

病因病態医学講座 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) 好酸球性慢性鼻副鼻腔炎におけるPNAd発現血管の割合は、疾患の重症度と相関する

好酸球性慢性鼻副鼻腔炎（ECRS）は、顕著な好酸球浸潤を伴う難治性の鼻ポリープを特徴とする副鼻腔の慢性炎症性疾患である。これらの好酸球は、L-セレクトリンリガンドとして機能する6-スルホシアリルLewis^x(sLex)糖鎖で装飾された一連の糖タンパク質である末梢リンパ節アドレッシン(PNAd)を発現する血管を介して末梢血から動員されると推定される。日本難治性好酸球性慢性鼻副鼻腔炎疫学調査（JESREC）研究班が提唱した重症度分類アルゴリズムに基づき、ECRSは軽症群、中等症群、重症群に分けられるが、これらの群間の臨床病理学的差異を比較した報告はまだ少ない。そこで我々は、好酸球とPNAd発現血管を中心に、ECRSの3つの異なる重症度における臨床病理学的差異を明らかにすることを目的とした。様々な重症度のECRS患者（n=35）および非ECRS患者（n=10）の鼻ポリープの手術標本を用いて、PNAd発現血管の定量的免疫組織化学的解析を行った。この目的のため、組織切片を抗PNAdおよび抗CD34モノクローナル抗体で免疫染色し、各抗体で免疫標識された血管の数を測定した。その結果、鼻ポリープに浸潤している好酸球の数はECRSの重症度と相関していた。また、PNAd+/CD34+血管比、すなわち全血管中のPNAd発現血管の割合は、ECRS重症度だけでなく、ECRSで形成された鼻ポリープに浸潤する好酸球数とも正の相関があることがわかった。これらの結果は、PNAd発現血管が鼻ポリープへの好酸球の浸潤とECRSの重症化に少なくとも部分的に関与していることを強く示唆している。（Kato et al. Am J Rhinol Allergy 37:43-50, 2023）

2) ヒト精巣胎児性癌におけるR-10G反応性抗原の逆説的発現

これまでに、細胞表面の糖鎖抗原に対するモノクローナル抗体がいくつか作製されている。その中で、R-10Gはヒト胚性幹（ES）細胞および人工多能性幹（iPS）細胞と選択的に反応するが、胎児性癌（EC）細胞とは反応しないと報告されている。しかし、患者のEC腫瘍に由来するEC細胞は、R-10G反応性抗原の発現レベルが異なる可能性がある。そこで、EC以外のヒトEC組織や生殖細胞腫瘍（GCT）組織がR-10G反応性抗原を発現しているかどうかを検討した。そのために、合計125の様々なGCT成分を含む83の精巣GCT手術標本におけるR-10G反応性抗原発現を定量的に分析した。その結果、調べたすべてのEC成分において、EC細胞細胞膜はR-10Gで免疫標識されていたが、ほとんどのセミノーマ成分はR-10G陰性であった。EC以外の非セミノーマ性GCT（non-EC NSGCT）では、R-10G反応性抗原の発現は様々であったが、シグナルの分布は局所的であり、平均強度はECで見られたものより弱かった。これら3群におけるR-10G陽性細胞の割合は、高い統計的有意差をもって異なっていた（すべての組み合わせでp<0.001）。これらの所見は、R-10G反応性抗原がヒト精巣EC組織で優先的に発現しており、したがってこの悪性腫瘍の診断マーカーとして使用できることを示している。（Muramoto et al. J Histochem Cytochem 71: 555-563, 2023）

キーワード

- 1) 好酸球性慢性鼻副鼻腔炎, 好酸球, 高内皮細静脈
2) 胎児性癌, 硫酸化糖鎖, 診断マーカー

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		編数		インパクトファクター（うち原著のみ）	
		2017～2022年分	2023年分	2017～2022年分	2023年分
和文原著論文	ファーストオーサー	0	0	—	—
	コリステイングオーサー	5	2	13.5(13.5)	7.1(4.3)
英文論文	コリステイングオーサー	14	3	42.538(42.538)	10.3(7.5)
	その他	18	1	91.242(91.197)	3.6(3.6)
	合計	32	4	133.735(133.735)	13.9(11.1)

(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）

2320001

H.Hoshino, YY.Chen, D.Inoue, Y.Yoshida, KH.Khoo, TO.Akama, M.Kobayashi: Expression of low-sulfated keratan sulfate in non-mucinous ovarian carcinoma, Glycobiology, 34(1), 20240319, DOI: 10.1093/glycob/cwad056, #4.3

2320002

Y.Izubuchi, S.Hamada, Y.Tanzawa, I.Fujita, J.Imanishi, H.Koyanagi, A.Shimatani, T.Komatsubara, T.Tanaka, ?M.Fukushima, Y.Imamura, T.Ueda, H.Kawano, A.Matsumine: Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) of the bone and soft tissue: a Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) multi-institutional study, J Cancer Res Clin Oncol, 149(14), 13065-13075, 202311, DOI: 10.1007/s00432-023-05114-1, #3.6

2320003

A.Muramoto, S.Inamura, H.Hoshino, N.Terada, M.Kobayashi: Paradoxical expression of R-10G-reactive antigen in human testicular embryonal carcinoma, J Histochem Cytochem, 71(10), 555-563, 202310, DOI: 10.1369/00221554231199134, #3.2

b. 原著論文（審査無）

c. 原著論文（総説）

2320004

H.Hoshino, M.Kobayashi: Distinct sulfated glycans expressed in intrahepatic cholangiocarcinoma: a potential target for new therapy, Immunotherapy, 15(7), 503-516, 202305, DOI: 10.2217/imt-2022-0220, #2.8

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

b. 著書（分担執筆）

2320005

福島 万奈: 第17章 骨・軟部 紡錘形細胞脂肪腫: 大橋 健一, 牛久 哲男, 亀山 香織, 柴原 純二, 関根 茂樹, 長嶋 洋治: 病理診断クイックリファレンス 2023, 病理と臨床41巻 臨増, 文光堂, 264, 20230406

c. 編集・編集・監修

業績一覧

(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）
2320006
- e. 一般講演
- f. その他

H.Hoshino, YY.Chen, D.Inoue, Y.Yoshida, KH.Khoo,T0.Akama, M.Kobayashi: Expression of low-sulfated keratan sulfate in non-mucinous ovarian carcinoma, Glyco26 International Symposium on Glyconjugates, Taipei(台湾), 20230829, Glyco26 International Symposium on Glyconjugates Program book, 69, 203008

(2) 国内学会（全国レベル）

a. 招待・特別講演等

- 2320007** 小林 基弘：慢性炎症および腫瘍間質における高内皮細静脈血管の誘導，第41回日本ヒト細胞学会学術集会，慢性炎症とがん微小環境の類似性，川越市，20230826，プログラム

b. シンポジスト・パネリスト等

- 2320008** 小林 基弘：慢性炎症における高内皮細静脈様血管の誘導，第112回日本病理学会総会，形態から迫る多様な病態における炎症と免疫応答の意義，下関市，20230413，日本病理学会会誌，112(1)，158，202303

c. 一般講演（口演）

- 2320009** 村元 暁文,稲村 聡,星野 瞳,寺田 直樹,小林 基弘：精巣胎児性癌におけるR-10Gの逆説的発現とその他胚細胞性腫瘍における発現の検討，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240329，日本病理学会会誌，113(1)，320，202402

- 2320010** 福島 万奈,星野 瞳,米元 菜探,村元 暁文,山中 真衣子,加藤 久隆,小林 基弘：心臓粘液腫 その粘液腫状基質にはセラタン硫酸が存在する，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240330，日本病理学会会誌，113(1)，441，202402

- 2320011** 小高 愛莉奈,飯野 志郎,馬場 夏希,尾山 徳孝,長谷川 稔,米元 菜探,木村 純也,福島 万奈,今村 好章,八代 浩：診断に苦慮した腰背部線維形成性悪性黒色腫の1例，第39回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会，名古屋，202306，日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会抄録集，222，202306

- 2320012** 加藤 永一,村元 暁文,福島 万奈,小林 基弘：鼻茸中の末梢リンパ節アドレッシンを発現する血管の割合は好酸球性副鼻腔炎の重症度と相関する，第112回日本病理学会総会，下関市，20230413，日本病理学会会誌，112(1)，242，202303

d. 一般講演（ポスター）

- 2320013** 伊藤 知美,米元 菜探,山口 愛奈,福島 万奈,今村 好章：白血病治療後に発症し、3年で転移再発したEwing肉腫の1例，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240330，日本病理学会会誌，113(1)，442，202402

- 2320014** 米元 菜探,村元 暁文,木村 純也,八田 聡美,福島 万奈,山内 英暉,松田 安史,今村 好章,小林 基弘,浅野 直子：悪性リンパ腫による腎臓細胞増多症の1剖検例，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240330，日本病理学会会誌，113(1)，452，202402

- 2320015** 星野 瞳,井上 大輔,吉田 寿人,重藤 翔平,松田 和之,赤間 智也,吉田 好雄,小林 基弘：低硫酸化セラタン硫酸を発現する明細胞卵巣癌細胞株の樹立，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240329，日本病理学会会誌，113(1)，428，202402

- 2320016** 樋口 佳代子,福島 万奈：剖検にて確定診断された肉腫様肝癌の一例，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240329，日本病理学会会誌，113(1)，393，202402

- 2320017** 福島 万奈,星野 瞳,米元 菜探,村元 暁文,山中 真衣子,加藤 久隆,小林 基弘：心臓粘液腫 その粘液腫状基質にはセラタン硫酸が存在する，第113回日本病理学会総会，名古屋，20240330，日本病理学会会誌，113(1)，441，202402

- 2320018** 米元 菜探,大越 忠和,福島 万奈,小林 基弘,今村 好章：高リン尿性間葉系腫瘍の1例，第69回日本病理学会秋期特別総会，久留米市，20231109，日本病理学会会誌，112(2)，122，202310

- 2320019** 星野 瞳,福島 万奈,村元 暁文,小林 基弘：肝内胆管癌に発現する特徴的な硫酸化糖鎖について，第112回日本病理学会総会，下関市，20230413，日本病理学会会誌，112(1)，296，202303

- 2320020** 米元 菜探,石川 樹美,福島 万奈,小林 基弘,今村 好章：Classic Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, syncytial variantの一例，第112回日本病理学会総会，下関市，20230413，日本病理学会会誌，112(1)，311，202303

- 2320021** 飯田 真岐,辻本 志朗,重松 幸憲,井上 隆広,柏木 宏介,岩澤 孝昌,蛭田 啓之,福島 万奈：肝上皮様血管内皮腫の1症例(A case of hepatic epithelioid hemangioendothelioma)，第112回日本病理学会総会，下関市，20230413，日本病理学会会誌，112(1)，293，202303

- 2320022** 福島 万奈,星野 瞳,米元 菜探,村元 暁文,山中 真衣子,加藤 久隆,倉田 美恵,増本 純也,小林 基弘：未分化多形肉腫におけるNLRP3インフラマソームの関与，第112回日本病理学会総会，下関市，20230414，日本病理学会会誌，112(1)，347，202303

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）
- 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(B)	新規抗硫酸化糖鎖抗体の卵巣癌病理診断と光免疫療法への応用	小林 基弘	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	基盤研究(B)	新規抗硫酸化糖鎖抗体の卵巣癌病理診断と光免疫療法への応用	小林 基弘	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	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	¥1,430,000
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	¥1,430,000

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

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

(B) 奨学寄附金

受入件数	2
受入金額	¥478,500

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
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
日本臨床内分秘病理学会	一般会員	福島 万奈
日本臨床細胞学会	評議員	福島 万奈
米国カナダ病理学会	一般会員	福島 万奈
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
日本病理学会	一般会員	星野 瞳
日本臨床細胞学会	評議員	福島 万奈
日本病理学会	学術評議員	福島 万奈
日本臨床検査医学会	一般会員	福島 万奈

(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
Future Oncol	査読		小林 基弘	1
Future Oncol	査読		小林 基弘	1

(E) その他

6. 産業・社会への貢献

(A) 国・地域等への貢献

(1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関の名称等	委員会の名称等・役割	氏名	期間
----	--------	------------	----	----

(2) 社会人等への貢献及び学校等との連携・協力による活動

区分	活動名・活動内容	主催者・対象者等	氏名
----	----------	----------	----

(B) 国際貢献

国際協力事業

活動名・活動内容	氏名	相手方機関名	役割	期間	活動国名
----------	----	--------	----	----	------

(C) その他業績

(D) 特記事項