

## 病態医学講座/腫瘍病理学領域

## 1. 領域構成教職員・在職期間

教授	小林 基弘	平成25年7月ー
准教授	法木 左近	平成25年4月ー
特命助教	星野 瞳	平成25年8月ー

## 2. 研究概要

## 研究概要

1) 遺伝子改変マウスを用いた潰瘍性大腸炎の病態解析

潰瘍性大腸炎の組織学的特徴は、大腸粘膜のびまん性単核細胞浸潤である。潰瘍性大腸炎の粘膜固有層には二次リンパ器官に存在する高内皮細胞静脈 (HEV) 類似の血管が誘導され、これを介して血中の単核細胞が炎症巣に動員される。HEV様血管には硫酸化シアリルルイスX (sLeX) 糖鎖で修飾されたPNAd糖タンパク質が発現しており、これがリンパ球表面のL-セレクトリンと相互作用することにより単核細胞の動員が惹起される。sLeXの硫酸化は硫酸転移酵素GlcNAc6ST-1とGlcNAc6ST-2により排他的に行われるため、これらの酵素を欠損した (DKO) マウスは生理的L-セレクトリンリガンドを欠く。このマウスにデキストラン硫酸ナトリウムを終口投与することによりヒト潰瘍性大腸炎のマウスモデルを作製し、本疾患の病態形成における硫酸化sLeXの役割を明らかにすべく病理組織学的解析を行った。その結果、以下の結果を得た。i) DKOマウス、野生型マウスともヒト潰瘍性大腸炎に類似した大腸炎を発症した。単核細胞浸潤の程度は、両群間で明らかな差はみられなかったが、潰瘍形成と多形核白血球浸潤の程度は、野生型マウスに比してDKOマウスでより高度であった。ii) 野生型マウスの炎症部位に認められるPNAd陽性HEV様血管は、DKOマウスの炎症部位には認められなかった。一方、腸管粘膜特異的な単核細胞浸潤に関する別の接着分子であるMAdCAM-1を発現したHEV様血管は、野生型マウスに比べDKOマウスで有意に多く認められた。iii) 非硫酸化sLeXを機能的に検出可能なE-セレクトリン-IgMキメラタンパク質は、上記のMAdCAM-1陽性HEV様血管にカルシウム依存性に結合した。以上、本研究は、硫酸化sLeXが存在しない状況にあっても、大腸粘膜の炎症細胞浸潤は維持され、多形核白血球の浸潤はむしろ亢進することを示し、さらに、この炎症細胞浸潤は、非生理的L-セレクトリンリガンドである非硫酸化sLeXとL-セレクトリンの相互作用、あるいはMAdCAM-1とそのリガンドであるインテグリン $\alpha$ 4 $\beta$ 7の相互作用が優位に働き、生理的硫酸化sLeXとL-セレクトリンの相互作用を代償している可能性を示したものである (Low et al. J Histochem Cytochem 66: 415-425, 2018)。

2) 准教授の法木は、感染症 (特に白癬) の新規診断法とAi (オートブシーイメージング) とについて研究している。白癬の新規診断法として、石田久哉 (いしだ皮膚科クリニック・元当大学皮膚科講師)・東洋紡などと共同研究を行い、JNC (株) と共に実用化を目指し、平成28年3月、「白癬菌抗原キット」は爪白癬診断の体外用診断薬として厚労省より認可された。また、平成30年3月、これらの成果に対して「免疫クロマトグラフィー法を用いた新しい白癬菌検出法の研究と実用化」として、第13回福井県科学学術大賞特別賞を受賞した。感染症一般に関しては、感染症のPETイメージング剤の候補となる化合物を見だし、高エネ研の井戸達夫、清野泰、ミゲルらとこの化合物の合成および動物感染モデルでのPET画像化に成功した。また、病理解剖の精度向上とAi読影精度向上のための、Ai画像と剖検所見との対比検討をAiカンファレンスで行っている。このAiカンファレンスを通して、院内死亡でAiを施行して初めて脳梗塞が見つかった3症例が全身感染症によるものであったことを報告した (S. Noriki, et al. BMC Med Imaging: 17(4), 1-8, 2017.)。この他、マルホ株式会社、日華化学株式会社と共同研究を実施している。

## キーワード

- 潰瘍性大腸炎、マウスモデル、高内皮細胞静脈、硫酸化糖鎖、インテグリン
- 病理診断学、感染症、白癬、免疫クロマトグラフィー、FAG、Ai、病理解剖

## 本学の理念との関係

「糖鎖病理学」を基盤とした独創的な研究を推進している

## 3. 研究実績

区分	編数		インパクトファクター (うち原著のみ)	
	2018年分		2018年分	
和文原著論文	0		—	
英文論文	ファーストオーサー	3	8.18 (8.18)	
	コエーストディンクオーサー	4	10.051 (10.051)	
	その他	3	5.305 (5.305)	
	合計	7	15.356 (15.356)	

## (A) 著書・論文等

## (1) 英文：著書等

- 著書
- 著書 (分担執筆)
- 編纂・編集・監修

## (2) 英文：論文等

## a. 原著論文 (審査有)

1820001

F. Kitano, K. Kinoshita, S. Noriki, K. Inai: Postmortem Intravascular Gas Caused by Antemortem Bacterial Sepsis, Intern Med., 158(3), 457-458, 201902, DOI: 10.2169/intermalmedicine.1452-18 (症例報告), #0.956

1820002

T. Kurokawa, T. Onuma, A. Shinagawa, Y. Chino, M. Kobayashi, Y. Yoshida: The ideal strategy for cervical cancer screening in Japan: first report of the Fukui Cervical Cancer Study, Cytopathology, 29(4), 361-367, 201808, DOI: 10.1111/cyt.12576 (症例報告), #1.473

1820003

S. Inamura, H. Ito, T. Shinagawa, M. Tsutsumiuchi, M. Taga, M. Kobayashi, O. Yokoyama: Prostatic stroma inflammation is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia, Prostate, 78(10), 743-752, 201807, #2.876

1820004

Y. Sakai, M. Ohta, Y. Imamura: Sebaceous carcinoma of the breast: histological, cytological, and ultrastructural features, Breast J, 24(4), 656-657, 201807, DOI: 10.1111/tbj.13017 (症例報告), #2.433

1820005

H. Yoshida, H. Yoshimura, S. Matsuda, T. Ryoike, T. Kiyoshima, M. Kobayashi, K. Sano: Effects of peritumoral bevacizumab injection against oral squamous cell carcinoma in a nude mouse xenograft model: a preliminary study, Oncol Lett, 15(6), 8627-8634, 201806, DOI: 10.3892/ol.2018.8399, #1.871

1820006

S. Low, J. Hirakawa, H. Hoshino, K. Uchimura, H. Kawashima, M. Kobayashi: Role of MAdCAM-1-expressing high endothelial venule-like vessels in colitis induced in mice lacking sulfotransferases catalyzing L-selectin ligand biosynthesis, J Histochem Cytochem, 66(6), 415-425, 201806, DOI: 10.1369/0022155417753363, #2.37

1820007

S. Noriki, H. Ishida: Pitfall in interpretation of kappa coefficients, in reference to the disagreement between Dr Shinichi Watanabe and Drs Tsunemi and Hiruma concerning the efficacy of the Dermatophyte Test Strip, J Dermatol, 45(10), e290-e291, 201810, DOI: 10.1111/1346-8138.14327 (症例報告), #3.377

## b. 原著論文 (審査無)

## c. 原著論文 (総説)

## d. その他研究等実績 (報告書を含む)

## e. 国際会議論文

## (3) 和文：著書等

## a. 著書

1820008

稲井 邦博, 木下 一之, 西島 昭彦, 坂井 豊彦, 法木 左近, 島田 一郎, 木村 浩彦, 内木 宏延: 肺血栓梗塞症: Autopsy imaging 症例集 第2巻, 株式会社ベクトル・コア, 56-57, 20180425, DOI: 9784906714599

1820009

小上 瑛也, 稲井 邦博, 木下 一之, 西島 豊彦, 法木 左近, 島田 一郎, 木村 浩彦, 内木 宏延: 血胸: Autopsy imaging 症例集 第2巻, 株式会社ベクトル・コア, 54-55, 20180425, DOI: 9784906714599

1820010

真橋 尚吾, 鈴木 史子, 飯野 哲, 法木 左近, 小林 基弘, 稲井 邦博, 内木 宏延, 木下 一之, 酒井 豊彦, 江端 清和, 西島 昭彦, 木村 浩彦, 島田 一郎: 嬰兒殺: Autopsy imaging 症例集 第2巻, 株式会社ベクトル・コア, 82-83, 20180425, DOI: 9784906714599

1820011

法木 左近, 小上 瑛也, 木下 一之: 全身感染症: Autopsy imaging 症例集 第2巻, 株式会社ベクトル・コア, 76-77, 20180425, DOI: 9784906714599

- b. 著書 (分担執筆)
- c. 編纂・編集・監修
- (4) 和文：論文等
  - a. 原著論文 (審査有)
  - b. 原著論文 (審査無)
  - c. 総説
  - d. その他研究等実績 (報告書を含む)
  - e. 国際会議論文
- (B) 学会発表等
  - (1) 国際学会
    - a. 招待・特別講演等
    - b. シンポジスト・パネリスト等
    - c. 一般講演 (口演)
    - d. 一般講演 (ポスター)
  - 1820012 M. Tsutsumiuchi, H. Hoshino, A. Kogami, T. Tsutsumiuchi, O. Yokoyama, T. Akama, M. Kobayashi: Preferential expression of sialyl 6'-sulfo N-acetylglucosamine-capped O-glycans on high endothelial venules in human peripheral lymph nodes, 22nd Annual San Diego Glycobiology Symposium, San Diego (USA), 20190201, 201901
  - 1820013 H. Hoshino, H. Yoshida, Y. Imamura, K. Sano, M. Kobayashi: Role of sialyl 6-sulfo Lewis X in anti-tumor immunity against oral squamous cell carcinoma, 2018 Society for Glycobiology Annual Meeting, New Orleans (USA), 20181105
  - e. 一般講演
  - f. その他
- (2) 国内学会 (全国レベル)
  - a. 招待・特別講演等
  - b. シンポジスト・パネリスト等
- 1820014 法木 左近: Aiを介した病理学と放射線科との連携, 第107回日本病理学会総会, 死因究明: 病理学と放射線科, autopsy imaging, 法医学との連携, 札幌市, 20180623, 日病会誌, 107(1), 248, 201806
- c. 一般講演 (口演)
- 1820015 稲村 聡, 伊藤 秀明, 谷尾 信, 小林 久人, 堤内 真実, 多賀 峰克, 土山 克樹, 小林 基弘, 横山 修: Dutasteride投与が前立腺の慢性炎症に及ぼす影響, 第25回日本排尿機能学会, 名古屋市, 20180927, 会誌, 29(1), 311, 201809
- 1820016 稲村 聡, 伊藤 秀明, 堤内 真実, 多賀 峰克, 土山 克樹, 横山 修, 小林 基弘: 血清CRP値と前立腺の慢性炎症ならびに下部尿路症状との関係, 第68回日本泌尿器科学会中部総会, 名古屋市, 20181004, 学会誌, 65(6), 258, 201906
- 1820017 北野 史浩, 木下 一之, 法木 左近, 江端 清和, 西島 明彦, 吉田 祐未, 松田 秀岳, 秋野 裕信, 稲井 邦博: 進行胃癌の治療中に急激な呼吸困難と腹痛をきたして死亡した70代男性の1例, 2019年Ai冬季症例検討会, 東京都, 20190309, プログラム・抄録集, 201903
- d. 一般講演 (ポスター)
- 1820018 稲村 聡, 小林 基弘, 横山 修: 慢性炎症を再考する～温故知新～ 前立腺肥大症における慢性炎症と下部尿路症状の関係, 第25回日本排尿機能学会, 名古屋市, 20180927, 会誌, 29(1), 169, 201809
- 1820019 稲村 聡, 品川 友親, 小林 久人, 谷尾 信, 堤内 真実, 多賀 峰克, 伊藤 秀明, 横山 修, 小林 基弘: 前立腺の慢性炎症のマーカーとして血清CRP値は有用か?, 第106回日本泌尿器科学会総会, 京都市, 20180419, 抄録集, 201804
- 1820020 東 瑞穂, 前田 浩幸, 法木 左近, 辻川 哲也, 横井 繁周, 森川 充洋, 小練 研司, 玉木 雅人, 村上 真, 廣野 靖夫, 岡沢 秀彦, 片山 寛次, 五井 孝憲: 原発性乳癌のエストロゲン受容体イメージングにおけるエストロゲン受容体陽性の細胞成分の割合による補正の有用性, 第77回日本癌学会学術総会, 大阪, 20180927, 会誌, 77, 1665, 201809
- 1820021 星野 瞳, 小林 基弘: 細胆管細胞癌の腫瘍管腔内腔面におけるシリアル6-スルホLewis X糖鎖の発現, 第91回日本生化学大会, 京都市, 20180926, 学会プログラム・講演要旨集, 201809
- 1820022 星野 瞳, 吉田 寿人, 今村 好章, 吉村 仁志, 佐野 和生, 小林 基弘: 6-sulfo sialyl Lewis Xが口腔内扁平上皮癌に対する抗腫瘍免疫において果たす役割, 第107回日本病理学会総会, 札幌市, 20180622, 日病会誌, 107(1), 460-461, 201804
- e. 一般講演
- f. その他
- (3) 国内学会 (地方レベル)
  - a. 招待・特別講演等
  - b. シンポジスト・パネリスト等
- 1820023 兜 貴史, 伊藤 秀明, 青木 芳隆, 松田 陽介, 福島 正人, 土山 克樹, 多賀 峰克, 関 雅也, 稲村 聡, 堤内 真実, 小林 久人, 大江 秀樹, 谷尾 信, 横山 修, 小林 基弘: 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群(IC/BPS)における膀胱鏡と病理所見の特徴について, 第462回日本泌尿器科学会北陸地方会, 金沢市, 20181202
- c. 一般講演 (口演)
- 1820024 稲井 邦博, 岩崎 博道, 飛田 征男, 嶋田 章弘, 法木 左近: 剖検症例において敗血症発症を推定させる客観的指標の探索, 第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 鹿児島市, 20181117, 感染症学雑誌, 93(2), 224, 201903
- d. 一般講演 (ポスター)
- e. 一般講演
- f. その他
- (4) その他の研究会・集会
  - a. 招待・特別講演等
  - b. シンポジスト・パネリスト等
  - c. 一般講演 (口演)
  - d. 一般講演 (ポスター)
  - e. 一般講演
  - f. その他
- (C) 特許等
- (D) その他業績

## 4. グラント取得

## (A) 科研費・研究助成金等

区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間(年度)	金額(配分額)
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	細胆管反応における硫酸化糖鎖の機能解明	星野 瞳		2018	1560000

## (B) 奨学寄附金

受入件数	2
受入金額	366500

## 5. その他の研究関連活動

## (A) 学会開催等

## (B) 学会の実績

学会の名称	役職	氏名
日本病理学会	評議員	小林 基弘
糖鎖生物学会(国際学会)	一般会員	小林 基弘
オートプシーイメージング学会	理事	法木 左近
日本医真菌学会	一般会員	法木 左近
日本病理学会	一般会員	法木 左近
日本臨床検査医学会	一般会員	法木 左近
日本臨床細胞学会	一般会員	法木 左近
日本病理学会	一般会員	星野 瞳
日本糖質学会	一般会員	星野 瞳
日本生化学会	一般会員	星野 瞳

## (C) 座長

国内学会(全国レベル)	学会名	氏名
シンポジウム等	第107回日本病理学会総会-病理解剖と死亡時画像診断(Ai)研究会-	法木 左近

## (D) 学術雑誌等の編集

## (E) その他

1820025

法木左近: 死因救命の新たな一手 「Ai」とは(NHK), 20180607

1820026

法木左近: 「多様な分野に興味を」県科学学術大賞の法木さん 福井 仁愛女子高で講義(福井), 20181225