

# 外科病理学講座

## Department of Surgical Pathology

客員教授 福岡 順也 Junya Fukuoka  
助 教 堀 隆 Takashi Hori

### ◆ 研究概要

#### ①組織マイクロアレイ技術を応用した分子病理学的なトランスレーショナル研究

1) 組織アレイ (Tissue Micro Array; TMA) は、多数の組織片が一枚のスライドガラス上にアレイ化されている標本を言う。TMA は、ティッシュバンクとしても頻用される他、DNA array や proteome 解析の検証、および基礎研究データと臨床情報の接合や、機能を検討するのに優れた技術である。マルチパラメーター、マルチプレックス、ハイスループット解析を可能とするツールである。

附属病院病理部では、1500 core 程度までの検体を保有する種々の TMA を作製し、各種疾患における蛋白発現データベースを構築し、個別化医療へと応用するプロジェクトを進めている。がんを始め、各種難治性疾患の分子発現データの集積を更に進め、予後、治療効果予測を可能とする因子群を疾患ごとに同定し、個別化医療への応用を目指している。

2) TMA は組織標本のごく一部を使用するのみであり、全体像を反映していないのではないかとの議論があり、また非腫瘍性病変、特に炎症性疾患に関しては、本技術を応用することは困難であった。これに対し、福岡は、ロール状にした組織薄片から TMA を作製する全く新しいコンセプト、スパイラル組織マイクロアレイ (Spiral Tissue Micro Array; STMA) を提唱した。このシステムの開発は、新たなハイスループット研究の用途を大きく広げる可能性を秘めており、今後多くのデータを検証していく必要がある。当該講座では、STMA を使用した際と通常の TMA の比較検討、STMA を使用して抽出したデータの信頼性につき検証を行い、臨床や研究に使用できるフォーマットを作成する。

#### ②びまん性肺疾患の臨床病理学的研究

1) 特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症は致死的な疾患で、その予後は肺癌を下回るほど悪い。また間質性肺炎は比較的高頻度に肺癌患者の背景肺に存在し、治療方針を考える上で決定的な因子となりうる。福岡は、厚生労働省のびまん性肺疾患研究班の研究協力員であり、そのプロジェクトとして、びまん性肺疾患の病理診断の標準化をテーマとしている。びまん性肺疾患は、2002 年にトラビスらによって交通整理されるまで、世界的な共通分類が存在しないままであった。2002 年に ATS/ERS コンセンサス分類が発表され、ようやく世界的に浸透してきたが、今日その病理診断において一致度の低さが大きな問題となっている。分子標的治療も今後多用されると予想される分野で診断に一致が見られないことは大きな陰性因子である。これを解決すべく、国際的肺病理エキスパートと、本邦の呼吸器病理医、一般外科病理医の間における診断の一致、不一致を明瞭にし、これらを改善する診断補助ソフトウェアの開発を行う。

2) 特発性肺線維症の症例を用いて、次期分子標的治療の候補となる分子の発現を組織アレイを用いて検討する。これには、上述の STMA (スパイラル組織アレイ) を基本的な技術として使用し、免疫染色、In situ hybridization をまじえて検討を行う。

#### ③病理医、細胞診専門医、細胞検査士の育成・研修システムの構築 (病理部との共同)

全国的に病理医の大幅な減少が確認されており、病理専門医の平均年齢は、毎年 0.9 歳ずつ上昇を示しているという事実がある。対人口比で比較すると、米国の 0.23 倍と、極めて不足していることが明瞭である。病理医不足の原因の一つとして、病理医の魅力的な研修システムが構築されていない、もしくは少ないことが挙げられる。病理医を養成しないと、今後の病理診断に支障が出ることは明白であるが、日本病理学会を始め、具体的な改善策がなされないまま、現状に至っている。当該講座では、富山大学病理部との共同で、欧米型の並列ラボの実現を目指す。各臓器のエキスパートを育成し、並列のコンサルタント (教官) として、研修医、後期研修医、若手病理医、若手臨床医の指導にあたる。これにより研修医・後期研修医および若手医師が、高いレベルの研修を受けることのできるシステムを構築する。病理診断は、全身臓器にわたる多岐にわたった尚且つ最新の知識を必要とし、同一施設において全てを網羅して学ぶことは極めて困難である。実際、大学附属病院の病理部門における専任病理医は欧米では 5 名~20 名となっている。この為、専門分野を分担することで全身の病理診断をカバーすることが可能となっている。本邦でそのような人員の充足やシステムを欲することは事実上困難である。全国国立大学附属病院病理部における専任病理教官の平均人数は 2 名~3 名程度であり、本学のように 1 名である施設も存在する。このため、寄附講座設置により、病理部の職務環境を改善し、教官や研修医・後期研修医が

等しく研修に一定期間を割くことのできるシステムを構築する。

具体的には、複数の国際的な医療センターや大学と共同にて交換研修システムの構築を目指す。

#### ◆ 原 著

- 1) Yoshizawa A., Fukuoka J., Shimizu S., Shilo K., Franks TJ., Hewitt SM., Fujii T., Cordon-Cardo C., Jen J., Travis WD.: Overexpression of phospho-eIF4E is associated with survival through AKT pathway in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 16(1): 240-8, Epub 2009.
- 2) Kageyama-Yahara N., Suehiro Y., Maeda F., Kageyama S., Fukuoka J., Katagiri T., Yamamoto T., Kadowaki M.: Pentagalloylglucose down-regulates mast cell surface FcεpsilonRI expression in vitro and in vivo. *FEBS Lett*, 584(1): 111-8, Epub 2009.
- 3) Kadota M., Sato M., Duncan B., Oshima A., Yang HH., Diaz-Meyer N., Gere S., Kageyama S., Fukuoka J., Nagata T., Tsukada K., Dunn BK., Wakefield LM., Lee MP.: Identification of novel gene amplifications in breast cancer and coexistence of gene amplification with an activating mutation of PIK3CA. *Cancer Res*, 69(18): 7357-65, 2009.
- 4) Tsuna M., Kageyama S., Fukuoka J., Kitano H., Doki Y., Tezuka H., Yasuda H.: Significance of S100A4 as a prognostic marker of lung squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*, 29(7): 2547-54, 2009.
- 5) Ozbudak IH., Shilo K., Tavora F., Rassaei N., Chu WS., Fukuoka J., Jen J., Travis WD., Franks TJ.: Glucose transporter-1 in pulmonary neuroendocrine carcinomas: expression and survival analysis. *Mod Pathol*, 22(5): 633-8, 2009.
- 6) 小林直子, 岩田 実, 小橋親晃, 宇野立人, 石木 学, 薄井 勲, 山崎勝也, 浦風雅春, 小林 正, 戸辺一之, 林央周, 遠藤俊郎, 笹岡利安, 福岡順也, 加藤弘巳, 沖 隆: 間脳・下垂体 高分子量 ACTH の産生を認めた下垂体 macroadenoma による Cushing 病の 1 例. *ホルモンと臨床*, 57: 75-80, 2009.
- 7) 近石泰弘, 井上政昭, 宗 哲哉, 川口 誠, 福岡順也, 安元公正: ラブドイド形質を伴う肺大細胞癌の一例. *日本呼吸器外科学会雑誌*, 23, 183-189, 2009.

#### ◆ 総 説

- 1) 清水重喜, 福岡順也: 間質性肺炎の病理組織像と考え方. *炎症と免疫*, 17: 666-674, 2009.
- 2) 谷 洋一, 福岡順也: 組織マイクロアレイを利用した自己抗体によって認識される腫瘍関連抗原の免疫組織化学的解析. *BIO Clinica*, 24: 1086-1089, 2009.
- 3) 岩田安弘, 江頭玲子, 田中伴典, 福岡順也: 腫瘍性疾患 上皮性 (原発性) 腫瘍 乳頭腫. *日本臨床*, 別冊呼吸器症候群 III, 60-64, 2009.
- 4) 石澤 伸, 堀 隆, 福岡順也: 診断の進歩 バーチャルスライドとその有用性. *Annual Review 呼吸器* 2009, 211-219, 2009.

#### ◆ 学会報告

- 1) Iinuma Y., Kashima Y., Ishizawa S., Hayashi R., Tanaka T., Iwata Y., Kageyama S., Hofer M., Fukuoka J.: IgG4 Plasmacytosis Is a Common Histological Association in Aspergillosis. *USCAP 2009 Annual Meeting*, 2009, 3, 7-13, Boston.
- 2) Hofer MD., Kageyama S., Tanaka T., Nakagawa K., Hori T., Chirieac LR., Fukuoka J.: A Paradigm for Biomarker Discovery Combining Expression Array Data Mining and Tissue-Based Validation. *USCAP 2009 Annual Meeting*, 2009, 3, 7-13, Boston.
- 3) Maruno T., Tanaka T., Hofer MD., Iinuma Y., Nakagawa K., Hori T., Fukuoka J.: Aberrant Co-Expression of D2-40 and CD31/CD34 in Vascular Neoplasm Is an Indicator of Aggressive Behavior. *USCAP 2009 Annual Meeting*, 2009, 3, 7-13, Boston.
- 4) Egashira R., Tanaka T and Fukuoka J.: Differences of carbon dust location in the secondary lobule between upper and lower levels of normal lung -possible clue to understand diffuse lung disease. *PPS 2009 Biennial Meeting*, 2009, 6, 24-26, Oregon.
- 5) Fukuoka J.: Update on Non-Neoplastic Lung Diseases I. *PPS Biennial Meeting* 2009, 6, 24-26, Oregon. (Invited lecture)
- 6) Fukuoka J.: Two Cases of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis with Upper Lobe Predominance. *PPS Biennial Meeting* 2009, 6, 24-26, Oregon.
- 7) Fukuoka J.: Lymphangiomas. *PPS Biennial Meeting* 2009, 6, 24-26, Oregon.
- 8) Kitano H., Chung J-Y., Ylaya K., Takikita M., Fukuoka J., Tezuka N., Stephen M. Hewitt: The Combination of Phospho-AKT, Phospho-mTOR, Phospho-MAPK and EGFR Predicts Survival in Non-Small Cell Lung Cancer. *IASLC 13th World Conference on Lung Cancer*, 2009, 7, 31-8, 4, Francisco.

- 9) 熊副洋幸, 江頭玲子, 永松佳憲, 若松謙太郎, 田口和仁, 南 貴博, 永田忍彦, 工藤 祥, 福岡順也: Reversed-halo sign を呈した小型肺腺癌の1例. 第50回日本肺癌学会総会, 2009, 11, 12-13, 東京.
- 10) 宮園卓宜, 和田暁法, 米澤和美, 村上 純, 石澤 伸, 福岡順也, 中川泰三, 井上 博, 高野康雄, 杉山敏郎: 生体腎移植後7年目に発症し, 高カルシウム血症を合併したEB ウィルス非関連 DLBCL の一例. 第71回日本血液学会学術集会, 2009, 10, 23-25, 東京.
- 11) 嶋田 裕, 奥村知之, 大澤宗士, 関根慎一, 澤田成朗, 長田拓哉, 福岡順也, 塚田一博: 新しく樹立した食道小細胞癌細胞株について. 第68回日本癌学会学術総会, 2009, 10, 1-3, 横浜.
- 12) 安藤秀信, 尾崎秀徳, 白川彩弓, 板谷 純, 福岡順也, 南 優子, 野村将春, 野口雅之, 榎谷内晶, 佐藤 隆, 池原 譲, 成松 久: 肺腺癌細胞株および肺腺癌組織におけるシリアル Tn キュリアタンパク質の同定. 第68回日本癌学会学術総会, 2009, 10, 1-3, 横浜.
- 13) 鈴木賀代, 福岡順也, 金森昌彦, 安田剛敏, 堀 岳史, 木村友厚: 骨肉腫における tissue microarray を用いた網羅的蛋白発現解析による予後マーカーの検討. 第82回日本整形外科学会学術総会, 2009, 5, 14-17, 福岡.
- 14) 正木康晶, 猪又峰彦, 岡澤成祐, 神原健太, 山田 徹, 三輪敏郎, 林 龍二, 松井祥子, 戸邊一之, 菓子井達彦, 温井孝昌, 福岡順也: 小細胞肺癌と大細胞神経内分泌癌との鑑別が困難であった Lambert-Eaton 症候群の1例. 第60回日本肺癌学会北陸支部会, 2009, 7, 4, 福井.
- 15) 山田 徹, 岡澤成祐, 猪又峰彦, 正木康晶, 神原健太, 三輪敏郎, 林 龍二, 松井祥子, 戸邊一之, 菓子井達彦, 福岡順也: 多発性空洞陰影を呈した肺腺癌の1例. 第60回日本肺癌学会北陸支部会, 2009, 7, 4, 福井.
- 16) 長谷川徹, 中島彰俊, 島 友子, 橋本誠司, 大洞由紀子, 日高隆雄, 齋藤 滋, 野本一博, 福岡順也: 子宮内膜ポリープに認められた Endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) の1例. 第47回日本癌治療学会学術集会, 2009, 10, 22-24, 横浜.
- 17) 山本 優, 土岐善紀, 峠 正義, 津田基晴, 本間崇浩, 仙田一貴, 三崎拓郎, 猪又峰彦, 山田 徹, 河岸由紀男, 林 龍二, 三輪敏郎, 菓子井達彦, 福岡順也: 若年者(23歳)肺癌の1例. 第59回日本肺癌学会北陸支部会, 2009, 2, 14, 金沢.
- 18) 渋谷和人, 福岡順也, 藤井拓人, 酒井秀紀, 塚田一博: ヒト肝細胞癌における Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase α3-isoform の発現. 第64回日本消化器外科学会総会, 2009, 7, 16-18, 大阪.
- 19) 中川泰三, 安田佐智子, 大原麻衣子, 今立真由美, 広羽可奈呼, 劉 和幸, 小池 勤, 鍵谷聡志, 供田文宏, 井上博, 宮園卓宜, 杉山敏郎, 福岡順也: 高カルシウム (Ca) 血症と血圧低下を認め, 持続的血液濾過 (CHF) 下に化学療法を施行した Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLPD) の一例. 第54回日本透析医学会学術集会・総会, 2009, 6, 5-7, 横浜.
- 20) 村上 純, 鈴木庸弘, 藤波 斗, 宮園卓宜, 和田暁法, 米澤和美, 杉山敏郎, 福岡順也, 石澤 伸, 中村栄男: 伝染性単核球症様の症状を呈した Classical Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis. 第49回日本リンパ網内系学会総会, 2009, 7, 9-11, 兵庫.
- 21) 石田正之, 中間貴弘, 葛籠幸枝, 円山英昭, 福岡順也, 古本朗嗣, 土橋佳子, 森本浩之輔, 有吉紅也: 悪性関節リウマチ (MRA) 治療中に急速な経過で発熱・呼吸不全を呈し死亡した, 胸部多発結節影症例の剖検例. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009, 6, 12-14, 東京.
- 22) 福岡順也, 江頭玲子, 田中伴典: 急速進行性の間質性肺炎の病態をめぐって 急速進行性の間質性肺炎と病理. 第49回日本呼吸器学会学術講演会, 2009, 6, 12-14, 東京.
- 23) 影山俊一郎, 飯沼ゆり子, 田中伴典, 江頭玲子, 鈴木賀代, 加島志郎, 丸野崇志, 福岡順也: バイオインフォマティクスと組織アレイを用いた予後・治療効果予測因子の探索. 第98回日本病理学会総会, 2009, 5, 1-3, 京都.
- 24) 一松啓介, 飯田裕朗, 森井章裕, 明石拓也, 藤内靖喜, 水野一郎, 布施秀樹, 福岡順也, 奥村昌央: Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney の1例. 第97回日本泌尿器科学会総会, 2009, 4, 16-19, 岡山.
- 25) 野本一博, 堀 隆, 中川加奈子, 木屋千恵子, 福岡順也, 三上芳喜: 腔断端に発生した内臓症が発生母地と考えられる Microglandular adenocarcinoma の1例. 第50回日本臨床細胞学会総会. 2009, 6, 26-28, 東京.
- 26) 安藤裕貴, 河岸由紀男, 猪又峰彦, 山田 徹, 三輪敏郎, 林 龍二, 戸邊一之, 菓子井達彦, 松井祥子, 野本一博, 福岡順也, 土岐善紀: 血管肉腫を疑われシスプラチンとドセタキセルによる治療が奏効した1例. 第58回日本肺癌学会北陸支部会, 2008, 7, 12, 富山.
- 27) 山本 優, 土岐善紀, 峠 正義, 津田基晴, 仙田一貴, 三崎拓郎, 菓子井達彦, 三輪敏郎, 河岸由紀男, 林 龍二, 福岡順也: 分岐部切除を行った肺癌の1例. 第58回日本肺癌学会北陸支部会, 2008, 7, 12, 富山.
- 28) 福岡順也: 細気管支病変の病理像. 静岡県総合画像診断研究会, 2009, 1, 10, 静岡. (招待講演)

- 29) 福岡順也：Pemetrexed と肺癌の Histology. Histology NSCLC Advisory Board Meeting, 2009, 1, 17, 東京. (招待講演)
- 30) 福岡順也：間質性肺炎の病理診断とアプローチ. 第 69 回山梨ぶどうの会, 2009, 1, 26, 山梨. (招待講演)
- 31) 福岡順也：組織アレイによるバイオバイオマーカーの検証・がん個別化医療にむけて. がんセンタープロテオミクス, 2009, 2, 3, 東京. (招待講演)
- 32) 福岡順也：気道中心性肺病理変の病理. 第 15 回高知びまん性肺疾患研究会, 2009, 2, 7, 高知. (招待講演)
- 33) 福岡順也：特発性間質性肺炎の病理. 第 17 回佐賀・筑後びまん性肺疾患研究会, 2009, 4, 10, 佐賀. (招待講演)
- 34) 福岡順也：急速進行性の間質性肺炎の病態をめぐって. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 2009, 6, 12-14, 東京. (招待講演)
- 35) 福岡順也：化学療法に対する病理医の新たな役割. 北陸肺癌講演会, 2009, 8, 7, 金沢. (招待講演)
- 36) 福岡順也：肺癌の化学療法に対する病理医の役割. 非小細胞肺癌学術講演会, 2009, 8, 29, 名古屋. (招待講演)
- 37) 福岡順也：病理医の立場から. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会ランチョンセミナー2, 2009, 10, 31, 福岡. (招待講演)
- 38) 福岡順也：組織アレイの研究の現状と今後の展開. 鳥取大学染色体研究センターセミナー, 2009, 11, 10, 鳥取. (招待講演)
- 39) 福岡順也：びまん性肺疾患における病理診断の一致と不一致. 第 18 回香川びまん性肺疾患研究会, 2009, 11, 14, 香川. (招待講演)
- 40) 福岡順也：化学療法における病理医の役割 - 肺癌の組織型と間質性肺炎について -. 新潟非小細胞肺癌学術講演会, 2009, 11, 27, 新潟. (招待講演)