

病態医学講座 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) ホルマリン固定パラフィン包埋切片で検出した血管におけるE-セレクトインの発現は潰瘍性大腸炎の活動性と相関する。内皮細胞接着分子であるE-セレクトインは、急性炎症部位への好中球の動員初期段階において重要な役割を果たしている。しかし、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織切片で使用できる信頼に足るE-セレクトイン特異的モノクローナル抗体が存在しないため、FFPEを用いたE-セレクトインの免疫組織学的解析は十分に行われていない。我々は、可溶性E-セレクトインを免疫原として用い、可溶性L-およびP-セレクトインによるネガティブセレクション、さらにE-セレクトインを過剰発現させたCOS-1細胞と急性虫垂炎組織のFFPE切片をスクリーニングし、FFPE組織切片で使用できるE-セレクトイン特異的モノクローナル抗体の作製に成功した。U12-12と名付けたこの抗体を用いて、39例の潰瘍性大腸炎生検の定量的免疫組織学的解析を行った。その結果、組織学的活動性が高い潰瘍性大腸炎ほどE-セレクトインを発現している血管の数が多いことがわかった。さらに、活動性潰瘍性大腸炎では、E-セレクトインを発現している血管内皮細胞に血管外遊出の過程とみられる好中球の付着像が認められた。これらの結果から、U12-12は、様々なヒト疾患のFFPEサンプルのE-セレクトイン免疫組織染色に有効であることが示された。（Murahashi et al. J Histochem Cytochem 70:299-310, 2022）

2) S1抗体が認識する硫酸化糖鎖は悪性胸膜中皮腫の診断マーカーとなりうる

悪性胸膜中皮腫（MPM）は、アスベスト曝露に起因する胸膜の悪性新生物である。MPMの診断には、肺腺がんなどの鑑別診断を除外するために、複数のマーカーを用いた免疫組織化学的検査が推奨される。しかし、現在使用されているマーカーの特異性は十分満足できるものではない。我々は以前、高内皮静脈に発現するL-セレクトインリガンドである6-スルホシアリルルイスxを認識するモノクローナル抗体S1を開発した。スクリーニングの過程で、この抗体が正常胸膜中皮に染色されることを発見した。S1がMPMの診断マーカーとなりうるかどうかを調べるため、ヒトMPMおよび肺腺癌組織をS1抗体で免疫染色した。その結果、MPMの77.3%がS1陽性であり、上皮型に限れば陽性率は100%であったのに対し、肺腺癌では36.0%に過ぎなかった。統計解析の結果、S1陽性率はこれらの疾患間で有意差が認められた。さらに、一連の抗糖鎖抗体とグリコシダーゼ消化を組み合わせた免疫組織化学的解析から、MPMに発現する硫酸化糖鎖の構造は、コア2型O-結合型糖鎖に6-スルホシアリルN-アセチルラクトサミンが結合したものであることが明らかになった。以上、S1抗体はMPMの新たな診断マーカーとなる可能性がある。（Nakashima et al. Lung 200: 339-346, 2022）

3) B細胞性急性リンパ芽球性白血病におけるSpi-Bの発現と臨床的意義

E26形質転換特異的転写因子ファミリーのメンバーであるSpi-BはB細胞の分化に重要な役割を果たしている。Spi-Bはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の発生にも関与していることから、B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の白血病発生に関与している可能性が考えられた。この仮説を検証するために、我々はまず、ホルマリン固定パラフィン包埋組織切片上でSpi-Bを認識する抗Spi-Bモノクローナル抗体を作製した。S28-5と命名されたこの抗体は、形質細胞の前段階のB細胞の核（胚中心における中心細胞や中心芽細胞を含む）と形質細胞核樹状細胞の核を選択的に染色したが、完全に分化した形質細胞、T細胞、マクロファージ、濾胞樹状細胞を染色しなかった。S28-5を用いて、B-ALL患者から得られた骨髄吸引生検標本の免疫組織化学染色を行った。T細胞性ALLよりも強い核内S28-5シグナルを示した症例を陽性とした。62検体中26検体（42%）で白血病細胞が核内にSpi-Bを発現しており、陽性は診断時の患者年齢、血清尿酸値およびクレアチニン値と関連していた。さらに、Spi-B陽性患者はSpi-B陰性患者よりも全生存期間が有意に短かった。この結果は、Spi-Bの発現がB-ALLの予後指標として役立つ可能性を示唆している。（Ariga et al. J Histochem Cytochem 70: 683-694, 2022）

キーワード

- 潰瘍性大腸炎、E-セレクトイン、活動度
- 悪性胸膜中皮腫、硫酸化糖鎖、診断マーカー
- B細胞性急性リンパ芽球性白血病、Spi-B

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）	
		2016～2021年分	2022年分	2016～2021年分	2022年分
和文原著論文		2	0	—	—
英文論文	ファーストオーサー	8	0	21.68(21.68)	0(0)
	コエースター	14	4	38.238(38.238)	14.351(14.351)
	その他	14	7	44.486(44.441)	52.061(52.061)
	合計	28	11	82.679(82.679)	66.412(66.412)

(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）

2220001

E. Kato, T. Tsutsumiuchi, A. Muramoto, T. Tokunaga, S. Fujieda, M. Kobayashi: The percentage of PNA-expressing vessels is correlated with disease severity in eosinophilic chronic rhinosinusitis, Am J Rhinol Allergy, 37(1), 43-50, 202301, DOI: 10.1177/19458924221129903, #2.3

2220002

R. Hagihara, H. Arishima, T. Yamauchi, S. Kawajiri, T. Ito, M. Fukushima, K. Kikuta: Ewing sarcoma with very late metastasis in the skull: a case report, J Med Case Rep, 16(1), 419, 20221115, DOI: 10.1186/s13256-022-03656-5 (症例報告)

2220003

Y. Ariga, S. Low, H. Hoshino, T. Nakada, T. Okada, A. Muramoto, M. Fukushima, T. Yamauchi, Y. Ohshima, M. Kobayashi: Expression and clinical significance of Spi-B in B-cell acute lymphoblastic leukemia, J Histochem Cytochem, 70(10), 683-694, 202210, DOI: 10.1369/00221554221130383, #4.137

2220004

J. Yamashita, T. Nosaka, K. Takahashi, T. Naito, K. Ofuji, H. Ohtani, K. Hiramatsu, M. Kobayashi, Y. Nakamoto: Cholesterol crystal embolism in multiple organs after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an autopsy case report, Medicine (Baltimore), 101(39), e30769, 20220930, DOI: 10.1097/MD.00000000000030769 (症例報告), #1.817

2220005

K. Nakashima, T. Azuma, R. Ohta, Y. Fujii, M. Sato, K. Igarashi, M. Kadowaki, Y. Umeda, Y. Waseda, M. Anzai, M. Kobayashi, T. Ishizuka: Successful treatment with lenvatinib in patient with thymic carcinoma presenting cardiac tamponade: a case report and review of literature. Anticancer Drugs, 33(8), 761-764, 20220901, DOI: 10.1097/GAD.0000000000001332 (症例報告), #2.389

2220006

M. Sato, Y. Waseda, T. Sonoda, A. Tanuzawa, H. Itoh, M. Kobayashi, T. Takemura, T. Ishizuka: Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplant Diagnosed Using Ultrathin Bronchoscopy, Am J Respir Crit Care Med, 206(1), e1-e3, 20220701, DOI: 10.1164/rccm.202109-20731M (症例報告), #30.528

2220007

K. Nakashima, Y. Sakai, H. Hoshino, Y. Umeda, H. Kawashima, Y. Sekido, T. Ishizuka, M. Kobayashi: Sulfated Glycans Recognized by S1 Monoclonal Antibody can Serve as a Diagnostic Marker for Malignant Pleural Mesothelioma, Lung, 200(3), 339-346, 202206, DOI: 10.1007/s00408-022-00531-4, #3.777

- 2220008** WL. Wang, J. Kasamatsu, S. Joshita, S. Gilfillan, B. Di Luccia, SK. Panda, DH. Kim, P. Desai, JK. Bando, SC. Huang, K. Yomogida, H. Hoshino, M. Fukushima, EA. Jacobsen, SJ. Van Dyken, C. Ruedl, M. Cella, M. Colonna: The aryl hydrocarbon receptor instructs the immunomodulatory profile of a subset of Clec4e4+ eosinophils unique to the small intestine, Proc Natl Acad Sci U S A, 119(23), e2204557119, 20220607, DOI: 10.1073/pnas.2204557119, #12.779
- 2220009** S. Saikawa, M. Taga, Y. Matsuda, K. Suzuki, A. Yamaguchi, M. Fukushima, Y. Imamura, H. Ito, O. Yokoyama: Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney and its clinical features, IJU CASE REPORTS, 5(5), 330-333, 20220520, DOI: 10.1002/iju5.12471 (症例報告)
- 2220010** Y. Yamada, I. Kinoshita, Y. Miyazaki, Y. Tateishi, Y. Kuboyama, T. Iwasaki, K. Kohashi, H. Yamamoto, S. Ishihara, Y. Toda, Y. Ito, Y. Susuki, K. Kawaguchi, M. Hashisako, Y. Yamada-Nozaki, D. Kiyozawa, T. Mori, T. Yamamoto, K. Tsuchihashi, Kuriwaki K, M. Mukai, M. KawaiK., Suzuki, H. Nishimura, K. Bando, J. Masumoto, M. Fukushima, J. Motoshita, H. Mori, A. Shiose, Y. Oda: Myxoid type and non-myxoid type of intimal sarcoma in large vessels and heart: review of histological and genetic profiles of 20 cases, Virchows Arch, 480(4), 919-925, 202204, DOI: 10.1007/s00428-022-03293-9, #4.548
- 2220011** M. Murahashi, A. Kogami, A. Muramoto, H. Hoshino, TO. Akama, J. Mitoma, T. Goi, A. Hirayama, T. Okamura, T. Nagaya, M. Kobayashi: Vascular E-selectin expression detected in formalin-fixed, paraffin-embedded sections with an E-selectin monoclonal antibody correlates with ulcerative colitis activity, J Histochem Cytochem, 70(4), 299-310, 202204, DOI: 10.1369/00221554221085336, #4.127
- 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
- 2220012** Okumura Y, Fukushima M, Aoki Y, Ito H, Yokoyama O: Which affects nocturnal frequency most: Urgency or sleep disorders?, EAU2022, 202207
- (3) 和文: 著書等
- a. 著書
- b. 著書 (分担執筆)
- 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
- 2220013** 福島 万奈: 円形細胞性腫瘍, 第63回日本臨床細胞学会総会(春期大会), 私の経験した間葉系腫瘍一細胞診現場と専門家による新しいハイブリッドワークショップ①, 東京, 20220612, 日臨細胞誌, 61(Suppl.1), 52, 202205
- c. 一般講演 (口演)
- 2220014** 福島 万奈, 鎌田 公美子, 松川 遥佳, 古市 和美, 森 正樹, 北山 安博, 田辺 経子, 前川 秀樹, 米元 菜探, 村元 暁文, 八田 聡美, 伊藤 知美, 山口 愛奈, 樋口 翔平, 今村 好章: 唾液腺細胞診スライドカンファレンス 症例1-3, 第61回日本臨床細胞学会, 仙台市, 20221106, 日臨細胞誌, 61(Suppl.2), 470, 202210
- 2220015** 稲村 聡, 品川 友親, 勝木 舞結, 大久保 温, 田中 伸樹, 吹上 優介, 兜 貴史, 奥村 悦久, 小林 久人, 堤内 真実, 関 雅也, 多賀 峰克, 福島 正人, 伊藤 秀明, 小林 基弘, 横山 修, 寺田 直樹: α 1遮断薬と 5α 還元酵素阻害薬の長期投与による前立腺の慢性炎症に対する影響の検討, 第29回日本排尿機能学会, 札幌市, 20220903
- 2220016** 小上 瑛也, 福島 万奈, 星野 瞳, 米野 琢哉, 大越 忠和, 村橋 将崇, 赤間 智也, 三苫 純也, 大谷 明夫, 小林 基弘: 血管芽球形T細胞リンパ腫では、なぜ高内皮細静脈が目立つのか, 第111回日本病理学会総会, 神戸市, 202204, 日本病理学会会誌, 111(1), 252, 202203
- 2220017** 福島 万奈, 星野 瞳, 山中 真衣子, 加藤 久隆, 赤間 智也, 小林 基弘: 297-11A抗体のゴルジ陽性パターンはコンドロイチン6硫酸転移酵素の機能を反映する, 第111回日本病理学会総会, 神戸市, 202204, 日本病理学会会誌, 111(1), 257-258, 202203
- d. 一般講演 (ポスター)
- 2220018** 星野 瞳, 井上 大輔, 赤間 智也, 小林 基弘: ヒト卵巣癌由来細胞株の樹立, 第68回日本病理学会秋期特別総会, 岩手市, 202211, 日本病理学会会誌, 111(2), 110, 202210
- 2220019** 伊藤 知美, 村元 暁文, 大越 忠和, 福島 万奈, 萩原 峻太, 有島 英孝, 山内 貴寛, 菊田 健一郎, 今村 好章, 野島 孝之: 21年後に転移再発したEwing肉腫の一例(会議録), 第68回日本病理学会秋期特別総会, 岩手市, 202211, 日本病理学会会誌, 111(2), 104, 202210
- 2220020** 鎌田 公美子, 松川 遥佳, 古市 和美, 中屋 佳子, 伊藤 淳子, 木村 純也, 山口 愛奈, 樋口 翔平, 河原 栄, 福島 万奈, 今村 好章: Spindle cell lipoma成分を伴った耳下腺sialolipomaの1例, 第61回日本臨床細胞学会, 仙台市, 202211, 日臨細胞誌, 61(Suppl.2), 612, 202210

業績一覧

- 2220021** 加藤 永一, 村元 暁文, 福島 万奈, 小林 基弘: アレルギー性真菌性副鼻腔炎の病態形成に関わる因子の解析, 第68回日本病理学会秋期特別総会, 岩手市, 202211, 日本病理学会会誌, 111(2), 115, 202210
- 2220022** 村元 暁文, 米元 菜採, 福島 万奈, 今村 好章, 小林 基弘: 比較的大径のRenomedullary interstitial cell tumorの一例, 第68回日本病理学会秋期特別総会, 岩手市, 202211, 日本病理学会会誌, 111(2), 133, 202210
- 2220023** 萩原 峻太, 山内 貴寛, 川尻 智士, 磯崎 誠, 有島 英孝, 小寺 俊昭, 菊田 健一郎, 伊藤 知美, 福島 万奈: 原発巣の治療から21年後に左後頭骨転移を認めたEwing肉腫の1例, 第40回日本脳腫瘍病理学会, 川崎市, 202205, Brain Tumor Pathology, 39(Suppl.1), 128, 202205
- 2220024** 山口 愛奈, 石川 樹美, 福島 万奈, 今村 好章: p53陽性およびKi67 labeling indexが高値を示したSpitz腫瘍の一例, 第111回日本病理学会総会, 神戸市, 202204, 日本病理学会会誌, 111(1), 318, 202203
- 2220025** 村元 暁文, 米元 菜採, 木村 純也, 八田 聡美, 伊藤 知美, 山口 愛奈, 樋口 翔平, 福島 万奈, 小林 基弘, 今村 好章: 骨髄脂肪腫に類上皮血管内皮腫が浸潤していた1例, 第111回日本病理学会総会, 神戸市, 202204, 日本病理学会会誌, 111(1), 330, 202203
- 2220026** 米元 菜採, 村元 暁文, 木村 純也, 八田 聡美, 樋口 翔平, 福島 万奈, 今村 好章, 小林 基弘: ALK陽性未分化大細胞リンパ腫7例に関する検討, 第111回日本病理学会総会, 神戸市, 202204, 日本病理学会会誌, 111(1), 298, 202203

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)

2220027 米元 菜採, 福島 万奈, 小林 基弘, 今村 好章: composite hemangioendotheliomaの1例, 第33回北陸病理集談会, 七尾市, 20221022, プログラム

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

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)
区分	研究種目	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(C)	硫酸化糖鎖に着目した胆管細胞におけるムチンコアタンパク質の機能解析	星野 瞳	小林 基弘	20220401-20250331	¥1,300,000
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への応用	小林 基弘	赤間 智也, 長屋 匡信	20210401-20240331	¥5,330,000
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	¥1,300,000

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
共同研究	ロシユ・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	20150501-20230331	¥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	2
受入金額	¥501,000

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
日本臨床検査医学会	一般会員	福島 万奈

業績一覧

日本病理学会	学術評議員	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
日本臨床細胞学会	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
日本臨床内分泌病理学 会	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
日本病理学会	一般会員	星野 瞳
日本生化学会	一般会員	星野 瞳
日本糖質学会	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(主査)・委員 の別	氏名	査読編数
Cancer Sci	査読		小林 基弘	1
Uro! Onco!	査読		小林 基弘	1

(E) その他