癌における高分化型及び中分化型（篩状）腺癌の分子異常の検討

演者（発表演者に下線）

山田 峻¹、刑部 光正¹、永塚 真²、柳川 直樹¹、菅井 有¹

所属

¹岩手医科大学医学部 病理診断学講座

²岩手医科大学医学部 内科学講座消化器内科消化管分野

抄録本文

【はじめに】大腸癌の多くは組織学的には分化型腺癌であるが、大きく高分化型と中分化型に分類される。前者は明瞭な腺腔形成を示し、後者は篩状構造を特徴とする。本邦の大腸癌取り扱い規約では分化型腺癌を高分化、中分化、乳頭状腺癌に分類するが分化型腺癌の分類の分子的意義については十分に明らかにされていない。我々は腺管分離法を用いて分離腺管を実態顕微鏡下で高分化、中分化（篩状構造）に分類し、両者のコピー数変化を検討した。

【方法及び材料】症例は大腸癌 38 例で、高分化型腺癌 21 例、中分化型腺癌 17 例を用いた。SNP array 解析は Cytoscan (Thermo Fisher)を用いた。コピー数変化 (somatic copy number alteration, SCNA)は gain, LOH, copy-neutral LOH に分類した。

【結果】高分化型と比較して中分化型では gain 数と総 SCNA 数が有意に多かった。得られた SCNA を用いてクラスター解析を行ったが、SCNA の少ない subgroup 1 と SCNA の多い subgroup 2 に層別化された。高分化型は subgroup 1 に高分化腺癌が、subgroup 2 に中分化腺癌が配分された。LOH と copy-neutral LOH は両者に差異はみられなかった。

【結語】中分化型（篩状型）では高分化型と比較して SCNA の高度な蓄積がみられ、分化型腺癌を高分化型と中分化型に重分類することの分子的な意義が示唆された。

演題

アドレノメデュリンは腸上皮 Claudin-4 の発現を誘導し、腸上皮再生を促進する

演者（発表演者に下線）

山下 文希¹、川口 真紀子¹、永田 さやか²、北村 和雄²、片岡 寛章¹

所属

¹宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野

²宮崎大学 フロンティア科学総合研究センター プロジェクト研究部門

抄録本文

アドレノメデュリンは抗炎症作用や臓器保護作用など多彩な作用を発揮する生理活性ペプチドである。これまでマウスの DSS 誘発大腸炎モデルにおいてアドレノメデュリンの抗炎症効果が確認されている。さらに、臨床研究により、アドレノメデュリンが顕著な腸管粘膜再生効果を持ち、難治性炎症性腸疾患に対して有用であることが報告されている。しかし、アドレノメデュリンによる粘膜再生の機序、特に腸上皮に対する作用については不明である。本研究では、アドレノメデュリンによる腸上皮再生のメカニズムを明らかにするために、マウスおよびヒト腸上皮細胞を用いてアドレノメデュリン添加による細胞接着分子の遺伝子発現の変動を網羅的に解析した。その結果、アドレノメデュリン添加によって、タイト結合タンパク質である Claudin-4 の発現が上昇することが明らかになった。DSS 誘発マウス大腸炎モデルにおいても、アドレノメデュリン投与群では Claudin-4 の発現上昇がみられた。これらの結果から、アドレノメデュリンによる腸上皮再生促進作用の一端として、Claudin-4 の発現誘導が示唆された。

演題

胃がんにおけるヒト幹細胞マーカー分子 TRA-1-60 の発現パターンと機能、標的効果の解析

演者（発表演者に下線）

三ッ井 彩花、高田 尚良、飯岡 英和、斎藤 憲、近藤 英作

所属

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 分子細胞病理学

抄録本文

TRA-1-60 は糖鎖修飾分子で、iPS 細胞樹立の際の full reprogramming phenotype を確認するマーカー分子として再生医療学分野で用いられているが、同幹細胞マーカー分子の胃腺癌における発現やその生物学的意義は未だ不明である。われわれはまず、同分子の胃癌における役割を探索するため管状腺癌（高分化～低分化型）および特殊型の一型である enteroblastic/hepatoid type を含めた患者胃腺癌組織における発現の有無、局在等を免疫組織学化学にて検討した。結果、TRA-1-60 は管状腺癌の浸潤先進部に強く発現を認め、また幼若型である enteroblastic/hepatoid type では高頻度にがん細胞膜上での発現を認めた。また転移巣（肝・リンパ節）では、原発巣における TRA-1-60 陽性集団が転移先でその発現を維持する傾向を見た。この結果に基づき、実験モデルとして、TRA-1-60 を有意に発現する患者樹立胃低分化型腺癌細胞株 HSC58 において TRA 高発現細胞集団と陰性～低発現細胞集団を分離・純化し、次世代シーケンシングで RNA Seq 分析を行い、TRA-1-60 発現細胞の分子学的特徴の洗い出しを試みた。結果、組織学的検索に対応する癌浸潤・転移関連分子群の誘導・活性化が起こっていることが一つの特徴として俯瞰的に明らかとなった。同時に、当該分子発現胃がん細胞の標的化が腫瘍制御に有効か否かを検討するため、HSC58 低分化胃腺癌細胞移植マウスモデルを作成し、新規 TRA-1-60 抗体医薬を反復性に静脈投与することによりその抗腫瘍効果の基礎的な検討を加えた。同新規抗体医薬投与実験は結果として、劇的な in vivo tumor の退縮を誘導したことから、胃腺癌の生体内進展を抑止する治療学的方策として TRA-1-60 の標的化・同分子の制御は有効であることが推察された。

演題

TMEPAI/PMEPA1 は AKT シグナルの活性化を介して乳がん細胞の持続的増殖を制御する

演者（発表演者に下線）

渡邊 幸秀¹、Md Anwarul Haque²、加藤 光保¹

所属

¹筑波大学 医学医療系 実験病理学

²筑波大学大学院 人間総合科学研究科 実験病理学

抄録本文

TMEPAI (Transmembrane androgen induced-protein/ PMEPA1)は、乳がんを始め、様々ながん組織において、発現が亢進している膜タンパク質であり、TMEPAI を高発現する乳がん患者グループでは、予後が悪いことが報告されている。実際に、トリプルネガティブ乳がん細胞株を用いて Crispr/Cas9 により TMEPAI をノックアウトすると、通常の平面培養飼育下では増殖速度に違いが認められないものの、ヌードマウス乳腺脂肪体への移植腫瘍形成や足場非依存的増殖であるスフェア形成において、TMEPAI をノックアウトすると、増殖能が有意に低下した。さらに、ノックアウト細胞に TMEPAI を再発現させることで、腫瘍性増殖能が回復することから、TMEPAI は新規の腫瘍形成タンパク質であると考えられる。

TMEPAI は、短い細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインから構成されており、細胞内ドメインには2つの PY モチーフを有している。TMEPAI による腫瘍形成促進メカニズムを検討したところ、TMEPAI ノックアウト細胞では、AKT の脱リン酸化酵素である PHLPP1 の発現量が増加し、それに伴い AKT S473 リン酸化レベルが減少していた。TMEPAI は PY モチーフを介して、E3 ユビキチンリガーゼである NEDD4 と結合し、PHLPP1 のユビキチン化、プロテアソーム分解を促進することで、PI3K/AKT シグナルを増強することが明らかとなった。さらに、TMEPAI によって増強された PI3K/AKT シグナルは、がん細胞の増殖・生存だけでなく、がん幹細胞の制御を介して、持続的腫瘍増殖に関与することが示唆された。

演題

3次元病理学のためのX線暗視野法に基づく屈折コントラストCTの開発および乳癌診断への応用

演者（発表演者に下線）

砂口 尚輝¹、谷口 華奈¹、黄 卓然¹、島雄 大介²、岩越 朱里³、西村 理恵子³、湯浅 哲也⁴、安藤 正海⁵、榎本 篤⁶、市原 周³

所属

¹名古屋大学 大学院医学系研究科 総合保健学専攻 ²北海道科学大学 保健医療学部 診療放射線学科 ³名古屋医療センター 病理診断科 ⁴山形大学 大学院理工学研究科 ⁵高エネルギー加速器研究機構 放射光実験施設 ⁶名古屋大学 大学院医学系研究科 分子病理学・腫瘍病理学

抄録本文

今日の病理診断では、ミクロトームにより数 μm に薄切りされた2次元組織像を顕微鏡で観察することで正常組織、良性腫瘍、悪性腫瘍の鑑別が行われている。一方で、近年では3次元的な観察の重要性が指摘されている。しかし、現時点において組織レベルの3次元像を再構築するための体系的手法が確立されておらず、また構築に膨大な労力を必要とすることから、3次元組織像に関する形態学的な知見は、従来の2次元組織像と比較すると極端に少ない。

我々は、生体組織の3次元形態学情報の収集や3次元病理診断法の確立を目的に、生体軟組織内を染色した組織標本に匹敵するコントラストで可視化できるX線暗視野法を開発を進めている[1, 2]。この開発の中で特に高空間分解能化に注力し、直径2 cm組織ブロックを最大5 μm の空間分解能で撮影できるようになった。これらに関連する研究はSPIE Medical Imaging 2021のPoster Award, 2021年日本医用画像工学会の論文賞を受賞し、国内外でも注目を集めている。

本発表では、X線暗視野法の撮像原理と今回開発された撮像システムを紹介した後、非浸潤性乳管癌を含む乳腺試料の撮像結果を、対応する病理切片の組織像とともに示す。また、CTで描出された乳管内の内容物から非浸潤乳管癌を推定できる可能性を示す。これらの結果は高エネルギー加速器研究機構のフォトンファクトリーに構築されたシステムにより得られたものであるが、2021年、本手法が誰でもいつでも利用できることを目的に、あいちシンクロトロン光センターに新しいCT装置を導入したため、その詳細についても紹介する。

1. N. Sunaguchi et al, Breast Cancer Res Treat., 180, pp. 397-405, (2020).
2. D. Shimao et al, Mol Imaging Biol., 10.1007/s11307-020-01577-7, (2021).

演題

X 線暗視野法による上腹部臓器摘出試料の屈折コントラスト CT

演者（発表演者に下線）

島雄 大介¹、砂口 尚輝²、谷口 華奈²、黄 卓然²、湯浅 哲也³、安藤 正海⁴、岩越 朱里⁵、
西村 理恵子⁵、榎本 篤⁶、市原 周⁵

所属

¹北海道科学大学 保健医療学部 診療放射線学科 ²名古屋大学 大学院医学系研究科 総合保健学専攻 ³山形大学 大学院理工学研究科 ⁴高エネルギー加速器研究機構 放射光実験施設 ⁵名古屋医療センター 病理診断科 ⁶名古屋大学 大学院医学系研究科 分子病理学・腫瘍病理学

抄録本文

一般に X 線画像と言えば被写体中の構造物の X 線吸収差をコントラストとしている。そのため X 線吸収差の小さい生体軟部組織にはコントラストが付きづらいという欠点があった。これまで我々はこの欠点を解消することを目的に、被写体中での X 線の屈折の程度をコントラストとする X 線暗視野法の開発を行ってきた。今では本手法による断層撮影が可能となり、屈折コントラスト CT として各種軟部組織の精密描写に向けた応用研究を進めている。

本発表では、病理解剖症例の組織ブロックを用いて、肝臓、膵臓、脾臓の屈折コントラスト CT による 3 次元画像の解析結果を紹介する。開発途上の装置でのデータ取得のため空間解像度は $15\mu\text{m}$ 程度に留まっているが、肝臓では門脈域・中心静脈を含む肝小葉構造、膵臓では膵管・腺房・ランゲルハンス島、脾臓では白脾髄・赤脾髄・脾柱・血管等の組織構築の描出に成功している。

現在は、 $10\mu\text{m}$ を切る空間解像度を達成しつつあり、さらに高い空間解像度で病理標本の屈折コントラスト CT 像が得られるようになれば、ミクロトームで薄片にする前に 3 次元的な高精度の X 線画像を観察して全体像を評価することを可能とする「3 次元 X 線病理診断学」なる新しい分野の創生へのブレイクスルーとなるのではないかと考えている。

演題

合成高分子ハイドロゲル誘導滑膜肉腫幹細胞における細胞周期及び EMT/MET 解析

演者（発表演者に下線）

寺島 祐樹¹、津田 真寿美^{2,3}、王 磊^{2,3}、龔 劍萍^{3,4}、田中 伸哉^{2,3}

所属

¹北海道大学医学部医学科 ²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室 ³北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD) ⁴北海道大学大学院先端生命科学研究院 ソフト&ウェットマター研究室

抄録本文

滑膜肉腫は、染色体転座 t(X, 18; p11, q11)による SSX-SS18融合遺伝子を有し、若年成人の四肢関節近傍に好発する由来不明の非上皮性悪性腫瘍である。病理組織形態上は、間葉系成分と上皮性成分の二相性を認め得る。術後長期再発が頻発するため、周囲正常組織に浸潤し外科切除を逃れた腫瘍細胞が化学療法を耐え、長期間体内で生存することを示唆する。一方、がん幹細胞は、分化能・自己複製能・薬剤耐性等の性質に加えて、長期間細胞周期を停止する休眠状態（dormancy）を呈することが知られており、滑膜肉腫の晩期再発への関与も示唆される。

本研究では、我々が近年確立した「ハイドロゲルによるがん幹細胞誘導法」(*Nat Biomed Eng*, 2021)を用いて、滑膜肉腫幹細胞を誘導し、分化度・細胞周期・上皮間葉転換(EMT)/間葉上皮転換(MET)を解析することで、滑膜肉腫を根治し得る治療標的分子を見出すことを目的とした。

滑膜肉腫細胞株 SYO-1 を 4 種の異なるポリマーハイドロゲル上で培養した所、ゲル X 上では幹細胞性の獲得・S/G2/M arrest・EMT が誘導されたのに対し、ゲル Y と Z 上では幹細胞性の低下・G1 arrest・MET が惹起され、ポリマー種によって異なる応答が起きることが明らかとなった。この結果は、ゲル X は滑膜肉腫幹細胞性を誘導し、ゲル Y と Z は滑膜肉腫の上皮様性質を誘導し得ることを示唆する。さらに、前者では微小管重合阻害薬 Nocodazol の添加により細胞死が誘導され、後者は AKT 経路依存的にその性質を獲得していることを見出した。

滑膜肉腫は元来幹細胞性が高く、形態学的に二相性を示し得るため、両者それぞれに対する治療標的分子を見出すことで、滑膜肉腫患者の短期予後、及び長期予後の改善に貢献できることが期待される。

演題

子宮癌肉腫の発症機構解明と治療戦略構築に向けたマウスおよび患者由来オルガノイドの活用

演者（発表演者に下線）

丸 喜明、筆宝 義隆

所属

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

抄録本文

子宮体部癌肉腫（UCS）は子宮体がんの 5%程度だが予後不良である。近年のゲノム解析により UCS に高頻度に存在する遺伝子異常が明らかにされたが、その発症機構については未だ不明な点が多い。また、依然として他の子宮内膜癌と同様の治療法が施行されており、革新的治療法の開発が喫緊の課題である。我々はこの課題に対してオルガノイド（OR）培養技術を用いた疾患モデル確立および患者由来腫瘍 OR（PDTO）樹立によるアプローチを試みた。

マウス正常子宮内膜 OR に Kras 変異と Cdkn2a 発現抑制あるいは Trp53 欠失を組み合わせて導入しヌードマウス皮下に接種すると、上皮由来にも関わらずほぼ全例で UCS が誘導されることを見出した。ただし、本 ex vivo 発がんモデルはヌードマウス皮下での UCS 発症のため、免疫応答や臓器特異的微小環境に非依存的な発がんである。そこで、現在同じ遺伝子異常を再現した遺伝子改変マウスを作出し、腫瘍発生の有無について評価を進めている。一方、進行 UCS 1 例の複数検体（組織片、ブラシ擦過、洗浄腹水）から PDTO を樹立した。3 つの PDTO の形態は類似していたが、ゲノム異常において多様性が確認された。現在、薬剤感受性を比較することで腫瘍内不均一性に関する検討を進めている。以上のように、OR 培養を駆使した研究を推進することでがんの病態解明や治療法開発を加速することが期待される。

演題

Pan cancer targeted RNA sequencing が軟部腫瘍診断の高精度化を可能にする

演者（発表演者に下線）

中村 ハルミ¹、久木田 洋児¹、竹中 聡²、屋木 敏也³

所属

¹大阪国際がんセンター研究所 ゲノム病理ユニット

²大阪国際がんセンター 整形外科

³大阪国際がんセンター 外来化学療法科

抄録本文

軟部腫瘍は一般病理医がしばしば診断に苦慮する希少がんである。現在、使用されている主な遺伝子パネルでは、検索できる融合遺伝子は限られている。そこで、高精度の軟部腫瘍診断にはより多くの融合遺伝子を発見できる Pan cancer targeted RNA sequencing (以下 RNA sequencing)が有用ではないかと考えた。

2013 年から 2021 年に当センターで生検あるいは手術を受けた 20~70 代の軟部腫瘍のパラフィンブロックから RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて 1385 個の遺伝子をターゲットとする RNA sequencing を施行した。

その結果、多くの症例で融合遺伝子の検出に成功した。組織診断で先に診断が推定された腫瘍もあったが、中には組織診断では予想もつかず、検出された融合遺伝子に基づいて組織像を見直し、特異的免疫染色でタンパク発現を確認するという従来とは逆方向の診断方法となった症例も複数あった。このほか、症例報告があるだけの融合遺伝子を有する世界で 2 例目となった腫瘍や、新規の融合遺伝子を有する大変興味深い腫瘍も見つかったが、これらは遺伝子検査なくしては見出せなかった症例である。

RNA sequencing は、融合遺伝子に対する強力な検索法であり、病理医にとって融合遺伝子形成で特徴づけられる軟部腫瘍の高精度診断を可能にすると結論された。

演題

悪性リンパ腫に対する SR-BI 阻害剤の有効性の検討

演者（発表演者に下線）

矢野 浩夢、藤原 章雄、藩 程、菰原 義弘

所属

熊本大学大学院 細胞病理学講座

抄録本文

病理・細胞診断学において一部の悪性リンパ腫症例に細胞質内空胞が見られることは周知の事実である。この空胞は脂質滴空胞であるといわれているが、我々はその主な構成成分が中性脂肪ではなくコレステロールであることを明らかにした。さらに、悪性リンパ腫では LDLR、SR-BI、ACAT1 等のコレステロール代謝因子の過剰発現がみられた。そこで本研究では、悪性リンパ腫（全身性リンパ腫および脳リンパ腫細胞）の脂質代謝経路を詳細に解析し、脂質代謝を標的とした悪性リンパ腫の新たな治療戦略の有効性を検討した。その結果、ギムザ染色や電子顕微鏡による観察では、悪性リンパ腫細胞株に細胞質内空胞がみられ、脂肪染色では多くの脂質を取り込んでいる像を確認でき、その脂質の蓄積は LDL の負荷により増加した。また、コレステロール代謝因子の発現は、正常リンパ球と比較して悪性リンパ腫細胞株では、LDLR、SR-BI、ACAT1 が増加し、それら因子が悪性リンパ腫細胞の増殖に重要な役割を担っていることを明らかにした。そこで、それらコレステロール代謝因子の阻害剤を用いて、悪性リンパ腫細胞に対する作用を検討した結果、SR-BI 阻害剤で抗腫瘍効果が顕著に認められ、小胞体ストレス誘導性アポトーシスが引き起こされていることがわかった。さらに、SR-BI 阻害剤の投与が、悪性リンパ腫を移植したマウスモデルにおいても有効性を示したことから、脂質代謝を標的とした悪性リンパ腫の新規治療法の可能性が示唆された。

演題

FFPE 組織中 HTLV-1 関連遺伝子の直接検出による成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の新規診断アルゴリズムの確立

演者（発表演者に下線）

高鳥 光徳¹、崎浜 秀悟¹、福島 卓也²、加留部 謙之輔¹

所属

¹琉球大学大学院 医学研究科 細胞病理学

²琉球大学大学院 保健学研究科 血液免疫学

抄録本文

ATLL の診断は、病理組織学的に T 細胞性リンパ腫が同定され、かつサザンブロット(SBH)法による HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みが確認されることが必要である。しかし、その施行には大量の新鮮生もしくは凍結検体を要するため、病理診断で汎用される FFPE 検体や少量の生検検体では実施困難である。そこで、本研究は FFPE 組織内における HTLV-1 由来の遺伝子産物 *HBZ* に対する RNA *in situ* hybridization (*HBZ*-RNAscope)法および *tax* 遺伝子を標的とした HTLV-1 プロウイルス定量(*tax*-qPCR)法を併用し、SBH 法に代替する新規診断アルゴリズムを開発した(Takatori M, et al. *Mod Pathol*2021.)。FFPE 検体 119 例(ATLL62 例、HTLV-1 キャリア 41 例を含む非 ATLL 症例 57 例)を解析し、各症例の SBH 法結果と比較することで、その有用性を検討した。結果として、*HBZ*-RNAscope 法は組織内における HTLV-1 感染細胞の局在とその浸潤範囲を可視化でき、ATLL62 例中 39 例(63%)で同定可能であった。特に直近 2 年未満の検体では、18 例中 17 例(94%)が同定でき、日常診断における有用性が示された。一方、*tax*-qPCR 法は 30%以上の腫瘍含有率を示した ATLL59 例のうち 52 例(88%)を陽性と判定できた一方で、HTLV-1 キャリアを含む非 ATLL 検体は全例陰性であった。両者を組み合わせた診断アルゴリズムは、本研究対象 119 例中 112 例(94%)で解析可能で、感度・特異度ともに 100%で ATLL を鑑別できた。今後、ATLL のより正確な診断が期待される。

演題

Lymphomatoid gastropathy/NK-cell enteropathy: a case report

演者（発表演者に下線）

下島 真¹、下田 将之^{1,2}、竹内 賢吾³、金井 隆典⁴、金井 弥栄¹、岩男 泰⁵

所属

¹慶應義塾大学医学部 病理学教室 ²東京慈恵会医科大学 病理学講座

³公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部 ⁴慶應義塾大学医学部 内科学教室

⁵慶應義塾大学病院 予防医療センター

抄録本文

Lymphomatoid gastropathy (LyGa) は、胃に生じる natural killer (NK) 細胞増殖性疾患であり、Takeuchi らによって 2010 年に報告された。一方、NK-cell enteropathy (NKCE) は、Vega らによって 2006 年に報告された NK 細胞増殖性疾患であり、小腸と大腸に観察されることが典型的である。組織学的には、いずれの疾患も悪性度の高い extranodal NK/T-cell lymphoma との鑑別が問題となるが、通常自然消退し、予後良好であることが知られている。現在、LyGa と NKCE は日本と欧米で好発部位が異なるものの、同一の NK 細胞増殖性疾患として認識されているが、これまでに胃と腸の両方にわたり病変が認められた LyGa/NKCE 症例は 11 例しか報告されておらず、また、消化管全体を詳細に観察し各病変を呈示した報告は少ない。今回、我々は上下部内視鏡・カプセル内視鏡検査を行い、胃、小腸、大腸にわたり病変を多発した LyGa/NKCE の一例を経験した。本症例は、*Helicobacter pylori* 陽性であり、除菌後病変の軽快が窺われるとともに、発症後長期間にわたり予後良好で経過している。胃、小腸、大腸の各病変の内視鏡像や組織像を詳細に観察し得た LyGa/NKCE の貴重な一例と考えられ、文献的な考察を加え報告する。

演題

Merkel Cell Polyomavirus–Negative Merkel Cell Carcinoma is Associated with JAK-STAT and MEK-ERK Pathway Activation

演者（発表演者に下線）

岩崎 健¹、林 一彦²、松下 倫子²、野中 大輔³、孝橋 賢一¹、桑本 聡史²、梅北 善久²、小田 義直¹

所属

¹九州大学医学研究院 形態機能病理学教室

²鳥取大学医学部病理学教室

³Department of Cellular Pathology, The Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, UK

抄録本文

[背景]メルケル細胞癌(MCC)は、その約 80%でメルケル細胞ポリオーマウイルス(MCPyV)が発癌に寄与する。我々は、これまでに MCPyV の有無で MCC の形態・予後・癌シグナル経路を含む臨床病理学的な差異について報告してきた。今回、MCC における新規治療標的の探索のため、MEK-ERK、JAK-STAT 経路について検討を行ったので報告する。

[方法] MCC 検体 50 例(MCPyV+ 30, MCPyV- 20)を検討に用いた。次世代シーケンサーを用い遺伝子変異を検索した。また、MEK, ERK, JAK, STAT3 のリン酸化を免疫組織化学染色によって評価をした。さらに、MCC 細胞株に対して JAK 阻害薬を用いた際の増殖能と上記シグナル経路の活性状態を評価した。

[結果]遺伝子変異解析では、5 個の病的遺伝子変異を含む 21 個の遺伝子にバリエーションが見つかった。JAK2, JAK3 遺伝子には変異は認めなかった。主成分解析では、第 1 主成分、第 2 主成分によって、MCPyV の有無で遺伝子変異のパターンが分類された。免疫組織化学染色では、MCPyV 陰性例で、pJAK2(p=0.038), pERK(p=0.019)の発現が MCPyV 陽性例よりも有意に高かった。pSTAT3 は、MCPyV の有無で差異は認めなかった。予後解析では、男性、高齢、MCPyV 陰性が予後不良因子であったが、JAK2, STAT3, MEK, ERK のリン酸化状態と予後に有意な関係性は認められなかった。MCC 細胞株を用いた In vitro 解析では、MCC 陰性細胞株において、pERK, pMEK の高発現を認めた。JAK 阻害薬を用いるとウイルス陽性株よりも陰性株で有意に増殖阻害を認めた。

[結語]我々の結果は、MCPyV の有無で、JAK-STAT, MEK-ERK 経路の活性状態が異なり、この経路が MCC の新規治療標的となることが示唆された。

演題

神経系血管バリアー破綻への二価鉄の関与

演者（発表演者に下線）

崔 丹¹、有馬 充²、平山 祐³、池田 栄二¹

所属

¹ 山口大学医学系研究科病理形態学講座

² 九州大学医学部眼科

³ 岐阜薬科大学創薬化学・薬学

抄録本文

【背景】 中枢神経細胞が正常に機能するための致適組織微小環境は、中枢神経系血管バリアー機能により維持される。我々は、種々の神経系疾患において、病変部組織の低酸素状態が、血管内皮細胞の細胞膜からのタイト結合構成成分 claudin-5 減少を介してバリアー機能を破綻させることを報告した。本研究では、酸素分子と関連の深い鉄イオンに注目し、低酸素誘導性血管バリアー破綻機構の詳細について解析を行った。

【方法】 マウス脳血管内皮細胞を低酸素（1%）条件下で培養し、鉄イオン動態を二価鉄イオン特異的蛍光プローブにて観察し、claudin-5 の動態との関係を解析した。

【結果】 低酸素条件下で培養した細胞では、細胞膜の claudin-5 減少とともに、細胞質における二価鉄イオンの蓄積が確認された。そして、二価鉄イオンの特異的阻害剤により、低酸素刺激による細胞膜の claudin-5 減少は抑制された。また、活性酸素種（ROS）阻害剤の存在下では、低酸素刺激による細胞膜の claudin-5 減少は抑制されたが、二価鉄イオンの細胞質内蓄積は確認された。

【結語】 低酸素刺激は、脳血管内皮細胞の細胞質への二価鉄イオンの蓄積を介して神経系血管バリアーを破綻させること、二価鉄イオン蓄積の下流に ROS 産生反応が介在することが示された。

演題

高分子ハイドロゲルによる神経膠芽腫幹細胞の誘導メカニズムの解明

演者（発表演者に下線）

藤島 京祐¹、津田 真寿美^{2,3}、王 磊^{2,3}、龔 劍萍^{3,4}、田中 伸哉^{2,3}

所属

¹北海道大学医学部医学科 ²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室 ³北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) ⁴北海道大学大学院先端生命科学研究院

抄録本文

がんの組織は不均一な細胞から構成され、その中にはわずかに「がん幹細胞」が含まれる。がん幹細胞は自己複製能と腫瘍形成能をもち、薬剤や放射線治療に対する高い抵抗性を有しているため、原発巣の治療後も体内で生存し、再発の原因になると考えられている。

最近、当教室では、ハイドロゲルの一種である Double-Network hydrogel (DN gel) 上でがん細胞を培養すると、がん幹細胞が迅速に誘導される現象を見出した (*Nat Biomed Eng*, 2021)。一方、これらのがん幹細胞の性質や誘導メカニズムについては、未だ不明な点が多い。そこで我々は、DN gel の構成成分の一つである PAMPS gel 上でヒト膠芽腫細胞株 KMG4 を培養し、mRNA やタンパク質の発現変動、及び pFucci システムや Flow cytometry を用いて細胞周期を解析し、ハイドロゲルによるがん幹細胞の誘導メカニズムやその性状を明らかにすることを目的とした。

KMG4 細胞を PAMPS gel 上で培養すると、初期 (3~12 時間) には細胞は G₂M 期に蓄積し、幹細胞マーカー *Sox2*、*Nanog*、*Oct3/4* の発現が上昇することが判明した。その後、培養中期 (1~3 日間) には、細胞は単層増殖層の中に凝集塊が形成される二相構造を呈するようになり、凝集塊内の細胞は G₁ 期に強く集積し、*Nanog*、*Oct3/4* の発現が著明に亢進した。RT-PCR や Western blotting、及び immunofluorescence により、これらの発現上昇は、Hippo pathway、Wnt/ β -Catenin pathway、Cyclin/CDK complex によって制御されている可能性が示唆された。

以上より、ハイドロゲルを用いることで、生体内でのヒト膠芽腫幹細胞の発生メカニズムの一端を明らかにすることができた。これらは、腫瘍幹細胞を標的とした治療法を考案する上で重要な情報になると期待される。

演題

細胞核の形状と DNA 二本鎖断裂の関係 — glioblastoma をモデルに —

演者（発表演者に下線）

黒瀬 顕

所属

弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座

抄録本文

【背景】 細胞は日常的に DNA 二本鎖断裂 (DSB) を生じている。従って腫瘍化、および幹細胞性を維持するためには DSB 抑制機構が働く事が重要と考えられる。発表者は種々の腫瘍の病理組織を観察するうちに、同一組織型の腫瘍であっても核が小型でよく揃ったものでは DSB が少なく、大型で多形性が強いものでは DSB が高度なものがある事に気付き、DSB と核形態が関係するのではと考え以下の実験を行った。

【材料・方法】 Glioblastoma (GBM) のなかから核が大型で多形性に富む giant cell GBM (GC-GBM) と、小型でよく揃っているもの (MS-GBM) とを 5 例ずつ選び、 γ -H2AX 免疫染色による DSB の程度、その他の分子生物学的特徴について比較した。

【結果】 GC-GBM と MS-GBM では DSB に大きな相違が認められた。また GC-GBM では MS-GBM に比較して OLIG2 発現が有意に低く、また TERTp は GC-GBM では全例変異がなく MS-GBM では全例変異が認められた。

【考察】 先行研究では薬剤によって DSB を誘発する GBM では DNA 量が多倍体化し、形態の上からも核が大型化し細胞老化に陥るものが認められたが、今回の研究から GC-GBM の大型核は同様の現象を生じている可能性が示唆された。同一組織型の腫瘍であっても核が小型でよく揃っているものは DSB 抑制機構が働いているために DNA のみならず核の形態的均一性が保持されていること、即ち幹細胞性が高い事が示唆される。

演題

Renal cell carcinoma の遺伝子解析

演者（発表演者に下線）

深川 彰彦¹、十時 泰²、新井 康仁²、中村 浩実²、濱 奈津子²、足立 美保子²、細田 文恵²、
牛久 哲男¹、柴田 龍弘²

所属

¹東京大学大学院 人体病理学・診断学

²国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス分野

抄録本文

腎細胞がんは世界中で1年間に30万人が罹患し、10万人以上が死亡している泌尿器科領域で最も死亡率の高いがんの1つである。腎細胞がんの主な組織型として、clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), papillary renal cell carcinoma (PRCC), chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC) が挙げられ、組織型によって分子生物学的特徴や生命予後、化学療法への応答性が異なることが報告されている。

近年、次世代シーケンサーの登場により、多くの悪性腫瘍の生物学的特徴が急速に明らかになっている。全ゲノムシーケンシス解析データから得られる変異シグネチャーは、特徴的な発がん要因と強く相関していることから、変異シグネチャー解析を行うことによって、各地域における発がん要因の相違点や類似点を定量的に評価できるとされている。既報の日本人の腎がん全ゲノムシーケンシス症例は ccRCC のみで、14 症例と非常に少なく、変異シグネチャー解析で信用性の高いデータを得るのに十分な症例数ではない。

我々は、日本人腎癌における変異シグネチャー・ドライバー遺伝子・分子分類を明らかにするため、ccRCC, PRCC, ChRCC を含む 128 症例で全ゲノムシーケンシスおよび RNA シーケンシスを行った。今回はシーケンシスから得られた遺伝子変異、遺伝子発現などの各組織型の生物学的特徴を報告する。

演題

腫瘍の Druggable な遺伝子発現と化学療法感受性における部位別不均一性

演者（発表演者に下線）

神山 太希¹、大江 倫太郎²、樺澤 崇允²、二口 充²

所属

¹山形大学医学部 医学科 5 年

²山形大学医学部 病理学講座（病理診断学）

抄録本文

【緒言】ゲノムパネル検査では、手術によって得られた FFPE 組織サンプルから DNA を抽出し、次世代シーケンサー（NGS）を用いて、治療可能（Druggable）な遺伝子を同定する。

【材料と方法】胃がんの *ERBB2* 増幅と大腸がんの *RAF* 野生型は、それぞれ HER2 と BRAFV600E 免疫染色で検出可能である。従って、我々は免疫染色で、NGS で同定された Druggable な遺伝子の発現を予測できるかどうかを検討した。また、大腸がんにおける同一患者の診断時の生検材料、原発巣の外科材料、および再発巣の外科材料の化学療法感受性の違いを TS と TOPO1 免疫染色で検討した。

【結果】当院の 187 例のうち、30 例に Druggable な遺伝子が同定された。そのうち 7 例は胃がんと大腸がんで、6 例は *ERBB2* 増幅と *RAF* 野生型であった。胃癌において、HER-2 免疫染色は感度 100%であった。大腸癌において、BRAFV600E 免疫染色は特異度 100%であった。さらに、胃癌 3 例中 1 症例で、HER-2 免疫染色と *ERBB2*FISH の部位別（空間的）不均一性を認めた。大腸がんにおける TS と TOPO1 免疫染色陽性率の部位別（空間的）不均一性を認めた。

【結論】これらの結果は、胃がんと大腸がんに限定すれば、生検組織を用いても免疫染色で Druggable な遺伝子を同定することが可能であることが明らかとなった。大腸がんのキードラッグに対する化学療法感受性の部位別（空間的）不均一性がみられたため、治療開始前には最も直近の病変で化学療法感受性を検討する必要がある。

演題

環境物質であるアスベストとタルクは曝露卵巢で鉄代謝異常を来たし発がんに関与する

演者

本岡 大社、伊藤 文哉、豊國 伸哉

所属

名古屋大学 生体反応病理学

抄録本文

【目的】疫学調査から悪性卵巢腫瘍の危険因子としてアスベストやタルクへの曝露歴が挙げられている。これらは鉱石を粉碎し精製される珪酸塩鉱物で環境中の粉体が経腔経卵管的に卵巢に到達し発がんを惹起すると考えられているが、その局所での作用は明らかにされていない。われわれはこの発がん機序を明らかにするために、クロシドライトアスベスト（青石綿）およびタルクが卵巢表層上皮細胞で引き起こす変化を鉄代謝、酸化ストレスレベル、DNA 傷害に着目し検討した。

【方法】不死化ヒト卵巢表層上皮細胞株(HOSE1C)におけるクロシドライト・タルク曝露後の鉄代謝の変化と酸化ストレスレベル、DNA 傷害を評価した。また、Wistar ラットの卵巢嚢にクロシドライト・タルクの懸濁液を注入することで卵巢曝露モデルラットを作成し、曝露後の卵巢表層上皮の形態学的評価や鉄過剰状態の評価、免疫染色による酸化ストレスレベルの評価、DNA 傷害の評価を行なった。また、同曝露モデルを用いて発がん実験を行なった。

【結果・考察】HOSE1C においてクロシドライト・タルク曝露後に鉄代謝の変化、触媒性二価鉄の増加、酸化ストレスレベルの上昇、DNA 酸化および DNA 二本鎖切断の増加が認められた。また、曝露モデルラットの卵巢表層上皮においても細胞異型、鉄過剰状態、脂質過酸化、DNA 酸化、DNA 二本鎖切断の増加が観察され、発がん実験ではクロシドライト曝露群の 20.0%で、タルク曝露群では 5.9%で卵巢腫瘍の形成が認められた。

【結語】クロシドライトとタルクのいずれも、卵巢表層上皮細胞に対し細胞内の触媒性二価鉄の増加を惹起し酸化ストレスレベルの上昇を来すことで、悪性卵巢腫瘍の発がんに関与する可能性が示された。

協賛企業

イルミナ株式会社(illumina)

エーザイ株式会社(Esai)

PHC ホールディングス株式会社

(50 音順)

本カンファレンスの開催にあたり、皆さまよりの多大なるご支援とご協力を賜りました。
ここに深甚なる謝意を表します。

第17回日本病理学会カンファレンス

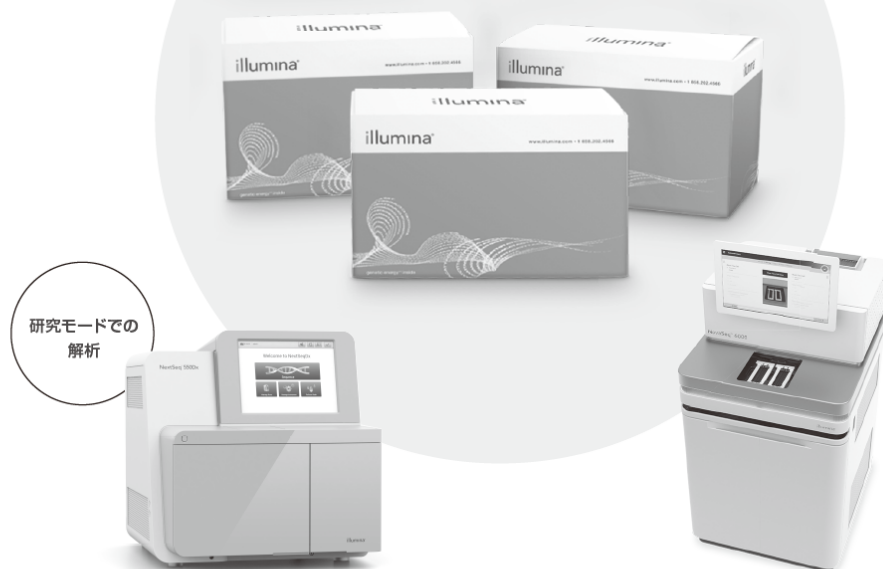
世話人 近藤 英作

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 分子細胞病理学分野

TruSight™ Oncology 500 製品ファミリー

血漿と FFPE サンプルの両方から包括的ゲノムプロファイリングを可能にする

- TruSight Oncology 500 (Tissue)
- TruSight Oncology 500 High-Throughput (Tissue)
- TruSight Oncology 500 ctDNA (Liquid biopsy)



NextSeq™ 550Dx* システム

* NextSeq 550Dx システムは医療機器です。
診断 (Dx) モードの使用目的は体外診断用に限定されます。

NovaSeq™ 6000 システム

詳細はこちらから
<https://ilmnmkt.illumina.com/2016006515>



本製品の使用目的は研究に限定されます。診断での使用はできません。

イルミナ株式会社

〒108-0014 東京都港区芝 5-36-7 三田ペルジュビル 22 階

TEL. 03-4578-2800 FAX. 03-4578-2810

©2021 Illumina, Inc. All right reserved.

jp.illumina.com

M-JP-00006

illumina®



hvc
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はなく、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



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。



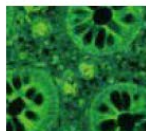
ようこそ デジタルパソロジーの 未来へ

3DHISTECH は、デジタルパソロジーの世界的なマーケットリーダーです。私たちは、免疫組織化学、分子病理学、液状細胞学、癌研究および病理学教育の分野において、病理学者や研究所のためのデジタル3Dソリューションとツールに優れた品質と生産性をもたらすことに尽力しています。



Pannoramic デジタルスライドスキャナー

Pannoramic シリーズは、広範囲のデジタルスライドスキャナー製品をそろえています。安価なシングルスライドから高速の1000スライド容量のものまで、また、同じ機器においても高品質で汎用的な明視野から蛍光スキャンのものまであり、お客様のニーズに最適なシステムを見つけていただくことができます。



組織マイクロアレイ作成装置

3DHISTECH Tissue Microarray (TMA) システムは、組織マイクロアレイブロックを作成するためのコンピュータ制御装置です。**TMA Master II**は、小規模な研究所に理想的なソリューションであり、時間をかけずにカスタムアレイブロックを作成できます。大容量・高速の**TMA Grand Master**は、高スループットアプリケーションに最適です。

www.epredia.com にアクセスしてください。

そこは、デジタルパソロジーの未来です。



EXCLUSIVE DISTRIBUTOR OF
3DHISTECH

研究での使用のみを目的とした製品です。また、すべての国の診断の使用要件を満たすものではありません。詳しくは、お近くの販売店にお問い合わせください。

PHC株式会社 エプレディア病理事業推進部

〒105-8433 東京都港区西新橋2丁目38番5号 お客様専用 0120-878-279 wg-inq_epredia@ml.phchd.com www.epredia.com

ソフトウェアソリューション



Track & Signは、小・中・大規模の病理学研究所向け、3DHISTECHの最新の病理学ワークフロー追跡、診断、報告アプリケーションです。

QuantCenterは、スライド全体のコンピュータ支援画像解析を提供する3DHISTECH画像解析アプリケーションのためのフレームワークです。安定したソフトウェアアルゴリズムが、迅速かつ確実に、客観的な結果を導き出します。

CaseViewerは、病理組織学的診断のワークフローをサポートするように設計されており、また**デジタル顕微鏡アプリケーション**として、ライフサイエンスのための顕微鏡検査プロセスもサポートします。

CaseCenterは、フル機能付きの、症例とスライドのデータベースを備えた**Webベースの病理学ワークフローツール**です。CaseCenterは、デジタルスライドを用いた**遠隔コンサルティング**を可能にするだけでなく、迅速で効果的なスライドおよび症例データベースであるため、サンプルを完全に制御できます。



3DHISTECH