病原因態医学講座 腫瘍病理学

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	福島 万奈	令和2年4月ー
助教	星野 瞳	平成25年8月ー

2. 研究概要

研究概要

1) 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫で高内皮細静脈が目立つのは、その分布密度の増加ではなく、断面積の増加による血管免疫芽球形T細胞リンパ腫 (AITL) は濾胞性ヘルパーT細胞由来のT細胞リンパ腫である。組織学的には、腫瘍性T細胞は高内皮細静脈 (HEV) に隣接したクラスターを形成しながら増殖する。正常リンパ節のHEVは、末梢リンパ節アドレッシン (PNA_d) と呼ばれる硫酸化糖鎖を発現しているが、AITLのHEVにもこのPNA_dが発現しているか否かはこれまでに明らかにされていない。さらに、AITLではHEVが目立つことが広く知られているが、その定量的な組織学的裏付けはなされていない。そこで、PNA_dを認識するモノクローナル抗体 (MECA-79, HECA-452, 297-11A) を用いて、AITLのリンパ節36個と正常リンパ節67個のHEVを免疫染色し、定量的に解析した。その結果、AITLのHEVはPNA_dを発現していることが確認された。さらに、正常HEVと同様、AITLのHEVにも可溶性L-セレクチンがカルシウム依存性に結合したことから、L-セレクチンを発現したリンパ球の動員に関与していることが示された。意外なことに、AITLでは正常リンパ節に比べてHEVの分布密度は増加しておらず、むしろ減少していたが、HEVの断面積は正常リンパ節より有意に大きかった。以上の結果から、AITLでHEVが目立つのは、分布密度の増加よりもむしろ断面積の増加によるものであることが示唆された。(Kogami et al. J Histochem Cytochem 69: 645-657, 2021)。

2) 硫酸化糖鎖の頂膜発現は、正常細胆管、細胆管反応および細胆管癌の特徴である。肝内胆管は毛細胆管と肝外胆管との間の胆汁輸送路を形成する。この管腔の内腔面は胆管上皮細胞 (胆管細胞) で裏打ちされており、足場タンパク質に糖鎖が0-グリコシド結合したムチンを分泌している。ムチンのコアタンパク質は広く研究されているが、糖鎖部分の構造と機能については十分明らかにされていない。我々は、MECA-79, R-10G, 297-11Aモノクローナル抗体が陽性で、5D4は陰性の硫酸化糖鎖が、大型肝内胆管を構成する細胞の細胞質、および細胆管を構成する細胞の頂膜に発現していること、またR-10G免疫標識がエンドβガラクトシダーゼ消化により一部消失したことから、これらの無異糖鎖にはN-アセチルグルコサミン6-O硫酸化N-アセチルラクトサミン構造が存在することが示唆された。我々は、様々な肝疾患の再生時にみられる細胆管反応や、小管型肝内胆管癌の組織垂型である細胆管癌においても頂膜優位の硫酸化糖鎖発現を観察した。大管型肝内胆管癌では、硫酸化糖鎖の頂膜発現はほとんどみられなかった。興味深いことに、これらの病態下では、エンドβガラクトシダーゼ消化によりR-10G免疫標識がほとんど消失した。これらの知見は、硫酸化糖鎖の頂膜発現が、正常細胆管、細胆管反応および細胆管癌の特徴であることを示唆している。(Hoshino et al. J Histochem Cytochem 69: 555-573, 2021)。

キーワード

- 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫 (AITL)、高内皮細静脈 (HEV)、末梢リンパ節アドレッシン (PNA_d)
- 細胆管、細胆管反応、細胆管癌、硫酸化糖鎖

業績年の進捗状況

特色等

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	総数		インパクトファクター (うち原著のみ)		
	2015~2020年分	2021年分	2015~2020年分	2021年分	
和文原著論文	4	0	—	—	
	ファーストオーサー	12	1	32.703(32.703)	2.479(2.479)
英文論文	コレスポンディングオーサー	19	4	53.145(53.145)	10.319(10.319)
	その他	15	2	42.479(42.434)	4.634(4.634)
	合計	34	6	95.579(95.579)	14.953(14.953)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書 (分担執筆)

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文 (審査有)

2120001

Higuchi K, Urano M, Akiba J, Nogami M, Hirata Y, Zukeran Y, Moriyoshi K, Tada Y, Fukushima M, Obayashi M, Sakamoto S, Kuraoka K, Kira K, Kawahara A, Kato T, Tanigawa M, Nakaguro M, Yamamoto H, Nagao T.: A Multi-institutional Study of Salivary Gland Cytopathology: Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan., Cancer Cytopathol., 130(1), 30-40, 202201, DOI: 10.1002/cnc.22505, #4. 354

2120002

A. Kogami, M. Fukushima, H. Hoshino, T. Komeno, T. Okoshi, M. Murahashi, T.O. Akama, J. Mitoma, H. Ohtani, M. Kobayashi: he conspicuousness of high endothelial venules in angioimmunoblastic T-cell lymphoma is due to increased cross-sectional area, not increased distribution density, J Histochem Cytochem, 69(10), 645-657, 202110, DOI: 10.1369/00221554211048551, #2. 479

2120003

A. Kogami, M. Fukushima, H. Hoshino, T. Komeno, T. Okoshi, M. Murahashi, T.O. Akama, J. Mitoma, H. Ohtani, M. Kobayashi: The conspicuousness of high endothelial venules in angioimmunoblastic T-cell lymphoma is due to increased cross-sectional area, not increased distribution density, J Histochem Cytochem, 69(10), 645-657, 202110, DOI: 10.1369/00221554211048551, #2. 479

2120004

K. Nakashima, Y. Fujii, M. Sato, K. Igarashi, M. Kobayashi, T. Ishizuka: A case of non-small cell lung cancer presenting anti-amphiphysin antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome, Respir Med Case Rep, 34, 101525, 20211007, DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101525 (症例報告), #0. 28

2120005

H. Hoshino, T.O. Akama, K. Uchimura, M. Fukushima, A. Muramoto, T. Uehara, Y. Nakanuma, M. Kobayashi: Apical membrane expression of distinct sulfated glycans is a characteristic feature of ductules and their reactive and neoplastic counterparts, J Histochem Cytochem, 69(9), 555-573, 202109, DOI: 10.1369/00221554211035730, #2. 479

2120006

M. Tanio, A. Muramoto, H. Hoshino, M. Murahashi, Y. Imamura, O. Yokoyama, M. Kobayashi: Expression of functional E-selectin ligands on the plasma membrane of carcinoma cells correlates with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma., Urol Oncol, 39(5), e9-302-e18, 202105, DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.02.013, #2. 882

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

2120007

Sato M, Waseda Y, Sonoda T, Yamaoka K, Kimura S, Chikazawa R, Kurokawa K, Mitsui M, Shimada A, Yamaguchi M, Honjo C, Kadowaki M, Umeda Y, Anzai M, Tanizawa A, Itoh H, Kobayashi M, Takemura T, Ishizuka T: Bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation diagnosed by ultrathin bronchoscopy: A case report., Respiriology, 26(S3), 12-28, 20211119, DOI: 10.1111/resp.14150_858, #6. 424

(3) 和文：著書等

業績一覧

- a. 著書
- b. 著書 (分担執筆)
2120008 福島 万奈: 異型紡錘形細胞/多形脂肪腫様腫瘍: 長谷川 匡, 小田 義直: 腫瘍病理鑑別診断アトラス・悪性軟部腫瘍 改訂・改題第2版, 改訂・改題2, 文光堂, 16-19, 20210414, 9784830622564
- c. 編集・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)
 - 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
 - c. 一般講演 (口演)
2120009 出淵 雄哉, 濱田 俊介, 丹澤 義一, 小松原 将, 藤田 郁夫, 今西 淳悟, 小柳 広高, 嶋谷 彰芳, 田中 太晶, 今村 好章, 福島 万奈, 小林 基弘, 上田 孝文, 河野 博隆, 松峯 昭彦: 骨・軟部発生PEComaの全国調査 JMOG多施設共同研究, 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 広島市, 202105, 日本整形外科学会誌, 95(6), S1328, 202106
2120010 西村 健太郎, 飯野 志郎, 岡村 咲由莉, 笠松 宏至, 馬場 夏希, 尾山 徳孝, 長谷川 稔, 木村 純也, 樋口 翔平, 今村 好章, 福島 万奈: 右下眼瞼の孤立性腫瘍, 第37回日本皮膚外科学会総会・学術総会, web開催, 202104, 日本皮膚病理解組織学会抄録集, 37, 29, 202104
2120011 米元 菜採, 八田 聡美, 伊藤 知美, 山口 愛奈, 樋口 翔平, 福島 万奈, 細野 奈穂子, 松峯 昭彦, 今村 好章: 胸骨に発生した高度の好酸球浸潤を伴うALK陽性未分化大細胞リンパ腫の一例, 第67回日本病理学会秋期特別総会, 岡山市, 20211104, 日本病理学会会誌, 110(2), 87, 202110
2120012 山口 愛奈, 河合 帆奈, 木村 純也, 村元 暁文, 八田 聡美, 伊藤 知美, 樋口 翔平, 福島 万奈, 今村 好章, 野島 孝之: 特異なFISHの結果を示した腎のEwing肉腫の一例, 第110回日本病理学会総会, 東京, 202104, 日本病理学会会誌, 110(1), 351, 202103
 - 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
 - c. 一般講演 (口演)
2120013 野口 涉, 永井 崇, 井上 善博, 福島 万奈: 当科における膀胱尿路上皮癌Micropapillary variantの治療経験, 第86回日本泌尿器科学会東部総会, web開催, 202109, 泌尿器外科, 35 臨増, 828, 202207
2120014 田中 梨乃, 山田 健太, 鈴木 孝二, 安富 素子, 大嶋 勇成, 八田 聡美, 福島 万奈, 今村 好章, 矢野 啓太, 岡島 英明: 血球貪食症候群を合併した亜急性壊死性リンパ節炎の女児例, 第332回日本小児科学会北陸地方会/第23回日本小児科学会福井地方会, web福井大学, 20210613, 日本小児科学会雑誌, 125(10), 1492, 202110
 - d. 一般講演 (ポスター)
 - e. 一般講演
2120015 谷尾 信, 村元 暁文, 星野 瞳, 村橋 将崇, 今村 好章, 横山 修, 小林 基弘: 腎淡明細胞癌におけるE-セレクトリンリガンド糖鎖の発現と予後の検討, 第469回日本泌尿器科学会北陸地方会, Web開催, 20210731
 - 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

業績一覧

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(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	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	研究期間	金額（配分額）
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(B)	新規抗硫酸化糖鎖抗体の卵巣癌病理診断と免疫療法の応用	小林 基弘	赤間 智也, 長屋 匡信	20210401-20240331	¥4,810,000
文部科学省科学研究費補助金	若手研究	未分化多形肉腫におけるインフラマソームの関与	福島 万奈		20200401-20230331	¥1,430,000

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
共同研究	田辺三菱製薬株式会社, 帝國製薬株式会社	アレルギー性鼻炎におけるルパタジンの効果と作用機序の解明	藤枝 重治, 高林 哲司, 加藤 幸宣, 吉田 加奈子, 小林 基弘	20200312-20220331	¥7,920,000
共同研究	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	福井県におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 併用検診導入の試み	吉田 好雄, 黒川 哲司, 知野 陽子, 品川 明子, 小林 基弘	20150501-20231231	¥42,762,800

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
----	-----	-----	------	------	------

(B) 薬学寄附金

受入件数	3
受入金額	¥906,000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

(B) 学会の実績

学会の名称	役職	氏名
日本病理学会	学術評議員	小林 基弘
糖鎖生物学会（国際学会）	一般会員	小林 基弘
日本病理学会	学術評議員	福島 万奈
日本臨床検査専門医会	一般会員	福島 万奈
日本臨床検査医学会	一般会員	福島 万奈
国際病理アカデミー（IAP）日本支部	一般会員	福島 万奈
米国カナダ病理学会	一般会員	福島 万奈
日本臨床内分泌病理学会	一般会員	福島 万奈
日本臨床細胞学会	評議員	福島 万奈
日本糖質学会	一般会員	星野 瞳
日本病理学会	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
-------------	-----	----

(D) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	査読・編集	委員長（主催）・委員の別	氏名	査読編数
----------	-------	--------------	----	------

(E) その他