第15回

日本病理学会カンファレンス

腫瘍の源流を みてみたい

プログラム・抄録集

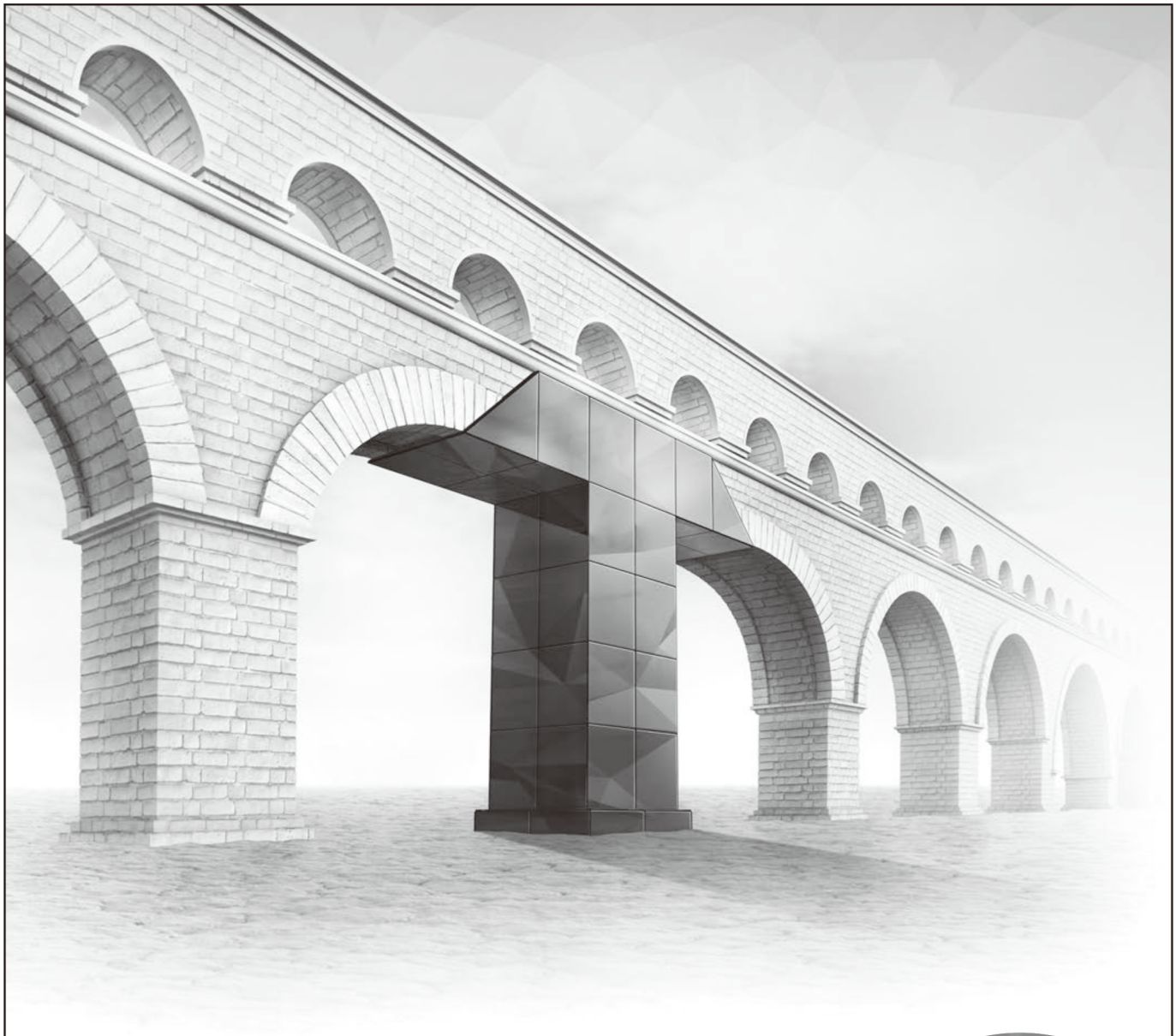
2018年8月3日、4日

名鉄犬山ホテル

世話人　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



新発売

日本標準商品分類番号　874291

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1注1)ヒト化モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2)

薬価基準収載

テセントリク®点滴静注1200mg

TECENTRIQ®
atezolizumab

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

注1）PD-L1:Programmed Death-Ligand 1
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔資料請求先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-140564 FAX.0120-189705
ロシュ グループ

2018年4月作成

第 15 回日本病理学会カンファレンス　ご挨拶
「腫瘍の源流をみてみたい」

第 15 回日本病理学会カンファレンスを「腫瘍の源流をみてみたい」をテーマとして、平成３０年８月３日～４日の２日間、昨年に引き続き、愛知県犬山市の名鉄犬山ホテルにて開催させていただくこととなりました。

我々は多彩な腫瘍組織像を日々みており、腫瘍がヘテロな集団であることを感覚として理解しています。実際に様々な解析手段を用いて、腫瘍がなぜヘテロであるのか、腫瘍の多様性を生み出す要因は何なのかなどを探求している研究者を招き、病理医、病理研究者の間で密な討議をしていきたいと思っております。目の前を流れる大河の水も、もとをたどれば岩肌から湧く一滴の水です。なぜ、この岩肌のこの部分から水が湧くのか、水が湧けば周囲はどうなるか、そもそも水が湧かないような状況はあるのか、そして目の前にある河の水がどのような経緯をたどって目の前に流れているのか、など、様々なことを「みてみたい」という好奇心に応えられるような、そして好奇心をさらに掻き立てられるようなカンファレンスになれば幸いです。

本カンファレンスで得られる学術成果は、病理学のみならず、他の領域の医学研究にも貢献すると確信しています。そして、一晩語り明かすことで得た新たな仲間とともに、日本から世界へ素晴らしい研究成果が多数発信されることを祈念します。

第 15 回日本病理学会カンファレンス
世話人　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

第 15 回日本病理学会カンファレンス　ご挨拶
「腫瘍の源流をみてみたい」

参加者へのご案内

会期　　2018 年 8 月 3 日（金）13 時　～　4 日（土）12 時 30 分

会場　　名鉄犬山ホテル（名鉄犬山遊園駅より徒歩 8 分程度）
〒484-0082　愛知県犬山市犬山北古券 107-1
TEL 0568-61-2211

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ます。
ネクタイ無しの軽装でお越しください。

受付　　学会受付は、8 月 3 日（金）12 時よりレクチャー会場（2 階 彩雲）前で行います。プログラム集、ネームプレートをお受け取りください。

参加費

	宿泊あり・夕食あり	宿泊なし・夕食あり	宿泊なし・夕食なし
一般	18,000 円	10.000 円	6,000 円
学部学生および修士課程学生	9,000 円	4,000 円	1,000 円

ただし、35 歳以下のポスター発表者は、２日間のフル参加を原則として、宿泊、夕食込みで参加費を 5,000 円とします。

宿泊　　宿泊される方は、8 月 3 日（金）15 時 15 分からのコーヒーブレイク中に、受付で部屋の鍵をお渡しします。
チェックアウトは、8 月 4 日（土）の 11 時までにホテルフロントでお済ませください。
チェックイン前、チェックアウト後は、レクチャー会場前の臨時クロークにて荷物をお預かりします。

生涯学習単位について
日本病理学会病理専門医資格更新単位
（参加）10 単位　（発表）筆頭 5 単位　共同 3 単位
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）の受講が必須です

講演発表要項

レクチャー発表者

- ご講演３０分、質疑応答１０分を予定しています。
- 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。
- 次演者席にてパソコンを起動してお待ちください。
- ご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。
- 映写時のトラブルを避けるため、ご自身のパソコンでの講演を基本といたします。
- パソコンの操作は各自でお願いいたします。パソコンとプロジェクターの接続用に D-sub（3 列 15 ピン）VGA ケーブルをご用意いたします。パソコンによってアダプターが必要な場合は、各自ご持参ください。また、パソコンの電源ケーブルも必ずご持参ください。なお、スクリーンセーバーや省電力設定は予め解除してください。
- パソコンのトラブルに備えて、バックアップデータを CD-R や USB メモリー等で保存の上、ご持参ください。予備用として事務局では Windows (Power Point 2013) 機を準備いたします。

座長

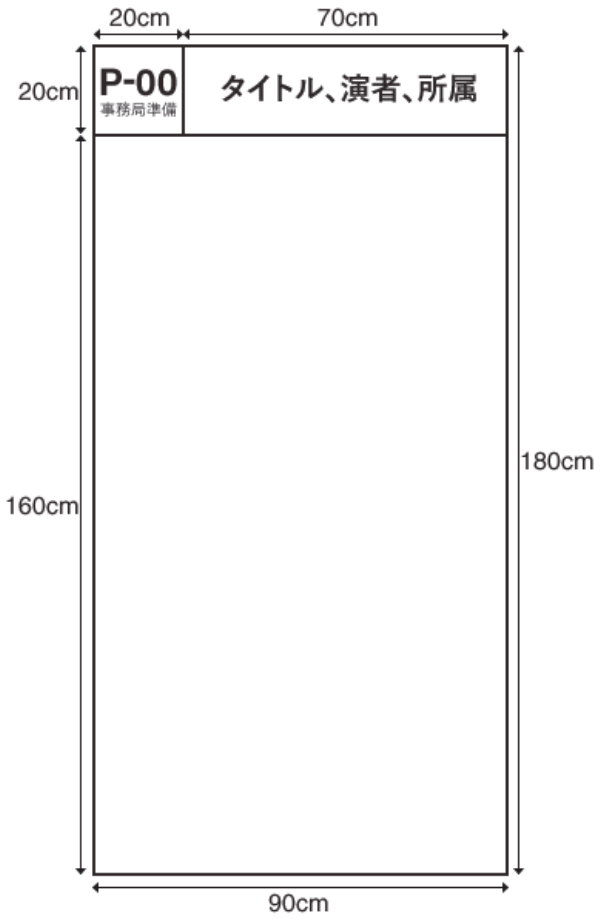
- ご担当セッション開始予定時刻の５分前までに次座長席にご着席ください。
- プログラムの時間通りの進行にご協力ください。

ポスター発表要項

- 発表者は、受付にて画鋲を受け取り、所定の場所にポスターを掲示してください。
- ポスターパネルの大きさは、縦 180cm×横 90cm 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しますので、スペースをご考慮ください。
- ポスター発表は、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 1 題、優秀 2 題を選出し、閉会時に表彰を行います。

貼付時間	8 月 3 日（金）12:30-	2F「彩雲」
討論時間	8 月 3 日（金）19:30-21:30	2F「彩雲」
撤去時間	8 月 4 日（土）-11:00	コーヒーブレイク終了まで

※撤去時間内に撤去されなかったポスターは事務局で処分させていただきます。



交通アクセス

電車をご利用の場合

- 犬山遊園駅（西口）から名鉄犬山ホテルまで木曽川沿い徒歩で約 8 分です。

- 名鉄名古屋駅からミュースカイ（新鵜沼行）で犬山遊園駅へ（約 28 分）
- 名鉄名古屋駅から名鉄犬山線・快速特急（新鵜沼行）で犬山遊園駅へ（約 30 分）
- 名鉄名古屋駅から名鉄犬山線・急行（新鵜沼行）で犬山遊園駅へ（約 34 分）
- 中部国際空港駅からミュースカイ（新鵜沼行）で犬山遊園駅へ（約 60 分）
- 中部国際空港駅から名古屋本線・特急（名鉄岐阜行）で金山駅乗換、名古屋本線・急行（新鵜沼行）（約 1 時間 16 分）

- 名古屋駅１番ホームから犬山線で、新鵜沼（しんうぬま）駅行にご乗車ください。
  １つのホームから行き先が１０カ所程度の多岐にわたりますので、新鵜沼行きに必ず乗車してください。
- ミュースカイの乗車には、運賃の他に特別車料金が必要です。
- 名古屋―犬山遊園間は、約 10 分～15 分間隔で運行しています。

お車をご利用の場合

- 小牧東 I.C.より尾張パークウェイ経由(20 分)
- 小牧 I.C.より美濃加茂・犬山方面へ国道 41 号線を直進、県道 27 号線との交差点にて各務原方面へ左折(25 分)

会場案内

2階
夕食会場
（彩雲北）
レクチャー・ポスター会場
（彩雲南）
受付
臨時クローク
集合写真撮影（1階）
1階
フリーディス
カッション会場
朝食会場
ホテル玄関
大浴場

プログラム

8月3日（金）

12:00〜　受付（２階　彩雲前）
13:00〜13:05　開会のご挨拶　日本病理学会副理事長　安井　弥
13:05〜13:15　事務連絡およびイントロダクション　世話人　森井英一

レクチャー１〜３　座長　池田栄二

13:15〜13:55　レクチャー１　変遷する腫瘍の源
森井　英一　（大阪大学医学系研究科　病態病理学・病理診断科）

13:55〜14:35　レクチャー２　長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ
三浦　恭子　（熊本大学生命科学研究部　老化・健康長寿学分野）

14:35〜15:15　レクチャー３　腫瘍幹細胞が潜むニッチと低酸素ストレス
池田　栄二　（山口大学医学系研究科　病理形態学講座）

15:15〜15:50　コーヒーブレイク

レクチャー４〜５　座長　森井英一

15:50〜16:30　レクチャー４　細胞競合によるがん制御の分子基盤
井垣　達吏　（京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野）

16:30〜17:10　レクチャー５　オルガノイドが切り拓くヒト疾患生物学
佐藤　俊朗　（慶應義塾大学医学部　消化器内科）

共催セミナー　座長　豊國伸哉

17:10〜17:50　ゲノム病理学情報を用いたディープラーニング
石川 俊平　（東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野
東京大学医学系研究科　分子予防医学分野）

18:00〜19:30　夕食　（彩雲北　２階）

19:30〜21:00　ポスター演題討議＋懇親会　（彩雲南　２階）

21:30〜　フリーディスカッション　（はぎ・きく　１階）

８月４日（土）

7:00〜8:30　　朝食（ガーデンレストラン　１階）
8:35〜　　記念写真撮影　（１階　芝の庭）

レクチャー６〜８　　座長　近藤英作

8:50〜9:30　　レクチャー６　　がん幹細胞と免疫システム
免疫系はがん幹細胞を識別できるか？
鳥越　俊彦　（札幌医科大学医学部　病理学第一講座）

9:30〜10:10　　レクチャー７　　iPS 細胞技術によるがん細胞の理解と制御
山田　泰広　（東京大学医科学研究所先進病態モデル研究分野）

10:10〜10:50　　レクチャー８　　がんの不均一性とそれに伴うがんクローン進化
谷内田　真一　（大阪大学医学系研究科　がんゲノム情報学）

10:50〜11:00　　コーヒーブレイク

レクチャー９〜１０　　座長　山田泰広

11:00〜11:40　　レクチャー９　　幹細胞マーカーTRA-PODXL1 と悪性腫瘍との関り
〜tumor development or tumor progression?〜
近藤　英作　（新潟大学医歯学総合研究科分子細胞病理学分野）

11:40〜12:20　　レクチャー１０　バイオマテリアルとがん幹細胞
田中　伸哉　（北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室）

12:20〜12:30　　優秀ポスター賞表彰　　世話人　森井英一

閉会のご挨拶　　日本病理学会研究推進委員
次回世話人　　田中伸哉

ポスター発表

グループ１　　コーディネーター　　横崎宏

P-1
唾液腺における adenoma-carcinoma sequence のモデルとしての多形腺腫と多形腺腫由来癌
草深 公秀、中島 孝、杉野 隆
静岡県立静岡がんセンター病理診断科

P-2
終末分化細胞と言われている唾液腺腺房細胞に自己複製能があるのか？
- Pulse and Chase experiment を用いた実験的検証-
石田 和久、富田 弘之、原 明
岐阜大学大学院医学系研究科　腫瘍病理学

P-3
脳腫瘍 integrated diagnosis への deep-learning 法の応用
石田　雄介[1]、桑原　健[2]、遠田　建[3]、杉野　弘和[1]、鈴鹿　淳[1]、王　磊[1]、谷川　聖[1]、津田　真寿美[1]、田中　伸哉[1]
1）北海道大学　大学院医学研究院　腫瘍病理学教室　2）北海道大学病院　病理診断科　3）北海道大学　医学部医学科

P-4
膠芽腫の血管周囲微小環境における腫瘍細胞と血管周皮細胞および血管内皮細胞との相互作用
戎 優樹[1]、王 磊[2,3]、津田 真寿美[2,3]、田中 伸哉[2,3]
[1]北海道大学大学院医学院　病理学講座腫瘍病理学教室、[2]北海道大学大学院医学研究院　病理学講座腫瘍病理学教室
[3]北海道大学国際連携研究教育局 GI-CoRE, GSS

P-5
大腸腺腫の悪性化における CD204 陽性腫瘍関連組織球の重要性
谷山大樹[1,2]、谷山清己[3]、山本英喜[2]、在津潤一[2]、齊藤彰久[2]、倉岡和矢[2]、坂本直也[1]、仙谷和弘[1]、大上直秀[1]，安井　弥[1]
[1]広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子病理学研究室　[2]呉医療センター・中国がんセンター病理診断科　[3]呉医療センター・中国がんセンター院長

P-6
腫瘍関連マクロファージから分泌される CCL3 は Akt および ERK 経路を介して食道扁平上皮癌の運動能を亢進する
児玉 貴之[1]、坂本 浩輝[1,2]、藤川 正隆[1,2]、東野 展英[1,2]、小平 日実子[1]、市原 有美[1]、細野 雅義[1,2]、西尾 真理[1]、重岡 學[1]、狛 雄一朗[1]、横崎 宏[1]
[1] 神戸大・院医・病理学,[2] 神戸大・院医・食道胃腸外科学

P-7
浸潤性膵管癌の術前化学療法における癌間質の病理組織学的変化
後藤　慎太郎[1]　吉澤　忠司[1]　羽賀　敏博[1]　呉　雲燕[1]　清野　浩子[1]　石戸　圭之輔[2]　袴田　健一[2]　鬼島　宏[1]
[1]弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座
[2]弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座

P-8
SDPR は ILK を介して子宮体部類内膜癌の上皮間葉転換を促進する
田原 紳一郎、野島 聡、大島 健司、倉重 真沙子、堀 由美子、和田 直樹、池田 純一郎、森井 英一
大阪大学大学院 医学系研究科病態病理学講座

P-9
Collagen type I induces EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated cancer cells via mTOR activation through Akt-independent pathway
山﨑翔太[1,2]、樋口洋一[1,2]、石橋昌幸[2,3]、橋本弘子[2]、安永正浩[1,4]、松村保広[1,4]、土原一哉[1,5]、
坪井正博[6]、後藤功一[3]、落合淳志[7]、石井源一郎[1,2]
[1]東京大学大学院 新領域創生科学研究科、[2]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、
[3]国立がん研究センター東病院 呼吸器内科、[4]国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野、
[5]国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノム TI 分野、[6]国立がん研究センター東病院 呼吸器外科、
[7]国立がん研究センター 先端医療開発センター

P-10
*Id2*欠損マウスの小腸腫瘍は先天性異所性胃粘膜を発生母地とし、自然経過的に腺腫から腺癌へと進展する。
中村 ハルミ[1,3]、森 健太郎[2,3]、横田 義史(故人)[3]
[1]大阪国際がんセンター　病理・細胞診断科、[2]金沢医科大学　神経内科学、[3]福井大学　医学部　分子遺伝学

P-11
$BRAF^{V600E}$ 変異、CDX2 発現消失による大腸鋸歯状腺癌マウスモデルを用いた新規診断マーカー、治療標的の同定
坂本直也[1]、服部拓也[1]、本間りりの[1]、谷山大樹[1]、仙谷和弘[1]、大上直秀[1]、Eric R Fearon[2]、安井 弥[1]
[1]広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子病理学
[2] Departments of Internal medicine, Pathology, Human Genetics, University of Michigan

P-12
大腸癌オルガノイドを用いた癌幹細胞特異的な転写超保存領域の発現・機能解析
本間りりの[1,2]、坂本直也[1]、Thang Pham Quoc[1]、石川洸[1]、深田佳穂[1]、谷山大樹[1]、服部拓也[1]、仙谷和弘[1]、大上直秀[1]、安井弥[1]
[1]広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子病理学研究室
[2]日本学術振興会 特別研究員 DC

グループ３　　コーディネーター　　田中伸哉

P-13
D-セリン合成酵素 Serine racemase は大腸癌細胞の増殖を促進する
大島健司[1]、野島 聡[1]、田原 紳一郎[1]、倉重 真沙子[1]、川崎 桂輔[1]、堀 由美子[1]、和田 直樹[1]、池田 純一郎[1]、森井 英一[1]
[1] 大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座・病理診断科

P-14
タルクへの曝露は細胞表層上皮細胞内の 2 価鉄イオンを増加させ発癌に関わる
本岡 大社[1,2]、伊藤 文哉[2]、田代 浩徳[3]、片渕 秀隆[1]、豊國 伸哉[2]
[1]熊本大学　産科婦人科学、[2]名古屋大学　生体反応病理学、[3]熊本大学　母子・看護学

P-15
組織透明化技術 CUBIC を用いた新たな病理組織診断法
野島　聡[1], 洲﨑 悦生[2,3,4],上田 泰己[2,3], 森井 英一[1]
[1]大阪大学 大学院医学系研究科 医学専攻 病態病理学講座
[2]東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学教室
[3]理化学研究所 生命システム研究センター 合成生物学研究グループ
[4]科学技術振興機構さきがけ

P-16
直接産科的死亡症例の検索における妊産婦死亡剖検マニュアルの有効性の検証
若狭朋子[1]　植田初江[2]　竹内真[3]　太田善夫[1]　若狭研一[4]
[1]近畿大学医学部奈良病院　病理診断科　[2]国立循環器病研究センター　病理部
[3]大阪府立母子保健総合医療センター　病理診断科　[4]石切生喜病院　病理診断科

P-17
肝障害時における細胆管反応の制御機構と生体に与える影響と役割の解明
野口　慶[1]、富田　弘之[1]、金山　知弘[1]、丹羽　亜弓[1]、波多野　裕一郎[1]、原　明[1]
[1]岐阜大学大学院　腫瘍病理学講座

P-18

リンパ形質細胞性リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果について

和田　直樹[1]、野島　聡[1]、田原　紳一郎[1]、大島　健司[1]、倉重　真沙子[1]、川崎　桂輔[1]、刀禰　充世[1]、楠本　真也[1]、池田　純一郎[1]、森井　英一[1]
[1]大阪大学医学部病態病理学・病理診断科

P-19

卵巣明細胞癌の治療標的としてHDAC6の可能性～ARID1Aに着目して～

矢野光剛[1,2]，安田政実[1]，宮澤麻里子[3]，宮澤昌樹[3]，三輪真唯子[4]，長谷川幸清[4]，楢原久司[2]
[1]埼玉医科大学国際医療センター病理診断科
[2]大分大学産科婦人科学講座
[3]東海大学医学部専門診療学系産婦人科
[4]埼玉医科大学国際医療センター婦人科腫瘍科

抄　録

レクチャー１

変遷する腫瘍の源

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

病理診断をしながら日常的に腫瘍を顕微鏡で見ていれば、これは一体どんな細胞から生まれているのだろうとふと疑問を持つことがある。目の前に見えている腫瘍の源をみてみたいという時、「転移」や「再発」という現象が役に立つ。転移は腫瘍の一部が別の場所に生着して増大する現象で、再発は治療により腫瘍の大半が消え去っても、一部の残存細胞から再度腫瘍が形成される現象である。転移や再発のもとになる細胞、つまり腫瘍の源と考えられる細胞は、様々な治療に抵抗性のある腫瘍細胞で、別名「腫瘍幹細胞」とも呼ばれる。

これまで種々の腫瘍幹細胞マーカーが提唱されているが、その中でもホルマリン固定パラフィン包埋ヒト病理切片で比較的観察しやすいマーカーがアルデヒド脱水素酵素（ALDH, aldehyde dehydrogenase）である。ALDH 陽性細胞の中に腫瘍幹細胞が含まれることは、子宮類内膜癌において ALDH 陽性腫瘍細胞を免疫不全マウスに移植すると陰性腫瘍細胞と比較して大きな腫瘍を形成すること、ALDH 陽性腫瘍細胞の割合の多い臨床症例は予後不良で再発や転移しやすい傾向にあることと一致する。免疫組織化学的に調べたところ、子宮類内膜癌では特に ALDH 陽性腫瘍細胞が存在する一定の領域は指摘できなかったが、ALDH 陽性腫瘍細胞どうしはクラスターを形成する傾向にあった。これまで我々は、ALDH 陽性／陰性を制御する因子があるのではないかと考え検討したところ、Nodal が ALDH 陰性状態を惹起することがわかった。

正常における「幹細胞」は自己複製能と多分化能をもつ細胞で、血液細胞や生殖細胞といったある一定の細胞集団を形成することができる。腫瘍の源となる細胞も、腫瘍全体を再度形成できることから腫瘍幹細胞と命名されているが、最近、腫瘍幹細胞以外の細胞からも腫瘍幹細胞ができるという可塑性が報告されている。つまり、未熟状態から成熟状態へ一定の方向性をもって分化していく正常幹細胞と、可塑性をもって不安定状態にある腫瘍幹細胞とは異なる性質をもつと言える。ある意味、腫瘍幹細胞とは、単なる未熟な状態にある細胞のことを指すのかもしれない。我々がこれまで明らかにしている ALDH 陽性／陰性を制御する因子を通して、変遷する腫瘍の源について考察したい。

【略歴】

1988 年　京都大学薬学部薬学科　卒業
1992 年　大阪大学医学部医学科　卒業
1993 年　日本学術振興会特別研究員(DC1)
1996 年　大阪大学大学院医学研究科 博士課程修了（医学博士取得）
1996 年　大阪大学医学部　助手
1998 年　大阪大学大学院医学系研究科　助手
2006 年　大阪大学大学院医学系研究科　准教授
2012 年　大阪大学大学院医学系研究科　教授（現在に至る）
2015 年　大阪大学大学院医学系研究科　副研究科長（現在に至る）
2017 年　大阪大学副理事（現在に至る）

【受賞歴】

2001年　日本病理学会学術研究賞
2002年　日本病理学会学術奨励賞
2005年　花王研究奨励賞

【文献】

1) Park H, Ohshima K, Nojima S, Tahara S, Kurashige M, Hori Y, Okuzaki D, Wada N, Ikeda JI, **Morii E.** Lab Invest. 2018 Apr;98(4):449-461.
2) Ohshima K, Nojima S, Tahara S, Kurashige M, Hori Y, Hagiwara K, Okuzaki D, Oki S, Wada N, Ikeda JI, Kanai Y, **Morii E.** Sci Rep. 2017 Mar 30;7:45504.
3) Morii E. J Toxicol Pathol. 2017 Jan;30(1):1-6.
4) Tahara S, Nojima S, Ohshima K, Hori Y, Kurashige M, Wada N, Ikeda J, **Morii E.** Cancer Sci. 2016 Sep;107(9):1345-52.
5) Wada N, Ikeda J, Nojima S, Tahara S, Ohshima K, Okuzaki D, **Morii E.** Lab Invest. 2016 May;96(5):517-25.
6) Wada N, Zhan M, Hori Y, Honma K, Ikeda J, **Morii E.** Lab Invest. 2014 Jan;94(1):79-88.
7) Wang Y, Jiang Y, Tian T, Hori Y, Wada N, Ikeda J, **Morii E.** Biochem Biophys Res Commun. 2013 Nov 1;440(4):731-6.
8) Ikeda J, Mamat S, Tian T, Wang Y, Luo W, Rahadiani N, Aozasa K, **Morii E.** Lab Invest. 2012 Apr;92(4):606-14.
9) Rahadiani N, Ikeda J, Mamat S, Matsuzaki S, Ueda Y, Umehara R, Tian T, Wang Y, Enomoto T, Kimura T, Aozasa K, **Morii E.** Cancer Sci. 2011 Apr;102(4):903-8.
10) Ikeda J, Mamat S, Tian T, Wang Y, Rahadiani N, Aozasa K, **Morii E.** Am J Pathol. 2010 Dec;177(6):3081-8.
11) Rahadiani N, Ikeda J, Makino T, Tian T, Qiu Y, Mamat S, Wang Y, Doki Y, Aozasa K, **Morii E.** Ann Surg Oncol. 2010 May;17(5):1311-23.
12) Oda T, Tian T, Inoue M, Ikeda J, Qiu Y, Okumura M, Aozasa K, **Morii E.** Am J Pathol. 2009 Sep;175(3):1235-45.
13) Ikeda J, Oda T, Inoue M, Uekita T, Sakai R, Okumura M, Aozasa K, **Morii E.** Cancer Sci. 2009 Mar;100(3):429-33.

レクチャー２

長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ

The long-lived and cancer-resistant rodent, the naked mole-rat.

三浦　恭子
Kyoko Miura
熊本大学大学院　生命科学研究部　老化・健康長寿学分野
Kumamoto University, Faculty of Life Sciences, Laboratory for Molecular Biology of Aging and Longevity

ハダカデバネズミ（Naked mole-rat, NMR）は、エチオピア・ケニア・ソマリアの地下に生息する齧歯類である。昆虫のアリやハチに類似した分業制のカースト社会を持ち、地下にトンネルからなるコロニーを形成して集団生活を営む。ハダカデバネズミはマウスと同等の大きさながら約 10 倍の寿命を有し（平均寿命 28 年）、これまでに腫瘍形成がほとんど認められていないがん化耐性の特徴を有する。さらに地下の約 7%の低酸素環境へ適応しており、哺乳類でありながら低体温（32 度）かつ外温性（外気温に体内温を依存）という珍しい特徴を併せもち、近年研究対象として注目を集めている。

我々はこれまでに、ハダカデバネズミの抗老化・抗がん化・社会性のメカニズムの解析のため、NMR-iPS 細胞の樹立や 3D MRI 脳アトラスの構築、各種臓器における遺伝子発現情報の整備など基礎的な研究基盤を確立してきた。次に、樹立した NMR-iPS 細胞の解析を進めた結果、興味深いことに、がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミから樹立した iPS 細胞は、*in vitro* での三胚葉への多分化能を持ち長期継代維持が可能にも関わらず、マウスやヒト由来の iPS 細胞と異なり、未分化状態で移植された場合の造腫瘍性（奇形腫形成能）をもたないことを見出した。そこで NMR-iPS 細胞の腫瘍化耐性を規定するメカニズムに関して解析を行ったところ、動物種特異的ながん抑制遺伝子 ARF の発現維持機構とがん遺伝子 ERas の機能欠失により、腫瘍化耐性能が制御されていることが判明した（*Nature Communications*, 2016）。また、個体の老化耐性に寄与すると考えられる、細胞老化に対する特異な応答性が明らかになってきている。

本年 3 月には熊本大学医学部に大型の飼育室が完成する予定であり、今後ハダカデバネズミのモデル動物化に向けて、より一層研究基盤を充実させていく。本会では、ハダカデバネズミの生態や、老化耐性・がん化耐性の特徴、そして我々のこれまでの研究内容を紹介したい。

【略歴】

2003 年　奈良女子大学理学部化学科　卒業
2006 年　奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
　　博士前期課程修了
2010 年　京都大学大学院医学研究科 博士課程修了
2010 年　慶應義塾大学医学部生理学 特別研究助教
2011 年　日本学術振興会 特別研究員 SPD
2012 年　科学技術振興機構 さきがけ専任研究者
2013 年　慶應義塾大学医学部生理学 特任講師(非常勤)
2014 年　北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 講師（テニュアトラック）
2016 年　北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 准教授
2017 年　熊本大学大学院先導機構／大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学分野 准教授

【受賞歴】

2012年　第18回日本炎症・再生医学会奨励賞
2017年　北海道大学 研究総長賞 奨励賞
2017年　慶應医学会第4回野村達次賞
2017年　科学技術への顕著な貢献2017（ナイスステップな研究者）
2018年　科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞

【文献】

Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, **Miura K (corresponding author)**
Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats
Nature Communications 7:11471. (2016)

レクチャー３

腫瘍幹細胞が潜むニッチと低酸素ストレス

池田　栄二
山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座

病理医は、固形腫瘍の多くが組織内多様性を示すことを古くより認識し、いくつかの組織学的特徴が患者予後と相関することを誰よりも早く認知していた。一方、基礎医学研究者らにより、固形腫瘍組織内にも幹細胞性を有する腫瘍細胞（腫瘍幹細胞）が存在し、それら腫瘍幹細胞が腫瘍病態において中心的な役割を果たすことを示す多くの研究成果が報告されてきた。我々の講座では、これら２つの側面から腫瘍病態にアプローチすることにより、腫瘍の予後改善につながる新たな糸口を掴むべく研究を進めている。

膠芽腫（glioblastoma）は、極めて予後不良の腫瘍であり、予後改善に向け、手術後の再発、化学療法・放射線療法に対する抵抗性の克服が待たれる。網羅的遺伝子解析など多くの研究成果が報告されたが、有効な治療法の確立には程遠い。腫瘍幹細胞を直接の標的とした治療法に期待が寄せられているが、発現形質が変化し続けるという腫瘍細胞もつ特性のため、標的分子の絞り込みが大きな壁となっている。そうした現状を踏まえ、我々は、腫瘍幹細胞を直接の標的にするのではなく、膠芽腫の予後不良な病態を規定している腫瘍幹細胞が潜む微小環境（ニッチ）を特定し、そのニッチという側面から治療標的となる分子を特定することが、有効な治療法確立につながるのではと考え研究を進めてきた。具体的には、骨髄移植において高い骨髄組織再構築能を示すことが報告された幹細胞（HIF-1 を中等度レベルで発現し休止期にある幹細胞）の形質に着目し、同形質の腫瘍幹細胞がヒト膠芽腫組織内にも存在するのか、また存在するのであれば、どのような微小環境に潜んでいるかを探索した。詳細な病理組織学的解析の結果、極めて少数ではあるが、膠芽腫組織内に当該腫瘍幹細胞の存在が確認され、それらが虚血性壊死巣と血管の間に局在していることを見出し、その微小環境を壊死周囲ニッチ（peri-necrotic niche）と名付け報告した。さらに、当該細胞の潜む壊死周囲ニッチを、in vitro 低酸素下 spheroid 培養系にて再現することに成功し、sphere forming assay により当該細胞を含む spheroid が有意に高い sphere forming 活性を有することが示され、壊死周囲ニッチが造腫瘍性の高い幹細胞を含むニッチであると考察された。さらに我々は、壊死周囲ニッチを特徴づける低酸素状態あるいは低栄養状態に着目し、壊死周囲ニッチを模倣した in vitro 実験系にて解析を進めた。その結果、興味深い知見として、これまでは静的な性質と捉えられていた腫瘍幹細胞の幹細胞性が、腫瘍内微小環境に依存して変化する動的な性質であることを示唆するデータが得られた。また、腫瘍細胞の増殖性についても、腫瘍内微小環境に依存する性質であることが示された。すなわち、幹細胞性を含む腫瘍細胞の形質は、腫瘍細胞自体の性質に加え、腫瘍内に存在する様々な微小環境により規定されると考えられる。高い造腫瘍能を有し壊死周囲ニッチに潜む腫瘍幹細胞はニッチを出ると増殖性を獲得し腫瘍形成を促進する、逆に増殖性腫瘍細胞は壊死周囲ニッチに入ると幹細胞性を獲得し静止期細胞として潜むという腫瘍動態モデルが提唱される。現在我々は、その各々の過程の分子機構について、壊死周囲ニッチと腫瘍細胞の間の相互作用を人為的に制御するための標的分子の特定を視野に入れ解析を進めている。

【略歴】

1985年　慶應義塾大学医学部　卒業
1985年　慶應義塾大学病院　研修医（脳神経外科）
1986年　足利赤十字病院　脳神経外科　出向
1987年　慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程（病理系病理学）入学
1991年　慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程（病理系病理学）修了
1991年　慶應義塾大学　助手（医学部病理学）
1993年　マックスプランク生理学臨床医学研究所（ドイツ）　分子細胞生物学部門　博士研究員
1995年　慶應義塾大学　助手（医学部病理学）
1999年　慶應義塾大学　専任講師（医学部病理学）
2008年　山口大学大学院医学系研究科　病理形態学講座　教授　〔現在まで〕

【受賞歴】

2003年　日本病理学会　学術研究賞

【文献】

1) Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W: Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *J Biol Chem* 270:19761-19766, 1995
2) Damert A, Ikeda E, Risau W: Activator-protein-1 binding potentiates the hypoxia-inducible factor-1-mediated hypoxia-induced transcriptional activation of vascular-endothelial growth factor expression in C6 glioma cells. *Biochem J* 327:419-423, 1997
3) Koto T, Takubo K, Ishida S, Shinoda H, Inoue M, Tsubota K, Okada Y, Ikeda E: Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells. *Am J Pathol* 170:1389-1397, 2007
4) Takubo K, Goda N, Yamada W, Iriuchishima H, Ikeda E, Kubota Y, Shima H, Johnson RS, Hirao A, Suematsu M, Suda T: Regulation of the HIF-1α level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 7:391-402, 2010
5) Cui D, Arima M, Takubo K, Kimura T, Horiuchi K, Minagawa T, Matsuda S, Ikeda E: ADAM12 and ADAM17 are essential molecules for hypoxia-induced impairment of neural vascular barrier function. *Sci Rep* 2015 Aug 5;5:12796. doi: 10.1038/srep12796
6) Ishii A, Kimura T, Sadahiro H, Kawano H, Takubo K, Suzuki M, Ikeda E: Histological characterization of the tumorigenic "peri-necrotic niche" harboring quiescent stem-like tumor cells in glioblastoma. *PLoS One* 2016 Jan 22;11(1):e0147366. doi: 10.1371/journal.pone.0147366. eCollection 2016

レクチャー４

細胞競合によるがん制御の分子基盤

井垣　達吏
京都大学大学院生命科学研究科　システム機能学分野

細胞同士が互いの優劣を認識し、状態の劣る細胞が優れた細胞によって置き換えられるという興味深い細胞間コミュニケーションが存在する。「細胞競合」と名付けられたこの現象は、組織恒常性維持を司る未知の機構として近年注目されつつある。我々はこれまで、ショウジョウバエをモデル生物として用い、細胞競合が組織レベルのがん抑制機構として働くことを見いだし、その機構を解析してきた。具体的には、ショウジョウバエ上皮に極性が崩壊したがん原性細胞が生じると、周囲の正常細胞との細胞競合が起こり、その敗者となったがん原性細胞が組織から排除される。我々は、ショウジョウバエ遺伝学を用いて、この細胞競合における細胞間相互作用に関わるSas-PTP10D シグナルや、細胞排除の実行に関わる Slit-Robo シグナルなどを見いだしてそれらの分子基盤を明らかにしてきた。さらに最近、この細胞競合現象が上皮組織内の分泌因子や生体内のシステミックな因子によっても制御されることを見いだし、その機構の解析を進めている。本発表では、細胞競合による上皮の恒常性維持とがん制御機構に着目しつつ、細胞間コミュニケーションを介した生体防御について議論したい。

【略歴】

1993 年　岡山大学薬学部薬学科卒業
1995 年　岡山大学大学院薬学研究科修士課程修了
1995 年　キョーリン製薬株式会社中央研究所・研究員
2000 年　日本学術振興会特別研究員 DC1
2003 年　大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了　博士（医学）取得
2003 年　Yale University School of Medicine・博士研究員
2004 年　Human Frontier Science Program 長期フェロー
2007 年　神戸大学大学院医学研究科・特命助教
2009 年　神戸大学大学院医学研究科・特命准教授
2011 年　科学技術振興機構さきがけ研究者（兼任）
2012 年　神戸大学大学院医学研究科・准教授
2013 年　京都大学大学院生命科学研究科・教授
現在に至る

【受賞歴】

HFSP キャリアディベロップメントアワード（2009 年 3 月）
（財）病態代謝研究会 最優秀理事長賞（2009 年 11 月）
第 11 回日本学術振興会賞（2014 年 12 月）
ナイスステップな研究者 2014（2014 年 12 月）
第 15 回 SGH 特別賞（2017 年 12 月）

【文献】

Katsukawa M, Ohsawa S, **Igaki T**
"Serpin Facilitates Tumor-Suppressive Cell Competition by Blocking Toll-Mediated Yki Activation in *Drosophila*"
Current Biology, 28, 1756-1767 (2018)
Ohsawa S, Vaughen J, **Igaki T**
"Cell extrusion: a stress-responsive force for good or evil in epithelial homeostasis"
Developmental Cell, 44, 284-296 (2018)
Yamamoto M, Ohsawa S, Kunimasa K, **Igaki T**
"The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition"
Nature, 542, 246-250 (2017)
Vaughen J, **Igaki T**
"Breaking down neighbors to fuel tumorigenesis"
Developmental Cell, 40, 219-220 (2017)
Vaughen J, **Igaki T**
"Slit-Robo repulsive signaling extrudes tumorigenic cells from epithelia"
Developmental Cell, 39, 683-695 (2016)
Nakamura M, Ohsawa S, **Igaki T**
"Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*"
Nature Communications, 5: 5264 (2014)
Ohsawa S, Sato Y, Enomoto M, Nakamura M, Betsumiya A, **Igaki T**
"Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression via Hippo signalling in *Drosophila*"
Nature, 490, 547-551 (2012)
Ohsawa S, Sugimura K, Takino K, Xu T, Miyawaki A, **Igaki T**
"Elimination of oncogenic neighbors by JNK-mediated engulfment in *Drosophila*"
Developmental Cell 15, 315-328 (2011)

レクチャー５

オルガノイドが切り拓くヒト疾患生物学

佐藤　俊朗
慶應義塾大学医学部　消化器内科　准教授

腸管上皮は体内で最も速い新陳代謝を示す組織の１つであり、幹細胞を頂点とする幹細胞ヒエラルキーによってダイナミックに制御されている。放射線暴露などでほぼ全ての腸管上皮が殺傷されても、腸管上皮は旺盛な自己再生能力を有し、ほぼ元通りの組織構造を速やかに復元する。こうした再生能力にもかかわらず、腸管上皮幹細胞を体外で培養することは長らく困難であった。何故生体内では容易に増殖する組織が培養皿の中では再現できないのであろうか？その答えは、幹細胞を取り巻く微小環境（ニッチ）にあった。我々は、幹細胞の自己複製に必須となる微小環境因子（ニッチ因子）を同定し、採取した単一の腸管上皮幹細胞を体外で組織類似構造を形成するオルガノイド技術を開発した。他の種や組織においても、特異的なニッチ因子が明らかになり、オルガノイド培養は多様な組織幹細胞の共通研究プラットフォームを提供する。さらに、ゲノム編集による遺伝子改変技術を実装し、組織幹細胞の遺伝学的変化による形質変化（Genotype-Phenotype Correlation）をヒト細胞で解析することが可能になった。

我々はこうした技術を利用し、１）ヒト疾患組織オルガノイドライブラリーの構築による、組織幹細胞生物学的な疾患形質理解、２)遺伝子変異導入を用いたヒト組織細胞のプロスペクティブな genotype-phenotype correlation の追求、3)遺伝子相同組み替えを利用したヒト組織幹細胞の可視化と選択的な殺傷による、生体内幹細胞動態に基づいた疾患治療戦略の構築　などの研究を行ってきた。本講演では、こうしたオルガノイド技術による実証研究を例示するとともに、萌芽しつつあるヒト疾患組織生物学の進展をディスカッションしたい。

【略歴】

1997 年 3 月　慶應義塾大学医学部　卒業
1997 年 4 月　慶應義塾大学病院　内科研修医
2003 年 3 月　慶應義塾大学医学部大学院単位取得退学
2004 年 4 月　医学博士
2003 年 4 月　慶應義塾大学病院　内科専修医
2006 年 4 月　Stowers 研究所（米国）博士研究員
2007 年 7 月　Hubrecht 研究所（オランダ）博士研究員
2011 年 4 月　慶應義塾大学医学部　消化器内科 特任助教
2011 年 7 月　慶應義塾大学医学部　消化器内科 特任講師
2016 年 5 月　慶應義塾大学医学部　消化器内科　准教授

【受賞歴】

2012 年　井上リサーチアワード
2012 年　北島賞（慶應義塾大学医学部）
2017 年　井上学術賞
2012 年　文部科学大臣表彰　若手科学者賞
2016 年　日本医師会医学研究奨励賞
2018 年　日本学術振興会賞/日本学士院奨励賞

【文献】**Selected Publication** (* corresponding author)

1) 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.
2) 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
3) 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..
4) Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. **Cell Stem Cell** 2016:18:827-38.
5) Fujii M, Matano M, Nanki K, Sato T*. Effcient gene engineering of human intestinal organoid using electroporation. **Nature protocol**. 2015;10:1474-85.
6) Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. **Nature Medicine**. 2015;21:256-62.
7) Date S, Sato T*. Mini-Gut Organoids: Reconstitution of the Stem Cell Niche. **Annu Rev Cell Dev Biol**. 2015;31:269-89.
8) Sato T*, Clevers H*. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications. **Science**. 2013;340:1190-4.
9) van Es JH#, Sato T#, van de Wetering M, Lyubimova A, Yee Nee AN, Gregorieff A, Sasaki N, Zeinstra L, van den Born M, Korving J, Martens AC, Barker N, van Oudenaarden A, Clevers H*. Dll1(+) secretory progenitor cells revert to stem cells upon crypt damage. **Nature Cell Biol**. 2012;14:1099-104.
10) Jung P#, Sato T#, TM, Merlos-Suarez A, Barriga FM, Iglesias M, Gallardo MM, Blasco MA, Sancho E, Clevers H, Batlle E*. Isolation and in vitro expansion of human colonic stem cells. **Nature Medicine** 2011 ; 17:1225-7.
11) Sato T*, Stange DE, Vries RGJ, van ES JH, van den Brink S, van Houdt WJ, Pronk A, van Gorp J, Siersema PD, Clevers H*. Long-term in vitro expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma and Barrett's Esophagus. **Gastroenterology**. 2011;141:1762-72. #Shared corresponding authors
12) Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H*. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. **Nature**. 2011;469:415-8.
13) Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H*. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. **Nature**. 2009;459:262-5.

レクチャー６

がん幹細胞と免疫システム
免疫系はがん幹細胞を識別できるか？

鳥越俊彦
札幌医科大学医学部　病理学第一講座

がん幹細胞は正常幹細胞と同様の幹細胞マーカー遺伝子を発現している少数のがん細胞集団で、高い造腫瘍能と薬剤耐性を持ち、がん再発・転移の根幹をなすがん細胞の亜集団であると考えられている。したがって、がんの免疫治療・免疫予防戦略を考える上で、がん幹細胞の免疫病理学的特性を解明することは、極めて重要な課題である。そもそも、がん幹細胞は免疫システムによって認識されるような抗原を持っているのだろうか？　がん幹細胞は免疫システムから逃れるしくみを持っているだろうか？　私たちはこれらの疑問に答えるべく、培養がん細胞株と初代培養がん細胞を用いて解析を行った。

（１）がん幹細胞特異抗原の正体

大腸がん、卵巣がん等の固形腫瘍細胞株からがん幹細胞を分離し、Transcriptome 解析、DNA methylome 解析、HLA ligandome 解析の３通りの解析方法を用いて、網羅的にがん幹細胞特異的遺伝子を検索した。その結果、精巣以外の正常組織には発現がなく、がん幹細胞特異的に発現している遺伝子として、OR7C1, BORIS, DNAJB8, SMCP など、いくつかの精巣特異的遺伝子が見出された。末梢血リンパ球からこれら遺伝子産物に特異的な細胞障害性 T 細胞(CTL)が高頻度に誘導されることから、高い抗原活性を持っていることが判明し、我々はこれら一群の遺伝子を「がん幹細胞精巣抗原（Cancer Stem -Testis 抗原, CST 抗原)」と名付けた。興味深いことに、これら CST 抗原の多くはがん幹細胞の造腫瘍能を維持する重要な機能を持っていることが判明。すなわち、機能性抗原であった。

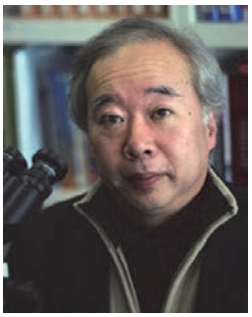
（２）がん幹細胞特異的 T 細胞の腫瘍抑制効果

CST 抗原に特異的な CTL は、in vitro においてがん幹細胞を選択的に障害し、腫瘍移植モデルに移入すると生体内で腫瘍抑制活性を発揮した。共通抗原特異的 CTL の腫瘍抑制活性と比較したところ、予防モデルだけでなく治療モデルにおいても、CST 抗原特異的 CTL の移入によって高い腫瘍抑制効果が得られることが判明した。これらの結果は、がん免疫治療・免疫予防におけるがん幹細胞標的免疫療法の有効性と優位性を示唆するものである。

（３）がん幹細胞の免疫逃避機構

乳がん細胞から spheroid cell を分離し、免疫逃避に関わる分子を検索したところ、PI3K-AKT シグナルの活性化によって PD-L1 分子を発現していることが判明。がん幹細胞標的免疫療法における免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示唆された。

最後に、以上の知見を基に現在開発中の、がん幹細胞を標的とする複合がん免疫療法について紹介する。



【略歴】

1984 年　防衛医科大学校　医学科卒
1986 年　防衛医科大学校病院　臨床研修修了
1986 年　札幌医科大学医学部　病理学第一講座　研究生
1990 年　米国ペンシルバニア大学　研究員
1992 年　米国ラホーヤ癌研究センター（現Sanford-Burnham Inst.）研究員
1993 年　自衛隊札幌病院　診療科　病理医官
1997 年　札幌医科大学医学部　病理学第一講座　助手
1999 年　札幌医科大学医学部　病理学第一講座　講師
2001 年　札幌医科大学医学部　病理学第一講座　助教授・准教授
2015 年　札幌医科大学医学部　病理学第一講座　教授

【受賞歴】
1999 年　秋山記念生命科学振興財団学術奨励賞
2003 年　大阪癌研究会学術研究賞
2005 年　寿原記念財団学術研究賞
2007 年　日本病理学会学術研究賞
2014 年　小野がん研究助成基金研究賞

【資格】
日本病理学会認定病理専門医・研修指導医

【専門領域】
免疫病理学、腫瘍病理学、免疫治療学

【代表的な文献】

1. Pages F, Torigoe T, Sato N, Furuhata T, Galon J, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. **Lancet** (London, England). 2018. 391:2128-39.
2. Miyamoto S, Kochin V, Kanaseki T, Hongo A, Tokita S, Kikuchi Y, Takaya A, Hirohashi Y, Tsukahara T, Terui T, Ishitani K, Hata F, Takemasa I, Miyazaki A, Hiratsuka H, Sato N, Torigoe T. The Antigen ASB4 on Cancer Stem Cells Serves as a Target for CTL Immunotherapy of Colorectal Cancer. **Cancer Immunology Research**. 2018. (in press)
3. Kochin V, Kanaseki T, Tokita S, Miyamoto S, Shionoya Y, Kikuchi Y, Morooka D, Hirohashi Y, Tsukahara T, Watanabe K, Toji S, Kokai Y, Sato N, Torigoe T. HLA-A24 ligandome analysis of colon and lung cancer cells identifies a novel cancer-testis antigen and a neoantigen that elicits specific and strong CTL responses. **Oncoimmunology**. 2017. 6:e1293214.
4. Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Ito-Inoda S, Takahashi A, Mariya T, Asanuma H, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Kutomi G, Mizuguchi T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Kondo T, Minagawa N, Takahashi N, Taketomi A, Todo S, Asaka M, Sato N. Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. **Clin Cancer Res.** 2016. 22:3298-309.
5. Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Mori T, Kanaseki T, Kamiguchi K, Asanuma H, Morita R, Sokolovskaya A, Matsuzaki J, Yamada R, Fujii R, Kampinga HH, Kondo T, Hasegawa T, Hara I, Sato N. HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells. **Cancer Res.** 2012. 72:2844-54.

レクチャー７

iPS 細胞技術によるがん細胞の理解と制御

山田 泰広
東京大学　医科学研究所　システム疾患モデル研究センター
先進病態モデル研究分野

体細胞から体内のあらゆる細胞に分化可能な人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の樹立が可能となった。iPS 細胞の樹立過程では、遺伝子配列の変化は必要としない一方で、DNA メチル化などのエピジェネティック修飾状態がダイナミックに変化することが知られる。我々は、iPS 細胞作製技術を細胞のエピゲノム制御状態を積極的に改変するツールとして捉え、がん細胞に応用することで、遺伝子変異を有するがん細胞のエピゲノム制御状態を変化させ、がん細胞の運命制御の可能性を検討している。特にがん細胞からの iPS 細胞樹立を試みるとともに、樹立されたがん細胞由来 iPS 細胞に分化を誘導することで、細胞分化に関わるエピゲノム制御が遺伝子変異を有するがん細胞の運命にどの程度影響を及ぼすかを明らかにしようとしている。

不完全初期化に続発する腎臓がんモデル、明細胞肉腫モデルマウス、および家族性大腸腺腫症モデルマウスの腫瘍細胞に細胞初期化因子を誘導することで、iPS 細胞様の細胞株を樹立した。樹立された iPS 細胞様細胞株は、奇形腫形成、キメラマウスへの寄与が可能であり、多能性を有することが示された。がん細胞の遺伝子配列を持つ多能性幹細胞が樹立できた。腫瘍細胞の初期化、再分化の結果を示し、細胞分化に関わるエピゲノム制御と発がんの接点について議論する。

iPS 細胞樹立の初期過程では、体細胞のエンハンサーの抑制が起こり、脱分化が誘導される。iPS 細胞技術を脱分化誘導技術としてとらえ、発がんにおける脱分化の関与を検討した。*Kras* 遺伝子変異による膵がんモデルにおいて、*Kras* 遺伝子変異のみでは発がんに不十分であるものの、一過性の脱分化を誘導することで、わずか 10 日間で膵臓全体が腫瘍化することを見出した。脱分化に関わるエピゲノム制御が *Kras* 遺伝子変異による膵発がんにおいて中心的な役割を果たすことが示唆された。

本発表では、iPS 細胞技術を応用した個体レベルでのがん研究により明らかになりつつある、発がんにおけるエピゲノム制御の重要性を紹介する。

【略歴】

1997 年　岐阜大学　医学部卒
1999 年　岐阜大学大学院　医学系研究科博士課程中退
1999 年　岐阜大学　医学部第一病理学講座　助手
2002 年　博士（医学）の学位取得（岐阜大学）
2002 年　日本病理学会専門医
2003 年　マサチューセッツ工科大学　研究員
2006 年　岐阜大学大学院　医学系研究科　講師
2008 年　科学技術振興機構　さきがけ研究者（兼任）
2008 年　岐阜大学大学院　医学系研究科　准教授
2009 年　京都大学　iPS細胞研究センター／iCeMS　主任研究員
2012 年　京都大学　iPS 細胞研究所／iCeMS　教授
2017 年　東京大学　医科学研究所　システム疾患モデル研究センター
先進病態モデル研究分野　教授

【受賞歴】

第 13 回　日本学士院学術奨励賞
第 13 回　日本学術振興会賞
2017 JCA-Mauvernay Award

【代表的な文献】

Shibata H, Komura S, Yamada Y, Sankoda N, Tanaka A, Ukai T, Kabata M, Sakurai S, Kuze B, Woltjen K, Haga H, Ito Y, Kawaguchi Y, Yamamoto T, *Yamada Y. In vivo reprogramming drives Kras-induced cancer development. *Nature Communications*. 2018 2081

Yagi M, Kishigami S, Tanaka A, Semi K, Mizutani E, Wakayama S, Wakayama T, *Yamamoto T, *Yamada Y. Derivation of ground-state female ES cells maintaining gamete-derived DNA methylation. *Nature*. 2017 Aug 10;548(7666):224-227.

Hashimoto K, Yamada Y, Semi K, Yagi M, Tanaka A, Itakura F, Aoki H, Kunisada T, Woltjen K, Haga H, Sakai Y, Yamamoto T, *Yamada Y. Cellular context-dependent consequences of Apc mutations on gene regulation and cellular behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2017 Jan 24;114(4):758-763.

Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, *Yamada Y. Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell* 2014 Feb 13;156(4):663-77.

レクチャー８

がんの不均一性とそれに伴うがんクローン進化

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

がんは遺伝子変異などのゲノム異常によって進化を遂げる「生物」のような存在であることが証明されつつある。がんの進化に関する研究は、1976 年に Nowell 教授が固形がんのダーウィン的進化論を初めて提唱し（Science, 1976）、1990 年の Vogelstein 教授が提唱した大腸がんの多段階発がんモデル（Adenoma-carcinoma sequence）はその一つの実証となった（Cell, 1990）。また、がんが難治であり克服できない要因の一つとして「がん細胞の不均一性（Heterogeneity）とがんクローンの進化」が挙げられる。

これまでに我々は膵臓がんで同一症例の原発巣と転移巣の新鮮凍結試料を用いてゲノム解析を行い、がん細胞は突然変異や染色体再編成を蓄積ながら進化を遂げ、最終的に転移能を獲得することを証明してきた（Yachida S et al. Nature, 2010；Campbell PJ et al. Nature, 2010）。膵臓がんのゲノムの進化は原発巣内でほぼ完成し、転移巣間でみられる遺伝子変異の Heterogeneity は原発巣内でみられる遺伝子変異の Heterogeneity に由来することを証明した。

さらに十二指腸乳頭部がんにおいて、新しい組織分取機器（GCM、Glass Chip Macrodissection、オリンパス社）を用いて正確な位置情報のもとに組織・形態像を対比しながら、1 mm^2 角に細断して採取した DNA を用いて全エクソーム・シーケンス解析を行った。本がん腫においても、腫瘍内で Heterogeneity を構成しながらクローン進化を遂げ、腫瘍の最深部で Driver 遺伝子の変異を獲得することでがん細胞が浸潤していく過程を実証した（Yachida S et al. Cancer Cell, 2016）。

がんゲノムの網羅的・探索的な解析が進み、その成果を患者に還元する「がんゲノム医療」の時代がやってきた。がんの不均一性とがんクローン進化は、がんゲノム医療が一筋縄ではいかない、しかし克服すべき課題である。

【略歴】

1994 年 3 月	鳥取大学医学部医学科卒業　医師免許取得
1998 年 6 月	香川医科大学大学院修了　医学博士
1998 年 7 月	香川医科大学医学部附属病院 医員
1999 年 6 月	国立がんセンター中央病院 外科レジデント
2002 年 9 月	香川医科大学医学部第一外科 助手
2007 年 7 月	米国・ジョンズ ホプキンス医学研究所 博士研究員
2013 年 1 月	香川大学医学部消化器外科 助教（学内講師）
2012 年 4 月	国立がん研究センター研究所 ユニット長
2012 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）
2017 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

【受賞歴】

2011 年 12 月	日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞
2012 年 11 月	日本医師会 医学研究奨励賞
2013 年 12 月	日本膵臓病研究財団 膵臓病研究奨励賞
2014 年 9 月	日本消化器癌発生学会 田原賞

【資格】

日本消化器外科学会・消化器外科指導医

【研究内容】

- がんの Heterogeneity とがんクローン進化に関する研究
- 難治がんの早期診断法の開発と Liquid Biopsy を用いた個別化医療
- 本邦における家族性膵臓がんの本態解明
- がんと Microbiome

レクチャー９

幹細胞マーカーTRA-PODXL1と悪性腫瘍との関り
～tumor development or tumor progression?～

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

再生医療のソースマテリアルである iPS 細胞樹立の際の検証に用いられる Oct3/4 や SSEA3/4 などの各種幹細胞マーカーの中でも TRA-1-60 は最も確証性の高い多分化能幹細胞マーカーであるとの報告が近年見うけられる。TRA-1-60 は糖鎖修飾タンパクを抗原としており、具体的にはポドカリキシン(PODXL1)の N,O-グリコシル化産物とされているが、再生医療・幹細胞医学以外の領域、特に、ヒト悪性腫瘍における関りには未だ不明の点が多い。われわれは今回、腫瘍においてこのPODXL1(あるいはTRA-1-60)がいかなる生物学的意義を持つのかに関心を持って、膵がんやリンパ腫などにおける発現の有無・様式や腫瘍の性質に関わる機能を探索してみた。

１．まず、PODXL1 はドメイン構造上ヒト造血幹細胞マーカーである CD34 分子ファミリーの一員であることから、血液腫瘍としての悪性リンパ腫、特に治療抵抗性で再発・再燃を来す濾胞性リンパ腫(FL)に注目して TRA-1-60 の発現を検索したところ、従来のリンパ腫幹細胞マーカー陽性集団にクロスしてわずか 0.1%以下の陽性集団が FL 細胞中に存在することが判明した。さらに、生物学的（生化学的）・分子学的解析からこの TRA-1-60 発現リンパ腫細胞は現行の治療薬に対し抵抗性を示す特異的な細胞集団であることが判明した。

２．一方固形腫瘍（癌腫）での PODXL1 機能の解析として、難治がんの代表であるヒト膵がん（浸潤性膵管癌：PDAC）を対象として調べたところ、PODXL1 ノックアウト膵がん細胞が肝転移能やリンパ節転移能を劇的に喪失することから、PODXL1 が膵がん転移の重要な制御分子であることが判明した。さらに近年注目されている“がん微小環境”の側面からの解析では、この PODXL1 による膵がん浸潤・転移のメカニズムにはがん組織中に存在する炎症環境因子が密接に関わっていることが判明した。

以上の事実より、現在までの結論として、ポドカリキシン(PODXL1)は悪性腫瘍における特徴的な生物学的挙動、即ち、治療抵抗性や浸潤・転移能など key となる現象に深く関わる重要な分子であることが推測され、腫瘍の発生や進展における幹細胞マーカーの可能性（この点については今後さらに詳細な検討が必要であるが）や、患者生体材料での発現解析が治療学的、予後予測的因子にも応用可能な多機能性分子であることが推察される。

【略歴】

1988 年 3 月　岡山大学医学部医学科卒業
1992 年 9 月　岡山大学大学院医学研究科病理系専攻博士課程修了
1992 年 10 月　岡山大学医学部病理学第二講座　助手
1993 年 9 月　Harvard 大学附属 Dana-Farber Cancer Institute ヒト・レトロウイルス学部門　博士研究員
1995 年 6 月　岡山大学医学部附属病院病理部医員
1996 年 9 月　Harvard Medical School, Department of Cell Biology　客員研究員
1997 年 4 月　岡山大学医学部附属病院病理部医員
1999 年 9 月　岡山大学医学部病理学第二講座　助手
2003 年 12 月　岡山大学大学院医歯学総合研究科病理・病態学分野　講師
2006 年 8 月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学（腫瘍病理）分野　准教授
2009 年 11 月　愛知県がんセンター　研究所腫瘍病理学部　部長
2014 年 11 月～　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

【受賞歴】
岡山医学会賞（林原賞）(1992 年)
日本病理学会学術研究賞（2005 年）
公益財団法人高松宮妃癌研究助成贈呈（2010 年）
内藤記念科学振興財団・奨励研究助成贈呈（2015 年度）
日本学術振興会(JSPS)特別研究員等審査会専門委員表彰（2015 年度）

【学会活動】
日本癌学会評議員
日本病理学会学術評議員
日本がん分子標的治療学会評議員
アメリカ合衆国癌学会(AACR) Active member

【専門領域】
分子（腫瘍）病理学、外科病理診断学、がん分子標的医学

レクチャー１０

バイオマテリアルとがん幹細胞

田中　伸哉
北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室

バイオマテリアル（生体材料）は、生体や生体要素（細胞・タンパク質）と直接・間接に接触して利用される物質である。セラミクス、金属、半導体物質、ポリマーなど様々な素材をもとに、人工弁、人工関節、人工骨、バイオセンサーなどのデバイスが開発されており実臨床に応用されている。我々は様々なバイオマテリアルの中で高分子ポリマーハイドロゲルのがん研究への応用を試みた。北大先端生命科学院のGong Jian Ping 教授は独自に種々の高分子ハイドロゲルを開発しており(1)、その中でも PAMPS （ poly-acrylamido-methyl-propanesulfonic acid ） と PDAM（poly-dimethylacrylamide）の２種の高分子を組み合わせた double network hydrogel（DNゲル）は弾性率 300kPa と強靭性を有し (2)、生体では軟骨再生に関与する(3)。我々は悪性脳腫瘍の膠芽腫細胞を DN ゲル上で培養すると急速に sphere 形成が誘導され48 時間以内に Sox2、Nanog、Oct3/4 などの幹細胞マーカー遺伝子の発現が増加することを見出した。Sphere 形成細胞は SCID マウスの脳内に粉砕 DN ゲルとともに少数注入することで腫瘤形成が認められた。マイクロアレイ mRNA 発現解析では、Osteopontin（OPN）の発現増加が認められ、中和抗体で DN ゲル誘導がん幹細胞化を抑制することから DN ゲルによるがん幹細胞誘導には OPN が機能することが判明した(3)。DN ゲルは癌腫、肉腫、中皮腫細胞など３胚葉由来のがん細胞についても同様にがん幹細胞化を誘導することが判明している(4)。本シンポジウムでは DN ゲルを含めたハイドロゲルによるがん幹細胞誘導メカニズムについて提示することで、がんの源流に迫りたい。

【略歴】

平成 2 年　　北海道大学医学部医学科卒業
同年　　北海道大学大学院博士課程入学(長嶋和郎教授)
平成 4 年　　国立感染症研究所に国内留学
　　(松田道行現京都大学教授)
平成 6 年　　北海道大学医学部病理学第２講座助手
同年　　ロックフェラー大学留学（花房秀三郎教授）
平成 12 年　　北海道大学講師
平成 15 年　　同助教授
平成 20 年　　北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野教授
同年　　同病理学講座（寄附講座）教授（兼任）
平成 28 年　　北海道大学国際連携研究教育局
　　ソフトマターグローバルステーション　教授（兼任）

【資格】

病理専門医、細胞診指導医

【所属学会】

日本病理学会学（理事)、日本脳腫瘍病理学会（理事)、日本神経病理学会（理事)、
日本癌学会（評議員)、日本がん分子標的治療学会（評議員)、日本臨床細胞診学会（会員)、日本分子生物学会（会員）

【受賞】

2002 年　　日本癌学会奨励賞受賞
2002 年　　日本病理学会学術研究賞受賞（A 演説）
2003 年　　日本病理学会奨励賞受賞

【文献等】

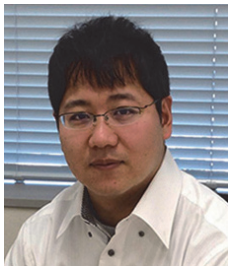
1. Gong, J. P. Materials science. Materials both tough and soft. **Science** 344, 161-162, 2014.
2. Goto, K., Kimura, T., Kitamura, N., Semba, S., Ohmiya, Y., Aburatani, S., Matsukura, S., Tsuda, M., Kurokawa, T., Gong, J. P., Tanaka, S., and Yasuda, K. Synthetic PAMPS gel activates BMP/Smad signaling pathway in ATDC5 Cells, which plays a significant role in the gel-induced chondrogenic differentiation. **J Biomed Mater Res A**, 734-746, 2015.
3. Suzuka, J. Tsuda, M., Wang, L., Semba, S., Aburatani, S., Kurokawa, T., Ohmiya, Y., Yasuda, K., Gong, J.P., and Tanaka, S. Rapid induction of reprogramming towards cancer stem cells on double-network hydrogels, i**n submission**.
4. 特許出願　田中伸哉、津田真寿美、安田和則、グン剣萍:癌幹細胞の製造法(特願 165113H　平 29.2.15)

共催セミナー　　イルミナ株式会社

ゲノム病理学情報を用いたディープラーニング

石川　俊平
東京医科歯科大学　難治疾患研究所　ゲノム病理学分野　教授
東京大学　大学院医学系研究科　分子予防医学分野　教授（兼務）

腫瘍診断においてはがんゲノムシーケンス技術の進展がめざましく、分類や治療方針の決定に重要な地位を占めるようになってきた。ゲノムシーケンスは構造化された情報であるため数十万～数百万症例の直接的比較が可能であり、またこうした多数の症例から得た知識の集約・蓄積が比較的容易である。それに比して病理医が認識する病理組織学像はその数値化・構造化が容易ではないため、他症例との定量的な直接比較・多くの症例情報の直接的集積による新しい知見の導出が困難であった。近年ディープニューラルネットワークを用いたディープラニングによる画像の表現学習技術が急速に進み、一般画像だけでなく病理画像にも適用が進みつつある。国際病理画像解析コンペの出場経験を交えつつ、ディープニューラルネットワークのなかから腫瘍の組織像を数値化するしくみとそれを用いて興味ある症例の類似画像検索やそこからがんゲノム変位を推定する機能をツール（Luigi）として公開しているのでそれについても紹介する。さらにはこうした技術ががんゲノム医療にどのように役立てることができるか、そのアプリケーションについても触れる予定である。



【略歴】

学歴

2000 年　東京大学 医学部 卒業
2004 年　東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 修了

職歴

2004 年　東京大学 先端科学技術研究センターゲノムサイエンス部門 特任助手
2007 年　東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 助教
2010 年　東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 准教授
2013 年～ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学分野 教授
2018 年～ 東京大学 大学院医学系研究科 分子予防医学分野 教授（兼務）

【専門分野】 がんの病理学、ゲノミクス、バイオインフォマティクス

【代表論文】

1. Luigi: Large-scale histopathological image retrieval system using deep texture representations.
bioRXiv (preprint) 2018, 345785.

2. Machine Learning Methods for Histopathological Image Analysis.
Comput Struct Biotechnol J. 2018 Feb; 16:34-42. doi:10.1016/j.csbj.2018.01.001.

3. Immunogenetic Profiling for Gastric Cancers Identifies Sulfated Glycosaminoglycans as Major and Functional B Cell Antigens in Human Malignancies.
Cell Rep. 2017 Aug 1;20(5):1073-1087.

4. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: A comparative clinicopathological analysis of 87 cases.
Gastric Cancer 2016 Apr;19(2):403-11.

5. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma.
Nat Genet. 2014 Jun;46(6):583-7.

ポスター抄録

P-1

唾液腺における adenoma-carcinoma sequence のモデルとしての多形腺腫と多形腺腫由来癌

草深 公秀、中島　孝、杉野　隆

静岡県立静岡がんセンター病理診断科

【背景】唾液腺において、良性腫瘍である多形腺腫(PA)は長期間経た後に悪性転化し、多形腺腫由来癌(CXPA)となることが知られている。その中間病変として異型多形腺腫(APA)がある。今回、唾液腺における adenoma-carcinoma sequence として PA-APA-CXPA が *in vivo* モデルとなるかを検討した。【材料・方法】当院で切除された PA30 例、APA ５例、CXPA20 例(全例、広範浸潤型の唾液腺導管癌)を選んだ。これらの FFPE 切片を用いて、androgen receptor(AR), GCDFP-15, HER2, EGFR, S-100P, mammaglobin(MMG), p53 及び Ki-67 について免疫染色を施行し、解析した。【結果】PA の内層細胞は一部は AR や GCDFP-15, MMG が陽性になるが、HER2 は陰性。一方、HER2 及び S-100P は PA<APA<CXPA の順に発現細胞数及び発現強度が劇的に増加した。PA, APA 及び CXPA で p53 は主に wild type であったが、時に CPXA で変異
パタンを示した。Ki-67 標識率も PA-APA と CXPA では劇的な増加を示した。【考察】今回の系で、特に発現が亢進した分子は HER2 と S-100P であったことから、HER2 経路は PA の悪性転化で重要であると考えられた。一部の症例では p53 遺伝子変異も悪性転化に関わっている。

P-2

終末分化細胞と言われている唾液腺腺房細胞に自己複製能があるのか？
- Pulse and Chase experiment を用いた実験的検証-

石田 和久、富田 弘之、原　明

岐阜大学大学院医学系研究科　腫瘍病理学

存在が示唆される唾液腺組織幹/前駆細胞は唾液腺の恒常性の維持に重要な役割を果たすと言われている。しかし、その存在や特徴は未だ不明である。幹前駆細胞は、介在部導管に存在すると予測されていたが、最近、終末分化した腺房細胞にも存在し、腺房細胞自体の自己複製が行われている可能性が報告された。Lrrc34 核蛋白は、未分化胚細胞に発現すると言われ、我々は Lrrc34 CreERT2 mouse を作製した。このマウスで Plus and chase experiment を行ったところ、唾液腺での発現がみられ、腺房細胞の turn over を超え、長期にわたり存在していた。そこで、唾液腺での Lrrc34 陽性細胞の局在とその運命について検証した。Lrrc34 CreERT2; LSL-Tomato mouse に tamoxifen を投与し Plus and chase experiment を半年にわたり行ったところ、Lrrc34+細胞は唾液腺の腺房細胞にひろく分布し続けていた。さらに Lrrc34+細胞は、Ki67 および α amylase のとの共発現が認められた。Lrrc34+細胞は腺房細胞かつ自己複製能をもつ腺房細胞をマークすることが示唆された。また、終末分化を遂げたと考えられていた腺房細胞にも自己複製能や分化能を有する細胞が存在することが示唆された。

P-3

脳腫瘍 integrated diagnosis への deep-learning 法の応用

石田 雄介[1]、桑原　健[2]、遠田　建[3]、杉野 弘和[1]、鈴鹿　淳[1]、王　磊[1]、谷川　聖[1]、津田 真寿美[1]、田中 伸哉[1]

1）北海道大学大学院医学研究院　腫瘍病理学教室　2）北海道大学病院　病理診断科　3）北海道大学　医学部医学科

脳腫瘍病理診断においては、WHO にて遺伝子情報を含めた integrated diagnosis が提唱されることとなり、これまでの HE での形態診断に免疫染色および遺伝子情報も含めた総合的な診断が治療の指針として用いられることとなったが、1p-19q codeletion のようにこれまでの形態診断との対応がある程度言われるものと、IDH1/2 mutation のように形態診断との対応が明確には示されていないものの双方が用いられる。遺伝子情報が既知である腫瘍をバーチャルスライド(WSI: Whole Slide Imaging)スキャナにより画像データとした上で遺伝子情報を紐付けした学習用データを deep-learning 法にて学習させたモデルに、未知の画像の組織型、遺伝子情報を prediction させることを試みた。学習の実装と実際の出力を提示する。

P-4

膠芽腫の血管周囲微小環境における腫瘍細胞と血管周皮細胞および血管内皮細胞との相互作用

戎　優樹[1]、王　磊[2,3]、津田 真寿美[2,3]、田中 伸哉[2,3]

[1]北海道大学大学院医学院　病理学講座腫瘍病理学教室、[2]北海道大学大学院医学研究院　病理学講座腫瘍病理学教室
[3]北海道大学国際連携研究教育局 GI-CoRE, GSS

【目的】膠芽腫の微小環境内において、がん幹細胞が血管周皮細胞へと分化することが報告されているが血管周囲微小環境内における周皮細胞の役割については未だ解明されていない。本研究では膠芽腫の血管周囲微小環境において腫瘍細胞と血管周皮細胞および血管周皮細胞との液性因子による相互作用が膠芽腫細胞に与える影響を分子生物学的に解明することを目的とした。
【方法】ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 を 48 時間培養し、培養上清を回収した(Sp.1)。Sp.1 と通常培養用培地を 1:1 で混合した培地によってヒト脳血管周皮細胞 HBVP、ヒト臍帯上皮内細胞 HUVEC、ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293T を 48 時間培養し、その培養上清を回収した(Sp.2)。Sp.2 を刺激物質として KMG4 に与え、細胞形態を継時的に観察した。また、同様の刺激を KMG4 に 2 週間与えた後にタンパク質を抽出し Western Blotting 法により解析した。さらに、Sp.2 を誘引物質とした Invasion assay によって、Sp.2 の由来ごとの浸潤細胞数を継時的に数えた。
【結果】形態観察において、刺激細胞に接着斑の亢進が見られた。Western Blotting において、EMT マーカーの Slug の発現と STAT3 の活性化、細胞増殖関連分子の FAK, ERK の活性化に亢進が認められた。Invasion assay において刺激細胞の浸潤細胞数が多い傾向にあり、6 時間においては有意差が見られた。
【結論】血管周皮または内皮細胞由来の培養上清で刺激によって細胞の浸潤能を亢進させることが示唆された。

P-5

大腸腺腫の悪性化における CD204 陽性腫瘍関連組織球の重要性

谷山 大樹[1,2]、谷山 清己[3]、山本 英喜[2]、在津 潤一[2]、齊藤 彰久[2]、倉岡 和矢[2]、坂本 直也[1]、仙谷 和弘[1]、大上 直秀[1], 安井　弥[1]

[1]広島大学大学院医歯薬保健学研究科　分子病理学研究室　[2]呉医療センター・中国がんセンター病理診断科　[3]呉医療センター・中国がんセンター院長

大腸腺腫は大腸の「adenoma-carcinoma sequence」において前癌病変として重要である。腫瘍微小環境において重要な役割を担う腫瘍関連組織球（TAM）の存在が知られており、種々の悪性腫瘍における TAM の頻度と生命予後の関係が報告されている。我々は、胃の腺腫の悪性化に CD204 陽性 TAM(以下 TAM)が独立した危険因子であることを報告しているが、大腸の腺腫における TAM の役割は不明である。本研究では、内視鏡的に切除された 88 例の管状または管状絨毛状腺腫を対象とし、TAM の分布について検討した。24 例の軽度異型性腺腫と 24 例の中等度異型性腺腫を含む L 群と、21 例の高度異型性腺腫と 19 例の腺腫内癌を含む H 群に分けて検討したところ、腫瘍径の大きさ、絨毛状構造に加えて、TAM 数の増加が、H 群において有意に高頻度に認められた。TAM と既知の腫瘍関連因子との相互作用を検討するために、毛細血管数、増殖極性、p53 蛋白発現との相関を検討した結果、TAM と毛細血管数との間に正の相関が認められた。また、TAM 数は増殖極性の消失及び p53 蛋白発現とも相関が認められた。多変量解析の結果、TAM は独立した危険因子とはなりえなかった。以上の結果から、TAM は血管新生や増殖活性、p53 蛋白発現と相関しており、大腸腺腫の悪性化の過程に関与することが示唆された。

P-6

腫瘍関連マクロファージから分泌されるCCL3はAktおよびERK経路を介して食道扁平上皮癌の運動能を亢進する

児玉 貴之[1]、坂本 浩輝[1,2]、藤川 正隆[1,2]、東野 展英[1,2]、小平 日実子[1]、市原 有美[1]、細野 雅義[1,2]、西尾 真理[1]、重岡 學[1]、狛 雄一朗[1]、横崎 宏[1]

[1] 神戸大・院医・病理学, [2] 神戸大・院医・食道胃腸外科学

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でその進展を促進することが知られているが、その機構に関しては十分に解明されていない。

我々は、ヒト末梢血由来単球および急性単球性白血病細胞株THP-1にESCC細胞株の培養上清を添加して作製したTAM様マクロファージにおいてCC chemokine ligand 3（CCL3）が高発現していることを見出した。CCL3は口腔癌や肝細胞癌などのいくつかの悪性腫瘍でその進展を促進することが知られているが、ESCCにおける役割については未だ解明されていない。まず、ESCC細胞株にCCL3の受容体であるCCR1およびCCR5が発現していることを確認した。またESCC細胞株において、recombinant human CCL3（rh CCL3）の添加によりAktおよびERK1/2のリン酸化が誘導されること、運動能が有意に亢進することを確認した。さらに、Akt阻害剤 およびERK1/2阻害剤がrhCCL3によって誘導されるESCC細胞株の運動能を有意に抑制することも確認した。以上の結果よりCCL3-CCR1経路あるいはCCL3-CCR5経路がESCCの進展に関わっていることが示唆された。

P-7

浸潤性膵管癌の術前化学療法における癌間質の病理組織学的変化

後藤 慎太郎[1]，吉澤 忠司[1]，羽賀 敏博[1]，呉　雲燕[1]，清野 浩子[1]，石戸 圭之輔[2]，袴田 健一[2]，鬼島　宏[1]

[1]弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座
[2]弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座

【背景】浸潤性膵癌（以下，膵癌）は，高悪性形質を有し，予後不良の悪性腫瘍の代表である．近年，膵癌に対する術前化学療法が試みられており，治療効果がみられつつある. 従来より用いられてきた含フッ素ヌクレオシドの Gemcitabine（GM）に加え，微小管重合阻害薬である Paclitaxel をナノ粒子化した nab-Paclitaxel（以下 nab-PTX）を併用した術前化学療法が有効な腫瘍縮小効果を示し，新規治療戦略として注目されている．しかし，nab-PTX がどのような組織学的特徴で腫瘍縮小効果を示しているかについては明らかになっていない.
【目的】今回我々は，膵癌症例の外科切除標本を用いて，nab-PTX を使用した術前化学療法による膵癌組織の病理学的変化について検討を行った.
【方法】対象症例を以下の 3 群に分類した:nab-PTX を使用した A 群（nab-PTX + GM），経口抗癌剤である Tegaful/gimeracil/oteracil（S-1）を使用した群を B 群（S-1 + GM），術前化学療法を施行していない C 群とした．これら A 群, B 群, C 群の間で，最大切片における癌細胞の変性，癌間質の変化について比較対照を行った．癌細胞の変性については，H&E 標本を用いて変性所見をスコアリングで評価した．癌間質の変化については, Masson-trichrome 染色を行い, 膠原線維の発色を画像処理ソフトで解析した.
【結果】癌細胞の変性については A, B，C 群間で有意な差は認められなかったが，A 群では癌間質に豊富な膠原線維の増生を伴う線維化が認められた．nab-PTX は，膵癌組織の変性・壊死とともに間質に著しい線維化を引き起こすことで，腫瘍を縮小させていると考えられた.

P-8

SDPR は ILK を介して子宮体部類内膜癌の上皮間葉転換を促進する

田原 紳一郎、野島　聡、大島 健司、倉重 真沙子、堀　由美子、和田 直樹、池田 純一郎、森井 英一

大阪大学大学院 医学系研究科病態病理学講座

SDPR（serum deprivation-response protein, cavin-2)は細胞膜表面に存在し、細胞内輸送やシグナル伝達に重要な働きをする caveolae を構成する分子の 1 つであるが、癌における働きは癌種により様々であり、そのメカニズムについては未だ不明な部分が多い。本研究では、ゲノム編集技術である Crispr/Cas9 システムを用いて子宮体部類内膜癌培養細胞株 HEC-108 の SDPR をノックアウトすることにより、類内膜癌における SDPR の役割を解析した。ノックアウト細胞は増殖能に異常を認めなかったが、浸潤能が低下しており、ラメリポディアの形成不全に伴う遊走能の低下も見られた。イムノブロッティングでは、ノックアウト細胞で上皮間葉転換に関わるマーカーである N-cadherin、vimentin、snail の発現が低下していた。ノックアウト細胞とコントロール細胞で RNA sequence を行い IPA (Ingenuity Pathway Analysis)で解析したところ、ノックアウト細胞では ILK signaling が低下しており、ILK の蛍光免疫染色では細胞内での分布の異常が見られた。さらに類内膜癌のヒト病理組織標本（手術症例）を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、組織学的グレード G3 では陽性症例が有意に増加しており、グレード G1 では上皮間葉転換を示唆する MELF (microcystic, elongated, and fragmented) パターンを有するもので陽性症例の増加が見られた。以上より、子宮内膜癌において SDPR は ILK を介して子宮体部類内膜癌の上皮間葉転換を促進することが示唆された。

P-9

Collagen type I induces EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated cancer cells via mTOR activation through Akt-independent pathway

山﨑 翔太[1,2]、樋口 洋一[1,2]、石橋 昌幸[2,3]、橋本 弘子[2]、安永 正浩[1,4]、松村 保広[1,4]、
土原 一哉[1,5]、坪井 正博[6]、後藤 功一[3]、落合 淳志[7]、石井 源一郎[1,2]

[1]東京大学大学院 新領域創生科学研究科、[2]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、
[3]国立がん研究センター東病院 呼吸器内科、[4]国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野、
[5]国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノムTI分野、[6]国立がん研究センター東病院 呼吸器外科、
[7]国立がん研究センター 先端医療開発センター

Primary resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) is a serious problem in lung adenocarcinoma patients harboring EGFR mutations. The aim of this study was to examine whether and how collagen type I (Col I), the most abundantly deposited matrix in tumor stroma, affects EGFR-TKI sensitivity in EGFR mutant cells. Compared to cancer cells without Col I, survival rate of cancer cells cultured with Col I was significantly higher after EGFR-TKI treatment. EGFR-TKI suppressed p-EGFR, p-ERK1/2, and p-Akt status in cancer cells cultured with and without Col I. When compared to cancer cells without Col I, expression of p-P70S6K, a hallmark of mTOR activation, was dramatically upregulated in cancer cells with Col I. Simultaneous administration of EGFR-TKI and mTOR inhibitor abrogated Col I-induced resistance. Patients with Col I-rich stroma had a significantly shorter progression-free survival time after EGFR-TKI therapy (238 days vs 404 days; $P < 0.05$). Here, we identify col I induces mTOR activation through Akt-independent pathway, which results in EGFR-TKI resistance. Combination therapy using EGFR-TKI and mTOR inhibitor could be a possible strategy to combat this resistance.

P-10

*Id2*欠損マウスの小腸腫瘍は先天性異所性胃粘膜を発生母地とし、自然経過的に腺腫から腺癌へと進展する。

中村 ハルミ[1,3]、森　健太郎[2,3]、横田 義史(故人)[3]

[1]大阪国際がんセンター　病理・細胞診断科、[2]金沢医科大学　神経内科学、[3]福井大学　医学部　分子遺伝学

*Id2*欠損マウスでは小腸に複数の腫瘍が形成される。演者はそれらの腫瘍を組織学的に観察し、重層扁平上皮と胃底腺粘膜からなるげっ歯類の異所性胃粘膜が形成され、そこを発生母地として自然経過的に低異型度から高異型度腺腫、さらに一部は浸潤性腺癌へと、腫瘍発生と悪性化のプロセスを辿っていることを発見した。さらに胎仔や新生仔でも小腸に異所性胃粘膜が形成されていることを確認し、異所性胃粘膜が発生段階で何らかの遺伝子発現調節異常により形成されたと推定した。

共同演者の森は異所性胃粘膜が発生する分子メカニズムを明らかにした。すなわち、正常な胎仔小腸では、Id2 は胃の細胞の形成に関わる因子 Irx5 の発現を抑制し、未分化な細胞が胃の細胞に分化しないように調節している。しかし、*Id2*欠損マウスでは Irx5 が抑制されず、異所性胃粘膜が形成されるのである。このように 2 種類の分化調節因子が互いに遺伝子発現を抑制することで臓器特異的な細胞分化が誘導される。

以上のように*Id2*欠損マウスは異所性胃粘膜からの癌化の動物モデルとなりうると考えられたので紹介する。

P-11

$BRAF^{V600E}$ 変異、CDX2 発現消失による大腸鋸歯状腺癌マウスモデルを用いた新規診断マーカー、治療標的の同定

坂本 直也[1]、服部 拓也[1]、本間 りりの[1]、谷山 大樹[1]、仙谷 和弘[1]、大上 直秀[1]、Eric R Fearon[2]、安井 弥[1]

[1] 広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子病理学
[2] Departments of Internal medicine, Pathology, Human Genetics, University of Michigan

大腸癌は様々な分子遺伝子学的な異常の蓄積により、発生・進展することが知られており、代表的な機構として、「adenoma-carcinoma sequence」が知られている。近年、大腸癌の 20%程度は「serrated pathway」を介して発生することが明らかになり、その分子機構の詳細な検討が望まれている。本研究では、36 例の大腸鋸歯状腺癌症例の検討から、CDX2 の発現消失と $BRAF^{V600E}$ 変異が 60%に共通して認められることを確認した。その知見をもとに、マウス結腸粘膜特異的に Cdx2 loss 及び $Braf^{V600E}$ 変異を誘導できるモデルを樹立し、鋸歯状腺癌が発生することを形態学的、免疫組織学的に確認した。中でも ANXA10、PDX1 の発現変化に着目し、ヒト大腸鋸歯状病変、マウスモデルの腫瘍部で検討を行った。マウス腫瘍部からオルガノイドを樹立し、幹細胞レベルでの各種マーカーの発現を検討したところ、$Cdx2^{-/-}Braf^{V600E}$ マウス腫瘍部から樹立したオルガノイドでのみ、Pdx1 の発現が認められた。さらに $Cdx2^{-/-}Braf^{V600E}$ マウス腫瘍を材料にマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行ったところ、ADAM28 の特異的な高発現が確認された。ADAM28 の診断マーカー、治療標的としての有用性に関しての解析結果を報告する

P-12

大腸癌オルガノイドを用いた癌幹細胞特異的な転写超保存領域の発現・機能解析

本間 りりの[1,2]、坂本 直也[1]、Thang Pham Quoc[1]、石川 洸[1]、深田 佳穂[1]、
谷山 大樹[1]、服部 拓也[1]、仙谷 和弘[1]、大上 直秀[1]、安井 弥[1]

[1]広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子病理学研究室
[2]日本学術振興会 特別研究員 DC

転写超保存領域 (Transcribed-ultraconserved regions: T-UCR)は long non-coding RNA の一種である。近年、様々な悪性腫瘍での発現異常が報告されているが、がん幹細胞を含め、幹細胞におけるその重要性に関しては不明な点が多い。本研究では、大腸癌で発現異常が報告されている 61 種の T-UCR に関して、3 症例の大腸癌切除症例から樹立した腫瘍部及び非腫瘍部由来のオルガノイドを材料に qRT-PCR を行い、Uc.91+、Uc.182+、Uc.249+A、Uc.266+A が大腸癌オルガノイドで有意に高発現することを確認した。同定した 4 種の T-UCR の発現を 10 種の大腸癌細胞株で検討し、発現の低かった SW48 に強制発現すると、いずれも代表的な癌幹細胞マーカーである LGR5、CD44 の発現を誘導した。癌幹細胞の特性である薬剤抵抗性に関して、3 種の薬剤を用い、４種の T-UCR の強制発現株で検討したところ、Uc.249+A、Uc.266+A が 3 種の薬剤全てに対して薬剤感受性が有意に低下した。加えて、Uc.249+A、Uc.266+A の発現と臨床病理学的因子との関係では、Uc.266+A の高発現が N grade、stage の進行と有意に相関していた。以上の結果から、Uc.266+A は大腸癌幹細胞の制御を介して、薬剤抵抗性、大腸癌の進展に寄与することが示唆された。

P-13

D-セリン合成酵素 Serine racemase は大腸癌細胞の増殖を促進する

大島 健司[1]、野島　聡[1]、田原 紳一郎[1]、倉重 真沙子[1]、川崎 桂輔[1]、堀　由美子[1]、和田 直樹[1]、池田 純一郎[1]、森井 英一[1]

[1] 大阪大学大学院医学系研究科病態病理学講座・病理診断科

ヒトを構成するアミノ酸はほぼ全てが L-アミノ酸である。D-アミノ酸は脳で NMDA 受容体のコアゴニストとして機能する D-serine など生体内では限られた成分として存在しているのみであるが、腸管内には腸内細菌叢に由来する D-アミノ酸が比較的豊富に存在すると考えられている。Serine racemase (SRR)は L-,D-セリンのラセミ化あるいは L-,D-セリンからピルビン酸とアンモニアを生成する反応を触媒する酵素である。SRR の脳以外での機能あるいは癌代謝における役割は明らかではない。我々は、まず public database である oncomine のデータを解析し、TCGA を含む複数のデータセットで、大腸癌、大腸腺腫では正常部位と比較して SRR の mRNA の発現が上昇していることを見出した。さらに、当院で切除された大腸癌 119 例、大腸腺腫 38 例を用いて SRR の免疫組織化学染色を行い、隣接正常部位と比較して大腸癌、大腸腺腫では SRR がタンパク質レベルで発現が上昇していることを確認した。In vitro での検討において、大腸癌細胞株で SRR の発現と増殖能に正の相関が認められ、さらに SRR 高発現大腸癌細胞株である HCT116、DLD-1 から異なる配列の 2 つの sgRNA を用いて作製した SRR-knockout 細胞では増殖能の低下が認められた。そして、これらの SRR -knockout 細胞ではミトコンドリア量の低下、アポトーシス抵抗性の低下が認められた。さらに、SRR 阻害作用を有する phenazine methosulfate は in vitro で大腸癌細胞株のミトコンドリア量を低下させ、増殖を抑制した。
これらの結果から、SRR はミトコンドリア量の維持、アポトーシスの抑制を介して大腸癌細胞の増殖を促進しており、新たな治療標的となり得ることが示唆された。

P-14

タルクへの曝露は細胞表層上皮細胞内の 2 価鉄イオンを増加させ発癌に関わる

本岡 大社[1,2]、伊藤 文哉[2]、田代 浩徳[3]、片渕 秀隆[1]、豊國 伸哉[2]

[1]熊本大学　産科婦人科学、[2]名古屋大学　生体反応病理学、[3]熊本大学　母子・看護学

【目的】卵巣癌は、毎年およそ 10,000 人が罹患しその半数が死亡する、死亡率が高い疾患である。卵巣癌の危険因子として硅酸塩鉱物の一種であるタルクへの曝露歴が指摘されてきたが、その発癌機序は明らかにされていない。今回われわれはタルクによる卵巣癌の発癌機序を明らかにすることを目的として、タルクへの曝露による卵巣表層上皮細胞における鉄代謝と酸化ストレスの変化、そして DNA 傷害について検討を行った。
【方法】不死化ヒト卵巣表層上皮細胞株(HOSE1C)にタルクを曝露することによる Fe^{2+} の動態を RhoNox-4 による蛍光染色にて、鉄代謝関連蛋白の発現を qPCR 法及びウエスタンブロットにて評価した。また、HOSE1C へのタルクの曝露により産生される酸化ストレスの変化を CM-H2DCFDA、BODYPI-C11、mitoSOX RED を用いて評価し、この時の DNA 傷害を 8OHdG の蛍光免疫染色で、二本鎖切断を γH2AX の蛍光免疫染色およびウエスタンブロットで評価した。
【結果および考察】HOSE1C にタルクを加えることでトランスフェリン受容体の転写活性の亢進および発現量の増大がみられ、細胞内では Fe^{2+} の増加が認められた。また、同じ条件下で HOSE1C において酸化ストレスレベルの上昇がみられ、DNA 二本鎖切断が確認された。タルクへの曝露が、卵巣表層上皮細胞内の鉄過剰状態を形成し活性酸素の産生を来すことで、卵巣癌の tumor initiation に関与している可能性が示唆された。

P-15

組織透明化技術 CUBIC を用いた新たな病理組織診断法

野島　聡[1], 洲﨑 悦生[2,3,4],上田 泰己[2,3], 森井 英一[1]

[1]大阪大学 大学院医学系研究科 医学専攻 病態病理学講座
[2]東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学教室
[3]理化学研究所 生命システム研究センター 合成生物学研究グループ
[4]科学技術振興機構さきがけ

現在の病理組織診断において、観察の対象となるスライドガラス標本の作製は、ホルマリンで固定した組織検体をパラフィンに包埋し薄切したものに対して HE 染色を施行することによって行われるが、この手法には、肉眼で見て最も疑わしかった部位を通る断面のみを薄切し観察すること、平面上の二次元的な組織しか評価できないこととといった技術的な限界が存在していた。

今回、我々は、2014 年に理化学研究所の研究グループより発表された組織透明化/3 次元イメージング技術である「CUBIC」の病理組織診断法における有用性を詳細に検討した。その結果、CUBIC による透明化および 3 次元的イメージングにより病理組織検体における正常および病的な組織所見を 3 次元的かつ明瞭に描出できること、この技術が従来のスライドガラス作製法と両立可能なこと、CUBIC による 3 次元イメージングは病院に長期保管されているパラフィンに包埋された状態の検体にも応用できることを示した。さらにこの技術を、大腸直腸癌のリンパ節転移の判定のスクリーニング系に応用し、検査の感度を向上させることにも成功した。

これらの技術を基盤として 3 次元的病理組織診断法がさらに発展することにより、次世代の臨床病理診断における新たなスタンダードが確立できる可能性がある。

P-16

直接産科的死亡症例の検索における妊産婦死亡剖検マニュアルの有効性の検証

若狭 朋子[1]、植田 初江[2]、竹内　真[3]、太田 善夫[1]、若狭 研一[4]

[1]近畿大学医学部奈良病院　病理診断科　[2]国立循環器病研究センター　病理部
[3]大阪府立母子保健総合医療センター　病理診断科　[4]石切生喜病院　病理診断科

【背景】妊産婦死亡は社会的に重要な問題であるが、その病態は不明な点が多い。病理解剖は妊産婦死亡の病態解析に重要な役割を果たす。病理解剖技術の均一化を図るために我々は 2010 年「妊産婦死亡　剖検マニュアル」を作成し 2016 年には改訂第二版を作成した。直接産科的死亡症例の検索におけるマニュアルの有用性について検討した。
【方法】マニュアルには羊水塞栓症、産道裂傷など妊婦に特有な疾患の検索方法、診断基準を記載した。マニュアルは印刷物を日本病理学会研修施設、日本産科婦人科学会研修施設に配布し、日本産婦人科医会の HP に掲載した。対照として 1986 年-2004 年に剖検輯報に掲載された 163 例の直接産科的死亡症例を用いた。
【結果】1989-2004 年には直接産科的死亡症例 163 例中 DIC および DIC 型後産期出血(以下 DIC)は 29 例(15%)、妊娠高血圧症候群(PIH) 22 例(11%), 羊水塞栓症(AFE)48 例(25%)が報告されていた。2011-2014 年には 37 例中 DIC 2 例(4%), PIH 1 例(2%), AFE 21 例(37%), 2015-2018 年には 18 症例中 DIC 0 例, PIH 0 例, AFE10 例(56%) であった。
【結論】マニュアル作成後 5 年を経て、産科危機的出血の原因を含めた検索が行われるようになり、DIC や PIH などの臨床病名が病理診断となることがなくなった。P-18

P-17

肝障害時における細胆管反応の制御機構と生体に与える影響と役割の解明

野口　慶[1]、富田 弘之[1]、金山 知弘[1]、丹羽 亜弓[1]、波多野 裕一郎[1]、原　明[1]

[1]岐阜大学大学院　腫瘍病理学講座

【背景・目的】

肝炎・胆管炎など重篤な肝障害時に生じる細胆管反応の制御が乱れることは肝癌、胆管癌の原因のひとつと考えられ、その制御機構は臨床的にも重要である。しかし、疾患における細胆管反応の制御機構とその役割は未だ不明である。Notch signaling は肝前駆細胞が胆管上皮細胞へ分化する際に重要なシグナルと言われている。Notch signaling の下流の RBPJ 蛋白をノックアウト(KO)することで､肝再生異常をきたす報告が最近なされた｡本研究では､胆管炎モデルでの組織修復における Notch signaling の役割を検証するため、RBPJ コンディショナル KO(cKO) マウスを用いた解析を行った。

【方法】

RBPJ floxflox マウスと SOX9CreER あるいは Mx1Cre マウスを交配し、胆管、肝前駆細胞特異的 RBPJ cKO マウス(RBPJ$^{flox/flox}$: SOX9CreER)マウスと成熟肝細胞特異的 RBPJ cKO(RBPJ$^{flox/flox}$: Mx1Cre)マウスを作製した。胆管炎を誘発させるため、それぞれのマウスに thioacetamide を８週間飲水させ、肝組織の組織学的評価、血漿中肝逸脱酵素の測定を行った。

【結果】

胆管、肝前駆細胞特異的 RBPJ cKO マウスでは、主に門脈域での細胆管反応の減少、形態異常が観察された。一方、成熟肝細胞特異的 RBPJ cKO マウス肝では、細胆管反応の減少はごく軽度であったが、肝細胞障害が強くみられた。血漿中肝逸脱酵素は胆管、肝細胞前駆細胞特異的 RBPJ cKO マウスでの上昇がみられた。

【考察・今後の方針】

今回の研究により、胆管炎モデルにおいて、Notch signaling の制御異常が細胆管反応の形成異常を引き起こし、しいては生体に影響を及ぼす肝機能異常を来したと考えられた。つまり、細胆管反応は肝傷害時の肝機能維持や生体防御機構に何らかの役割を果たしていることが示唆された。さらなる検証により、疾患における肝傷害時の細胆管反応の役割を明らかにしたい。

P-18

リンパ形質細胞性リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果について

和田 直樹[1]、野島　聡[1]、田原 紳一郎[1]、大島 健司[1]、倉重 真沙子[1]、川崎 桂輔[1]、刀禰 充世[1]、楠本 真也[1]、池田 純一郎[1]、森井 英一[1]

[1]大阪大学医学部病態病理学・病理診断科

グルタミンは細胞増殖だけではなく細胞分化にも重要な役割を果たしている。グルタミンはリンパ球の分化に重要な役割を果たしているが、リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果については知見が乏しい。リンパ形質細胞性リンパ腫は形質細胞分化を伴うB細胞性リンパ腫で、Bリンパ球と形質細胞の性格を併せ持つので、リンパ腫の分化について検討しやすい腫瘍である。私達は、リンパ形質細胞性リンパ腫の細胞株であるMWCL-1を用いて、リンパ腫の分化に対してグルタミンが及ぼす効果を調べた。その結果、グルタミンはp38 MAPKを介してMWCL-1の形質細胞分化を促進していることが分かった。私達は、リンパ形質細胞性リンパ腫において、Bリンパ球と形質細胞の性格を両方持たない未熟な細胞群が少数存在し、その細胞群は多分化能を有しアポトーシス耐性であること、逆に、Bリンパ球と形質細胞の性格を両方強く持つ分化した細胞群はアポトーシスに脆弱なことを既に報告した(Lab Invest, 2014)。グルタミンは、未熟なアポトーシス耐性細胞群の割合を減らし、アポトーシスに脆弱な分化した細胞群の割合を増やす因子であることが分かった。このことは抗腫瘍効果（分化誘導療法など）への活用につながる可能性があると考える。

P-19

卵巣明細胞癌の治療標的としてHDAC6の可能性～ARID1Aに着目して～

矢野 光剛[1,2]，安田 政実[1]，宮澤 麻里子[3]，宮澤 昌樹[3]，三輪 真唯子[4]，
長谷川 幸清[4]，楢原 久司[2]

[1]埼玉医科大学国際医療センター病理診断科
[2]大分大学産科婦人科学講座
[3]東海大学医学部専門診療学系産婦人科
[4]埼玉医科大学国際医療センター婦人科腫瘍科

【目的】Histone deacetylase (HDAC)は，ヒストンおよび非ヒストン蛋白の脱アセチル化によって，癌細胞の増殖や微小環境形成に関与する．これまでに我々は，明細胞癌ではHDAC6やHDAC7が予後因子となることを見出した．今回はARID1Aに着目して予後への関与を検証した．
【材料・方法】対象は卵巣明細胞癌に対して外科的切除された106例．パラフィン固定した手術材料からtissue microarrayを作製し，免疫組織化学的発現と臨床病理学的所見の相関を解析した．
【結果】単変量解析では，HDAC6やHDAC7，HIF-1αが，多変量解析ではHDAC7やHIF-1αに加えてARID1A (HR=3.09; p=0.015)が予後因子であった．ARID1Aについてのサブグループ解析では, ARID1A陰性群ではHDAC6やHIF-1αは予後と相関するが, ARID1A陽性群では相関しなかった. ARID1A陽性群と陰性群でHDAC6やHDAC7の発現頻度には差を認めなかった．
【結論】卵巣明細胞癌細胞株においてHDAC6はARID1Aに抑制されると報告されている．本研究は臨床検体を用いて，HDAC6の予後への関与はARID1Aの発現によって差異が生じることを実証した．HDAC6が卵巣明細胞癌の治療標的となる可能性，そのバイオマーカーとしてARID1Aの有用性を追究したい．

協賛企業

イルミナ株式会社
MSD 株式会社
小野薬品工業株式会社
サクラファインテック株式会社
中外製薬株式会社
松浪硝子工業株式会社
有限会社ユニット・エムエスイー
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

（五十音順）

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 15 回日本病理学会カンファレンス
世話人　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

（表紙、学会ポスター写真撮影　本山雄一）

よりよい標本のために“サクラの染色”

安定した染色性、効率化・迅速化を実現する

自動染色装置
ティシュー・テック® プリズマ™ プラス＋自動ガラス封入装置**ティシュー・テック® グラス™ ジー2**

ティシュー・テック® 染色液シリーズ

サクラファインテックジャパン株式会社
www.sakura-finetek.com

continuous innovation for pathology

SAKURA®

L714.1806.A41/2.T

VENTANA®

Ventana BenchMark ULTRA

ベンタナ ベンチマークULTRA　免疫染色 & *in situ* Hybridization ー全自動システムー

ベンチマーク・シリーズの最高峰

**優れたベンタナ・テクノロジーをそのままに、
免疫染色と *in situ* Hybridization の
リアルタイムな染色を実現**

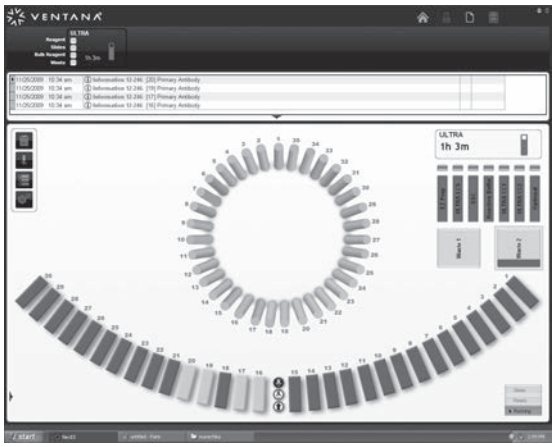
一般医療機器/特定保守管理医療機器
医療機器製造販売届出番号：13B1X00201000050

ベンタナ ベンチマークULTRAによる新提案

True Continuous Processing

**独立したスライドドローワーにより、
スライドを個別に染色管理します**

- 利用可能なスライドドローワーへの
  新規スライドの染色オーダー
- 染色終了したスライドからの取り外し
- 新規オーダーされた染色に必要な試薬の追加
- 不足しているバッファーの補充
- 許容量を越えた廃液タンクの自動切換え



Random Access

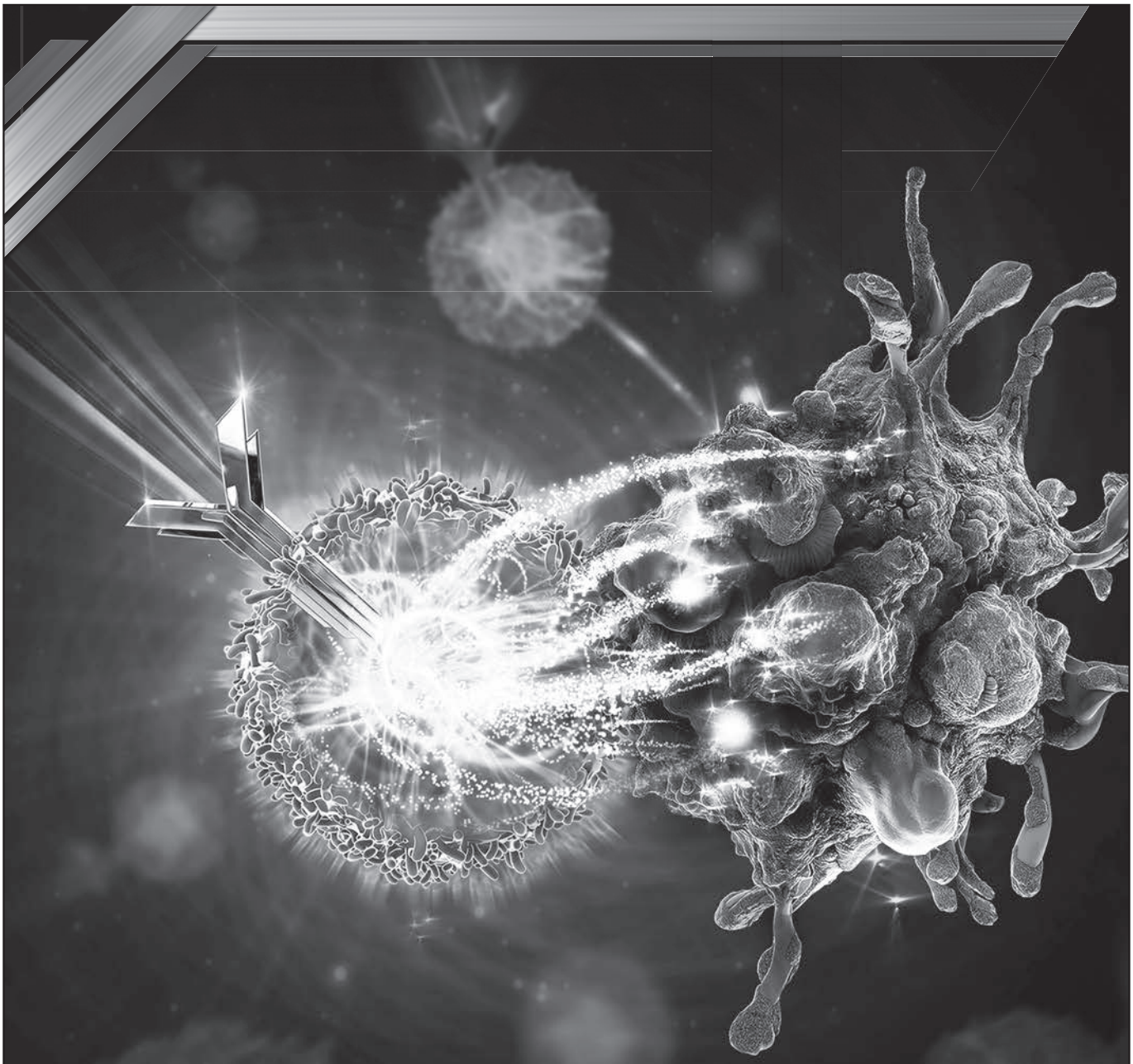
異なるプロトコールの同時処理が可能です。

- 一次抗体の手分注と自動分注設定
- 前処理や発色試薬の異なるIHC/ISH

Roche

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社　〒108-0075 東京都港区港南1-2-70
カスタマーソリューションセンター　**0120-600-152**　http://www.roche-diagnostics.jp

「VENTANA」は、ロシュ社の登録商標です。



抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ® 点滴静注 20mg・100mg

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤　KEYTRUDA®

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等については
添付文書をご参照ください。

製造販売元
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/

販売提携
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

2018年2月作成
KML18AD087N-0223

Immuno-Oncology

未来をひらく新たながん免疫療法

患者さん自らが持つ免疫力を、
がん治療に大きく生かすことはできないだろうか——。
小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブは、
従来のがん治療とは異なる
「新たながん免疫療法」の研究・開発に取り組んでいます。
詳しくは「がん免疫.jp」www.immunooncology.jp

小野薬品工業株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2016年4月作成