

病因病態医学講座 病理学

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	内木 宏延	平成2年6月ー
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	長谷川 一浩	平成12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) 非粘液性卵巣癌における低硫酸化ケラタン硫酸の発現 ¥nケラタン硫酸グリコサミノグリカンは、ガラクトース (Gal) とN-アセチルグルコサミン (GlcNAc) からなるN-アセチルラクトサミン (LacNAc) 二糖単位の繰り返しからなり、両者はしばしば6-O-硫酸化されている。ケラタン硫酸の硫酸塩含量は起源によって不均一である。本研究では、ケラタン硫酸を高硫酸化 (GlcNAc残基とGal残基の両方が6-O-硫酸化されている) と低硫酸化 (GlcNAc残基のみが6-O-硫酸化されている) に分類した。5D4モノクローナル抗体で検出される高硫酸化ケラタン硫酸は、女性生殖器を覆う正常上皮細胞および腫瘍性上皮細胞で優先的に発現されることが報告されているが、低硫酸化ケラタン硫酸の発現については、これまで明らかにされていない。本研究では、低硫酸化ケラタン硫酸を選択的に認識する294-1B1モノクローナル抗体を作製し、ヒト漿液性卵巣癌OVCAR-3細胞に発現する硫酸化糖鎖の精密糖鎖解析を行った。その結果、OVCAR-3細胞は高硫酸化ケラタン硫酸を発現しておらず、むしろ低硫酸化型を発現しており、294-1B1反応性は不均一であった。294-1B1陽性OVCAR-3細胞と陰性OVCAR-3細胞における硫酸化糖鎖の質量分析スペクトルの比較から、294-1B1エпитープは5D4のエピトープと重なるため、ここではKSと関連する構造を解析するツールとして297-11A抗体を使うことにした。98例の卵巣癌症例について、297-11A抗体と一連のグリコシダーゼを組み合わせた免疫組織化学的解析を行い、ヒト漿液性卵巣癌細胞株OVCAR-3の質量分析を行い、297-11A硫酸化糖鎖の糖鎖構造を推定した。また、297-11A硫酸化糖鎖とムチンコアタンパク質であるムチン16 (MUC16；癌抗原125 (CA125) としても知られる) との関連性を評価するためにウェスタンブロット解析を行った。最後に、297-11Aの発現と患者の予後との関係を調べた。その結果、297-11A硫酸化糖鎖は主に漿液性癌と類内膜癌で発現し、粘液性癌と明細胞癌ではほとんど発現していなかった。我々は、卵巣癌で発現する297-11A硫酸化糖鎖は構造的に、部分的にシアリル化されたGal-6-O-硫酸化LacNAcを持つO-結合型糖鎖であり、これらの糖鎖はMUC16ムチンコアタンパク質上に発現している可能性が高いことを明らかにした。臨床的に重要なことは、297-11A硫酸化糖鎖の発現が患者の無増悪生存期間の短縮と相関することである。従って、297-11A-硫酸化糖鎖は卵巣癌の再発予測因子として役立つ可能性がある。(Hoshino et al. Glycobiology 34:cwa0056, 2024)

2) 卵巣癌における297-11A-硫酸化糖鎖の構造解明と予後との関連性¥n卵巣癌は通常、腹膜播種やリンパ節転移を伴う進行期で診断され、そのような進行癌の予後は非常に不良である。したがって、患者の予後を予測する新しいバイオマーカーが必要である。宮本らは以前、5D4モノクローナル抗体で検出されるケラタン硫酸 (KS) が卵巣癌で発現していることを示した。しかし、このようなケラタン硫酸の詳細な構造は明らかにされておらず、この知見の生物学的意義の解明が待たれていた。我々は以前、非還元末端に位置するガラクトース (Gal)-6-O-硫酸化N-アセチルラクトサミン (LacNAc) を認識する297-11Aモノクローナル抗体を作製した。297-11Aのエピトープは5D4のエピトープと重なるため、ここではKSと関連する構造を解析するツールとして297-11A抗体を使うことにした。98例の卵巣癌症例について、297-11A抗体と一連のグリコシダーゼを組み合わせた免疫組織化学的解析を行い、ヒト漿液性卵巣癌細胞株OVCAR-3の質量分析を行い、297-11A硫酸化糖鎖の糖鎖構造を推定した。また、297-11A硫酸化糖鎖とムチンコアタンパク質であるムチン16 (MUC16；癌抗原125 (CA125) としても知られる) との関連性を評価するためにウェスタンブロット解析を行った。最後に、297-11Aの発現と患者の予後との関係を調べた。その結果、297-11A硫酸化糖鎖は主に漿液性癌と類内膜癌で発現し、粘液性癌と明細胞癌ではほとんど発現していなかった。我々は、卵巣癌で発現する297-11A硫酸化糖鎖は構造的に、部分的にシアリル化されたGal-6-O-硫酸化LacNAcを持つO-結合型糖鎖であり、これらの糖鎖はMUC16ムチンコアタンパク質上に発現している可能性が高いことを明らかにした。臨床的に重要なことは、297-11A硫酸化糖鎖の発現が患者の無増悪生存期間の短縮と相関することである。従って、297-11A-硫酸化糖鎖は卵巣癌の再発予測因子として役立つ可能性がある。(Inoue et al. Lab Invest 104: 102057, 2024)

3) PIK3CAではなくPIK3CBに変異を持つヒト卵巣明細胞癌細胞株の樹立 ¥n46歳の日本人女性からヒト卵巣明細胞癌細胞株が樹立された。この細胞株はMTC-22と命名され、10%ウシ胎児血清を添加した従来のRPMI 1640培地で6ヵ月以上継続的に増殖し、50回以上継代されている。MTC-22の倍加時間は約18時間で、これまでに報告されているほとんどの卵巣明細胞癌株よりもはるかに短い。形態学的には、MTC-22細胞は多角形を示し、接触阻害を受けずにジグソーパズルのような配置で単層を形成するように増殖する。超微細構造学的に、細胞は多数の細胞質内グリコゲン顆粒と発達したミトコンドリアを示した。Gバンド核型分析から、細胞は4倍体に近い複雑な核型を持つことが示された。MTC-22細胞における一連の卵巣癌関連分子の発現パターンは、患者の腫瘍組織で見られたものと同一であることが観察された。特筆すべきことに、MTC-22細胞および患者の癌組織では、非粘液性卵巣癌、特に明細胞卵巣癌の特徴である、R-10Gおよび294-1B1モノクローナル抗体によって認識される低硫酸化ケラタン硫酸が発現していた。さらに、1つはAT-rich interaction domain containing protein 1AをコードするARID1A、もう1つはphosphoinositide 3-kinaseの触媒サブユニットをコードするPIK3CBに特徴的な点突然変異が患者の腫瘍組織で認められ、MTC-22細胞でも保持されていた。これらの所見を総合すると、MTC-22細胞は卵巣明細胞癌の病態生理、特にPIK3CB変異を有する卵巣明細胞癌の病態生理を研究し、この生命を脅かす悪性腫瘍に対する新たな診断・治療アプローチを開発・検証するための貴重なツールとなり得ることを示している。(Hoshino et al. Hum Cell 37: 1184-1193, 2024)

4) ヒト精巣胎児性癌における低硫酸化ケラタン硫酸で潜在的に修飾されたボドカリキシンの発現 ¥n我々は以前、ヒト精巣胚細胞腫瘍 (GCT) のさまざまな組織型の中で、胎児性癌 (EC) が、ガラクトースと6-O-硫酸化N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) からなるN-アセチルラクトサミン (LacNAc) 二糖単位の繰り返しからなる低硫酸化ケラタン硫酸 (KS) を優先的に発現しており、これがR-10G抗体によって認識されることを証明した。最近、我々は別の低硫酸化KSモノクローナル抗体294-1B1を作製し、精巣GCT (n=83) の免疫組織化学的解析から、294-1B1が認識する低硫酸化KSはECにも優先的に発現しているが、他のGCT組織型にはほとんど発現していないことが明らかにした。さらに、R-10G抗体と294-1B1抗体による免疫標識はペプチド-N-グリコシダーゼF消化に耐性であり、ECはMECA-79抗体では染色されなかったことから、ECに発現する低硫酸化KSはGlcNAc-6-O-硫酸化オリゴ-LacNAcを持つムチンタイプのコア2-O-糖鎖を含むことが示された。二重免疫蛍光染色では、R-10Gと294-1B1抗体のシグナルがボドカリキン (PODXL) のシグナルと共局在することが示された。さらに、低硫酸化KS発現ヒト胎児性腎臓293T細胞から分泌された組換えヒトPODXL-IgG融合タンパク質のウェスタンブロット解析から、PODXLが低硫酸化KSのコアタンパク質として機能していることが明らかになった。これらの知見を総合すると、低硫酸化KSで修飾されたPODXL糖鎖がヒト精巣ECで優先的に発現していることが強く示唆され、したがってこの悪性腫瘍の診断マーカーとして役立つ可能性がある。(Muramoto et al. J Histochem Cytochem 72: 453-465, 2024)

キーワード

- 294-1B1モノクローナル抗体、低硫酸化ケラタン硫酸、質量分析、卵巣癌
- 297-11A、卵巣癌、予後、構造、硫酸化糖鎖
- ARID1A、PIK3CB、細胞株、明細胞癌、ケラタン硫酸、卵巣
- エンドペクターガラクトシダーゼ、ケラタナーゼII、精巣

特色等

本学の理念との関係

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）	
	2018～2023年分	2024年分	2018～2023年分	2024年分
和文原著論文	0	1	—	—
英文論文	ファーストオーサー	4	0(0)	13.8(13.8)
	コレスポンディング・オーサー	4	0(0)	12.3(12.3)
	その他	6	0(0)	10.5(10.5)
	合計	11	0(0)	26.2(26.2)

(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）

24001

K. Nakashima, T. Nagaya, M. Iwaya, K. Hiramatsu, T. Uehara, Y. Nakamoto, T. Ishizuka, M. Kobayashi: Vascular E-selectin expression recognized by the U12-12 monoclonal antibody as a predictive marker for steroid resistance in immune checkpoint inhibitor-related colitis, J Histochem Cytochem, 73(45659), 81-88, 202502, DOI: 10.1369/00221554251320703, #1.9

24002

S. Inamura, Y. Fukiage, H. Kobayashi, M. Tsutsumiuchi, M. Seki, M. Taga, M. Fukushima, M. Kobayashi, O. Yokoyama, N. Terada: Dutasteride, a 5 alpha reductase inhibitor, could be associated with the exacerbation of inflammation in patients with benign prostatic hyperplasia, Int J Urol, 32(2), 151-157, 202502, DOI: 10.1111/iju.15612, #1.8

24003

Y. Fukiage, S. Low, A. Muramoto, Y. Ariga, H. Hoshino, T. Nakada, T. Akama, M. Kobayashi: Expression of glycoprotein 2 and its glycosylation in human Cowper's gland, J Histochem Cytochem, 73(45659), 55-61, 202501, DOI: 10.1369/00221554241309413, #1.9

- 24004** H. Hoshino, T.O. Akama, D. Inoue, S. Moritani, S. Shigeto, K. Matsuda, H. Yoshida, N. Yonemoto, M. Fukushima, Y. Yoshida, M. Kobayashi: Establishment of a human ovarian endometrioid carcinoma cell line by constitutive expression of cyclin-dependent kinase 4, cyclin D1 and telomerase reverse transcriptase, Hum Cell, 38(2), 47, 20250129, DOI: 10.1007/s13577-025-01176-0, #3.4
- 24005** E. Kato, A. Muramoto, N. Yonemoto, Y. Matsuwaki, M. Sakashita, M. Fukushima, S. Fujieda, M. Kobayashi: High M2/M1 macrophage ratio observed in nasal polyps formed in allergic fungal rhinosinusitis, J Histochem Cytochem, 72(11), 683-692, 202411, DOI: 10.1369/00221554241286571, #1.9
- 24006** Y. Miyazaki, A. Yamaguchi, H. Nanbu, A. Shinagawa, M. Fukushima, M. Orisaka, Y. Yoshida: Low-grade uterine adenosarcoma with overexpression of MDM2 and CDK4 by immunohistochemistry, Case Rep Oncol, 17(1), 1229-1238, 20241025, DOI: 10.1159/000541823, #0.7
- 24007** H. Hoshino, D. Inoue, A. Shinagawa, H. Yoshida, S. Shigeto, K. Matsuda, T.O. Akama, Y. Yoshida, M. Kobayashi: Establishment of a human ovarian clear cell carcinoma cell line mutant in PIK3CB but not PIK3CA, Human Cell, 37(4), 1184-1193, 202408, DOI: 10.1007/s13577-024-01058-x, #3.4
- 24008** A. Muramoto, H. Hoshino, S. Inamura, M. Murahashi, T.O. Akama, N. Terada, M. Kobayashi: Expression of Podocalyxin Potentially Decorated With Low-sulfated Keratan Sulfate in Human Testicular Embryonal Carcinoma, Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 72(7), 453-465, 202407, DOI: 10.1369/00221554241265162, #1.9
- 24009** D. Inoue, H. Hoshino, YY. Chen, M. Yamamoto, A. Kogami, M. Fukushima, KH. Khoo, T.O. Akama, Y. Yoshida, M. Kobayashi: Structural Elucidation and Prognostic Relevance of 297-11A-Sulfated Glycans in Ovarian Carcinoma, Laboratory Investigation, 104(6), 102057, 202406, DOI: 10.1016/j.labinv.2024.102057, #5.1
- 24010** Y. Nakanuma, Y. Kakuda, Y. Sato, M. Fukushima, T. Sugino: Pathologic significance of peribiliary capillary plexus in gallbladder neoplasm, Hum Pathol, 146, 86-94, 202404, DOI: 10.1016/j.humpath.2024.04.005, #2.7
- 24011** Y. Nakanuma, Y. Sato, Y. Kakuda, Y. Naito, Y. Fukumura, M. Fukushima, H. Minato, S. Aishima, N. Ohike, T. Furukawa: Interobserver agreement of pathologic classification and grading of tumoral intraductal pre-invasive neoplasms of the bile duct, Annals of Diagnostic Pathology, 69, 152247, 20240427, DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152247, #1.5
- 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
- b. 著書（分担執筆）
- 24012** 小林 基弘：2章 炎症と修復：豊國 伸哉，高橋 雅英：ロビンス基礎病理学 原著11版，丸善出版，29-63，20250125，978-4-621-30862-2
- c. 編集・編集・監修
- (4) 和文：論文等
- a. 原著論文（審査有）
- 24013** 小高 愛莉奈，飯野 志郎，藤崎 美沙子，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，後藤 啓介：ニボルマブが肺転移に奏効した悪性末梢神経鞘腫瘍の1例，臨床皮膚科，79(02)，137-143，20250201，DOI: 10.11477/mf.002149730790020137（症例報告）
- 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）
- 24014** D. Inoue, H. Hoshino, YY. Chen, M. Yamamoto, A. Kogami, M. Fukushima, KH. Khoo, T.O. Akama, Y. Yoshida, M. Kobayashi: Structural elucidation and prognostic relevance of 297-11A-sulfated glycans in ovarian carcinoma, 17th Mucins in Health and Disease, Gothenburg(Sweden), 20240617, 抄録集, 202406
- 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
- 24015** 福島 万奈：腫瘍性細胞の病理診断，第57回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，福井市，20240711，日本整形外科学会誌，98(6)，S1467，202406
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演（口演）
- 24016** 山口 愛奈，八田 聡美，福島 万奈，野口 嵩正，田中 太晶，松峯 昭彦，今村 好章：右大腿後面に発生した軟部腫瘍の1例，第71回日本骨軟部腫瘍研究会，福井市，20240711，抄録集，98(6)，S1472，202406
- d. 一般講演（ポスター）
- 24017** 田中 梨乃，鈴木 孝二，福岡 諒，有賀 譲，吉川 利英，山口 愛奈，今村 好章，福島 万奈，山内 貴寛，大岩 美都紀，菊田 健一郎：がんゲノムプロファイリング検査が診断・治療方針の決定に有用であった脳腫瘍の1例，第66回日本小児血液・がん学会学術集会，京都市，20241213，日本小児血液・がん学会雑誌，61(4)，330，202501

業績一覧

24018

山内 英暉, 大森 優樹, 田中 周, 位田 奈緒子, 新家 裕朗, 今村 善宣, 森田 美穂子, 根来 英樹, 細野 奈穂子, 米本 菜採, 福島 万奈, 村元 暁文, 木村 純也, 八田 聡美, 浅野 直子, 小林 基弘, 今村 好章, 松田 安史, 山内 高弘: 形質細胞増多で発症したPTCLとEBV陽性DLBCLのcomposite lymphoma(英語), 第86回日本血液学会学術集会, 京都市, 20241011, 日本血液学会会誌, 86, 202410

24019

法木 左近, 村元 暁文, 米元 菜採, 小林 基弘, 今村 好章: 横隔膜変性壊死を呈した敗血症性ショックの一例 横隔膜病理学のすすめ, 第70回日本病理学会秋期特別総会, 東京, 20241107, 日病会誌, 113(2), 109, 202410

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)

24020

星野 瞳: 卵巣癌における 297-11A 硫酸化糖鎖の構造解明と予後との関連性, 第22回松山国際学術シンポジウム & PRiMe共同研究発表会, 松山市, 20241114, 抄録集, 202411

24021

松山 泰己, 西川 翔, 西川 雄大, 高橋 直生, 糟野 健司, 内木 宏延, 村元 暁文, 小林 基弘, 遠山 直志: 特発性多中心性Castleman病による全身性AAアミロイドーシスによりネフローゼ症候群を来した一例, 第54回日本腎臓学会西部学術大会, 姫路市, 20241005, 日腎会誌, 66(6-W), 1068, 202409

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 (C)	生理濃度のnMレベルでのβアミロイド線維形成の検出と分子間相互作用の解析	長谷川 一浩		20190401-20250331	¥0

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	0
受入金額	¥0

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
国内学会 (全国レベル)	主催者	第71回日本骨軟部腫瘍研究会	20240711-20240711	福井市

(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
国際病理アカデミー (IAP) 日本支部	一般会員	福島 万奈
日本臨床検査医学会	一般会員	福島 万奈
日本病理学会	学術評議員	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
日本臨床検査専門医会	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
日本生化学会	一般会員	長谷川 一浩

(C) 座長

業績一覧

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
Glyconj J	査読		小林 基弘	1
Pathol Res Pract	査読		小林 基弘	2

(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