

病理組織学の明日を考える

第6回日本病理学会カンファレンス

世話人 加藤光保（筑波大学大学院実験病理学）

1543年 Andreas Vesalius が著した「De mani Corporis Fabrica」は、躍動的な構図と正確なデッサンで人体の真の構造を表現し、当時の観念的な医学会の常識を根底から覆したと言われています。また、1590年頃には顕微鏡が発明され、Robert Hooke が「Micrographia」を著し、細胞について最初の記載したのは1665年のことです。その後、17世紀後半には、Antoni van Leeuwenhock によって原生動物、細菌、筋肉の横紋、血球、精子など多くの顕微鏡観察の報告がなされ、生物界に関する概念は一変し、後の外科学における消毒法の発見にも繋がって行きます。一方、顕微鏡によって成立した病理組織学は、1858年、Rudolf Virchow による「Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre」を先駆として、疾患概念の革新をもたらし、以後150年に渡って医学体系の基盤を築いてきました。このような形態学の歴史は、明らかに医学を先導する学問的支柱を提供してきましたが、この間、人体の構造や病変組織の形態変化は、そのほとんどが記述されるだけに留まっており、その成立の法則性について科学的な解析が充分になされてきたとは言いがたいのが現状です。

一方、Albert Coons により1955年に発表された蛍光抗体法は、組織を破壊せずに分子を見ることを可能にし、我国でも鈴江・濱島による「蛍光抗体法」（1963年）、濱島・京極による「免疫組織学」（1968年）を嚆矢として、いまや病理組織学の中心的研究方法になっています。いわゆる病理組織学に比べ、解析力と学問的蓄積性に優れた分子の学問は、さらに近年の遺伝子改変技術の革新をもたらし、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスの作製を可能にしたところで、もう一度、形態学との新たな出会いがありました。現代が、生きた細胞の活動を生きた細胞の中で直接分子のレベルで解明する分子細胞生物学の時代であるとするなら、次代の分子組織生物学はすでに幕が開かれて、分子生物学者と組織学の知識をもつ病理学者との協働、分子レベルの研究と形態学の止揚が求められています。

本カンファレンスでは、組織の構造と機能について特徴ある解析を進めている研究者にご講演いただき、組織の成立機序を数理解析により科学的に理解する病理形態学、ならびに遺伝子改変技術にもとづいて組織形態の成り立ちを分子レベルで理解する病理形態学の研究の可能性について考えてみたいと思います。また、近年、急速に発展しているシステムバイオロジーと病理形態学の接点についても探ってみてみたいと思います。

2009年7月吉日

第6回日本病理学会カンファレンス

開催概要

●日時 平成21年7月31日（金）、8月1日（土）

●会場 つくば国際会議場
〒305-0032 茨城県つくば市竹園 2-20-3
TEL : 029-861-0001 FAX : 029-861-1209
URL : <http://www.epochal.or.jp/>

* 館内は禁煙です。
喫煙所は、正面入口およびレストラン横の入口にあります。

●受付 つくば国際会議場 2階中会議室 201・202
12:00 に受付を開始します。その際にネームプレートをお渡ししますので、
会場内での着用をお願いいたします。

●参加費 日帰り : 一般 5,000 円、学生 1,000 円、懇親会費 3,000 円
宿泊者 : 一般 15,000 円、学生 10,000 円（含 参加費、懇親会費）

●宿泊先 オークラフロンティアホテルつくば・エポカル
茨城県つくば市竹園 2-20-1
TEL : 029-860-7700
URL : <http://www.okura-tsukuba.co.jp/>

●世話人 連絡先 加藤光保（筑波大学大学院 人間総合科学研究科）
〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
TEL : 029-853-3944 FAX : 029-853-3944
E-mail : pathology@md.tsukuba.ac.jp

発表者へのお知らせ

●特別講演・レクチャー発表者

特別講演・レクチャーは、PC での発表となります。ご講演はご自身のノート PC で行うか、USB メモリー、CD-R 等に保存の上ご持参下さい。事務局では Windows (PowerPoint 2003、及び 2007)、Mac (PowerPoint 2004、及び 2008) を準備致します。

講演時間は、

- ・特別講演 講演 35 分、質疑応答 10 分
- ・レクチャー 講演 30 分、質疑応答 10 分

となりますよう、よろしくお願い申し上げます。

●ポスター発表者

ポスター発表者は、つくば国際会議場・2 階中会議室入り口の受付にて「押しピン」をお受け取りの上、所定の場所にポスターを掲示して下さい。

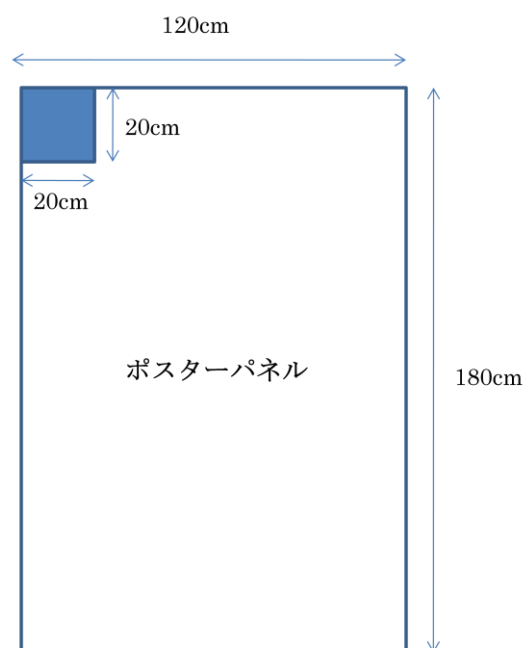
◆ポスター

縦 180×横 120cm です。ポスターの左上に演題番号の掲示をしますので、このスペースをご考慮下さい（下図参照）。

◆貼付時間 7 月 31 日（金）12：00～

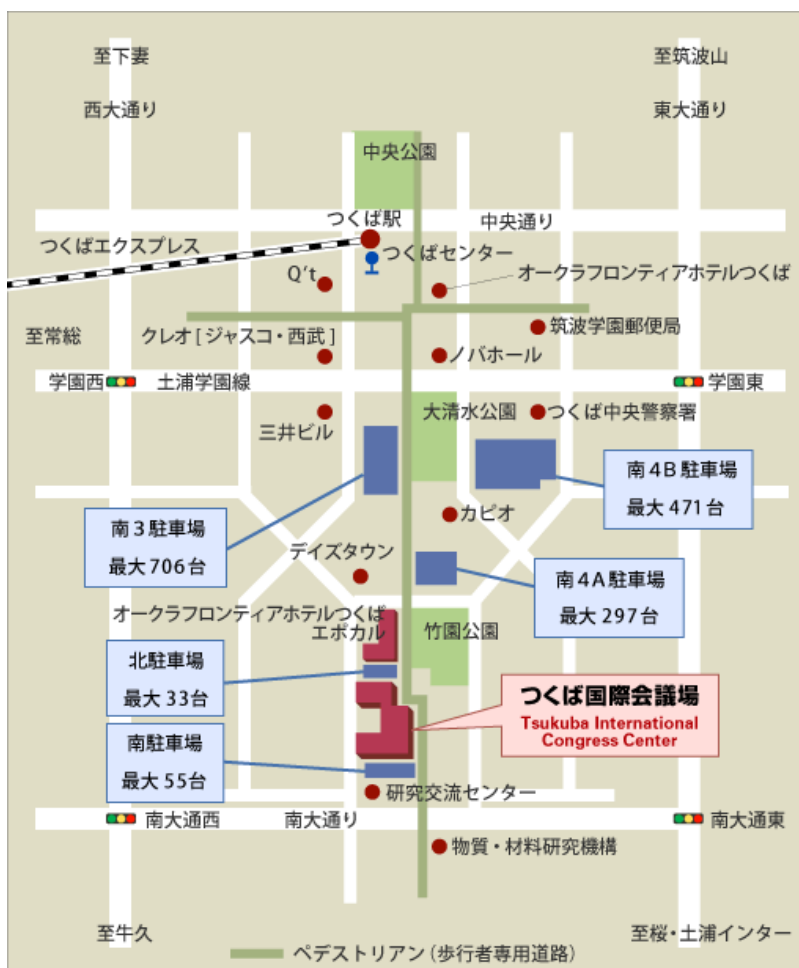
◆発表時間 7 月 31 日（金）19：00～
（懇親会開催と同時進行）

◆撤去時間 8 月 1 日（土）10：20～10：40



会場までの交通案内





お車でのご越しになる場合、
ご宿泊される方のみ1泊につ
き24時間まで無料となってお
ります。

指定の駐車場がございます
ので、下記をご利用ください。

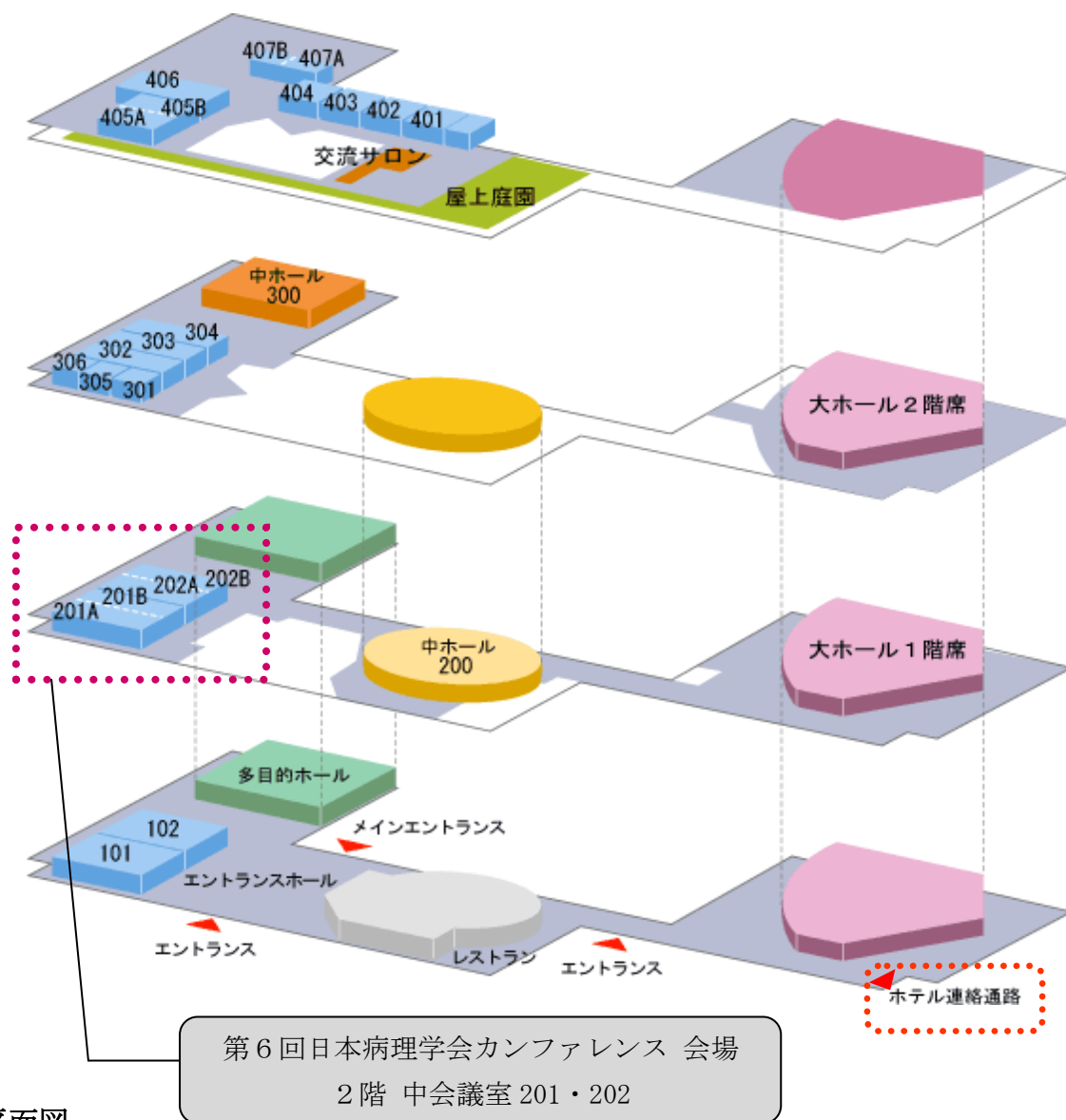
- 正面玄関前駐車場
- 南4A駐車場
- 北駐車場

つくば国際会議場

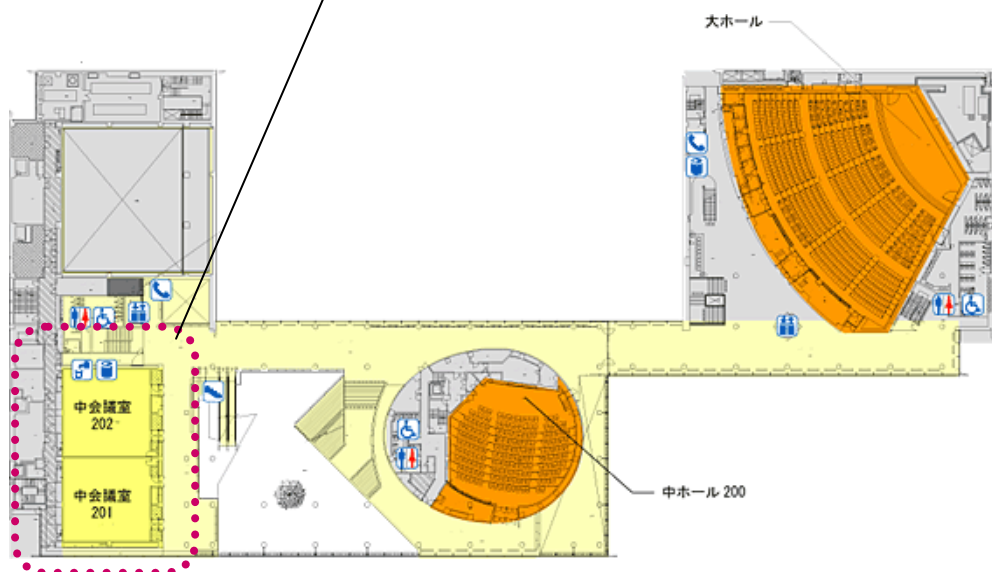
〒305-0032 茨城県つくば市竹園 2-20-3

TEL : 029-861-0001 FAX : 029-861-1209

会議場見取り図



2階平面図



.....MEMO.....

.....



開催日程（タイムスケジュール）

● 7月31日（金）

開会の挨拶 日本病理学会理事長 長村義之 13:00-13:10

セッション1：病理組織像の基盤

座長 加藤光保

レクチャー1 加藤光保 13:10-13:50 P. 10
「大腸粘膜の生理的再生と発がん」

レクチャー2 高橋 徹・遠藤希之 13:50-14:30 P. 12
「形と構造の解析による組織病理学—計量・モデル化・三次元」

座長 能勢真人

レクチャー3 青葉孝昭 14:30-15:10 P. 14
「がんの浸潤と脈管間質の3次元形態解析」

レクチャー4 安井 弥 15:10-15:50 P. 16
「胃がんの組織像とオミクス」

-コーヒブレーク・チェックイン・ポスター掲示- 15:50-16:20

座長 中村卓郎

レクチャー5 西川祐司・榎本克彦 16:20-17:00 P. 18
「胆管系の発生と細胆管反応—肝細胞追跡系を用いた検討」

特別講演1 松野健治 17:00-17:45 P. 20
「上皮細胞のキラリティによる組織形態の形成」

座長 深山正久

特別講演2 金子邦彦 17:45-18:30 P. 22
「細胞分化の可塑性と発生過程の安定性：力学系による普遍的論理の解明」

-集合写真撮影・懇親会・ポスター発表・展示- 18:30-21:00

●8月1日(土)

セッション2：組織病変の成立における骨髄由来細胞の関与

座長 中山 淳

レクチャー6 池原 進 9:00- 9:40 P. 24
「骨髄幹細胞異常と自己免疫」

レクチャー7 落合淳志 9:40-10:20 P. 28
「がん間質細胞の由来と生物学的意義」

-コーヒーブレイク・ポスター撤去- 10:20-10:40

座長 岡田保典

特別講演3 武藤 誠 10:40-11:25 P. 30
「大腸がん浸潤と転移の分子病理学：マウスモデルを用いた最新の知見」

閉会の挨拶 研究推進委員会委員長 青笹克之 11:25-11:30

レクチャー 1

大腸粘膜の生理的再生と発がん

近年、iPS 細胞研究に代表されるように、組織再生を目指した研究がさかんに行われているが、細胞が組織を構築する際の法則性については不明な点が多い。私達は、従来、記述の対象になりながら、十分な解析がされてこなかった組織形態の病的変化を基本構造の変化として 3 次元空間で捉え、その維持と構造変化の成立機序を分子生物学あるいは数理科学的な観点から明らかにすることを目的として研究を行っている。大腸粘膜上皮は、組織構造の基本単位として陰窩を形成するが、その生理的再生に関わる動的平衡状態の維持機構については不明な点が多い。そこで、まず陰窩における細胞動態を 3 次元レベルで定量的に解析した。さらに、遺伝子改変マウスや発がん実験等で組織像の変化を解析することにより、正常構造の維持と腫瘍の発生・進展に關与する TGF- β ファミリーシグナルと Wnt シグナルの分子機能と病理形態変化について検討している。また、これまで解析を進めてきた血管新生における TGF- β シグナルの役割に関する研究についても報告する。

参考論文

- 1) Itoh F, Itoh S, Carvalho RLC, Adachi T, Ema M, Goumans MJ, Larsson J, Karlsson S, Takahashi S, Mummery CL, ten Dijke P and Kato M. Poor Vessel Formation in Embryos from Knock-in Mice Expressing ALK5 with L45 Loop Mutation Defective in Smad Activation, **Lab Invest** 89: 800-810, 2009.
- 2) Shi L, Itoh F, Itoh S, Takahashi S, Yamamoto M and Kato M. Ephrin-A1 promotes the malignant progression of intestinal tumors in *Apc^{min/+}* mice. **Oncogene** 27(23): 3265-3273, 2008.
- 3) Itoh F, Itoh S, Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Iso T, Dotto GP, Hamamori Y, Kedes L, Kato M and ten Dijke P. Synergy and antagonism between Notch and BMP receptor signaling pathways in endothelial cells. **EMBO J** 23: 541-551, 2004.

かとう みつやす
加藤 光保

1959 年 9 月 14 日生

筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授（病理学）



《学歴》

1985 年 東北大学医学部 卒業
1985 年 医籍登録（第 294338 号）
1995 年 死体解剖資格（第 6544 号）
2001 年 日本病理学会認定病理医（第 2264 号）

《学位》

1990 年 医学博士号取得（東北大学）

《職歴》

1986 年 仙台市立病院医員（病理科）
1987 年 東北大学助手（医学部病理学第一講座）
1995 年 (財)癌研究会研究員（癌研究所生化学部）
2000 年 同上 主任研究員
2002 年 筑波大学基礎医学系 教授（病理学）
2004 年 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授（病理学）
現在に至る
1990 年 9 月-1992 年 3 月 及び 1993 年 4 月-1994 年 6 月
ルードヴィック癌研究所（Uppsala, SWEDEN）客員研究員兼任

《所属学会》

日本病理学会（学術評議員）
日本癌学会（評議員）
日本分子生物学会

《受賞歴》

2000 年 日本病理学会学術研究賞（A 演説）

《専門分野》

実験腫瘍病理学

《プロフィール》

実験科学ほど面白いものはない。
趣味：マラソン

形と構造の解析による組織病理学—計量・モデル化・三次元

組織を対象とする病理学研究においては、言うまでもないことだが形と構造に視点をおくのが基本であろう。しかし 150 年をこえる歴史がありながら病理「形態学」はいまだに方法論が確立されたとは言い難い。書店の本棚には分子生物学、あるいは細胞生物学的な研究法にかんする数多くの解説書を見ることができる。だが形態学研究法の ABC を扱った本は存在しないのである。私は永年「臓器構造論」と称すべき領域で仕事をしたが、試行錯誤の反復に終始した。だが何も得るところがなかったわけではない。今回はささやかな仕事の中から、肝臓の構造論というテーマで要点を供覧したい。

肝臓の構造論、とくに肝硬変の形態形成については、今から 40 年ほど前まではさかんに研究された。その後肝炎ウイルスに関する知見の集積とともに、この方面は下火になった感があるが、肝疾患の診断および病態の解明に構造の理解が不可欠であるという事情は変わらない。今回は、以前の仕事だが正常な肝臓の組織構造をどうとらえるか、この問題から始めて、慢性肝炎における小葉改築・硬変変化の過程を、病変の骨格形成とそのリモデリングという視点から可視化することを試みる。

正常構造については、小葉か細葉かという二者択一的議論が行われたが、どちらも単位体の定義を志向する点で共通しており、私はこの見方に与しない。肝臓は、門脈という輸入枝(P)と中心静脈(C)という輸出枝が空間中に等間隔性を保持することによって等密度の組織血流が保障され、代謝臓器としての肝臓を成立させている。このことが肝臓の構造原則である。断面像で小葉や細葉がありそうに見えるのは、等間隔的血管配置の二次元断面像にすぎない。この等間隔性という原則は肝硬変では PC 連結の発生によって破られ、それが肝不全という臓器機能の破綻に結びついている。

肝硬変には明瞭な構造の骨格がある。再生結節・間質のいずれもが空間中に多数のループをもつ位相幾何学的に同形のネットワークを作る。これは肝硬変の諸形、および先行病変に共通の骨格であり、肝硬変の形態形成の問題はいかにしてこの骨格が形成されるかに還元される。このことを B 型慢性肝炎を材料として見て行きたい。また、肝硬変自体も末期型に向けて進行し続けるが、この過程も骨格のリモデリングとして把握でき、ネットワークのメッシュ数を尺度として解析が可能である。

組織構造の研究では、対象となる組織の三次元的な性質が隘路になることが多い。適当な構造モデルを仮定してステレオロジーを応用できれば、少なくとも数量的な三次元情報は入手可能である。だが今回の問題は、血管の空間的配置にせよネットワーク骨格のメッシュ密度にせよ、ステレオロジーが使えない。実は病理形態学で遭遇する問題の多くが同じ困難を孕んでいる。ここをどうやって乗り越えるか、時間の許す範囲で簡単に触れたいと思う。

たかはし とおる
高橋 徹

1934 年 3 月 31 日生

石巻赤十字病院 病理医

《学歴》

1958 年 東北大学医学部 卒業
1959 年 国家試験合格
東北大学医学部第一病理学講座研究生（諏訪紀夫教授）
東北大学助手

《学位》

1963 年 医学博士（東北大学）

《職歴》

1973 年 東北大学助教授（第一病理学講座）
1981 年 文部省在外研究員（長期）在アムステルダム大学、デュッセルドルフ大学
1983 年 東北大学抗酸菌病研究所教授（病理学研究部門）
1993 年 東北大学加齢医学研究所教授（病態臓器構築研究分野）
1997 年 定年により退官 日本病理研究所 病理診断医
1998 年 石巻赤十字病院 病理医
現在に至る

《所属学会》

日本病理学会
国際計量病理学会
形の科学会

《専門分野》

臓器構造論

がんの浸潤と脈管間質の 3 次元形態解析

がん病変の増殖・浸潤様式と血管・リンパ管新生はがんの予後判定において重要な指標となる。病理組織標本上でがん細胞の増殖能や浸潤深達度を評価する際には、組織切断面での所見に依存する 2 次元形態解析には限界があり、連続組織標本を用いた 3 次元構造解析が望まれる。これまでのところ、病理診断への組織立体構築の応用例は限定されているが、その最大の理由として、連続組織標本の作製・染色からデータ解析までに多大の労力と時間を要することと、輪郭描画などのマニュアル操作を用いた場合には立体構築像の再現性に疑問を残すことが挙げられる。

我々の研究室ではこれまでに、組織アレイ法による連続薄切標本の作製と染色画像の撮影、マニュアル操作を排除した色調（RGB 階調）に基づく組織要素の自動抽出、組織立体構築と 3 次元構造解析を短期間に完了しうるシステムを築いてきた。さらに、広領域・高分解能の組織画像をデジタル記録できるバーチャルスライドを導入することにより、立体空間で隣接する組織要素間の連結性・不連続性を精度高く検証できることと、多重・多回の免疫細胞標識に基づく立体構築が可能なことから、解析対象となる組織構成要素を飛躍的に拡張できることを確かめている。今回の講演では、舌がん症例を対象として、バーチャルスライド画像を応用した組織立体画像を供覧するとともに、立体空間でのがん胞巣の形状と連結性、血管・リンパ管の走行と実質との空間近接度、がん細胞・脈管内皮細胞の増殖活性とその局在について報告する。

参考文献

島津徳人、青葉孝昭監修： 口腔病変立体構造アトラス、医歯薬出版、2009 年。

あおば たかあき
青葉 孝昭

1948 年 2 月 24 日生

日本歯科大学生命歯学部 教授（病理学）



《学歴》

1973 年 大阪大学歯学部 卒業
1973 年 歯科医師登録（第 63526 号）

《学位》

1978 年 歯学博士号取得（大阪大学）

《職歴》

1973 年 大阪大学助手（歯学部口腔病理学講座）
1983 年 大阪大学講師（歯学部口腔病理学講座）
1985 年 専任研究員、Forsyth Dental Center (Boston, MA)
1991 年 主任研究員 (tenure position)、Forsyth Dental Center (Boston, MA)
1993 年 日本歯科大学歯学部 教授（病理学）
現在に至る
1981-1983 年 客員研究員 Forsyth Dental Center (Boston, USA)
1986-1994 年 NIH グラント研究代表者 (PI) : DE07623、DE-08670、DDR-BRS1988
1989-1993 年 Oral Biology and Medicine Study Section、NIH
1993-1997 年 A Member of the National Institutes of Health Reviewers (Reserve)

《所属学会》

日本病理学会
臨床口腔病理学会（理事）
日本歯科医学教育学会（理事）

《受賞歴》

1981 年 Fogarty International Research Award

《専門分野》

顎顔面発生・病態病理、硬組織形成・アパタイト結晶化学

《プロフィール》

学生教育に追われる中で、最近、形態学の面白さに気づくようになりました。

胃がんの組織像とオーミクス

がんにおける”omic”study の膨大なデータが蓄積されており、新規技術と bioinformatics によって多くの情報を医療や予防の現場に還元することが求められている。業務として病理診断科を担う私たちの分子病理学的研究の使命は、病変部組織から診断・治療につながる新しいシーズを発見することであり、形態変化の背景的分子異常を明らかにすることである。

Transcriptome dissection によって、遺伝子発現情報の全体像を詳細に把握し病態の発生・進展の分子基盤を理解することができる。私たちは SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) 法を用いた網羅的遺伝子発現解析により、多くの新しい診断・治療の分子標的を同定している。形態学的に高分化ではほぼ同じ組織像を呈する胃がん(早期がんと進行がん)、低分化充実性胃がんの原発巣と転移巣、低分化非充実性胃がん (スキルスがん) の SAGE データ(SAGEmap: GEO no. GSE545)を基盤とした解析である。胃がんは、腺管構造の形成を指標とした分化度分類に加えて、形態学的差異はわずかであるが粘液形質発現から腸型と胃型に分類することができる。一方、大腸がんにおいても胃への分化を示すものがある。

本講演では、胃がんの組織像と粘液形質発現の制御機構について、私たちが Transcriptome dissection によって同定したいいくつかの遺伝子の役割を中心に紹介したい。

参考論文

- 1) **Yasui W**, Oue N, Sentani K, Sakamoto N and Motoshita J: Transcriptome dissection of gastric cancer: Identification of novel diagnostic and therapeutic targets from pathology specimens (review article). **Pathol Int** 59:121-136, 2009.
- 2) Oue N, Sentani K, Noguchi T, Ohara S, Sakamoto N, Hayashi T, Anami K, Motoshita J, Ito M, Tanaka S, Yoshida K and **Yasui W**: Serum olfactomedin 4 (GW112, hGC-1) in combination with Reg IV is a highly sensitive biomarker for gastric cancer patients. **Int J Cancer** (in press)
- 3) Mitani Y, Oue N, Matsumura S, Yoshida K, Noguchi T, Ito M, Tanaka S, Kuniyasu H, Kamata N and **Yasui W**: Reg IV is a serum biomarker for gastric cancer patients and predicts response to 5-fluorouracil-based chemotherapy. **Oncogene** 26: 4383-4393, 2007
- 4) Aung PP, Oue N, Mitani Y, Nakayama H, Yoshida K, Noguchi T, Bosserhoff AK and **Yasui W**: Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: MIA and MMP-10 are novel prognostic factors in patients with gastric cancer. **Oncogene** 25:2546-2557, 2006
- 5) Oue N, Hamai Y, Mitani Y, Matsumura S, Oshimo Y, Aung PP, Kuraoka K, Nakayama H and **Yasui W**: Gene expression profile of gastric carcinoma: Identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. **Cancer Res** 64:2397-2405 2004

やすい わたる
安井 弥

1955 年 9 月 5 日生

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授（分子病理学）



《学歴》

1982 年 広島大学医学部 卒業
1982 年 医籍登録（第 265400 号）
1985 年 死体解剖資格（第 4816 号）
1986 年 広島大学大学院医学系研究科病理系専攻 修了
1989 年 日本病理学会認定病理医（第 1480 号）

《学位》

1986 年 医学博士号取得（広島大学）

《職歴》

1986 年 広島大学医学部病理学第一講座 助手
1987 年 スクリップス研究所（La Jolla, USA）生化学部門 研究員（1989 年まで）
1989 年 広島大学医学部病理学第一講座 講師
1992 年 広島大学医学部病理学第一講座 助教授
2000 年 広島大学医学部病理学第一講座 教授
2002 年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授（分子病理学）
現在に至る
2004 年 広島大学医学部 副学部長併任（2006 年まで）
2008 年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻長併任
現在に至る

《所属学会》

日本病理学会（学術評議員）、日本癌学会（評議員）、日本消化器癌発生学会（会長）、
日本胃癌学会（評議員）、日本がん転移学会（評議員）、国際消化器発癌学会（理事）、
国際胃癌学会（幹事）、米国癌学会、ほか

《受賞歴》

1997 年 日本病理学会学術研究賞（A 演説）
2008 年 日本病理学賞

《専門分野》

腫瘍分子病理学

《プロフィール》

孜々不撓

趣味：バレーボール（2008 年度西日本医科学生体育連盟理事長）、読書

胆管系の発生と細胆管反応－肝細胞追跡系を用いた検討

胆管系の発生に関しては不明の点が多く残されている。肝内胆管はアルブミンを発現する段階まで肝細胞方向に分化した肝芽細胞から形成されると考えられているが、これらが独自に発達する肝外胆管と最終的にどのようにして交通するかは明らかになっておらず、両者の接合部位は通常の組織学的観察では認識できない。Cre レポーターマウス (R26R) と AlbCre マウスを掛け合わせた AlbCre/R26R では、細胞がアルブミンを発現した場合、遺伝子組換えにより β -gal が恒常的に発現する。我々は、この肝細胞系譜の追跡系を用い、肝内・肝外胆管の接合部を可視化することに初めて成功した。本講演の前半では、各種細胞分化マーカー発現の検討も踏まえ、胆管系の形成過程に関する我々の見解を提示する。

肝内胆管発生との類推から、我々は一旦成熟した肝細胞も微小環境の変化により胆管を形成しようとの仮説を立てている。実際、我々は肝細胞の三次元培養系を用い、肝細胞が胆管上皮細胞に分化転換しうることを証明した。種々の肝疾患でみられる細胆管増生（細胆管反応もしくは偽胆管形成）の少なくとも一部は既存の肝細胞に由来する可能性があるが、*in vivo* における明確な証明はまだない。我々は最近、R26R の尾静脈から Cre 発現ベクターを注入すると成熟肝細胞が選択的に β -gal 標識されることを見出した。講演の後半では、新たな肝細胞追跡系を用いた増生細胆管の細胞起源に関する検討結果を紹介したい。

参考論文

- 1) **Nishikawa Y**, Ohi N, Yagisawa A, Doi Y, Yamamoto Y, Yoshida M, Tokairin T, Yoshioka T, Omori Y, **Enomoto K**. Suppressive effect of orthovanadate on hepatic stellate cell activation and liver fibrosis in rats. **Am J Pathol** 174:881-890, 2009.
- 2) Ito A*, **Nishikawa Y***, Ohnuma K, Ohnuma I, Koma Y, Sato A, **Enomoto K**, Tsujimura T, Yokozaki H. SgIGSF is a novel biliary-epithelial cell adhesion molecule mediating duct/ductule development. **Hepatology** 45:684-694, 2007 (*equally contributed).
- 3) **Nishikawa Y**, Doi Y, Watanabe H, Tokairin T, Omori Y, Su M, Yoshioka T, **Enomoto K**. Transdifferentiation of mature rat hepatocytes into bile duct-like cells in vitro. **Am J Pathol** 166:1077-1088, 2005.

にしかわ ゆうじ
西川 祐司

1960 年 2 月 18 日生

秋田大学大学院医学系研究科 准教授（病理学）



《学歴》

1984 年 旭川医科大学医学部 卒業
1984 年 医籍登録（第 285047 号）
1989 年 死体解剖資格（第 5513 号）
1990 年 日本病理学会認定病理医（第 1554 号）

《学位》

1988 年 医学博士号取得（旭川医科大学）

《職歴》

1988 年 旭川医科大学医学部病理学第一講座助手
1993 年 米国ピッツバーグ大学移植研究所 Visiting Research Associate
1998 年 米国ピッツバーグ大学医学部外科学 Visiting Research Assistant Professor
1998 年 秋田大学医学部病理学第一講座 講師
2000 年 同 助教授
2007 年 同 准教授
2009 年 秋田大学大学院医学系研究科 分子病態学・腫瘍病態学 准教授
現在に至る

《所属学会》

日本病理学会（学術評議員）
日本癌学会
日本肝臓学会

《受賞歴》

2006 年 日本病理学会学術研究賞（A 演説）
2006 年 肝細胞研究会 会長賞
2006 年 秋田医学会学術賞

《専門分野》

実験病理学（主に肝臓領域），病理診断学

《プロフィール》

病変の成り立ちを細胞社会的に解明するため、病理医ならではの貢献をしたい。

座右銘： In question of science, the authority of a thousand is not worth the humble reasoning of a single individual. (Galileo)

趣味：ジョギング、スキー、読書、外国語の息の長い学習

上皮細胞のキラリティによる組織形態の形成

外見が左右対称な動物においても、内臓器官は左右非対称な場合が多い。無脊椎動物で左右差が形成される機構は、これまで理解されておらず、発生学上の重要な課題であった。我々は、ショウジョウバエ内臓器官の左右非対称性の形成で機能する遺伝子を、遺伝的スクリーンによって検索した。その結果、左右非対称性の形成に必須な遺伝子として、モータータンパク質として知られる I 型ミオシンをコードする *Myosin31DF* (*Myo31DF*) と、上皮細胞の細胞接着タンパク質である E-カドヘリンをコードする *DE-Cadherin* (*DE-Cad*) を同定することができた。

ショウジョウバエ消化管（後腸）の左右非対称性は、上皮細胞の再編成によって形成される。このとき、*Myo31DF* と *DE-Cad* のはたらきによって、上皮細胞の形態に左右バイアス（平面キラリティ）が導入されることがわかった。コンピュータ・シミュレーションの結果、このような上皮細胞の平面キラリティが、上皮組織の左右非対称な形態形成に関与することが示唆された。本研究の成果から、これまで知られていない、左右非対称性の形成機構の存在が示唆される。

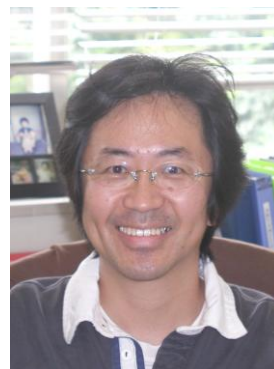
参考論文

- 1) Okumura, T., Utsuno, H., Kuroda, J., Gittenberger, E., Asami, T., and Matsuno, K. The development and evolution of left-right asymmetry in invertebrates: lessons from *Drosophila* and snails. *Dev. Dyn.* 237: 3497-3515, 2008.
- 2) Taniguchi, K., Hozumi, S., Maeda, R., Ooike, M., Sasamura, T., Aigaki, T., and Matsuno, K. *D*-JNK signaling in visceral muscle cells controls the laterality of the *Drosophila* gut. *Dev. Biol.* 311: 251-263, 2007.
- 3) Hozumi, S., Maeda, R., Taniguchi, K., Sasamura, T., Spéder, P., Noselli, S., Aigaki, T., Murakami, R. and Matsuno, K. A *Drosophila* unconventional myosin reverses the default handedness in visceral organs. *Nature* 440: 798-802, 2006.

まつの けんじ
松野 健治

1960 年 7 月 12 日生

東京理科大学基礎工学部 教授



《学歴》

1985 年 早稲田大学教育学部 卒業
1990 年 早稲田大学大学院理工学研究科 終了

《学位》

1990 年 理学博士取得（早稲田大学）

《職歴》

1990 年 日本学術振興会特別研究員（基礎生物学研究所・鈴木義昭教授）
1991 年 リサーチアソシエート（エール大学、米国）
1997 年 科学技術振興事業団 研究員（阪大医・岡野栄之教授）
1999 年 東京理科大学 基礎工学部 助教授
2006 年 同上 教授
現在に至る

《所属学会》

日本発生生物学会
日本分子生物学会
日本細胞生物学会
The Genetics Society of America

《受賞歴》

47th Annual *Drosophila* research conference, image award, runner-up

《専門分野》

発生学

《プロフィール》

趣味：化石、おばけ。スポーツは、ときどき、水泳、テニス。

細胞分化の可塑性と発生過程の安定性：力学系による普遍的論理の解明

生命の機能を担う遺伝子発現や代謝のこみいったネットワークをできるだけ正確に求め、それにあったモデル化を行うという立場がしばしば行われている。一方で、生命とはどのようなシステムなのか、複製、代謝、適応、細胞分化がそもそもいかにして可能か、そこに普遍的な法則あるかという問いに答えるにはこの立場では不十分であろう。これに対して生命システムが分子—細胞—多細胞生物—生態系といった異なる階層にまたがって存在することに着目し、その階層間の整合性（consistency）を指導原理として生命システムに普遍的な論理を明らかにしようとするのが複雑系（Complex Systems）生物学の立場である。本講演では、この立場を紹介し、基本となる力学系理論を簡単に述べた後で、発生の安定性と分化の不可逆性に関して、理論、モデル、実験が協働して進めている複雑系生物学の一端を紹介したい。具体的には理論モデルを用いて、細胞内の遺伝子発現のダイナミクスと細胞間相互作用を考え、こうした細胞が増殖していくにつれ、分化多能性が次第に失われ、一方で安定した分化細胞の集団が形成されていくことを示す。特に最初の細胞が、カオスと呼ばれる動的な状態を有すると、幹細胞から枝分かれしていく分化、多能性の順次喪失、細胞種類の比率制御が導かれることを明らかにする。この結果をもとに多能性を回復するための操作の可能性についても議論したい。

参考文献

「生命とは何か（第2版） ー複雑系生命科学へ」 （東大出版会 2009）

かねこ くにひこ
金子 邦彦

1956 年 7 月 6 日生（神奈川県横浜市）
東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授
ERATO 複雑系生命総括



《学歴》

1979 年 東京大学理学部物理学科卒業
1981 年 東京大学大学院理学系研究科修士課程修了
1984 年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了(理学博士)

《職歴》

1984 年 4 月-10 月	日本学術振興会 研究員
1984 年 10 月-1985 年 3 月	Los Alamos National Laboratory, postdoctoral fellow
1985 年 4 月-1990 年 7 月	東京大学教養学部物理教室 助手
但し 1987 年 9 月-1988 年 7 月	University of Illinois at Urbana-Champaign 文部省在外研究員
1988 年 8 月-1989 年 9 月	Los Alamos National Laboratory, Stanislaw Ulam Visiting Fellow
1990 年 8 月-1994 年 8 月	東京大学教養学部基礎科学科 助教授
1994 年-現在に至る	東京大学教養学部基礎科学科 教授
但し 1999 年 12 月-2000 年 1 月	Freiburg 大学客員教授
2002 年 4 月-	大阪大学生命機能研究科客員教授
2004 年 7 月-	SantaFe 複雑系研究所 External Faculty

《受賞歴》

Stanislaw Ulam フェロー 1988
西宮湯川賞 1992
IBM 科学賞 1995

《専門分野》

理論物理学(非線形ダイナミクス、カオス、非平衡現象論)、複雑系、理論生物学、構成的生物学

骨髄幹細胞異常と自己免疫

24年前、自己免疫マウスに正常マウスの骨髄細胞を移植すると病気が治療できることを我々は見出した(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 2483, 1985)。ヒトでも難治性の自己免疫疾患の患者に対して自家骨髄移植や自己末梢血幹細胞移植が実施されているが、自己免疫疾患は造血幹細胞の異常(“Hemopoietic Stem Cell Disorders”)に起因するのであるから(Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87: 8341, 1990)、自家骨髄移植、自己末梢血幹細胞移植では再発をまぬがれず、アロの骨髄移植(BMT)の必要性が close up されて来ている。

我々は、種々の難病をアロの BMT により治療したいと考えて、これまで研究して来たが、最近、マウスを用いて骨髄内骨髄移植法(“IBM-BMT”)を開発した。この方法をヒトに応用するため、サルを用いて T 細胞の混入の少ない”灌流法”を開発した。この”灌流法”を用いた”IBM-BMT”の特徴は、i) 従来の 吸引法では末梢血が混入(T 細胞>20%)するため、GvHD が発症するが、この”灌流法”では T 細胞も 10%以下で、GvHD が発症しない。ii) 間葉系幹細胞(MSC)も効率良く採取でき、ドナーの MSC を効率良くレシピエントの骨髄内へ移植できるため、造血能の回復が速やかである。iii) MSC が移植されるため、放射線量を減量しても生着不全が起こらない。従って、この方法は、臓器移植にも、再生医療にも有力な武器となり得る。実際、臓器移植では、小動物を用いて、皮膚、脾臓、心、肺、下肢の移植で有効性を確認している。

このように、”IBM-BMT”を用いると造血系のみならず、MSC もドナー側と置換できることから、肺気腫や骨粗鬆症の予防・治療並びに病気の transfer にも成功している。我々は、老化関連の難病は間葉系幹細胞異常症(“Mesenchymal Stem Cell Disorders”)ではないかという仮説をたてて研究をしている。

さらに、我々は難病中の難病である悪性腫瘍(癌、肉腫等)の治療にも、IBM-BMT にドナーリンパ球輸注(DLI)を併用すると、GvHD は抑制するが、GvT(移植片対腫瘍)効果を温存できることを発見した(Stem Cells 23:365, 2005; Stem Cells 25: 385, 2007)。

この新しい移植方法(”灌流法”+”IBM-BMT”)は、これまでの移植・再生医療を根本的に変える画期的な方法で、あらゆる難病の治療に役立つものと確信する。

いけはら すすむ
池原 進

1942 年 10 月 10 日生

関西医科大学 教授(病理学第一講座)

関西医科大学再生医学難病治療センター長

関西医科大学癌治療センター長



《学歴》

1942年	京都大学医学部卒業
1968年	医籍登録(第199884号)
1978年	死体解剖資格(第3537号)
1983年	日本病理学会認定病理医(第1131号)

《学位》

1977年	医学博士号取得(京都大学)
-------	---------------

《職歴》

1975年	京都大学医学部大学院(病理学専攻)修了
1978年	米国留学Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(所長Robert A. Good)へ 留学(3年間)
1982年	京都大学医学部病理学第二講座助教授
1985年	関西医科大学病理学第一講座教授
1990年	厚生省特定疾患難病の疾患モデル調査研究班班長(平成8年3月まで)
1995年	平成7年度国際シンポジウム「骨髄移植—基礎と臨床—」企画実行委員長
1997年	Fred Hutchinson Cancer Research Center (Prof. E. Donnall Thomas and Prof. Keith Sullivan) 招聘講演(アメリカ)
1998年	関西医科大学移植センター長
2001年	関西医科大学再生医学難病治療センター長
2003年	関西医科大学癌治療センター長 関西医科大学再生移植治療学大塚製薬寄附講座併任
2006年	・University of California at Davis(Prof. M. Eric Gershwin) 招聘講演(アメリカ) ・Fred Hutchinson Cancer Research Center(Prof. Rainer Storb) 招聘講演(アメリカ) ・Institute of Human Virology, University of Maryland Baltimore (Prof. Robert C. Gallo) 招聘講演(アメリカ)

- 2007年 The 21st Century Center of Excellence (COE) Program
 “Novel BMT Method for Intractable Diseases: From Benching to Bedside”
 口頭講演(大阪)
- 2008年 ・34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow
 Transplantation(EBMT) 招聘講演(イタリア)
 ・6th International Congress on Autoimmunity 招聘講演(ポルトガル)

《所属学会》

日本病理学会(学術評議員)
 日本免疫学会(評議員、運営委員)
 日本癌学会会員
 日本血液学会会員
 The New York Academy Sciences会員
 American Association for the Advancement of Science会員
 American Society of Hematology会員 他

《受賞歴》

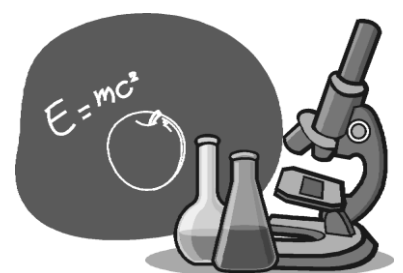
- 1986年 第17回三菱財団自然科学研究助成
 1991年 第2回日本チバガイギー・リウマチ賞
 1994年 第83回日本病理学会総会宿題報告
 1998年 11th International Symposium, Molecular Biology of Hematopoiesis学会賞
 2000年 科学技術庁科学技術政策局ミレニアム技術開発提案公募プロジェクト
 “革新的技術開発研究推進費補助金”
 2003年 文部科学省21世紀COE(Center of Excellence)プログラム拠点リーダー
 2008年-2009年 平成20年-平成21年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等
 予防・治療研究事業)「新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究」
 班長

《専門分野》

免疫病理学

《プロフィール》

クラシック音楽鑑賞



がん間質細胞の由来と生物学的意義

病理形態学的にがんはがん細胞と間質細胞から構成されていることは明らかである。がん間質細胞は線維芽細胞、血管、リンパ管、のなかでも、線維芽細胞は間質形成細胞の主体を形成し、血管はがん組織における栄養や酸素供給には無くてはならない組織構築と考えられているが、その由来やがん進展における生物学的意義は十分検討されていない。さらに近年、がんの発生・進展に間質細胞の有する生物学的意義が注目され、抗血管新生治療などの薬剤が新たな分子標的治療として臨床に導入されている。

私達は、がん間質を構成する細胞の由来を検討し骨髄や血管外膜の間質細胞が、がん間質線維芽細胞の前駆細胞を含んでいることを明らかにしてきた。ヒト肺がん手術材料を用いて、がん組織近傍の血管内血液には間質線維芽細胞の前駆細胞が存在していることを明らかにした。また、これら血液内に存在する間質線維芽細胞前駆細胞には骨細胞、脂肪細胞へ分化する間葉系幹細胞の性質があることを示してきた。がん間質線維芽細胞は、血管新生因子 VEGF を産生するが、間質線維芽細胞の産生した VEGF は不活化されており、がん細胞との相互作用により初めて活性化され、がん組織において血管新生が亢進する機構を明らかにしてきた。

本講演では、がん間質細胞の起源とその生物学的働きについて、現在までに明らかになっている事を明らかにするとともに、がん微小環境の意義について述べたい。

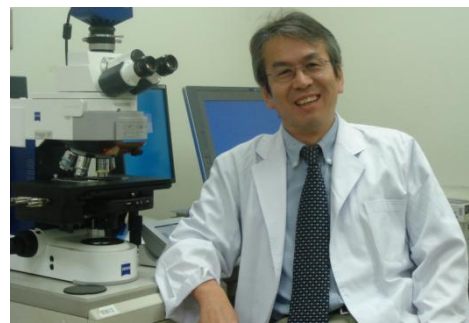
参考論文

- 1) Ishii G, Ito TK, Aoyagi K, Fujimoto H, Chiba H, Hasebe T, Fujii S, Nagai K, Sasaki H, Ochiai A. Presence of human circulating progenitor cells for cancer stromal fibroblasts in the blood of lung cancer patients. *Stem Cells*. 25(6):1469-77, 2007.
- 2) Hoshino A, Chiba H, Nagai K, Ishii G, Ochiai A. Human vascular adventitial fibroblasts contain mesenchymal stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 368(2):305-10, 2008
- 3) Chiba H., Ishii G., Ito TK., Aoyagi K., Sasaki H., Nagai K., Ochiai A CD105 Positive Cells in Pulmonary Arterial Blood of Adult Human Lung Cancer Patients Include Mesenchymal Progenitors. *Stem Cells*. 26(10):2523-30, 2008.
- 4) Ito TK., Ishii G., Saito S Yano K. Hoshino A. Suzuki T. Ochiai A. Degradation of soluble VEGF receptor-1 by MMP-7 allows VEGF access to endothelial cells. *Blood*. Mar 5;113(10):2363-3269, 2009.

おちあい あつし
落合 淳志

1956 年 6 月 28 日生

国立がんセンター東病院臨床開発センター
臨床腫瘍病理部 部長（腫瘍病理学）



《学歴》

1986 年 広島大学大学院医学系研究科病理学修了

《学位》

1986 年 医学博士号取得（広島大学）

《職歴》

1986 年 広島大学医学部第一病理学助手
1987 年 広島大学医学部第一病理学講師
1988 年 ドイツハノーバー医科大学招聘研究員
1991 年 国立がんセンター研究所研究員
1993 年 同上 第2組織病理研究室長
1998 年 国立がんセンター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 部長
2001 年 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学研究系
がん先端生命分野 教授（連携講座）

《所属学会》

日本病理学会（学術評議員）
日本癌学会（評議員）
日本学術会議（連携会員）
日本胃癌学会（評議員、取り扱い規約委員、ガイドライン作成委員）
大腸癌研究会（評議員、取り扱い規約病理委員長、ガイドライン作成委員）

《受賞歴》

1996 年 日本病理学会学術研究賞（A 演説）
日本癌学会奨励賞
1998 年 ベルツ賞
2006 年 日本病理学賞

《専門分野》

腫瘍病理学

《プロフィール》

がん組織の形態学的変化とがん患者や生命現象との関係に興味を持って研究を行っています。
趣味：博物館、水族館の鑑賞

大腸がん浸潤と転移の分子病理学：

マウスモデルを用いた最新の知見

大腸がんの多くは *APC* 遺伝子の不活化で開始され、*RAS*, *TGF-β* II 型受容体 (*TGFBR1*)、*p53* (*TP53*) などの遺伝子に更なる変異を生じて悪性の腺癌へと進展する。*TGF-β* のシグナル伝達異常による大腸がんの進展を調べるために、我々は先に *Apc*^{Δ716} 変異と同じ染色分体に *Smad4* 変異を持つマウス を作出した。このマウスでは腸の腺腫が浸潤性の腺癌に進展する。我々は今回、腫瘍上皮と間質の相互作用に注目してこのマウスモデルにおける腫瘍浸潤の機構を解明し、未分化骨髄球 (iMC) が血中から浸潤先端へ誘引されることを発見した。これら iMC は、*MMP9/2* とケモカイン受容体 *CCR1* を発現しており、*CCL9* リガンド に向かって遊走する。このマウスで *CCR1* 遺伝子をノックアウトすることにより、我々は *CCR1* の消失が浸潤先端での iMC の集簇を阻止すると同時に腫瘍の浸潤を阻害することを見いだした。更にヒトでも *CCR1* と *MMP9/2* を発現する iMC が浸潤先端に存在することを確認した。これらの結果は腫瘍上皮での *TGF-β* シグナル伝達の消失は腫瘍の浸潤を助ける iMC の集簇を促進し、*CCR1* 阻害薬による大腸がん浸潤の治療の可能性を強く示唆する。

血管新生を始めとして、腫瘍の増大と悪性進展における間質の関与の重要性は以前から知られていたが、骨髄細胞の関与やその分子機構は最近になって漸く遺伝的な解析が可能になり、種類の異なるこれまで記載のなかった骨髄由来細胞が注目されつつある。我々の知見をはじめとして、これらの細胞が関与する全身性の反応機構について討論したい。

参考論文

- 1) Kitamura, T., Kometani, K., Hashida, H., Matsunaga, A., Miyoshi, H., Hosogi, H., Aoki, M., Oshima, M., Hattori, M., Takabayashi, A., Minato, N. & Taketo, M.M. SMAD4-deficient intestinal tumors recruit *CCR1*⁺-myeloid cells that help invasion. *Nat. Genet.* 39:467-475. 2007.
- 2) Kitamura and Taketo, M.M. (2007) Keeping out the bad guys: gateway to cellular target therapy. *Cancer Res.* 67: 10099-10102.
- 3) Taketo, M. M., Edelmann, W. Mouse models of colon cancer. *Gastroenterology*. 2009, 136:780-98. Review.

たけとう まこと
武藤 誠

1948 年 7 月 8 日生

京都大学大学院医学研究科 教授（遺伝薬理学）



《学歴》

1973 年 京都大学医学部 卒業
1973 年 医籍登録（第 220453 号）
1978 年 京都大学大学院医学研究科 修了

《学位》

1978 年 医学博士号取得（京都大学）

《職歴》

1973 年 京都大学医学部附属病院研修医（内科）
1978 年 ロックフェラー大学博士研究員
1981 年 ロシュ分子生物学研究所博士研究員
1983 年 ジャクソン研究所主任研究員
1989 年 デューク大学医療センター准教授（免疫・微生物学）
1991 年 萬有製薬筑波研究所部長
1995 年 東京大学大学院薬学系研究科教授（遺伝学）
2000 年 京都大学大学院医学研究科教授（遺伝薬理学）
現在に至る

《所属学会》

日本癌学会（評議員） 日本分子生物学会 日本生化学会
米国癌学会（AACR） 米国生化学分子生物学会（ASBMB） 米国医師協会（AAP）

《受賞歴》

1997 年 三菱財団自然科学研究助成金
2004 年 佐川がん研究財団特別研究助成賞
2007-2009 年 米国癌学会 Little-AACR Colon Cancer Metastasis 研究助成金

《専門分野》

実験腫瘍遺伝病理学

《プロフィール》

マウスモデルほど面白いものはない。
趣味：水泳・オーディオ

ポスター発表

P-01	ヒト浸潤癌線維性間質における血管外膜線維芽細胞様細胞 (血管中膜直外側 CD34 陽性紡錘形間質細胞) の分布	中山宏文	P. 33
P-02	リンパ球の多い胃癌 (lymphocyte-rich gastric cancer) における免疫反応の組織学的解明 : 免疫染色結果の定量化 は病態解明にどれだけ有効か?	大谷明夫	P. 34
P-03	舌扁平上皮癌における 3 次元組織形態解析 (1): 癌胞巣構造と細胞異型	島津徳人	P. 35
P-04	舌扁平上皮癌における 3 次元組織形態解析 (2): 脈管の新生と侵襲	工藤朝雄	P. 36
P-05	大腸腫瘍における線維芽細胞増殖因子受容体 Fibroblast growth factor receptor 2IIIc の役割	松田陽子	P. 37
P-06	肝腫瘍における肝幹様細胞特徴的遺伝子 dickkopf 3 の発現 と機能解析	加野准子	P. 38
P-07	SL/Kh マウスにおけるプロウイルス挿入に伴う癌遺伝子 Hras1 の発現異常の解析	金谷和哉	P. 39
P-08	B-lymphoblastic lymphoma (B-LBL) を自然発症する SL/Kh マウスにおける内因性レトロウイルスの特定	丸山泰弘	P. 40
P-09	血管新生における TGF- β シグナル伝達分子・Smad の 3 次元 解析	伊東史子	P. 41
P-10	血管形成における低分子量 G 蛋白質 ARF6 の機能	本宮綱記	P. 42
P-11	<i>Mafb/c-Maf</i> ダブルヘテロマウスは骨髄増殖性疾患になる	濱田理人	P. 43
P-12	MafB は動脈硬化発症に重要である	中村恵弥	P. 44
P-13	ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ α 、 β は 精子形成に不可欠である	長谷川潤	P. 45
P-14	大腸粘膜上皮における細胞増殖動態の 3 次元解析	青山知恵	P. 46
P-15	腫瘍形成における TMEPAI の役割	渡邊幸秀	P. 47

**P-01 ヒト浸潤癌線維性間質における血管外膜線維芽細胞様細胞
(血管中膜直外側 CD34 陽性紡錘形間質細胞) の分布**

中山宏文¹、円山英昭²、宮寄恵利子³、森木利昭⁴、清久泰司⁵、弘井誠³、安井弥⁶

¹ 西日本旅客鉄道株式会社 (JR 西日本)・広島支社広島鉄道病院・臨床検査室

² 医療法人近森会・近森病院・病理診断科

³ 高知大学・医学部附属病院・病理診断部

⁴ 静岡市立静岡病院・病理診断科

⁵ 徳島市民病院・中央検査科

⁶ 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・分子病理学

ヒトの全身正常組織において血管外膜にCD34陽性紡錘形間質細胞、すなわち血管外膜線維芽細胞様細胞が認められ、炎症および腫瘍の間質形成に重要な役割を演じている可能性が示唆される。腫瘍間質血管における外膜線維芽細胞の有無に注目し、CD34を血管外膜線維芽細胞様細胞のマーカーとして、血管中膜直外側CD34陽性紡錘形間質細胞の分布を検討した。胃癌74症例（びまん型23例、腸型44例、充実胞巣型7例、以上Lauren分類による）、大腸癌44症例、肝細胞癌33例、甲状腺癌49症例（微小浸潤性濾胞癌14症例、広範浸潤性濾胞癌7症例および乳頭癌28症例）、肺癌27例（腺癌14症例（うち9症例は細気管支肺胞上皮癌成分を含む）、扁平上皮癌10症例、大細胞神経内分泌癌2症例、小細胞癌1症例）、子宮頸部浸潤扁平上皮癌18症例で、免疫組織化学的に血管中膜直外側のCD34陽性紡錘形間質細胞の分布を検討した。腸型胃癌、充実胞巣型胃癌、大腸癌、肝細胞癌、すべての甲状腺癌、細気管支肺胞上皮癌部分を除くすべての肺癌およびすべての子宮頸部浸潤性扁平上皮癌ではいずれの症例においても、癌間質の血管中膜直外側にCD34陽性紡錘形間質細胞を認められなかった。一方、びまん型胃癌23症例中17例および肺腺癌のうちの細気管支肺胞上皮癌細胞近傍の血管中膜直外側にCD34陽性紡錘形間質細胞が認められた。以上より、多くのヒト浸潤癌線維性間質の血管は血管外膜線維芽細胞様細胞を欠くことが明らかとなった。

P-02 リンパ球の多い胃癌(lymphocyte-rich gastric cancer)における免疫反応の組織学的解明：免疫染色結果の定量化は病態解明にどれだけ有効か？

大谷明夫

独立行政法人 水戸医療センター 病理診断科

癌細胞は免疫監視機構から逃避することにより増殖するとされ、ヒト臨床癌は基本的に免疫抑制状態にあると想定されている。しかしある種のヒト癌は著明なリンパ球浸潤をともなっている。胃癌もそのひとつである。そのかなりの部分は EB ウィルス陽性であり、浸潤リンパ球の中にはそれを標的とするものが含まれる。が「リンパ球の多い癌」とは概念上の矛盾にも見える現象である。今回リンパ球の多い胃癌 (ly-rich GCs) 43 例をもちいケモカインレセプター CXCR3, その対応するケモカイン CXCL9 (MIG)、制御性 T リンパ球 (Treg), 潜在型 TGF- β の局在を検索し、リンパ球出現の意義を探った。対照には通常胃癌 37 例を用いた。方法はパラフィンブロックからの酵素抗体法である。【結果と考察】 Th1 および細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に発現する CXCR3 は ly-rich GC の浸潤リンパ球の大半が陽性。対応する CXCL9 はその間にある“stromal cell”に陽性であった。これは対照群ではほとんど観察されず、ly-rich GC を特徴づけた。このことは二次リンパ組織でのナイーブ (主体の) T リンパ球と樹状細胞との関係を連想させる現象であり、ly-rich GC での活発な免疫反応の表現であると解釈された。が、現実には腫瘍は成立している。そこでこの免疫反応を弱めるための機能も同時にあるはずである。Treg はその重要な候補である。胃癌全体でみて、この Treg は CXCR3 陽性細胞と正の相関をとって出現していた。CXCR3/Treg 比をとってみると、Ly-rich GC では CXCR3 の比率が上昇していた。これは ly-rich GC での免疫反応現象のひとつとみなされ、一方通常胃癌での免疫抑制機構の一表現と解釈された。TGF- β は多機能サイトカインであり、免疫系に対しては抑制作用をもつ。Ly-rich GC では TGF- β の主体は宿主の浸潤細胞に発現されており、かつ CXCR3 と正の相関を示した。宿主由来の TGF- β 陽性細胞と免疫担当細胞との関連を示唆している。

P-03 舌扁平上皮癌における 3 次元組織形態解析 (1) : 癌胞巣構造と細胞異型

島津徳人¹、工藤朝雄¹、柳下寿郎^{1,2}、出雲俊之³、青葉孝昭¹

¹ 日本歯科大学 生命歯学部 病理学講座

² 日本歯科大学 附属病院 口腔病理診断室

³ 埼玉県立がんセンター 病理診断科

【目的】腫瘍の生物学的特質を理解し予後判定の科学的根拠を確立していく目的で、組織アレイ連続薄切標本の免疫多重染色に基づいた組織立体構築を行い、3 次元空間での癌浸潤様式を可視化するとともに、癌胞巣の増殖活性と核異型を 3 次元形態計測した。【材料と方法】舌癌のパラフィン包埋試料から最深達部位を含む組織アレイ法に (3mm 径) により連続薄切切片 (4 μ m 厚) を作成し、サイトケラチンカクテル (AE1+AE3/34 β E12/MNF116) 抗体と Ki-67 抗体を用いた免疫二重染色を施した。連続組織画像をバーチャルスライド (VS) 撮影し、多色の組織画像から RGB 色調に基づいて組織要素を分画した。【結果と考察】VS の高解像度デジタル情報を用いた組織立体構築法では、広い組織領域を俯瞰しうることで、大容量の組織・細胞を対象とした形態計測が可能であり、すべての作業工程でマニュアル操作を必要とせずに 200 枚前後のデジタル画像から再現性のよい立体構築像が得られた。分画要素を統合した 3 次元空間情報からは、癌胞巣の構造パラメータとして胞巣間の連結性と独立した胞巣のサイズ分布、癌細胞の異型パラメータとして核の大きさや N/C 比の分散を求めることができた。特に、3 次元空間での組織形態計測では、10 万個の細胞・組織単位を分析対象に取り入れることが可能であることを確かめている。本研究は科研費 (19792321、20791553) の補助を受けた。

P-04 舌扁平上皮癌における 3 次元組織形態解析 (2) : 脈管の新生と侵襲

工藤朝雄¹、島津徳人¹、柳下寿郎^{1,2}、出雲俊之³、青葉孝昭¹

¹ 日本歯科大学 生命歯学部 病理学講座

² 日本歯科大学 附属病院 口腔病理診断室

³ 埼玉県立がんセンター 病理診断科

【目的】 癌細胞による血管新生誘導と血行性・リンパ行性転移機序を理解する目的で、ヒト舌癌症例における組織立体構築を行い、癌胞巣を囲む脈管網と浸潤細胞について多重免疫標識と組織立体構築に基づき 3 次元構造解析した。**【材料と方法】** 舌癌のパラフィン包埋試料から最深達部位を含む組織アレイ法に (3mm 径) により連続薄切切片 (4 μ m 厚) を作成し、血管内皮とリンパ管内皮を分画する目的で CD31/D2 - 40 抗体を用いた免疫二重染色を施した。連続組織画像をバーチャルスライド (VS) 撮影した後、同じ連続組織標本にサイトケラチン免疫染色を施し、上皮成分の空間情報を補完した。**【結果と考察】** VS システムでは任意の分解能で画像情報を採取でき、高分解能の情報を用いて立体構築することにより、微細な毛細血管をも再現することが可能である。舌癌症例における立体構築では、血管内皮、リンパ管内皮、腫瘍実質を統合した 3 次元観察が可能であり、太い血管から分枝する微細血管や癌胞巣間隙に入り込んだ末梢血管全体に観察視点を移動させながら追跡できる。腫瘍胞巣と脈管要素を統合した 3 次元情報からは、血管・リンパ管の形状・配向・分岐を比較するとともに、脈管の走行距離、脈管内侵襲の有無を定量解析でき、癌浸潤にともなう脈管新生誘導と脈管内浸潤の成立機転を理解するうえで重要と考えている。本研究は科研費 (19792321、20791553) の補助を受けた。

P-05 大腸腫瘍における線維芽細胞増殖因子受容体 Fibroblast growth factor receptor 2IIIc の役割

松田陽子¹、石渡俊行¹、山本哲志¹、山初和也^{1,2}、許田典男¹、恩田宗彦¹、川原清子¹、中澤南堂¹、瀬谷知子³、大秋美治⁴、内藤善哉¹

¹ 日本医科大学病理学講座（統御機構・腫瘍学）

² 日本医科大学大学院臓器病態制御外科学

³ 日本医科大学附属千葉北総病院外科

⁴ 日本医科大学附属千葉北総病院病理

Fibroblast growth factor receptor 2IIIc (FGFR2IIIc)は様々な癌で高発現し、癌の増殖や転移に促進的に働くことが報告されている。本研究は、大腸癌の発生過程および進行における FGFR2IIIc の役割を明らかにすることを目的とする。[臨床病理学的な解析]大腸の過形成性ポリープ、腺腫、腺癌における FGFR2IIIc の発現を免疫染色で検討したところ、間質の線維芽細胞、血管内皮細胞及び正常陰窩上皮の表層部に FGFR2IIIc の発現が見られた。腺腫、腺癌では腫瘍細胞に強い発現が認められた。免疫染色で FGFR2IIIc 陽性細胞の割合を数値化すると、腺癌＞腺腫＞過形成性ポリープの順であった。In situ hybridization 法では腺癌において FGFR2IIIc mRNA の強い発現が見られ、特に病巣深部に浸潤する癌細胞で高発現を認めた。[ヒト大腸癌培養細胞を用いた機能解析]大腸腺癌細胞 DLD-1 を用いて FGFR2IIIc 安定過剰発現株を樹立し、対照株と比較検討したところ、FGFR2IIIc 安定発現株においてコロニー形成率の増加、ヌードマウス腫瘍の増大、及び細胞外基質に対する接着性の低下と運動性の低下を認めた。[結語]FGFR2IIIc は大腸癌の発生過程、及び大腸癌の進行や浸潤に深く関与していると考えられた。

P-06 肝腫瘍における肝幹様細胞特徴的遺伝子 dickkopf 3 の発現と機能解析

裴一花¹、加野准子¹、飯嶋達生²、稲留征典³、森下由紀雄¹、野口雅之¹

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科 診断病理

²茨城県立中央病院

³日立総合病院

dickkopf 3 (Dkk3) は我々のブタを用いた解析により成体肝幹様細胞に差次的に発現する遺伝子として見出され、肝分化、肝再生に関与すると考えられている。本研究では Dkk3 と肝分化の関連に着目し、腫瘍マーカー、治療への有用性を検討するために、肝腫瘍における発現の特徴と機能を解析した。肝芽腫 (HBL) 14 症例、肝細胞がん (HCC) 72 症例を用いた *in situ* hybridization (ISH) および免疫染色により、Dkk3 発現症例は HBL で 79%、HCC で 19% であり、HBL の方が HCC より有意に発現頻度が高かった。またいずれの腫瘍でも一部の腫瘍細胞に局在して発現する傾向が見られた。HBL では解析した全ての症例で、少なくとも α -fetoprotein (AFP)、Dkk3 のいずれかを発現しており、AFP と Dkk3 陽性細胞は排他的であった。これらの結果から、Dkk3 は AFP 発現腫瘍細胞とは異なるより幼弱な腫瘍細胞を検出し、AFP と同時に使用すれば、より広範に HBL を診断できる可能性が示唆された。さらにヒトの HBL 細胞株 HuH6 および我々のグループが樹立した成人正常肝臓由来不死化肝細胞株 tPH5CH において RNAi により Dkk3 を発現抑制したところ、これらの細胞の肝分化度に有意な変化は見られなかったが、細胞数の減少と同時に JNK のリン酸化が促進されることが明らかになった。以上の結果から、Dkk3 は未分化な Dkk3 発現肝細胞のアポトーシスを抑制し、生存に必要な機能を担っている事が示唆された。

P-07 SL/Kh マウスにおけるプロウイルス挿入に伴う癌遺伝子 Hras1 の発現異常の解析

金谷和哉¹、丸山泰弘¹、鶴山竜昭²、日合弘³、高桑徹也¹

¹京都大学 医学研究科 人間健康科学系専攻 病理学

²京都大学 附属病院 病理診断部

³滋賀県立成人病センター

SL/Kh マウスは proto-SL,AKR を progenitor とする近交系マウスで、90%以上が pre-B リンパ腫を自然発症する。このマウスは遺伝的に 7 カ所への内在性マウス白血病レトロウイルスの組み込みを獲得している。リンパ腫発症機序として、プロウイルスの後天的な体細胞性の挿入に起因した癌遺伝子活性化による可能性が考えられる。プロウイルスの組み込み部位を同定し、その結果活性化される遺伝子や宿主への影響を明らかにすることは同マウスのリンパ腫発症機序を知る上で重要である。

pre-B リンパ腫を発症した個体のリンパ腫由来のゲノム DNA を用い、inverse-PCR 法を用いてプロウイルスの挿入部位の同定を試みた。

[結果] プロウイルスの挿入部位として、第 7 染色体上の癌遺伝子 Hras1 の intron-1 へのプロウイルス挿入を明らかにした。同部位への挿入はマウス 97 個体中 6 個体(6.2%)と高率に認められた。

プロウイルスの組み込み部位はこれまで Stat5a, c-myc を同定しているが (Tsuruyama 2002 et al; Jin 2003 et al; Hiai 2003 et al)、今回明らかになった Hras1 もリンパ腫発症に関与している可能性が考えられる。Hras1 の転写開始コドンが exon-2 に位置していることからプロウイルス挿入に伴う発現異常の可能性が予想される。

P-08 B-lymphoblastic lymphoma (B-LBL) を自然発症する SL/Kh マウスにおける
内因性レトロウイルスの特定

丸山泰弘¹、金谷和哉¹、鶴山竜昭²、日合弘³、高桑徹也¹

¹ 京都大学 医学研究科 人間健康科学系専攻 病理学

² 京都大学 附属病院 病理診断部

³ 滋賀県立成人病センター

SL/Kh マウスは proto-SL, AKR を progenitor とする近交系マウスで、90%以上が B 細胞芽球型リンパ腫を自然発症する。これまでのサザンブロット(SB)解析で、このマウスは遺伝的に少なくとも 7 カ所への内在性マウス白血病レトロウイルスの組み込みを獲得していると推察されている(Tsuruyama et al, 2002)。内在性レトロウイルスのゲノム組み込みがリンパ腫自然発症機構に関与するかどうかは明らかになっていない。

ゲノムを制限酵素で切断し、Inverse-PCR 法にて組み込み部の増幅を行い。得られた PCR 産物を用いてダイレクトシーケンスを行い、database と比較検討した。

現在下記の 4 ヶ所の部位が特定できた。

1. 第 2 染色体上で、3 末端側 10761base 離れたところに遺伝子 COMM domain containing7 がある。(SB の 4 kb バンドに相当)
2. 第 15 染色体上で、5 末端側 5646Base のところに olfactory receptor がある。(SB の 3 kb バンドに相当)
3. 第 7 染色体上で、Gltscr1 の第 5 インترون内にある。(SB の 5 kb バンドに相当)
4. 第 1 染色体上で、5 末端側 42718base のところに stromal membrane-associated protein1 がある。(SB の 6 kb バンドに相当)

P-09 血管新生における TGF- β シグナル伝達分子・Smad の 3 次元解析

伊東史子、伊東進、足立朝美、加藤光保

筑波大学大学院人間総合科学研究科 実験病理学

血管新生は、個体発生、組織修復、がん間質などで見られる、既存血管から血管が発芽し新しい毛細血管網が形成されるプロセスである。TGF- β は、血管内皮細胞上の 2 つの I 型受容体 (ALK1 と ALK5) を介して細胞内シグナル伝達分子 (Smad) を活性化しており、ALK5-ALK1/Smad1/5 シグナルは血管新生促進的に、ALK5/Smad2/3 シグナルは抑制的に調節していると考えられていた。

TGF- β による ALK1 シグナルの活性化には、ALK5 が持つキナーゼ活性が不可欠である。そのため、ALK5 ノックアウト (KO) マウスから単離した血管内皮細胞では、TGF- β 刺激時に Smad2/3 だけでなく Smad1/5 のリン酸化も失われる。そこで、血管新生における ALK5/Smad2/3 シグナルの影響を検討するために、血管内皮細胞特異的に TGF- β /Smad2/3 シグナルを欠損させた Smad2/3CDK0 マウス (Smad2^{F/F}; Smad3^{-/-}; Tie2-Cre)、TGF- β や BMP などすべての TGF- β ファミリーの Smad シグナルに必要な Smad4 を血管内皮細胞で特異的に欠損させたマウス (Smad4^{F/F}; Tie2-Cre) を作製した。その結果、Smad4^{F/F}; Tie2-Cre マウスは ALK5KO マウスと同様に胎生 9.5~10.5 日に血管新生不全を起こし胎生致死となったが、同時期に Smad2/3CDK0 マウスには異常は見られなかった。さらに、Smad2/3CDK0 マウスは、胎生 11.5 日になると、心拍は確認できるものの脳室及び神経管内腔におびただしい出血を来とし、多くは胎生 12.5 日までに死亡したため、この経路も新生血管が正常に機能するのに必要であることが示唆された。これらふたつの Smad シグナル経路の血管構造への関与を探るために、血管内皮細胞のマーカーである PECAM-1 を用いて胎生 10.5 日胚を染色し、ボリュームレンダリングソフトウェア (日本ビジュアルサイエンス、VGStudio MAX2.0-MTN) を用いて血管構造の 3 次元像を再構築し検討した。

P-10 血管形成における低分子量 G 蛋白質 ARF6 の機能

本宮綱記、船越祐司、長谷川潤、金保安則

筑波大学大学院人間総合科学研究科 生理化学

低分子量GTP結合蛋白質であるARFにはARF1-6の6つのアイソフォームが存在し、それらはアミノ酸配列の相同性からクラスⅠ（ARF1-3）、クラスⅡ（ARF4、5）、クラスⅢ（ARF6）の3つのクラスに分類される。クラスⅠ及びクラスⅡに分類されるARFは、主にゴルジ体や小胞体などのオルガネラ膜に局在し、細胞内小胞輸送に関与していることが知られている。一方、唯一クラスⅢに分類されるARF6は、主に細胞膜に局在し、他のARFアイソフォームとは異なる特異的な生理機能を有していると考えられている。これまでの報告から、ARF6は様々な接着分子や細胞膜受容体のトラフィッキング、アクチン細胞骨格の制御、脂質代謝等に関与しているという知見が蓄積しつつある。しかしながら、これらの知見は全て培養細胞を用いた実験系から得られたものであり、個体レベルでの様々な生命現象においてARF6がどのような役割を担っているかについては殆ど明らかになっていない。そこで我々は*ARF6*ノックアウト(KO)マウスを作製し、その解析を行っている。

今回は、胎仔における血管形成においてARF6が重要な役割を担っていることが明らかとなったので、この点について報告する。胎生13日目の*ARF6* KOマウスは、頭部血管網の形成パターンに異常がみられ、全身性の浮腫を発症した。またホールマウント免疫染色及びHE染色の結果、*ARF6* KOマウスでは、胎仔表面、卵黄囊および胎盤において、野生型と比較して血管密度の低下が観察され、ARF6は個体における血管形成において重要な役割を果たすことが示唆された。血管形成不全の原因には様々な組織の関与が考えられたが、Tie2プロモーターを用いた血管内皮細胞特異的*ARF6* KOマウスにおいても同様に血管密度の低下が確認されたことから、ARF6は血管内皮細胞において機能していることが示唆された。そこで、血管内皮細胞を株化し、*in vitro*での管形成能を測定したところ、コントロール細胞と比較して*ARF6^{flox/flox}* ;Cre細胞では管形成能低下が認められた。さらに、*ARF6^{flox/flox}* ;Cre血管内皮細胞は顕著にSpreadingが亢進しており、細胞外マトリックスとの接着に異常をきたしていた。このことは、ARF6は血管内皮細胞における接着分子のトラフィッキングに関与している可能性を強く示唆している。以上の結果から、ARF6は血管内皮細胞において、細胞-細胞外マトリックス間の接着を制御しており、それにより個体の血管形成に大きく貢献しているものと考えられる。

P-11 *MafB/c-Maf* ダブルヘテロマウスは骨髄増殖性疾患になる

濱田理人、服部元親、中村恵弥、工藤崇、高橋智

筑波大学大学院人間総合科学研究科 解剖学・発生学

MafB、c-Maf は bZIP 構造をもった転写因子である Large Maf 群に属しており、癌原遺伝子である。MafB、c-Maf は水晶体や神経系では、隣接した細胞に発現しているが、同一の細胞では発現は見られない。一方、血球系では c-Maf、MafB はマクロファージに発現することが知られているが、MafB、c-Maf は相補的な機能を有するのかどうか不明である。そこで *mafB* 遺伝子、*c-maf* 遺伝子をそれぞれ 1 アリル欠損した、*MafB/c-Maf* ダブルヘテロマウスを作製し解析した。このマウスは 1 年以上飼育すると、野生型と比べ、脾臓が肥大した。この表現型は雄よりも、雌において顕著に現れた。さらに 40 週齢の *mafB/c-maf* ダブルヘテロマウスの末梢血、リンパ節腫脹部位で白血球系細胞の増殖が見られ、これらの細胞は、肝臓や肺まで浸潤していた。FACS 解析の結果、Gr-1 陽性、Mac-1 陽性細胞が脾臓、末梢血において、野生型と比べて、*mafB/c-maf* ダブルヘテロマウスで顕著に増加していた。骨髄、脾臓、末梢血の細胞を用いたコロニーアッセイを行った結果、colony forming unit (CFU) -Mix, CFU-granulocyte macrophage (GM) の数が、*mafB/c-maf* ダブルヘテロマウスにおいて、有意に増加しており、未分化な細胞が増えていることがわかった。このように *mafB/c-maf* ダブルヘテロマウスは、骨髄増殖性疾患の表現型を示すことが明らかとなった。

P-12 MafB は動脈硬化発症に重要である

中村恵弥、濱田理人、工藤崇、高橋智

筑波大学大学院人間総合科学研究科 解剖学・発生学

動脈硬化発症の過程において、マクロファージは酸化 LDL を取り込み、泡沫化する。この泡沫細胞が蓄積してプラークを形成することから、マクロファージは動脈硬化発症に重要な役割を果たしている。しかし、この発症過程におけるマクロファージ内での遺伝子ネットワークの詳細はわかっていない。b-Zip 型転写因子である MafB は、マクロファージに発現し、Maf 認識配列 (MARE) への結合を介して遺伝子の発現を制御する。*Mafb* 欠損マウスのマクロファージでは AIM の発現が顕著に減少していた。この AIM は、泡沫細胞のアポトーシスを負に制御することによって動脈硬化を促進する。また、AIM のプロモーター解析により MafB は MARE を介して AIM を直接制御することが示唆された。さらに、*Mafb* 欠損マクロファージでは酸化 LDL によって誘導されるアポトーシス細胞が、野生型に比べて増加した。次に、成体マウスにおける MafB 欠損の影響を調べるために、動脈硬化モデルマウス (*LDLR*^{-/-}) に *Mafb* 欠損マウスの胎児肝臓中の造血幹細胞を移植したところ、コントロールに比べて病変部が著しく減少した。さらに、病変部中の *Mafb* 欠損マウス由来のマクロファージでは AIM の発現が顕著に減少していた。以上より、MafB は泡沫細胞のアポトーシス抑制機構を制御することによって動脈硬化発症の一端を担う重要な因子であることが明らかとなった。

P-13 ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ α 、 β は精子形成に不可欠である

長谷川潤^{1,2}、杉本里香^{1,2}、山下美鈴³、野口純子⁴、岡田理沙¹、鵜木隆光¹、船越祐司¹、馬場忠³、金保安則¹

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科 生理化学

²筑波大学大学院人間総合科学研究科 若手イニシアティブ 神経生理化学

³筑波大学大学院生命環境科学研究科 分子発生制御学

⁴農業生物資源研究所・生殖機構研究ユニット

ホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ (PIP5K) は細胞内シグナル伝達脂質である PIP2 を合成するリン脂質キナーゼである。私たちは、PIP5K アイソザイムのうち、PIP5K α と PIP5K β の生理機能を個体レベルで明らかにするために、それぞれのノックアウトマウスと両者のダブルノックアウトマウス (D-KO) を作製し、解析をおこなった。その結果、PIP5K α -KO の雄は生殖能力が減弱した低妊孕能であり、D-KO の雄は完全に不妊であることがわかった。精巣切片の所見から PIP5K とその生成物である PIP2 が円形精子細胞から伸長精子細胞への分化もしくは維持に重要であり、D-KO マウスでは精子数が減少していることが明らかとなった。詳細な解析を行ったところ、D-KO マウスでは精細管内に野生型では見られない F-actin の集積が見られたことから、PIP5K の欠損により生殖細胞ーセルトリ細胞間接着部位でのアクチン細胞骨格系の調節が異常になっていると考えられた。また、D-KO マウス由来の精子は中片部および尾部の構造に異常を呈し、体外受精が不可能であった。PIP5K α ノックアウトマウス由来の精子中片部も形態異常を示すが、その表現系はダブルノックアウトに比べれば軽微であった。運動能計測の結果、これらの精子は運動能力も減弱していることが分かった。一方で、PIP5K β ノックアウトマウスの精子には大きな異常が見られなかった。これらの結果から、PIP5K とその生成産物 PIP2 が精子形成において重要な役割を担っていること、また PIP5K α と PIP5K β は相補的に機能するものの、部分的には異なるメカニズムで精子形成に関与していることが明らかとなった。

P-14 大腸粘膜上皮における細胞増殖動態の 3 次元解析

青山知恵、鈴木裕之、加藤光保

筑波大学大学院人間総合科学研究科 実験病理学

大腸粘膜上皮は、恒常的に新しい細胞に入れ替わる組織である。陰窩深部には大腸上皮細胞の元となる幹細胞が存在し、増殖能の高い前駆細胞が生み出され、さらに大腸上皮構成細胞に分化していく。幹細胞の増殖は前駆細胞に比べて遅いと考えられているが、その細胞増殖動態の詳細については不明な点が多い。本研究では免疫組織染色と連続切片の 3 次元再構築により、陰窩一つあたりの細胞増殖動態の解析を行った。浸透圧ポンプを用いて細胞増殖マーカーである BrdU をマウスに 1～7 日間持続投与すると、大腸上皮における BrdU 陽性細胞が陰窩深部の増殖帯から、終末分化細胞まで経時的に広がっていくことが明らかになった。次に 40 枚の連続切片について抗 Ki67 抗体、抗 BrdU 抗体を用いて染色を行い、VG studio MAX を用いて陰窩の 3 次元再構築を行い、陰窩あたりの細胞数、増殖帯構成細胞数 (Ki67 陽性細胞)、BrdU 陽性細胞の経日変化について解析した。一方、BrdU 陽性の細胞集団の中に、BrdU 陰性の細胞が認められた。この BrdU 陰性細胞数は、経時的に減少することから、前駆細胞と比較して増殖の遅い細胞であることが示唆された。我々はこの細胞を間欠性増殖細胞 (geyser cell) と命名し、その性質について解析を行っている。

P-15 腫瘍形成における TMEPAI の役割

渡邊幸秀¹、伊東進¹、伊東史子¹、中野なおこ¹、澁谷浩司²、Peter ten Dijke³、加藤光保¹

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科 実験病理学

²東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞生物学

³ライデン大学 メディカルセンター 分子細胞生物学

TGF- β (Transforming growth factor- β)は、細胞の増殖や分化の調節、細胞の運動性の亢進、血管新生など多彩な生理活性を有するサイトカインであり、そのシグナル伝達系の異常が癌を含む多くの疾患に関与していることが知られている。一方、TMEPAI は私達の研究室で TGF- β シグナルによって発現が誘導される分子として同定された膜貫通型タンパク質であり、様々な癌組織において発現が亢進しているという報告がある。実際私達は、消化管腺腫モデルマウスである *APC^{Min/+}*マウスの小腸腺腫やヒト乳癌組織において TMEPAI の発現亢進を認めている。しかしながら TMEPAI の生理機能に関しては、未だ不明な点が多く残されている。そこで、私達は TMEPAI の機能解析を試みた。その結果、TMEPAI は TGF- β シグナルを抑制する分子であることが明らかにされた。さらに、その作用機序として、TMEPAI が TGF- β シグナル伝達分子である R-Smad と結合して、受容体キナーゼによる R-Smad のリン酸化を抑制することにより、TGF- β シグナル伝達を阻害することが認められた。したがって、癌組織において発現が亢進している TMEPAI は、細胞増殖抑制作用を有する TGF- β シグナルを阻害することによって癌の悪性化に関与している可能性が示唆された。

参加者名簿

青木一郎
横浜市立大学医学部大学院
医学研究科分子病理学教室
iaoki@med.yokohama-cu.ac.jp

青笹克之
大阪大学
医学系研究科病態病理学
aozasa@molpath.med.osaka-u.ac.jp

青葉孝昭
日本歯科大学
生命歯学部病理学講座
patho-aoba@tokyo.ndu.ac.jp

青山知恵
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0921336@md.tsukuba.ac.jp

阿部佳子
東北大学大学院
医学系研究科病理形態学分野
e-fumie@m.tains.tohoku.ac.jp

飯嶋達生
茨城県立中央病院
茨城県地域がんセンター病理
t-iijima@chubyoin.pref.ibaraki.jp

池原進
関西医科大学
病理学第一講座
ikehara@takii.kmu.ac.jp

池村雅子
帝京大学病理学講座
ikemura@med.teikyo-u.ac.jp

石塚洋典
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
gamuo110@mac.com

石渡俊行
日本医科大学
病理学講座
ishiwata@nms.ac.jp

市原周
名古屋医療センター
shu-kkr@umin.ac.jp

伊東進
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
sitoh@md.tsukuba.ac.jp

伊藤絢子
藤沢湘南台病院
hotman@ma.scn-net.ne.jp

伊東史子
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
F.Itoh@md.tsukuba.ac.jp

伊藤由布
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
ybqxn064@yahoo.co.jp

稲田紘子
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0921347@md.tsukuba.ac.jp

榎本克彦
秋田大学医学部
病理病態医学講座分子病態学分野
enomoto@med.akita-u.ac.jp

大城久
横浜市立大学附属病院
病理部
oshiroh@yokohama-cu.ac.jp

大谷紀子
KKR水府病院
noriko.ohtani@384.jp

大谷明夫
独立行政法人国立病院機構水戸医療センター
病理診断科
hohtani@mito.hosp.go.jp

大矢尋俊
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0821251@md.tsukuba.ac.jp

緒形真也
山形大学医学部
人体病理学
siogata@med.id.yamagata-u.ac.jp

岡田保典
慶應義塾大学医学部病理学教室
okada@sc.itc.keio.ac.jp

沖田結花里
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0821253@md.tsukuba.ac.jp

長村義之
東海大学医学部
基盤診療学系病理診断学
osamura@is.icc.u-tokai.ac.jp

落合淳志
国立がんセンター東病院
臨床開発センター臨床腫瘍病理部
aochiai@east.ncc.go.jp

加藤光保
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
mit-kato@md.tsukuba.ac.jp

金保安則
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
ykanaho@md.tsukuba.ac.jp

金谷和哉
京都大学
医学研究科
mbox.media.kyoto-u.ac.jp

金子邦彦
東京大学大学院
総合文化研究科金子研究室
kaneko@complex.c.u-tokyo.ac.jp

加野准子
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
junkano@md.tsukuba.ac.jp

菊地泰
聖隷横浜病院
病理診断科
ykikuchi@sis.seirei.or.jp

京極方久
東北大学名誉教授

工藤朝雄
日本歯科大学大学院
生命歯学研究科
patho-aoba@tky.ndu.ac.jp

黒川景
愛知医科大学
医学部病理学講座
keikuro@aichi-med-u.ac.jp

桑原美和子
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
s0611756@ipe.tsukuba.ac.jp

小松悌介
千葉県医療技術大学校
理学療法学科
t.kmts4@mb.pref.chiba.lg.jp

近藤福雄
帝京大学
医学部病理学講座
fkondo55@med.teikyo-u.ac.jp

島津徳人
日本歯科大学
生命歯学部病理学講座
patho-aoba@tky.ndu.ac.jp

下田将之
慶應義塾大学
医学部病理学教室
shimoda@sc.itc.keio.ac.jp

梶村春彦
浜松医大第一病理
hsugimur@hama-med.ac.jp

鈴木裕之
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
h-suzuki@md.tsukuba.ac.jp

副島友莉恵
東京医科歯科大学保健衛生学科分子病態検査学
帝京大学医学部病理学講座
soejima@med.teikyo-u.ac.jp

高橋徹
石巻赤十字病院病理部
東北大学名誉教授

高橋智
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
satorta@md.tsukuba.ac.jp

高橋秀佳
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0821275@md.tsukuba.ac.jp

竹内朋代
筑波大学
人間総合科学研究科
つくばヒト組織バイオバンク
tomotake@hosp.tsukuba.ac.jp

武藤誠
京都大学大学院
医学研究科遺伝薬理学
taketo@mfour.med.kyoto-u.ac.jp

伊達文子
東北大学大学院
医学系研究科
e-fumie@m.tains.tohoku.ac.jp

田中努
名古屋大学大学院
医学系研究科臓器病態診断学
tstanaka@med.nagoya-u.ac.jp

谷村信彦
(独)農研機構動物衛生研究所
nt0410@affrc.go.jp

種村浩子
東京女子医科大学
第2病理

中川博之
平塚市民病院
産婦人科
shohospital@hotmail.com

中野なおこ
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0620536@md.tsukuba.ac.jp

中村卓郎
(財)癌研究会癌研究所
発がん研究部
takuro-ind@umin.net

中村恵弥
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
c0930394@md.tsukuba.ac.jp

中山淳
信州大学大学院
医学系研究科分子病理学分野
jnaka@shinshu-u.ac.jp

中山宏文
西日本旅客鉄道株式会社 (JR 西日本) 広島支社
広島鉄道病院臨床検査室
nakayamhsurgpathol1@yahoo.co.jp

中山裕子
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
yuko.nakayama@md.tsukuba.ac.jp

流田智史
橋本市民病院
病理診断科
tthikt@hasimoto.ac.jp

西川祐司
秋田大学大学院
医学系研究科分子病態学・腫瘍病態学講座
nishikwa@med.akita-u.ac.jp

西田一巳
上都賀総合病院
info@kamituga-hp.or.jp

野口三四朗
東京女子医科大学
第二病理学
sanshinoguchi-gi@umin.ac.jp

能勢真人
愛媛大学大学院
医学系研究科病態解析学講座
masanose@m.ehime-u.ac.jp

長谷川潤
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
h.hasegawa@md.tsukuba.ac.jp

濱田理人
筑波大学大学院
人間総合科学研究科解剖学発生学研究室
Michit-hamada06@ob.md.tsukuba.ac.jp

深山正久
東京大学大学院
医学系研究科人体病理学・病理診断学分野
mfukayama-ky@umin.net

福里利夫
帝京大学
医学部病理学講座
fukusato@med.teikyo-u.ac.jp

本宮綱記
筑波大学大学院
人間総合科学研究科
c0630261@md.tsukuba.ac.jp

前山宏太
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0921385@md.tsukuba.ac.jp

松川昭博
岡山大学大学院
医歯薬学総合研究科病理学
amatsu@md.okayama-u.ac.jp

松田陽子
日本医科大学
病理学講座
ymazda@nms.ac.jp

松野健治
東京理科大学
基礎工学部生物工学科
matsuno@rs.noda.tus.ac.jp

松本暢彦
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
s0511616@u.tsukuba.ac.jp

丸山泰弘
京都大学
医学研究科
russian@nike.eonet.ne.jp

三浦一郎
東京セントラルパソロジーラボ
y_80000000739685@yahoo.co.jp

造酒久美子
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
c0730193@md.tsukuba.ac.jp

宮崎龍彦
愛媛大学大学院
医学系研究科病態解析学講座
miyazaki@m.ehime-u.ac.jp

桃澤由妃
エーザイ株式会社
y-momozawa@hhc.eisai.co.jp

森井英一
大阪大学大学院
医学系研究科
病態病理学・医学部附属病院病理部
morii@patho.med.osaka-u.ac.jp

八重樫弘
岩手県立中央病院
病理
yaegasi.hirosi@ruby.plala.or.jp

安井弥
広島大学大学院
医歯薬学総合研究科分子病理学教室
wyasui@hiroshima-u.ac.jp

山田大翔
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
s0611777@ipe.tsukuba.ac.jp

山野三紀
順天堂大学
医学部付属静岡病院病理診断科

横崎宏
神戸大学大学院
医学研究科病理学講座
hyoko@med.kobe-u.ac.jp

渡邊信
神戸女子大学
m-watanabe@suma.kobe-wu.ac.jp

渡邊幸秀
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
c0630228@md.tsukuba.ac.jp

Vo Nguyen Thao Thanh
筑波大学大学院
人間総合科学研究科実験病理学研究室
m0921404@md.tsukuba.ac.jp