

ヒト悪性腫瘍の病理組織形態と分子生物学的特性

恒吉, 正澄
九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野

八尾, 隆史
現順天堂大学医学部人体病理病態学教授 | 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野

小田, 義直
九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野

田宮, 貞史
九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科学分野 | 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野

他

<https://doi.org/10.15017/13540>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (1), pp.13-25, 2009-01-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

ヒト悪性腫瘍の病理組織形態と分子生物学的特性

¹⁾九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学分野

²⁾九州大学大学院医学研究院 保健学部門 検査技術科学分野

*現順天堂大学医学部 人体病理病態学教授

恒吉正澄¹⁾, 八尾隆史^{1)*}, 小田義直¹⁾, 田宮貞史¹⁾²⁾, 相島慎一¹⁾,
山元英崇¹⁾, 大石善丈¹⁾, 平橋美奈子¹⁾, 栗原秀一¹⁾, 孝橋賢一¹⁾

はじめに

腫瘍における分子生物学的知見は目覚ましい速度で発見、蓄積されてきている。外科病理学の分野は、従来、色素による染色標本における経験則を基盤にしてきた。近年、免疫組織化学による蛋白の検出に始まり、特定のRNA、DNAの検出、染色体および遺伝子の異常の検出により、組織診断に生化学的な根拠が付け加えられるようになった。さらには、組織型分類のみならず、悪性度の評価や治療効果予測といった、形態観察のみでは困難な事項についても評価を求められるようになってきた。このように分子生物学的的手法により臨床に直結するデータ提供が可能になった一方で、従来の腫瘍の分類体系の再考を余儀なくされる部分も生まれてきている。当教室では病理部門の日常業務である病理組織診断を遂行する中で得られる材料をもとに外科病理学 surgical pathology を研究の柱にしている。当教室が1971年から2008年までに病理学的解析を行ってきた人体悪性腫瘍の外科切除例をもとに各臓器（消化管、骨軟部・小児、肝胆膵、泌尿生殖器など）の領域で研究を展開してきた。特に軟部腫瘍においては、他に類を見ない多数の検体が収集されている（表1）。ここでは教室で進めてきた、腫瘍組織形態と分子病理学的な特性の関連に関する研究の成果の一端を記す（図1）。

1. 骨軟部腫瘍

1. HE 標本での詳細な組織形態観察による新たな疾患概念の提唱

若年者の大長管骨骨幹端部や脊椎後方に好発し、組織学的に巨細胞の出現と類骨の形成など多彩な像を呈する特異な病変を詳細に解析した。この病変は組織学的に骨巨細胞腫や骨肉腫と鑑別を要し、本態は腫瘍類似病変である動脈瘤様骨嚢腫の充実性亜型であることを明らかにした¹⁾。滑膜肉腫や軟部平滑筋肉腫の中には、後述するラブドイド細胞の出現を伴うものがあり、そのような症例は通常の例に比較して予後不良であることを見出した²⁾。

軟部肉腫の中で最も頻度が高いとされてきた悪性線維性組織球腫の中に多形性の強い平滑筋肉腫が含まれていることを明らかにした。この多形型平滑筋肉腫では多形性成分で免疫組織化学的に平滑筋への分化が認められないものも存在した³⁾。

2. 分子異常

1) 低悪性度から高悪性度肉腫への進展

骨軟部肉腫の中には低悪性度成分に加えて高悪性度成分が同時性、異時性に出現することがあり、大腸癌の adenoma-carcinoma sequence に相当するものと考えられ、その分子異常を解析することは肉腫の悪

Masazumi TSUNEYOSHI¹⁾, Takashi YAO¹⁾, Yoshinao ODA¹⁾, Sadafumi TAMIYA¹⁾²⁾, Shinichi AISHIMA¹⁾, Hidetaka YAMAMOTO¹⁾, Yoshihiro OHISHI¹⁾, Minako HIRAHASHI¹⁾, Shuichi KURIHARA¹⁾ and Kenichi KOHASHI¹⁾

¹⁾ Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾ Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

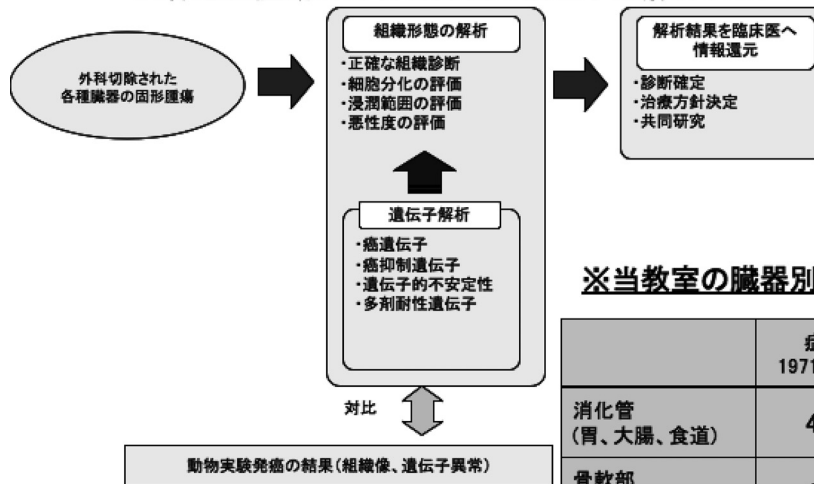
*Department of Human Pathology, Graduate School of Medicine, Juntendo University
Histopathology and Molecular Biological Behaviors in Human Malignant Neoplasms

表1 形態機能病理学講座に収集された主な軟部腫瘍 (1971-2008年)

脂肪肉腫	432例
悪性線維性組織球腫	403例
平滑筋肉腫	374例
横紋筋肉腫	238例
滑膜肉腫	210例
悪性末梢神経鞘腫瘍	138例
弧在性線維性腫瘍/血管周皮腫	118例
隆起性皮膚線維肉腫	105例
線維肉腫	94例
骨外性軟骨肉腫	86例
血管肉腫	85例
類上皮肉腫	85例
骨外性ユーイング肉腫/PNET	72例
明細胞肉腫	61例
悪性中皮腫	55例
胞巣状軟部肉腫	34例
骨外性骨肉腫	22例
軟部悪性ラブドイド腫瘍	8例
カボシ肉腫	7例
分類不能肉腫	229例
合計	2856例

性化の機序の解明につながるものと思われる。脱分化型軟骨肉腫と脱分化型脂肪肉腫は高分化低悪性度成分に接して低分化高悪性度成分を認める肉腫であるが、これらの腫瘍では高悪性度成分において高頻度に p53, MDM2 蛋白の発現⁴⁾や H-ras 遺伝子異常⁵⁾を認めた。また脱分化型脂肪肉腫においては高悪性度成分において RB 遺伝子異常, RB 遺伝子のメチル化および蛋白発現減弱も高頻度に認めた⁶⁾。中間悪性の隆起性皮膚線維肉腫には悪性度の高い線維肉腫成分を伴うものがあるが、線維肉腫成分を伴うものはそうでないものに比較してマイクロサテライト不安定性を高頻度に認め、さらに p53 遺伝子異常は線維肉腫成分のみに検出された⁷⁾。良性の神経線維腫から悪性末梢神経鞘腫瘍が発生することがある。同一腫瘍内に悪性末梢神経鞘腫瘍の成分と神経線維腫成分を同時に認める症例の解析では、悪性成分において transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), TGF- β receptor type II, HGF, c-MET, p53 の発現が良性成分に比較して有意に高かった⁸⁾。粘液型/円形細胞型脂肪肉腫において円形細胞成分の広範な出現は予後不良の指標とされているが、円形細胞出現による悪性化の分子病理学的なメカニズムは明らかでなかった。p53, MDM2, p16, p14 蛋

九州大学大学院・医学研究院・形態機能病理
人体悪性腫瘍の外科切除例の病理学的解析(1971-2008年)



※当教室の臓器別症例数と英文原著

	症例数 1971-2008年	英文原著数 1990-2008年
消化管 (胃、大腸、食道)	45,800例	192編
骨軟部 小児	14,700例	161編
肝胆臓	7,800例	131編
その他 (泌尿生殖器、頭頸 部、乳腺・肺)	12,300例	51編

図1

白発現を粘液成分と円形細胞成分で比較したところ p53 蛋白は円形細胞成分で有意に高頻度に発現を認め、反対に p16, p14 蛋白発現は減弱していた。さらに p53 遺伝子異常を伴う症例は予後不良であった⁹⁾。

2) 細胞周期関連分子

軟部平滑筋肉腫において深部発生例で p53 異常を有する症例は予後不良であった¹⁰⁾。p16 遺伝子メチル化と免疫染色による蛋白発現減弱とは有意な相関が認められ、さらに p16 蛋白発現減弱例の予後は不良であった¹¹⁾。横紋筋肉腫においては p53 蛋白過剰発現している腫瘍において高い増殖活性がみられ、p53 蛋白過剰発現が腫瘍の進展に関連している可能性が示唆された。また、胞巣型においては胎児型よりも核分裂像が多く、高い E2F-1 の標識率を示した¹²⁾。粘液線維肉腫においては p21 標識率低値が予後不良因子であり¹³⁾、しばしば組織学的に鑑別が困難な低悪性線維粘液肉腫 (low-grade fibromyxoid sarcoma) との細胞周期制御蛋白発現の比較では、粘液線維肉腫で cyclin E 標識率が有意に高く、p21 および p27 標識率が有意に低かった¹⁴⁾。明細胞肉腫においては比較的高頻度に p16INK4a/p14ARF 遺伝子異常が認められ、悪性黒色腫同様に明細胞肉腫においても p16INK4a/p14ARF 経路の異常が tumorigenesis に関与している可能性が示唆された¹⁵⁾。

Checkpoint with forkhead-associated domain and ring finger (CHFR) は近年発見された早期有糸分裂チェックポイント蛋白であり、悪性末梢神経鞘腫瘍においてその発現減弱は高い核分裂数、高い Ki-67 標識率と有意に相関し、さらに予後不良因子であった¹⁶⁾。

3) 接着因子および Wnt/ β -catenin signaling

E-cadherin とその細胞質結合蛋白である α , β および γ -catenin は細胞間接着に関して重要な役割を担っている。これらの発現の減弱は、上皮系の腫瘍において、形態的に低分化なもの、高い転移能や悪い予後を有する場合にみられる。滑膜肉腫は、上皮系腫瘍の要素を有する悪性間葉系腫瘍であり、これらの接着因子の発現を検索したところ E-cadherin と α -catenin の発現低下例は予後不良であった。また β -catenin の異常発現は、高い増殖能と予後不良とに相関していた¹⁷⁾。さらに E-cadherin 遺伝子異常を検索したところ、遺伝子異常を有する例のほとんどが単相型線維性であり、その遺伝子異常は組織形態にも関与していると思われた¹⁸⁾。転写因子である Snail は、そのプロモーターに結合することによって E-cadherin 遺伝子の発現を直接抑制すると考えられている。Snail mRNA 発現と E-cadherin mRNA との間には有意な逆相関は認められ、上皮への分化に関与する転写因子 ELF3 mRNA 発現は組織形態における腺腔形成と相関していた¹⁹⁾。Dysadherin は癌関連細胞膜糖蛋白であり、E-cadherin の発現を抑制し、転移を促進することが知られている。滑膜肉腫において dysadherin と E-cadherin の発現を検討した結果、二相型に比較して单相型において dysadherin の発現を高頻度に認め、E-cadherin 発現と逆相関を示した。また dysadherin 発現例は予後不良であった²⁰⁾。滑膜肉腫同様に上皮の性質を有する類上皮肉腫において dysadherin 発現は近位型において遠位型に比較して有意に高頻度に認められ、さらに予後不良因子となった²¹⁾。

デスモイドにおいて、 β -catenin の細胞質発現消失あるいは核内発現が APC- β -catenin -Tcf 経路の発現を通して oncoprotein としての性格を有することが報告されており、我々はその標的分子である cyclin D1 発現との関係を検索した。免疫組織化学的に β -catenin の核内発現は cyclin D1 の過剰発現と有意に相関していた²²⁾。 β -catenin 核内発現あるいは cyclin D1 過剰発現を示すものは高い増殖能を示した。遺伝子解析では、 β -catenin の mutation を示す症例において、cyclin D1 の mRNA の発現は β -catenin の wild-type を示す症例よりも有意に高かった。さらに β -catenin 核内発現はその標的分子と考えられている MMP-7 発現と相関を示し、デスモイドの浸潤性発育に関与していると思われる²³⁾。

4) 転移関連分子

原発性悪性骨腫瘍で最も頻度の高い骨肉腫は高頻度に肺転移を来す。骨肉腫の原発巣と肺転移巣において転移抑制遺伝子産物である nm23 の発現を比較したところ転移巣において有意にその発現が亢進していた²⁴⁾。腫瘍の浸潤能に関与する c-MET 発現は肺転移巣において発現増強が認められた²⁴⁾。様々な癌腫において骨、リンパ節および肺転移に関与していると報告されている CXCR4 の発現を同様に骨肉腫の原発巣と肺転移巣を比較したところ肺転移巣において有意に増強していた²⁵⁾。また Microvessel density

も転移巣において増加しており、CXCR4 発現と血管新生に関与する VEGF 発現との間にも相関を認めた。軟部肉腫全体では非小円形細胞肉腫における CXCR4 mRNA 発現レベルは、横紋筋肉腫やユーイング肉腫などの小円形細胞肉腫における発現に比較して有意に高レベルであった。非小円形細胞肉腫においてはやはり CXCR4 と VEGF 発現との間に相関を認め、CXCR4 mRNA 高発現は多変量解析において有意な予後不良因子であった²⁶⁾(図2)。

5) INI1

軟部悪性ラブドイド腫瘍 (malignant rhabdoid tumor: MRT) は組織学的に特徴的なラブドイド細胞よりなる小児に発生する高悪性度の腫瘍である。近年腎臓、腎外ならびに頭蓋内 MRT について 22 番染色体長腕ならびに SMARCB1/INI1 遺伝子の異常が報告され、この遺伝子が MRT における癌抑制遺伝子である可能性が示唆されている。我々も MRT の臨床材料および細胞株においてこの遺伝子の完全ならびに部分欠失を高頻度に検出し、その蛋白の完全消失も観察されたことより、この遺伝子異常は MRT に極めて特異性が高いと思われた²⁷⁾。しかしながらラブドイド細胞の出現する骨外性粘液型軟骨肉腫²⁸⁾や類上皮肉腫²⁹⁾においても INI1 遺伝子異常が検出された。MRT と組織像が類似する近位型類上皮肉腫では INI1 蛋白発現消失も高頻度に認められるが、その遺伝子異常の頻度は MRT に比較して低く鑑別の補助となり得ると思われた²⁹⁾。

6) 多剤耐性

YB-1 蛋白は DNA binding protein family のひとつであり、Y-box と呼ばれる塩基配列に結合する。Y-box は抗癌剤への多剤耐性に関与する P 糖蛋白をコードする MDR1 や Topoisomerase II alpha および PCNA などの増殖に関与する遺伝子のプロモーター領域に存在することが知られている。悪性骨軟部腫瘍である骨肉腫³⁰⁾、滑膜肉腫³¹⁾、横紋筋肉腫³²⁾における YB-1 蛋白核内発現と種々の多剤耐性関連遺伝子の発現の関係を検討した。YB-1 の核内発現は、骨肉腫、滑膜肉腫において P 糖蛋白発現と有意な相関を示し、高い増殖活性とも相関していた。骨肉腫では特に化学療法抵抗性とされている軟骨芽細胞型骨肉腫に YB-1 核内発現の頻度が高かった。さらに YB-1 核内発現例は滑膜肉腫において予後不良であった。横紋筋肉腫では胞巣型に高頻度に P 糖蛋白発現を認めた。胎児型横紋筋肉腫において YB-1 の核内発現は P 糖蛋白発現と相関を示したが、胞巣型ではそのような相関を認めず、これら2つの亜型は分子生物学的にも全く異なる腫瘍であることを支持する結果となった。多数の軟部肉腫症例における多剤耐性関連遺伝子発現 (MDR1, MRP1, 2, 3) を検索したところ悪性末梢神経鞘腫瘍においては MDR1 および MRP3 mRNA 発現レベルが他の肉腫に比較して有意に高く、この腫瘍における化学療法抵抗性に関与していると考えられた³³⁾。

II. 消化管腫瘍

消化管腫瘍として、当教室では主に胃癌・大腸癌の発育進展様式と悪性度について、特に胃では癌とその背景粘膜や癌の細胞形質発現との関連、大腸では癌の細胞形質発現との関連を中心に解析を行ってきた。

1. 胃癌の背景粘膜と形質発現

胃癌は、日本人に多い癌のひとつであり、その多くは腺癌である。当教室では、頻度の高い分化型腺癌や低分化型腺癌のみならず、特殊な組織型の胃癌を材料に、その背景粘膜や形質発現と悪性度との関連を解析してきた。

分化型胃癌は、正常胃粘膜 (胃型; human gastric mucin (HGM), MUC5AC, MUC6 陽性) 以外に腸上皮化生 (完全型; CD10 陽性・不完全型腸型; MUC2 陽

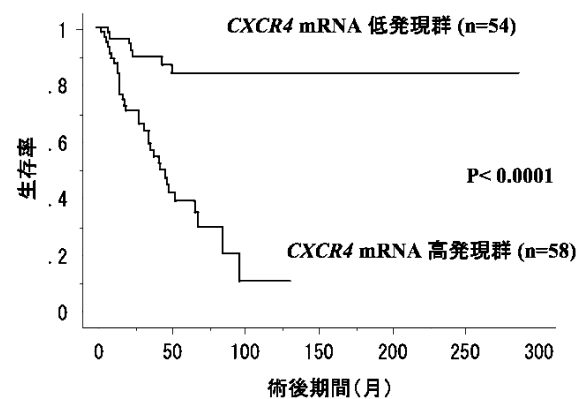


図2 非小円形細胞肉腫における CXCR4 mRNA 高発現群と低発現群の生存曲線

性)を背景粘膜として発生するが、発生した癌の形質は背景粘膜と一致する傾向にあり、多発胃癌の背景粘膜は不完全腸型が多い傾向にあった³⁴⁾。同じ分化型胃癌であっても、胃形質胃癌は腸型胃癌に比べて浸潤・転移しやすく、細胞外基質分解酵素の一つである MMP-9 の産生が腸型胃癌に比べて比較的多いことを報告した³⁵⁾。さらに、癌が粘膜下層に浸潤、あるいはリンパ節に転移する過程で、形質の喪失は組織型の変化より先に起こり、続いて組織型の脱分化が起こることを報告した³⁶⁾。

一方、30歳以下の若年者では、低分化型腺癌がそのほとんどを占め、女性に多く、進行癌では極めて予後不良であった³⁷⁾。背景粘膜では、分化型胃癌でみられた萎縮性胃炎や腸上皮化生の程度が軽く、むしろ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染による慢性活動性胃炎を背景に発癌することが示唆された³⁸⁾。腸上皮化生のない背景粘膜から発生した胃癌の検討では、*H. pylori* 感染陰性群は陽性群に比べて慢性活動性胃炎が軽度である傾向があったが、その他の臨床病理学的因子に差異はみられなかった³⁹⁾。今後、*H. pylori* 感染陰性胃癌の増加も予想され、これら癌化のメカニズムに注目して解析を行っている。

特殊型としては、間葉系マーカーである Vimentin に陽性で予後不良な胃癌を提唱した⁴⁰⁾。また予後不良な肝細胞癌様胃癌を多数例検討し、腸型形質癌との関連が示唆された⁴¹⁾。

一方、EBウイルスの感染が関与し、通常の胃癌より予後良好な、リンパ球浸潤腫瘍様胃癌が挙げられる⁴²⁾。最近では、低悪性度ではあるが、日々の診断で見逃されやすい超高分化型胃癌の概念を紹介した⁴³⁾。

2. 大腸癌の Pericryptal fibroblast

正常な大腸粘膜の腺窩上皮基底層には、アクチン陽性の線維芽細胞 (Pericryptal fibroblast; PCF) が存在する。当教室ではその存在を証明し、PCF の大腸上皮性腫瘍における悪性度や発育進展様式に関連する意義を明らかにした。すなわち、正常粘膜で発現している PCF は腺腫では保たれるものの、粘膜内癌、浸潤癌になるにしたがって消失する。また同じ粘膜内癌であっても、隆起型発育を示す (polypoid growth; PG) 癌では PCF は比較的保たれるが、平坦型発育を示す (non-polypoid growth; NPG) 癌では欠損する⁴⁴⁾。同様に、陥凹型腺腫でも PCF の発現は減弱していた⁴⁵⁾。

潰瘍性大腸炎に発生する異型上皮においても、背景の非腫瘍性粘膜から腫瘍へと悪性度が増すにつれて PCF 発現が減弱することを示した⁴⁶⁾。

3. 大腸腫瘍の形質発現と発育進展様式 (図3)

従来、大腸癌は、腺腫を経由して発癌する (adenoma-carcinoma sequence) ものと、腺腫を介さず、むしろ陥凹性に発育する de novo 癌の2つの発癌経路があると言われてきた。当教室でも、先に述べた PCF のみならず、p53 や bcl-2 など細胞周期や細胞増殖に関連する遺伝子蛋白の発現に関して陥凹型腺腫⁴⁷⁾ や絨毛性腫瘍⁴⁸⁾ を用いて adenoma-carcinoma sequence の証明を行ってきた。

さらに、胃癌同様、大腸癌においても癌形質発現と癌の組織型や悪性度が関連することを示してきた。大腸正常粘膜では杯細胞に MUC2 が陽性となり、管状腺腫では正常粘膜同様、MUC2 がびまん性に陽性になるのに対して、鋸歯状腺腫や過形成ポリープは、有意に胃型形質を発現し⁴⁹⁾、鋸歯状腺腫・過形成ポリープ関連癌には、鋸歯状構造やレース状構造など特徴的

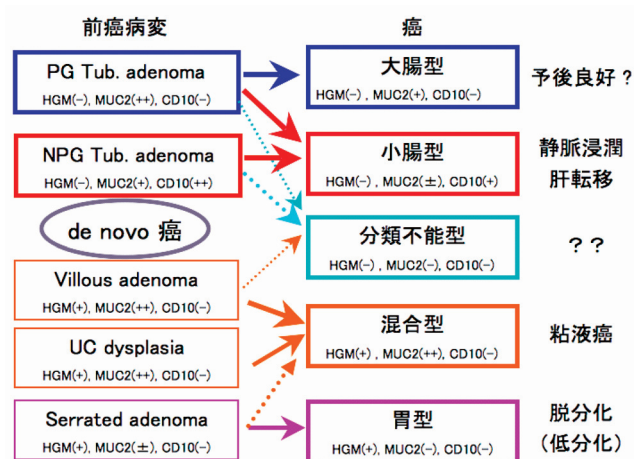


図3 大腸腫瘍と形質発現、臨床病理学的特徴。Polypoid growth (PG) 腺腫は大腸型形質を示し、Non-polypoid growth (NPG) 腺腫は小腸型形質癌へ移行しやすく、肝転移の危険性が高い。絨毛性腺腫や潰瘍性大腸炎関連異形成は混合型形質を示すことが多く、粘液癌へと進行する可能性がある。また鋸歯状腺腫は胃型形質を示しやすく、脱分化しやすい傾向にある。

な組織形態があり、HGM 陽性の胃型形質発現を有することを示した⁵⁰⁾。

大腸進行癌 83 例の検討において、HGM 陽性の胃型は低分化傾向があり、HGM 陽性かつ MUC2 陽性の混合型は、右半結腸に多く大型で粘液産生能が高い。MUC2 が陽性の大腸型はリンパ節転移率が低く、CD10 陽性の小腸型は静脈浸潤率が高いことを示した⁵¹⁾。大腸癌の形質発現と遠隔転移に関しては、特に CD10 発現と肝転移に有意な関連を見出した⁵²⁾。他の細胞増殖因子や血管新生因子などの多変量解析においても、CD10 は肝転移の独立危険因子として示された⁵³⁾。

腫瘍の大部分が絨毛構造を示す絨毛性腫瘍の検討において、MUC2 陽性の大腸型優位の形質を示す隆起型管状腺腫は、癌化に伴い高頻度に CD10 陽性の小腸型形質を発現する。しかし、絨毛状腺腫は混合型有意の形質を発現し、癌化に伴い形質発現は減弱、CD10 の発現はみられなかった⁵⁴⁾。大腸腫瘍の発育様式を比べると、PG 発育様式の腺腫はすべて CD10 陰性であったが、NPG 発育様式の腺腫は半数が CD10 に陽性となり、早期癌のうちから進行癌同様の形質発現を示した⁵⁵⁾。このように、これまで多くの腫瘍を用いて形質発現と大腸腫瘍の発育様式および悪性度が関連することを示した。

Ⅲ. 肝内胆管癌における進展様式と分子生物学的予後因子

肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma ; ICC) は切除例が少なく生物学的特性が多様であるためその分子病態は不明である。ICC を肝門型と末梢型に分類した結果、肝門型では胆管異形成を高率に合併し、リンパ節転移率、肝外再発率が高く、末梢型では慢性肝障害を合併しやすいことを明らかにするとともに、ICC の多段階進展を特徴づける組織像を提唱した⁵⁶⁾ (図 4)。さらに β -catenin の膜発現減弱と核内発現を確認し、Cyclin D1 の過剰発現が ICC の脱分化と相関することを示し、p27kip1 発現減弱、14-3-3 σ 発現減弱が予後不良因子であることを報告した。腫瘍内間質が豊富な "Scirrhus type" は悪性度が高く、腫瘍間質を構成する Tenascin は発育先進部における発現が重要であり、Laminin 5 γ 2 の腫瘍間質での発現も ICC の浸潤に重要であることを示した。Tenascin, Laminin5 γ 2 は EGFR 様受容体を介した増殖活性を有し、EGFR, erbB2 が治療標的分子であることから、この結果は新たな治療法開発に寄与しようと思われる。また多くの癌種でその蛋白発現が増殖や浸潤に関わる c-Met, osteopontin, Focal adhesion kinase (FAK) はいずれもその発現低下が悪性度と相関を示したことから、ICC は他の癌種と異なる生物学的特性を有する可能性がある。

混合型肝癌においては多くの症例で中間型の腫瘍細胞を伴うこと、胆管癌成分が悪性度を規定することを示し、胆管様分化を伴う小型肝細胞癌の特徴として炎症細胞浸潤、線維性間質、中間型腫瘍細胞の存在を見出した。これらの組織所見は ICC 発生メカニズムの解明に重要なヒントを与える可能性がある。

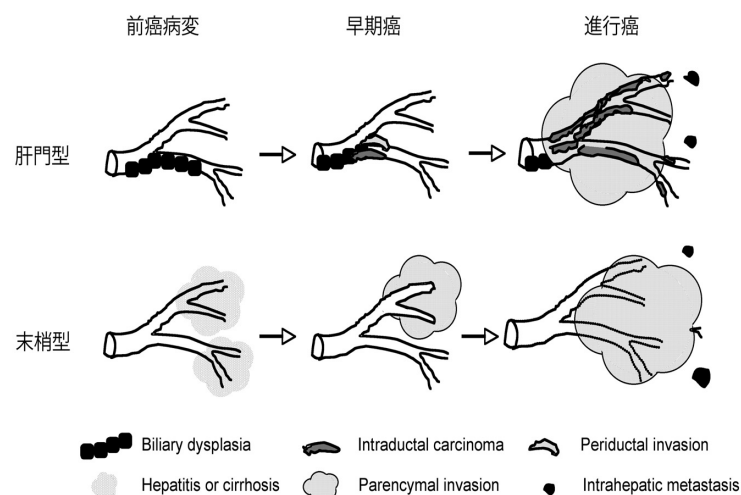


図 5 肝内胆管癌の進展様式

Ⅳ. 婦人科腫瘍

婦人科腫瘍は種類が多く、腫瘍発生機序、疾患概念、臨床病理像が不明なものも多い。当教室では卵巣線維肉腫と線維腫を比較し、8番染色体の trisomy は線維肉腫に特異的な所見で細胞増殖活性と関連していると報告した⁵⁷⁾。小血管増生と黄体化莢膜細胞、浮腫を特徴とする Sclerosing stromal tumor (SST) は血管透過性亢進に寄与する vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) が黄体化莢膜細胞に発現することを見出し、SST の形態形成に関連すると報告した⁵⁸⁾。成

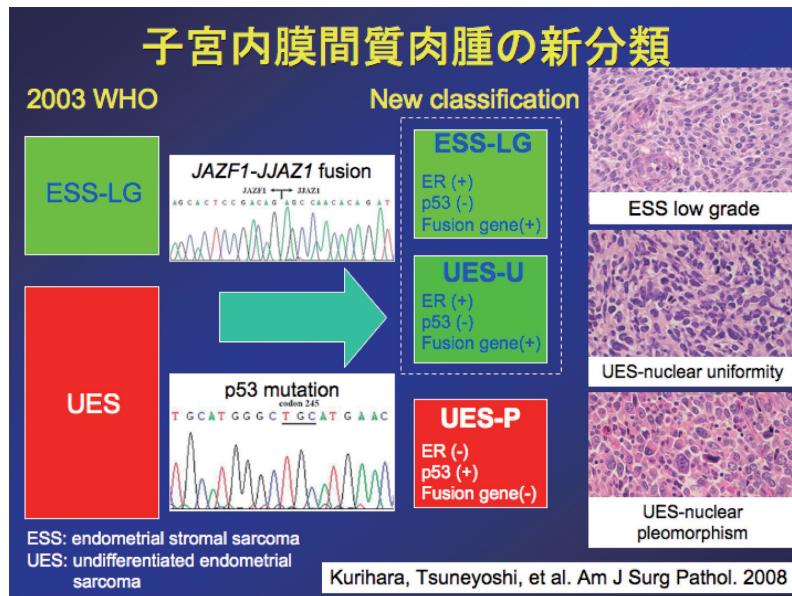


図5 子宮内膜間質肉腫 (ESS) の分類

熟奇形腫から稀に二次的に発生する扁平上皮癌について、CK10, 18 の発現パターンから皮膚組織由来でなく円柱上皮の化生扁平上皮由来であることを報告した⁵⁹⁾。2003年最新のWHO分類の子宮内膜間質肉腫 (ESS) では high-grade ESS が未分化肉腫と同一視されることとなった。しかし high-grade であっても核の均一性が内膜間質分化の指標となりうることを JAZF1-JJAZ1 キメラ遺伝子発現、女性ホルモン受容体発現、p53 異常発現のパターンから推測し、high-grade ESS が未分化肉腫と単純に同一視できないと報告した (図5)⁶⁰⁾。卵巣原発癌肉腫は稀であるが、23例集積し、その臨床病理像を p53 発現、Ki67 発現を含めて検討し進行期のみが予後因子であることを報告した⁶¹⁾。

婦人科腫瘍は組織像の多彩なものが多く、良悪性、鑑別診断、転移原発の判断に難渋することも多い。子宮平滑筋腫瘍の悪性度判定はときに困難だが、当教室では51例の子宮平滑筋腫瘍を用いて MIB1 と PCNA index の高値が悪性度予測に有用なことを報告した⁶²⁾。卵巣顆粒膜細胞腫が神経内分泌マーカーである CD56 を 100% 発現し診断的 pitfall になることも報告した⁶³⁾。子宮異型腺筋腫は浸潤癌との鑑別が問題で診断マーカーは未報告であったが、CD10 の有用性を初めて報告した⁶⁴⁾。子宮体部と卵巣に同時発生した類内膜腺癌の原発、転移の判定について、microsatellite instability 解析と clonality 解析が有用であることを報告した⁶⁵⁾。当教室は治療につながる研究も必要と考えている。薬剤耐性関連膜輸送蛋白の MRP1, MRP3 遺伝子発現亢進がプラチナ耐性に⁶⁶⁾、class III beta-tubulin の蛋白高発現がタキサン耐性に関連することを卵巣癌に於いて報告した⁶⁷⁾。YB-1, CXCR4 が卵巣癌の独立予後因子であることも報告した⁶⁸⁾。

V. 泌尿器領域悪性腫瘍の発癌

泌尿器科領域の悪性腫瘍は、その発生頻度が近年増加しており、病理組織学的悪性度分類や発癌メカニズムの解明は重要である。

膀胱において、多発尿路上皮癌が、単一の起源であるのか、もしくは互いに独立した起源を有するのか、その発生過程については議論のあるところであった。それらを解明すべく、42人の多発尿路上皮癌に対し、p53 点突然変異解析を施行した。点突然変異は22人 (52%) に認め、内9人については同一箇所にて点突然変異を認め、単一起源が示唆された。また、残り13人については、異なる箇所、もしくは一方の箇所のみにて点突然変異を認め、互いに独立した起源であった可能性が示唆された。このように、膀胱多発尿路上皮癌の発生には種々の経路の存在が示唆された⁶⁹⁾。

腎臓においては、腎細胞癌 253 例のうち、ラブドイド細胞を伴う腎癌 8 例についての臨床病理学的解析を行った。腎癌に付随するラブドイド細胞は上皮性、非上皮性両方の形質を有しており、悪性ラブドイド

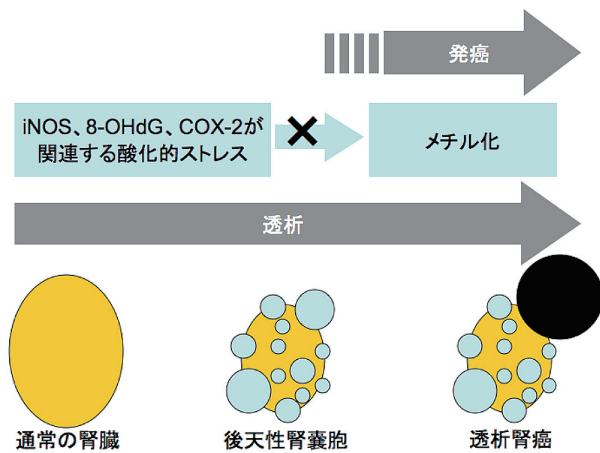


図6 透析腎癌の発癌メカニズム

腫瘍と類似していた。また、その増殖能は、同一切片内の非ラブドイド細胞領域と比較して、極めて高く、高悪性度を示唆するものであった⁷⁰⁾。

また、近年問題となっている、透析腎癌における発癌メカニズム（酸化ストレスやメチル化）についても解析した。透析腎癌では通常腎癌と比較し、酸化ストレスマーカーである iNOS, 8-OHdG, COX-2 が有意に高発現していた。また、p14, p16, VHL, RASSF1A のメチル化についても検討し、透析腎癌においては p16 の、通常腎癌においては RASSF1A のメチル化が高頻度に認められた。しかしながら、メチル化と酸化ストレスマーカーとの間に相関は認められず、透析腎癌では、酸化ストレスそのものが大きく発癌に関与している可能性が示唆された（図6）⁷¹⁾。

V. 胃腸管間質腫瘍 (GIST)

GIST (gastrointestinal stromal tumor) は c-kit, PDGFRA 遺伝子変異を特徴とする消化管の間葉系腫瘍である（図7）。c-kit, PDGFRA 蛋白を標的とした分子標的治療が効果があり、近年、大変注目されている腫瘍である。我々は GIST の発生メカニズムの解明や正確な悪性度診断をすることによって臨床に還元することを目指して研究を行ってきた。

1) 消化管外の GIST の解明：分子標的治療の応用へ

我々は、腹腔の軟部組織にも GIST が発生し、c-kit, PDGFRA 遺伝子変異が存在することを見出した。これらの多くが以前は平滑筋腫瘍と診断されていたため、我々の結果にて、より多くの患者さんが分子標的治療 (Glivec) の恩恵を受けられるエビデンスが得られた⁷²⁾。

2) GIST での血管新生：悪性度や新規分子標的治療の可能性

GIST において新生血管の増加や血管新生因子 VEGF の発現例は予後不良因子であった。このことは VEGFR と c-kit を阻害する新規分子標的治療 (Sutent) の適応を示唆するものである⁷³⁾。

3) 細胞周期蛋白の異常

GIST で G2-M 期関連蛋白 (cyclinA, cyclinB1, cdc2) の過剰発現例は予後不良であった⁷⁴⁾。また GIST では特徴的な染色体欠失があるが、22q 欠失は癌抑制遺伝子 INI1 の不活化と関係があり、かつ GIST の悪性化に関与している可能性が示唆された。

おわりに

当教室は、外科的に切除されたヒトの悪性腫瘍を病理学的に解析し、分子生物学的分析も加えた病理診断

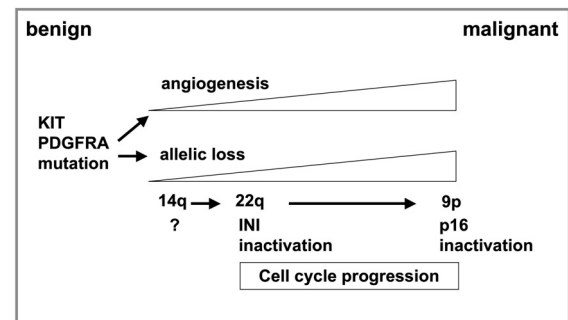


図7 GIST における腫瘍進展のモデル

病理の役割と他分野との連携

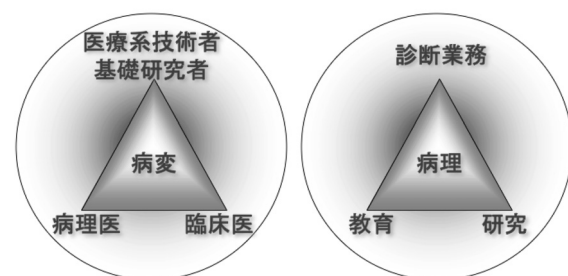


図8

が、臨床、治療にフィードバックされる。外科病理学は基礎と臨床の掛け橋となる分野である。分子標的治療やオーダーメイド医療といった医療の進歩に的確に対応できるよう、今後も基礎的研究と臨床応用との双方の連携を深めた発展が期待される。(図8)

謝辞

ここに記した研究成果は、検体をご提供いただいた医療機関の方々、標本作製をしていただいた技術者の方々のご協力なくしては達成できなかったものである。この場を借りて感謝したい。

参 考 文 献

- 1) Oda Y, Tsuneyoshi M and Shinohara N : "Solid" variant of aneurysmal bone cyst (extragnathic giant cell reparative granuloma) in the axial skeleton and long bones. A study of its morphologic spectrum and distinction from allied giant cell lesions. *Cancer*. 70 : 2642-2649, 1992.
- 2) Oshiro Y, Shiratsuchi H, Oda Y, Toyoshima S and Tsuneyoshi M : Rhabdoid features in leiomyosarcoma of soft tissue : with special reference to aggressive behavior. *Mod Pathol*. 13 : 1211-1218, 2000.
- 3) Oda Y, Miyajima K, Kawaguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Hachitanda Y, Oya M, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Pleomorphic leiomyosarcoma : clinicopathologic and immunohistochemical study with special emphasis on its distinction from ordinary leiomyosarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Am J Surg Pathol*. 25 : 1030-1038, 2001.
- 4) Adachi T, Oda Y, Sakamoto A, Saito T, Tamiya S, Masuda K and Tsuneyoshi M : Immunoreactivity of p53, mdm2, and p21WAF1 in dedifferentiated liposarcoma : special emphasis on the distinct immunophenotype of the well-differentiated component. *Int J Surg Pathol*. 9 : 99-109, 2001.
- 5) Sakamoto A, Oda Y, Adachi T, Oshiro Y, Tamiya S, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : H-ras oncogene mutation in dedifferentiated chondrosarcoma : polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Mod Pathol*. 14 : 343-349, 2001.
- 6) Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kobayashi C, Izumi T, Ito K, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Alterations of the RB1 gene in dedifferentiated liposarcoma. *Mod Pathol*. 18 : 1461-1470, 2005.
- 7) Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Oda S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol*. 35 : 240-245, 2004.
- 8) Watanabe T, Oda Y, Tamiya S, Masuda K and Tsuneyoshi M : Malignant peripheral nerve sheath tumour arising within neurofibroma. An immunohistochemical analysis in the comparison between benign and malignant components. *J Clin Pathol*. 54 : 631-636, 2001.
- 9) Oda Y, Yamamoto H, Takahira T, Kobayashi C, Kawaguchi K, Tateishi N, Nozuka Y, Tamiya S, Tanaka K, Matsuda S, Yokoyama R, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Frequent alteration of p16 (INK4a)/p14 (ARF) and p53 pathways in the round cell component of myxoid/round cell liposarcoma : p53 gene alterations and reduced p14 (ARF) expression both correlate with poor prognosis. *J Pathol*. 207 : 410-421, 2005.
- 10) Konomoto T, Fukuda T, Hayashi K, Kumazawa J and Tsuneyoshi M : Leiomyosarcoma in soft tissue : examination of p53 status and cell proliferating factors in different locations. *Hum Pathol*. 29 : 74-81, 1998.
- 11) Kawaguchi K, Oda Y, Saito T, Yamamoto H, Tamiya S, Takahira T, Miyajima K, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M : Mechanisms of inactivation of the p16INK4a gene in leiomyosarcoma of soft tissue : decreased p16 expression correlates with promoter methylation and poor prognosis. *J Pathol*. 201 : 487-495, 2003.
- 12) Takahashi Y, Oda Y, Kawaguchi K, Tamiya S, Yamamoto H, Suita S and Tsuneyoshi M : Altered expression and molecular abnormalities of cell-cycle-regulatory proteins in rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol*. 17 : 660-669, 2004.
- 13) Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Kinukawa N, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Altered expression of cell cycle regulators in myxofibrosarcoma, with special emphasis on their prognostic implications. *Hum Pathol*. 34 : 1035-1042, 2003.
- 14) Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Low-grade fibromyxoid sarcoma versus low-grade myxofibrosarcoma in the extremities and trunk. A comparison of clinicopathological and immunohistochemical features. *Histopathology*. 45 : 29-38, 2004.

- 15) Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Kobayashi C, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Alterations of the p16INK4a/p14ARF pathway in clear cell sarcoma. *Cancer Sci.* 95 : 651-655, 2004.
- 16) Kobayashi C, Oda Y, Takahira T, Izumi T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Yamada T, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Aberrant expression of CHFR in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mod Pathol.* 19 : 524-532, 2006.
- 17) Saito T, Oda Y, Sakamoto A, Tamiya S, Kinukawa N, Hayashi K, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Prognostic value of the preserved expression of the E-cadherin and catenin families of adhesion molecules and of beta-catenin mutations in synovial sarcoma. *J Pathol.* 192 : 342-350, 2000.
- 18) Saito T, Oda Y, Sugimachi K, Kawaguchi K, Tamiya S, Tanaka K, Matsuda S, Sakamoto A, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : E-cadherin gene mutations frequently occur in synovial sarcoma as a determinant of histological features. *Am J Pathol.* 159 : 2117-2124, 2001.
- 19) Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Sugimachi K, Yamamoto H, Tateishi N, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y, Ladanyi M and Tsuneyoshi M : E-cadherin mutation and Snail overexpression as alternative mechanisms of E-cadherin inactivation in synovial sarcoma. *Oncogene.* 23 : 8629-8638, 2004.
- 20) Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Kawai A, Sonobe H, Takahira T, Kobayashi C, Yamamoto H, Tamiya S, Hirohashi S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma : special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression. *Am J Surg Pathol.* 31 : 85-94, 2007.
- 21) Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Iwasaki H, Sonobe H, Goto H, Kusakabe H, Takahira T, Kobayashi C, Kawaguchi K, Saito T, Yamamoto H, Tamiya S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Prognostic significance of dysadherin expression in epithelioid sarcoma and its diagnostic utility in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. *Mod Pathol.* 19 : 820-831, 2006.
- 22) Saito T, Oda Y, Tanaka K, Matsuda S, Tamiya S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : beta-catenin nuclear expression correlates with cyclin D1 overexpression in sporadic desmoid tumours. *J Pathol.* 195 : 222-228, 2001.
- 23) Matono H, Oda Y, Nakamori M, Tamiya S, Yamamoto H, Yokoyama R, Saito T, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Correlation between beta-catenin widespread nuclear expression and matrix metalloproteinase-7 overexpression in sporadic desmoid tumors. *Hum Pathol.* 39 : 1802-1808, 2008.
- 24) Oda Y, Naka T, Takeshita M, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Comparison of histological changes and changes in nm23 and c-MET expression between primary and metastatic sites in osteosarcoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 31 : 709-716, 2000.
- 25]** Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Yokoyama R, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : CXCR4 and VEGF expression in the primary site and the metastatic site of human osteosarcoma : analysis within a group of patients, all of whom developed lung metastasis. *Mod Pathol.* 19 : 738-745, 2006.
- 26) Oda Y, Tateishi N, Matono H, Matsuura S, Yamamoto H, Tamiya S, Yokoyama R, Matsuda S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Chemokine receptor CXCR4 expression is correlated with VEGF expression and poor survival in soft-tissue sarcoma. *Int J Cancer.* in press.
- 27) Kohashi K, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Izumi T, Ohta S, Taguchi T, Suita S and Tsuneyoshi M : Highly aggressive behavior of malignant rhabdoid tumor : a special reference to SMARCB1/INI1 gene alterations using molecular genetic analysis including quantitative real-time PCR. *J Cancer Res Clin Oncol.* 133 : 817-824, 2007.
- 28) Kohashi K, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Oshiro Y, Izumi T, Taguchi T and Tsuneyoshi M : SMARCB1/INI1 protein expression in round cell soft tissue sarcomas associated with chromosomal translocations involving EWS : a special reference to SMARCB1/INI1 negative variant extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 32 : 1168-1174, 2008.
- 29) Kohashi K, Izumi T, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Taguchi T, Iwamoto Y, Hasegawa T and Tsuneyoshi M : Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma : a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. *Hum Pathol.* 2008.
- 30]** Oda Y, Sakamoto A, Shinohara N, Ohga T, Uchiumi T, Kohno K, Tsuneyoshi M, Kuwano M and Iwamoto Y : Nuclear expression of YB-1 protein correlates with P-glycoprotein expression in human osteosarcoma. *Clin Cancer Res.* 4 : 2273-2277, 1998.
- 31) Oda Y, Ohishi Y, Saito T, Hinoshita E, Uchiumi T, Kinukawa N, Iwamoto Y, Kohno K, Kuwano M and Tsuneyoshi M : Nuclear expression of Y-box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and

- topoisomerase II alpha expression, and with poor prognosis in synovial sarcoma. *J Pathol.* 199 : 251-258, 2003.
- 32) Oda Y, Kohashi K, Yamamoto H, Tamiya S, Kohno K, Kuwano M, Iwamoto Y, Tajiri T, Taguchi T and Tsuneyoshi M : Different expression profiles of Y-box-binding protein-1 and multidrug resistance-associated proteins between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Sci.* 99 : 726-732, 2008.
- 33) Oda Y, Saito T, Tateishi N, Ohishi Y, Tamiya S, Yamamoto H, Yokoyama R, Uchiumi T, Iwamoto Y, Kuwano M and Tsuneyoshi M : ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human soft tissue sarcomas. *Int J Cancer.* 114 : 854-862, 2005.
- 34) Kabashima A, Yao T, Sugimachi K and Tsuneyoshi M : Gastric or intestinal phenotypic expression in the carcinomas and background mucosa of multiple early gastric carcinomas. *Histopathology.* 37 : 513-522, 2000.
- 35) Kabashima A, Yao T, Sugimachi K and Tsuneyoshi M : Relationship between biologic behavior and phenotypic expression in intramucosal gastric carcinomas. *Hum Pathol.* 33 : 80-86, 2002.
- 36) Nakamura T, Yao T, Kabashima A, Nishiyama K, Maehara Y and Tsuneyoshi M : Loss of phenotypic expression is related to tumour progression in early gastric differentiated adenocarcinoma. *Histopathology.* 47 : 357-367, 2005.
- 37) Nakamura T, Yao T, Niho Y and Tsuneyoshi M : A clinicopathological study in young patients with gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 71 : 214-219, 1999.
- 38]** Hirahashi M, Yao T, Matsumoto T, Nishiyama K, Oya M, Iida M and Tsuneyoshi M : Intramucosal gastric adenocarcinoma of poorly differentiated type in the young is characterized by *Helicobacter pylori* infection and antral lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol.* 20 : 29-34, 2007.
- 39) 八尾隆史, 後藤綾子, 平橋美奈子, 瀬川由美子, 恒吉正澄 : 腸上皮化生のない背景粘膜から発生した胃癌の臨床病理学的特徴 特に *Helicobacter pylori* 感染との関連について. *胃と腸* (0536-2180). 42 : 959-965, 2007.
- 40) Utsunomiya T, Yao T, Masuda K and Tsuneyoshi M : Vimentin-positive adenocarcinomas of the stomach : co-expression of vimentin and cytokeratin. *Histopathology.* 29 : 507-516, 1996.
- 41) Kumashiro Y, Yao T, Aishima S, Hirahashi M, Nishiyama K, Yamada T, Takayanagi R and Tsuneyoshi M : Hepatoid adenocarcinoma of the stomach : histogenesis and progression in association with intestinal phenotype. *Hum Pathol.* 38 : 857-863, 2007.
- 42) Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T and Tsuneyoshi M : Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer.* 73 : 2239-2249, 1994.
- 43) Yao T, Utsunomiya T, Oya M, Nishiyama K and Tsuneyoshi M : Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach : clinicopathological and immunohistochemical features. *World J Gastroenterol.* 12 : 2510-2516, 2006.
- 44) Yao T and Tsuneyoshi M : Significance of pericryptal fibroblasts in colorectal epithelial tumors : a special reference to the histologic features and growth patterns. *Hum Pathol.* 24 : 525-533, 1993.
- 45) Yao T, Tada S and Tsuneyoshi M : Colorectal counterpart of gastric depressed adenoma. A comparison with flat and polypoid adenomas with special reference to the development of pericryptal fibroblasts. *Am J Surg Pathol.* 18 : 559-568, 1994.
- 46) Yao T and Talbot IC : The demonstration of pericryptal fibroblasts in background mucosa and dysplasia complicating ulcerative colitis. *Histopathology.* 28 : 325-331, 1996.
- 47) Yao T, Utsunomiya T, Nagai E, Oya M and Tsuneyoshi M : p53 expression patterns in colorectal adenomas and early carcinomas : a special reference to depressed adenoma and non-polypoid carcinoma. *Pathol Int.* 46 : 962-967, 1996.
- 48) Yao T, Kajiwara M, Kouzuki T, Iwashita A and Tsuneyoshi M : Villous tumor of the colon and rectum with special reference to roles of p53 and bcl-2 in adenoma-carcinoma sequence. *Pathol Int.* 49 : 374-382, 1999.
- 49]** Yao T, Kouzuki T, Kajiwara M, Matsui N, Oya M and Tsuneyoshi M : 'Serrated' adenoma of the colorectum, with reference to its gastric differentiation and its malignant potential. *J Pathol.* 187 : 511-517, 1999.
- 50) Yao T, Nishiyama K, Oya M, Kouzuki T, Kajiwara M and Tsuneyoshi M : Multiple 'serrated adenocarcinomas' of the colon with a cell lineage common to metaplastic polyp and serrated adenoma. Case report of a new subtype of colonic adenocarcinoma with gastric differentiation. *J Pathol.* 190 : 444-449, 2000.
- 51) Yao T, Tsutsumi S, Akaiwa Y, Takata M, Nishiyama K, Kabashima A and Tsuneyoshi M : Phenotypic expression of colorectal adenocarcinomas with reference to tumor development and biological behavior. *Jpn J Cancer Res.* 92 : 755-761, 2001.
- 52) Yao T, Takata M, Tsutsumi S, Nishiyama K, Taguchi K, Nagai E and Tsuneyoshi M : Phenotypic expression of

- gastrointestinal differentiation markers in colorectal adenocarcinomas with liver metastasis. *Pathology*. 34 : 556-560, 2002.
- 53) Ohji Y, Yao T, Eguchi T, Yamada T, Hirahashi M, Iida M and Tsuneyoshi M : Evaluation of risk of liver metastasis in colorectal adenocarcinoma based on the combination of risk factors including CD10 expression : multivariate analysis of clinicopathological and immunohistochemical factors. *Oncol Rep*. 17 : 525-530, 2007.
- 54) Takata M, Yao T, Nishiyama KI, Nawata H and Tsuneyoshi M : Phenotypic alteration in malignant transformation of colonic villous tumours : with special reference to a comparison with tubular tumours. *Histopathology*. 43 : 332-339, 2003.
- 55) Koga Y, Yao T, Hirahashi M, Kumashiro Y, Ohji Y, Yamada T, Tanaka M and Tsuneyoshi M : Flat adenoma-carcinoma sequence with high-malignancy potential as demonstrated by CD10 and beta-catenin expression : a different pathway from the polypoid adenoma-carcinoma sequence. *Histopathology*. 52 : 569-577, 2008.
- 56]** Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y and Tsuneyoshi M : Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma : clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. *Am J Surg Pathol*. 31 : 1059-1067, 2007.
- 57) Tsuji T, Kawauchi S, Utsunomiya T, Nagata Y and Tsuneyoshi M : Fibrosarcoma versus cellular fibroma of the ovary : a comparative study of their proliferative activity and chromosome aberrations using MIB-1 immunostaining, DNA flow cytometry, and fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol*. 21 : 52-59, 1997.
- 58) Kawauchi S, Tsuji T, Kaku T, Kamura T, Nakano H and Tsuneyoshi M : Sclerosing stromal tumor of the ovary : a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and cytogenetic analysis with special reference to its vasculature. *Am J Surg Pathol*. 22 : 83-92, 1998.
- 59) Iwasa A, Oda Y, Kaneki E, Ohishi Y, Kurihara S, Yamada T, Hirakawa T, Wake N, Tsuneyoshi M : Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary : an immunohistochemical analysis of its tumorigenesis. *Histopathology*. 51 : 98-104, 2007.
- 60]** Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N and Tsuneyoshi M : Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas : immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 32 : 1228-1238, 2008.
- 61) Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H and Tsuneyoshi M : Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma : a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology*. 37 : 427-436, 2000.
- 62) Amada S, Nakano H and Tsuneyoshi M : Leiomyosarcoma versus bizarre and cellular leiomyomas of the uterus : a comparative study based on the MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen indices, p53 expression, DNA flow cytometry, and muscle specific actins. *Int J Gynecol Pathol*. 14 : 134-142, 1995.
- 63) Ohishi Y, Kaku T, Oya M, Kobayashi H, Wake N and Tsuneyoshi M : CD56 expression in ovarian granulosa cell tumors, and its diagnostic utility and pitfalls. *Gynecol Oncol*. 107 : 30-38, 2007.
- 64) Ohishi Y, Kaku T, Kobayashi H, Aishima S, Umekita Y, Wake N and Tsuneyoshi M : CD10 immunostaining distinguishes atypical polypoid adenomyofibroma (atypical polypoid adenomyoma) from endometrial carcinoma invading the myometrium. *Hum Pathol*. 39 : 1446-1453, 2008.
- 65) Kaneki E, Oda Y, Ohishi Y, Tamiya S, Oda S, Hirakawa T, Nakano H and Tsuneyoshi M : Frequent microsatellite instability in synchronous ovarian and endometrial adenocarcinoma and its usefulness for differential diagnosis. *Hum Pathol*. 35 : 1484-1493, 2004.
- 66]** Ohishi Y, Oda Y, Uchiumi T, Kobayashi H, Hirakawa T, Miyamoto S, Kinukawa N, Nakano H, Kuwano M and Tsuneyoshi M : ATP-binding cassette superfamily transporter gene expression in human primary ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res*. 8 : 3767-3775, 2002.
- 67) Ohishi Y, Oda Y, Basaki Y, Kobayashi H, Wake N, Kuwano M, Tsuneyoshi M : Expression of beta-tubulin isotypes in human primary ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 105 : 586-592, 2007.
- 68) Oda Y, Ohishi Y, Basaki Y, Kobayashi H, Hirakawa T, Wake N, Ono M, Nishio K, Kuwano M and Tsuneyoshi M : Prognostic implications of the nuclear localization of Y-box-binding protein-1 and CXCR4 expression in ovarian cancer : their correlation with activated Akt, LRP/MVP and P-glycoprotein expression. *Cancer Sci*. 98:1020-1026, 2007.
- 69) Goto K, Konomoto T, Hayashi K, Kinukawa N, Naito S, Kumazawa J and Tsuneyoshi M : p53 mutations in multiple urothelial carcinomas : a molecular analysis of the development of multiple carcinomas. *Mod Pathol*. 10 : 428-437, 1997.

- 70) Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H, Oshiro Y, Tamiya S, Oda Y, Naito S and Tsuneyoshi M : Renal cell carcinoma with rhabdoid features : an aggressive neoplasm. *Histopathology*. 41 : 538-548, 2002.
- 71] Hori Y, Oda Y, Kiyoshima K, Yamada Y, Nakashima Y, Naito S and Tsuneyoshi M : Oxidative stress and DNA hypermethylation status in renal cell carcinoma arising in patients on dialysis. *J Pathol*. 212 : 218-226, 2007.
- 72] Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, Nakamura N, Takahira T, Tamiya S, Saito T, Oshiro Y, Ohta M, Yao T and Tsuneyoshi M : c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol*. 28 : 479-488, 2004.
- 73) Imamura M, Yamamoto H, Nakamura N, Oda Y, Yao T, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y and Tsuneyoshi M : Prognostic significance of angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol*. 20 : 529-537, 2007.
- 74) Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, Yamada T, Nawata H, Tsuneyoshi M : Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol*. 36 : 828-837, 2005.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

恒吉 正澄 (つねよし まさずみ)

九州大学教授 (大学院医学研究院病態制御学形態機能病理学)。医博。

◆**略歴** : 1945年鹿児島県に生る。1971年九州大学医学部卒業。1975年同大学院医学研究科病理系専攻博士課程修了。1975年九州大学医学部病理学教室第二講座助手。1977年国家公務員共済組合連合会浜の町病院病理医長。1978年九州大学医療技術短期大学部衛生技術科助教授。1980年九州大学医学部病理学第二講座助教授。1990年九州大学医学部病理学第二講座教授。1999年九州大学大学院医学系研究科形態機能病理学教授。同年より現職。

◆**研究テーマと抱負** : 人体腫瘍病理学。特に骨軟部、他に消化器、泌尿生殖器などの外科病理および分子生物学的解析。当教室の名称が示す通り、病変の形態の観察を基盤とする機能の分析の中で、適確な診断を追求し、適切な治療への貢献を志向する。

◆**趣味** : 音楽、映画、テニス、野球観戦