

軟部肉腫の遺伝子診断と分子生物学的予後因子

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

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

<https://doi.org/10.15017/6369>

出版情報：福岡醫學雑誌. 98 (7), pp.287-294, 2007-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



軟部肉腫の遺伝子診断と分子生物学的予後因子

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, 恒吉 正澄

はじめに

我々の教室では骨軟部腫瘍, とりわけ軟部腫瘍の診断病理に関する研究を重点的に行っている。軟部組織とは骨, 皮膚や消化管などの上皮に覆われた組織, 細網内皮系組織および神経膠組織を除いた支持組織の総称であり, 脂肪, 筋肉, 血管などの多彩な組織を含んでいる。そのため軟部組織に発生する悪性腫瘍である軟部肉腫は極めて多数の種類があり(表1), 悪性度も様々で, 正確な組織診断を行うことはその後の治療のためにも重要である。しかしながら同一の腫瘍でさえも組織像が多彩なため確定診断に至ることに難渋する例が少なくない。一方で近年多くの軟部腫瘍において特異的な染色体および遺伝子異常が発見され, その異常を検出することが診断に有用であることが判明してきている。またある種の軟部肉腫では既知の癌抑制遺伝子や癌関連遺伝子の異常を高率に有し, 悪性度と密接に関与しているものがある。我々はこれらの遺伝子異常を研究の対象とし, 正確な診断による正しい治療が行えるよう臨床の場に還元することを目指している。また軟部肉腫のなかには癌腫と似通った分子異常を有するものがあり, これらの分子異常と生物学的悪性度の関連性についても研究をすすめている。

1. 軟部肉腫の遺伝子異常

悪性腫瘍における特徴的な染色体転座としては慢性骨髄性白血病における9, 12番染色体の相互転座が古典的に有名であるが, 最近一部の軟部肉腫では特有の染色体転座とその融合遺伝子の発現が認められることが明らかになった(図1)。表2に腫瘍のタイプとその遺伝子変異を示す。これらの特有の染色体ならびに融合遺伝子の検出が軟部肉腫の診断, とくに通常とは異なる臨床事項ならびに形態を示す症例についての鑑別に有用である。さらに融合遺伝子の亜型によって患者の予後が異なるものも明らかになっている¹⁾。

a) 滑膜肉腫

紡錘形細胞肉腫である滑膜肉腫ではX性染色体と18番染色体の間に相互転座をもち, その結果SYT遺伝子とSSX1またはSSX2遺伝子との融合がみとめられる。滑膜肉腫の分化度が低いものは円形腫瘍細胞の増殖が主体となり後述するユーイング肉腫/未熟神経外胚葉腫瘍(primitive neuroectodermal tumor/PNET)との鑑別が必要となるものがある。この二者は臨床経過や治療法が全く異なるため鑑別する必要がある。付図に滑膜肉腫とユーイング肉腫の鑑別が問題となったがSYT-SSX融合遺伝子検出で確定診断に至った例を供覧する(図2)。典型的な滑膜肉腫は四肢または体幹に生じる。しかし, 肺, 心臓, 前立腺や胸膜など一般的に見られない部位に発生した腫瘍についてRT-PCR法を用いて検索した結果, 前述したSYT-SSX融合遺伝子がみとめられた症例が報告されている。我々も甲状腺という非定型的な部位に発生した例からSYT-SSX融合遺伝子を検出し確定診断に至った例を報告した²⁾。融合遺伝子のタイプ別に見るとSYT-SSX1融合遺伝子が検出された症例のほうがSYT-SSX2遺伝子を持つ症例に比較して, 予後が不良であり, 増殖活性が高く, 病理学的には二相性のものが多くみとめられるという報告がある³⁾。一方, 融合遺伝子のタイプによって予後ならびに病理学的特徴に差異は認めなかったという報告もあ

Yoshinao ODA and Masazumi TSUNEYOSHI

Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Molecular Genetic Alterations and their Prognostic Values in Soft Tissue Sarcomas

表 1 1971 年から 2006 まで当教室に収集された軟部肉腫の内訳

脂肪肉腫	395 例
悪性線維性組織球腫	369 例
平滑筋肉腫	354 例
横紋筋肉腫	220 例
滑膜肉腫	198 例
悪性末梢神経鞘腫瘍	126 例
隆起性皮膚線維肉腫	98 例
弧在性線維性腫瘍/血管周皮腫	91 例
線維肉腫	87 例
骨外性軟骨肉腫	83 例
血管肉腫	81 例
類上皮肉腫	80 例
骨外性ユーイング肉腫/PNET	64 例
明細胞肉腫	57 例
胞巣状軟部肉腫	33 例
悪性中皮腫	27 例
骨外性骨肉腫	20 例
カボン肉腫	7 例
軟部悪性ラブドイド腫瘍	6 例
分類不能肉腫	207 例
合計	2603 例

表 2 軟部肉腫における染色体異常および遺伝子異常

組織型	染色体異常	融合遺伝子
滑膜肉腫	t(X; 18)(p11.2; q11.2)	SYT-SSX1 SYT-SSX2
Ewing 肉腫 / Primitive neuroectodermal tumor (PNET)	t(11; 22)(q24; q12) t(21; 22)(q22; q12) t(7; 22)(p22; q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1
粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	t(17; 22)(q12; q12) t(12; 16)(q13; p11)	EWS-E1AF TLS/FUS-CHOP
胞巣型横紋筋肉腫	t(12; 22)(q13; q12) t(2; 13)(q35; q14)	EWS-CHOP PAX3-FKHR
明細胞肉腫	t(1; 13)(q36; q14)	PAX7-FKHR
骨外性粘液型軟骨肉腫	t(12; 22)(q13; q12) t(9; 22)(q22; q12)	EWS-ATF1 EWS-CHN/TEC
Desmoplastic small round cell tumor	t(9; 17)(q22; q11)	TAF2N-CHN
隆起性皮膚線維肉腫	t(11; 22)(p13; q12)	EWS-WT1
巨細胞性線維芽細胞腫	t(17; 22)(q22; q13)	COL1A1-PFGFB
先天性線維肉腫	t(12; 15)(p13; q25)	ETV6-NTRK3
胞巣状軟部肉腫	t(X; 17)(p21; q25)	ASPL-TFE3
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	t(2; 5)(p23; q35)	TPM3/4-ALK CLTC-ALK

c) 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫

従来、粘液型脂肪肉腫と円形細胞型脂肪肉腫は異なる亜型とされてきたが、最近の考えでは臨床的にも形態学的にもこれら 2 つの脂肪肉腫は共通のスペクトラムに入ると考えられている。我々は円形細胞の領域が広いほど予後が不良であり、円形細胞成分は粘液成分に比較して p53 過剰発現, p16 および p14 発現減弱などの分子異常を高頻度に認め増殖活性が高いことを見出した⁵⁾。形態学的な円形細胞領域の多寡にかかわらずこれらの腫瘍は共通の染色体転座ならびに転写産物, TLS/FUS-CHOP または EWS-CHOP を持つ。これらのうち TLS-CHOP 融合遺伝子が最も多くみられる (95%)。TLS-CHOP 融合遺伝子の中には TLS 遺伝子内の切断点が異なるため TLS の異なる部位を含んだものが見られ、主に 3 つの型の TLS-CHOP 融合遺伝子がみとめられる (I 型-III 型)。滑膜肉腫やユーイング肉腫とは異なり TLS-CHOP 融合遺伝子の構造の差異による予後との関連は現在のところ認められていない。

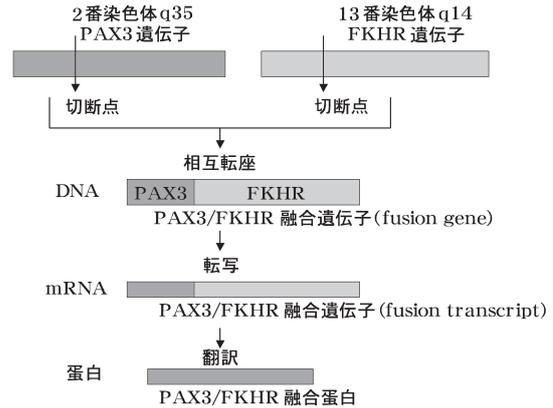


図 1 胞巣型横紋筋肉腫における 2 番 13 番染色体相互転座による PAX3-FKHR 融合遺伝子形成の模式図。
遺伝子診断には通常腫瘍組織から抽出された mRNA (図の fusion transcript) から cDNA を合成し PCR 法で増幅し (RT-PCR 法), 反応産物の有無をみる。

る。我々の滑膜肉腫における研究では SYT-SSX1 および SYT-SSX2 の亜型の間では予後に相違を認めなかった⁴⁾。

b) ユーイング肉腫/PNET

円形細胞肉腫であるユーイング肉腫/PNET で最もよく見られる融合遺伝子は EWS-FLI1 (95%) で次いで EWS-ERG (5%) である。これらの融合遺伝子は発癌性の異常転写因子として作用することが in vitro の実験で明らかにされつつある。EWS-FLI1 融合遺伝子では EWS exon7 と FLI1 exon6 の間で融合している 1 型が最も多く検出される。1 型の EWS-FLI1 融合遺伝子転写産物を含む症例のほうが他の型を含む症例よりも予後良好であり、さらに 1 型を含む腫瘍のほうが腫瘍増殖活性が低かったという報告もある。

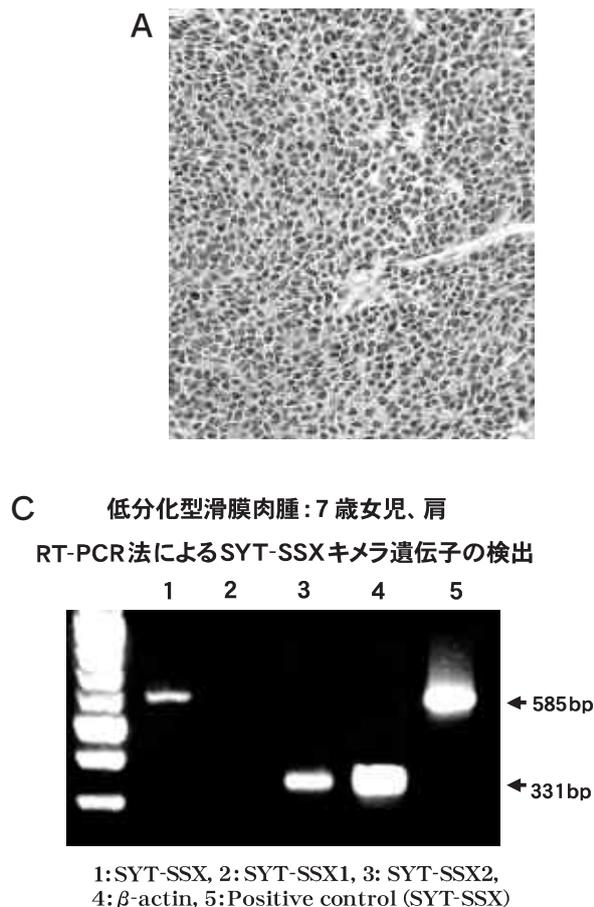


図2 7歳女児の右肩に発生した軟部腫瘍 A：腫瘍の大部分は小円形細胞よりなり、一見ユーイング肉腫/PNETを思わせる像である。B：一部分に紡錘形細胞の束状増殖を認め滑膜肉腫の可能性も考えられる。C：RT-PCRによる融合遺伝子の検出。本腫瘍はSYT-SSXの融合遺伝子を持ちSYT-SSX2亜型を有することが確認され最終的に低分化型滑膜肉腫と診断され、滑膜肉腫に対する化学療法が行われた。

d) 横紋筋肉腫

胞巣型横紋筋肉腫の70-85%の症例ではPAX3-FKHRまたはPAX7-FKHR融合遺伝子が認められる。この腫瘍のなかでもPAX7-FKHRを持つ症例のほうがPAX3-FKHRを持つ症例に比べて予後が良いとされている。胞巣型横紋筋肉腫は胎児型横紋筋肉腫に比べて予後が悪く、これら2つを鑑別することはその後の治療を行う上で重要である。特に充実性の構造が優位ないわゆるsolid variantの胞巣型横紋筋肉腫の診断をつける上でPAX3-FKHRまたはPAX7-FKHR融合遺伝子を検出することは非常に有用である(図3)。

e) 軟部悪性ラブドイド腫瘍

軟部悪性ラブドイド腫瘍(malignant rhabdoid tumor: MRT)は小児に発生する高悪性度の腫瘍である⁹⁾。この腫瘍ではラブドイド細胞がみとめられるが、滑膜肉腫、類上皮肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫や平滑筋肉腫など他の肉腫においてもラブドイド細胞が見られることがある。我々はこれらの肉腫においてラブドイド細胞が見られた場合は予後が不良であることを示してきた⁷⁾。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を使いサザンブロット法ならびにdifferential-PCR法を用いて分析を行ったところこの遺伝子の完全ならびに部分欠失が高頻度に検出された⁸⁾⁹⁾。さらにSMARCB1遺伝子産物であるBAF47蛋白発現の完全消失を認め、この腫瘍における診断的価値が高いと思われる⁹⁾。

f) 隆起性皮膚線維肉腫

隆起性皮膚線維肉腫(dermatofibrosarcoma protuberans: DFSP)は真皮から皮下にかけて発生する

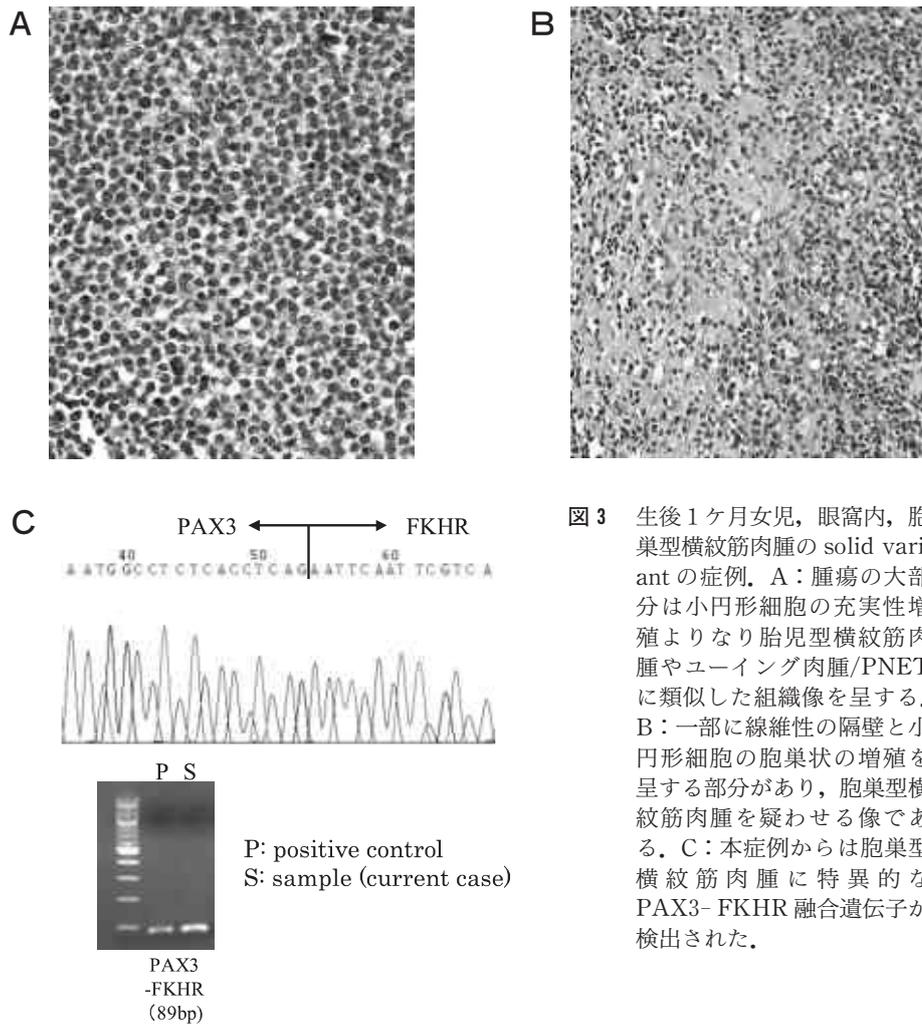


図 3 生後1ヶ月女児，眼窩内，胞巣型横紋筋肉腫の solid variant の症例。A：腫瘍の大部分は小円形細胞の充実性増殖よりなり胎児型横紋筋肉腫やユーイング肉腫/PNET に類似した組織像を呈する。B：一部に線維性の隔壁と小円形細胞の胞巣状の増殖を呈する部分があり，胞巣型横紋筋肉腫を疑わせる像である。C：本症例からは胞巣型横紋筋肉腫に特異的な PAX3-FKHR 融合遺伝子が検出された。

中間群悪性腫瘍であり collagen type 1 alpha 1 (COL1A1)-platelet-derived growth factor beta chain (PDGFB) 融合遺伝子を有する。腫瘍組織内における PDGFB 遺伝子増幅は周囲の正常組織に比較して高いレベルで認められた。さらに腫瘍組織内で PDGFB mRNA およびそのレセプターである PDGFRB mRNA の発現が確認され，両者の発現レベルには相関関係を認めた。このことより DFSP において COL1A1-PDGFB 融合蛋白が PDGFRB のリガンドとなって腫瘍の進展に関与している可能性が示唆された¹⁰⁾。

10-20%の DFSP では組織像の中に高悪性度の線維肉腫の成分を伴い，また局所再発を繰り返すうちに線維肉腫成分が出現することがある。この線維肉腫を伴った DFSP は通常の DFSP に比較して遠隔転移を来す可能性が高いとされている。通常の線維肉腫とは異なり，この DFSP に関連した線維肉腫は DFSP 同様に COL1A1-PDGFB 融合遺伝子を有する¹¹⁾。さらに DFSP におけるマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: 以下 MSI) と p53 遺伝子異常について解析を行い，線維肉腫への悪性化との関連性を検討した¹¹⁾。MSI は通常の DFSP に比較して，線維肉腫を伴った DFSP においてより高頻度に認められたが，線維肉腫成分を伴う症例での MSI のパターンは線維肉腫成分と DFSP 成分の間で違いを認めなかった。また再発転移を来した腫瘍と原発腫瘍の間でも MSI のパターンは同じであった。p53 遺伝子異常は線維肉腫成分を伴った DFSP の症例のみに認められ，さらに同一腫瘍内では DFSP 成分には検出されず線維肉腫成分にのみ認められた。このことより DFSP の悪性化に関して MSI は線維肉腫の出現する前からの早い段階で，p53 遺伝子異常は線維肉腫成分が出現してから遅い段階で関与していることが示唆された。また MSI は DFSP の悪性化を予測できる因子になりうる可能性が考えられた。

2. 接着因子と Wnt/ β -catenin シグナリング

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。大腸癌やデスモイド腫瘍において、 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いる。

a) 滑膜肉腫における接着因子の発現

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特に形態的に二相型は单相型に比較して上皮への分化が明らかである。我々は滑膜肉腫におけるこれら接着因子の発現の解析を試みた¹²⁾。73 例の免疫組織学的解析にて、E-cadherin と α -catenin の発現低下は単変量解析にて有意に予後不良であった。 α -catenin の発現低下、高い AJCC stage や広範な壊死を認めるものは、多変量解析にて有意に予後不良であった。 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。GSK- β のリン酸化に關与する exon 3 における β -catenin の point mutation は、解析可能例の 50 例中 4 例にみられた。4 例すべてが单相線維型の滑膜肉腫であり、また E-cadherin の発現低下と β -catenin の異常発現がみられた。2 例が 1 年以内に死亡した症例であった。他の 20 例では、 β -catenin の異常発現がみられたが、 β -catenin exon 3 の point mutation は認めなかった。

低分化の胃腺癌や乳癌の小葉癌では E-cadherin の不活性化と組織型の間に関係があることがいわれている。我々は、この報告にもとずき、E-cadherin の分子異常が滑膜肉腫の組織型の決定因子となるのではないかという仮説をたてその解析を行った。49 例のパラフィン包埋標本において、exon 4-9 における E-cadherin の mutation を解析した¹³⁾。また、E-cadherin と β -catenin の免疫組織化学的解析を、同一症例において行った。12 症例で missense mutation を認め (24.5%)、1 例を除いて E-cadherin の mutation をもつすべての症例は单相線維型であり、残る 1 例が二相型であった。E-cadherin の mRNA の発現は、二相型滑膜肉腫 4 例全例においてみられたが、单相線維型では 15 例中 10 例にしかみられなかった。予後との相関はみられなかったが、滑膜肉腫では高頻度に E-cadherin 遺伝子異常を認めた。さらに、E-cadherin 遺伝子異常が滑膜肉腫における epithelial-mesenchymal transition の一因となる可能性が示唆された。

b) 滑膜肉腫における転写因子による E-cadherin 発現の調節

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おり、いくつかの癌細胞において E-cadherin と Snail の発現には逆相関があるということが証明されている。また ELF は上皮への分化を促進する Ets-family 転写因子であり、これら転写因子の滑膜肉腫における発現を解析した。その結果 Snail mRNA 発現は E-cadherin mRNA との間には有意な逆相関は認められ、ELF 3 mRNA 発現は二相型が单相型に比較して有意に高レベルであった¹⁴⁾。

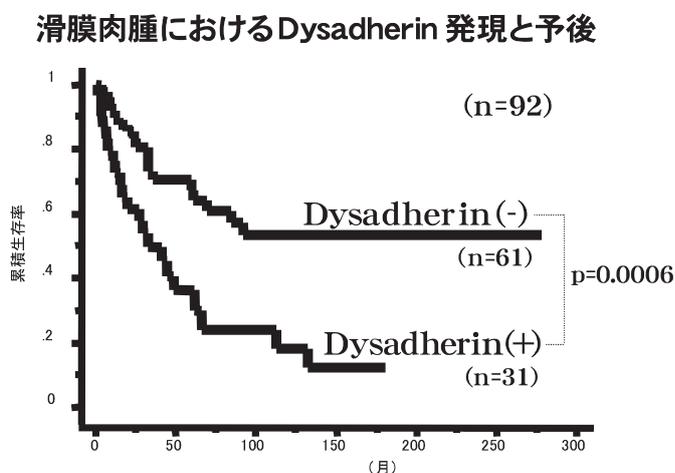


図 4 滑膜肉腫患者 92 例における生存曲線。E-cadherin 発現がある例はそうでない例に比較して予後不良である。

c) 滑膜肉腫における dysadherin 発現

Dysadherin は癌関連細胞膜糖蛋白であり, E-cadherin の発現を posttranscriptional に抑制し, 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。Dysadherin mRNA 発現も单相型が二相型に比較して高いレベルであった。予後との関係を検討すると, dysadherin が発現しており E-cadherin 発現が消失している組み合わせの群の予後が最も不良であった。さらに臨床病理学的事項を含む多変量解析では dysadherin 発現が独立した予後不良因子の一つであった。このことより dysadherin 発現は滑膜肉腫の形態を規定する因子の一つであり, また予後の指標としても有用であることが示唆された (図4)¹⁵⁾。

d) 接着因子発現パターンによる類上皮肉腫と軟部悪性ラブドイド腫瘍の鑑別

類上皮肉腫と前述の軟部悪性ラブドイド腫瘍 (MRT) は, やはり上皮の性質を有する軟部肉腫であり特に近位型類上皮肉腫と MRT は非常に似かよった組織形態および臨床所見をとり, その疾患概念自体の異同が問題となっている。接着因子の診断への応用に関して, β -catenin の細胞膜発現は近位型の類上皮肉腫と MRT の鑑別診断に役立つ¹⁶⁾。近位型を含む類上皮肉腫のうち 77.3% で β -catenin の細胞膜発現がみられ, 一方 MRT の全例で β -catenin の発現はみられなかった。さらに近位型類上皮肉腫は dysadherin 蛋白発現を高頻度に認め mRNA 発現レベルは高いが, MRT では dysadherin 発現は全く認められず, mRNA 発現もほとんど認められず, 両者の鑑別に有用であった。また dysadherin の発現は類上皮肉腫においても多変量解析において予後不良因子の一つであった¹⁷⁾。

おわりに

我々の教室では人体病理の中でも病理組織診断を基盤にして, 腫瘍の組織形態を中心に分子生物学的方法を取り入れている。悪性骨軟部腫瘍, 消化器癌を中心に多岐にわたる臓器の腫瘍性病変に関して臨床の関連教室から派遣された若手研究者達と共に臨床と密接な連携をとりながら研究を行っている。近年めざましい発展を遂げている分子生物学的解析も臨床の特徴や組織形態の評価なしには片手落ちな研究に陥ってしまう可能性があり, 研究の為の研究でなく, 臨床の場に還元できるような研究を念頭において研究を推進している (図5)。

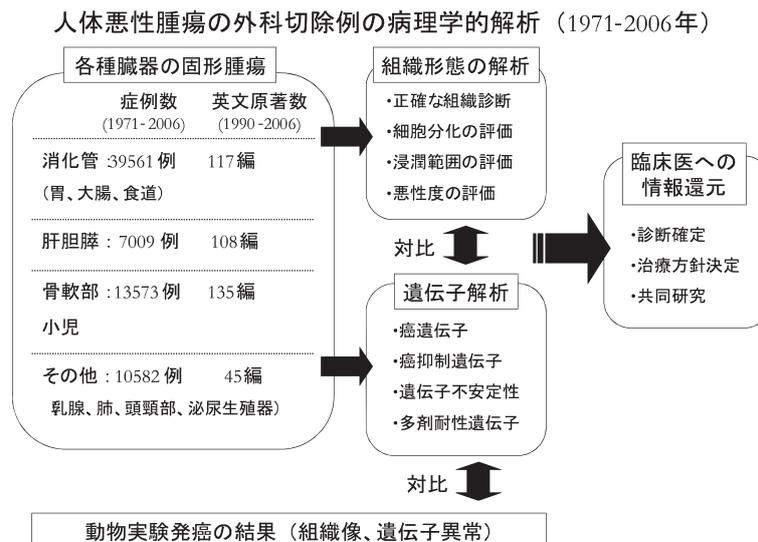


図5 当教室における研究体制。病変の病理診断および研究については臨床医, 病理医, 他の基礎研究者間の相互連携が必要と思われる。このように診断病理学は病理組織診断など Practical な日常業務と研究, 教育ががっちりスクラムを組んでこそさらなる発展が期待される。

参 考 文 献

- 1) Oda Y, Tamiya S and Tsuneyoshi M : Molecular genetic abnormalities and their usefulness for diagnosis and prediction of prognosis in soft-tissue sarcomas. *Recent Res. Devel. Cancer* 4 ; 305-315, 2002.
- 2) Kikuchi I, Anbo J, Nakamura S, Sugai T, Sanou S, Yamamoto M, Oda Y, Shiratsuchi H and Tsuneyoshi M : Synovial sarcoma of thyroid gland : Case report with aspiration cytology findings and gene analysis. *Acta Cytologica* 47 : 495-500, 2003.
- 3) Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, Woodruff JM, Kawai A, Healey JH, Brennan MF, Bridge JA, Neff JR, Barr FG, Goldsmith JD, Brooks JSJ, Goldblum JR, Ali SZ, Shipley J, Cooper CS, Fisher C, Skytting B and Larsson O : Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma : A multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res.* 62 : 135-140, 2002.
- 4) Oda Y, Sakamoto A, Saito T, Iwamoto Y, Kinukawa N and Tsuneyoshi M : Expression of hepatocyte growth factor (HGF)/scatter factor and its receptor c-MET correlates with poor prognosis in synovial sarcoma. *Hum. Pathol.* 31 : 185-192, 2000.
- 5] 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 p 16 INK 4 a/p 14 ARF and p 53 pathways of round cell appearance in myxoid/round cell liposarcoma : Altered p 53 gene and reduced p 14 ARF expression correlates with poor prognosis. *J. Pathol.* 207 ; 410-421, 2005.
- 6] Tsuneyoshi M, Daimaru Y, Hashimoto H and Enjoji M : Malignant soft tissue neoplasms with the histologic features of renal malignant rhabdoid tumors : an ultrastructural and immunohistochemical study. *Hum. Pathol.* 16 : 1235-1242, 1985.
- 7] Oda Y and Tsuneyoshi M : Extrarenal rhabdoid tumors of soft parts : Clinicopathologic and molecular genetic review and distinction from other soft tissue sarcomas with rhabdoid feature. *Pathol. Int.* 56 : 287-295, 2006.
- 8) Kinoshita K, Tamiya S, Oda Y, Hirano K, Mimori K, Inoue H, Ohta S, Suita S and Tsuneyoshi M : Establishment and characterization of malignant rhabdoid tumor of the kidney : Immunohistochemical and cytogenetical analysis. *Oncol. Rep.* 8 : 43-48 ; 2001.
- 9) Kohashi K, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Izumi T, Ohta S, Taguchi T, Suita S and Tsuneyoshi M : Highly aggressive behavior in 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.*, in press
- 10] Takahira T, Oda Y, Higaki K, Tamiya S, Yamamoto H, Kobayashi C, Izumi T, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts and PDGFB/PDGFRB expression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod. Pathol.* 20 ; 668-675, 2007.
- 11) Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kawaguchi K, Oda S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Microsatellite instability and p 53 mutation associate with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum. Pathol.* 35 ; 240-245, 2004.
- 12) Saito T, Oda Y, Sakamoto A, Tamiya S, Kinukawa N, Hayashi K, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Prognostic value of the preserved expressions of adhesion molecules (E-cadherin and catenin families) and β -catenin mutation in synovial sarcoma. *J. Pathol.* 192 : 342-350, 2000.
- 13) 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.
- 14] Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Yamamoto H, Sugimachi K, 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.
- 15] Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Kawai A, Sonobe H, Nakanishi Y, Takahira T, Kobayashi C, Yamamoto H, Tamiya S, Yokoyama R, Hirohashi S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histological features in synovial sarcoma : special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression. *Am. J. Surg. Pathol.* 31 ; 85-94, 2007.
- 16) Saito T, Oda Y, Oshiro Y, Shitatsuchi H, Itakura E, Kinoshita Y, Tamiya S, Iwamoto Y and Tsuneyoshi M : Expression of beta-catenin and E-cadherin in epithelioid sarcoma and malignant rhabdoid tumor. Is it possible to make a distinction between "proximal variant" of epithelioid sarcoma and extrarenal malignant rhabdoid tumor? *Pathol. Int.* 51 : 532-542, 2001.

- 17) Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Iwasaki H, Sonobe H, Goto H, Kusakabe Y, 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 distinction from malignant rhabdoid tumor. Mod. Pathol. 19; 820-831, 2006.

(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

小田 義直 (おだ よしなお)

九州大学講師 (大学院医学研究院 病態制御学 形態機能病理学)。医博。

◆**略歴** 1963年福岡県古賀市に生る。1987年九州大学医学部卒業。1993年同大学院医学研究科終了。1993年ドイツ連邦共和国フンボルト財団奨学研究員(Magdeburg 大学病理学教室)。1998年九州大学医学部第二病理学講座助手。1999年より現職。

◆**研究テーマと抱負** 骨軟部腫瘍の診断病理および分子病理。悪性腫瘍における多剤耐性遺伝子発現のメカニズムおよびその克服。講座の名称のように従来からの病理学における悪性腫瘍の形態と、それに対応する機能を分子生物学的に解析し融合させた研究を発展させていきたいと思ひます。

◆**趣味** 読書 (歴史, 戦記もの), 山歩き

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