

分子病理学研究室 Molecular Pathology

適時的確な病理診断を実践する・病理専門医を育成する 癌の新しい診断治療開発に向けた先進的研究を行う



MPHU
Molecular Pathology and Histology Unit

病理学は疾病の原因・病態を究める統合の医科学であり、医学・医療の根幹をなしています。分子病理学研究室（旧第一病理）では、1）診療科として診断の要である病理診断を実践し、病理専門医を育成するとともに、2）基礎医学として病態に根ざした先進的・探索的・応用的研究を行っています。

形態の分子基盤を知ることにより病因・病態に基づいた深い病理診断、治療に直結する診断が可能となり、一方で病理組織を通してみた病気の実像から新たな医科学研究の展開が生まれてきます。さらに NGS 解析等から得られるゲノム情報と病理組織診断を統合した分子病理診断を担う分子病理医はゲノム医療において欠くことのできない存在です。

● 適時的確で心ある病理診断の実践と病理専門医の育成

病理診断は、適正な医療の要であり、医療の高度化によって高い精度・詳細な診断情報が求められています。さらに、分子標的治療・ゲノム医療の時代になり、その診断と精度管理を担う病理学の重要性はますます高まっており、分子病理専門医制度も開始されました。

病理を取り巻く環境も飛躍的に改善されてきており、H19年には「病理診断科」が標榜科として承認され、H20年には保険診療の項目として「病理診断」が独立しました。病理診断の診療報酬も大幅に上昇しています（H18年以前255点→H22年500点→H24年400+320点）。

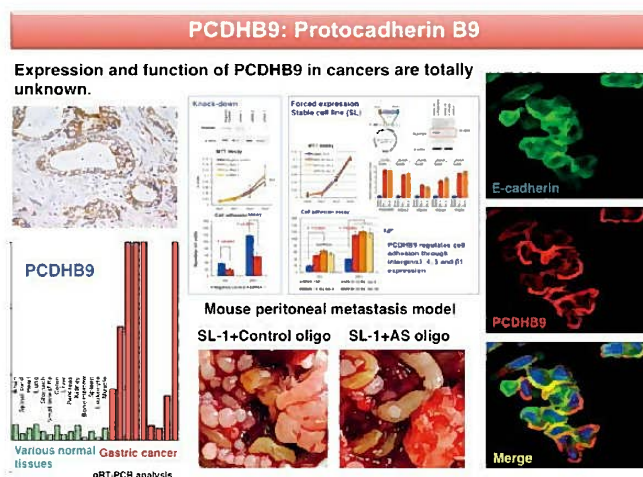
私たちの教室では、20以上の関連病院の病理診断を担当し、最近5年間では5名の病理専門医を輩出しており、広島地域の病理医育成の中核となっています。現在教室には、3名の病理専門医、2名の病理専門医研修指導医、3名の細胞診専門医が在籍しており、とても充実した環境にあります。

● Transcriptome解析による新規がん診断治療標的の同定

Transcriptome dissection の方法として、SAGE 法と CAST 法を主に用いてきました。SAGE 法では、世界最大規模の胃癌 SAGE ライブラリーを作成、NCBI の web サイトを通じ全世界に公開しています。CAST 法は、診断治療標的として最適な膜蛋白あるいは分泌蛋白を網羅的に解析する方法です。

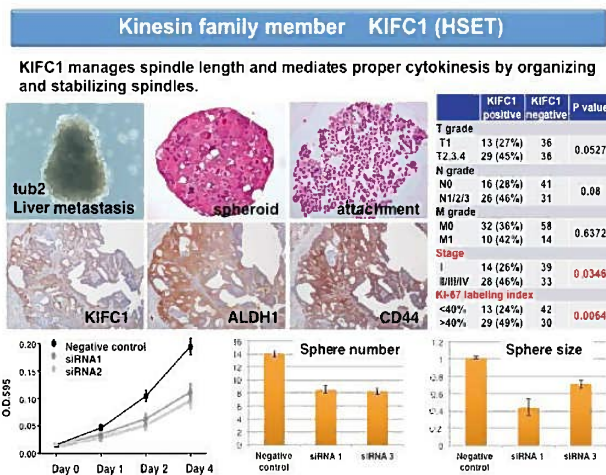
私たちが新しい診断・治療の標的候補として見つけた代表的な遺伝子に、SCP18、REGIV、OLFM4、PCDHB9 等があります。

PCDHB9 は、胃癌細胞にほぼ特異的に発現しており、PCDHB9 陽性は予後予測因子となることが分かりました。細胞生物学的検討とマウスモデルを用いた実験で、PCDHB9 はインテグリンを介して癌細胞の腹膜転移に関与することも示すことができました。食道癌、大腸癌や泌尿器癌でも同様のことを確認しています。



● スフェロイド Spheroid バイオロジーを用いたがん幹細胞性制御因子の探索

癌幹細胞は、自己再性能を持ち、低酸素環境での生存、活性酸素除去能の亢進、DNA 修復能の亢進、アポトーシスの回避などの性質から、癌転移や治療抵抗性に関わることが知られています。そのひとつの特性である spheroid 形成を指標として、胃癌細胞を対象に網羅的遺伝子発現解析を行い、spheroid 形成細胞塊に特徴的に高発現するものとして、KIFC1, KIF11, KIF2C, KIF23 等の kinesin 遺伝子群を同定しました。その内、KIFC1 は、分裂前中期の紡錘体の安定化に関与し、その消失で多極分裂が惹起されます。胃癌臨床検体において KIFC1 の発現は 37% (41/114) で認められ、癌の進行度に相関し、KIFC1 陽性例は予後不良の傾向にありました。さらに、既知の癌幹細胞マーカーの CD44 および ALDH1 と有意な相関を示し、KIFC1 のノックダウンにより、増殖ならびに spheroid 形成が抑制されました。現在 KIFC1 阻害剤の治療薬としての有効性を検討しています。KIF11, KIF23 についても同様の傾向を見いだしました。治療抵抗性を克服する鍵となる可能性があり、さらに研究を進めています。



● 研究成果の臨床への橋渡し –個別化治療からプレジジョンメディシンへ–

臨床検体を用いた詳細な遺伝子発現情報やオルガノイドバイオロジーを用いた実験から、がんの分子基盤を明らかにし、新しい診断治療開発を行なうことにより、分子標的治療を含む個別化医療に展開します。プレジジョンメディシンでは、AI を活用してゲノムデータと臨床情報・病理形態情報を合わせることで、個人の最適治療選択のみならず疾病の個別化予防へと導くことができる可能性があると考えています。

● 私たちの姿勢

病理学的研究から得られた基盤情報は、がんの診断・治療・予防の新しい展開に大きく貢献しています。「ゲノム・形態・臨床の架け橋」の担い手である分子病理学は、日常の病理診断に加えて、イノベティブな研究とゲノム解析の質保証とともに、がんゲノム医療のなかではデータ翻訳者としての役割も重要であると思っています。



ここでは主に研究について紹介しましたが、

教室では診療科としての病理診断の実践と病理専門医の養成を行っています。

みなさんの参画により病理を通じて明るい未来の医療を築いていきたいと考えています。

● 研究室メンバー 2021年5月現在

准教授 大上直秀 (H11 広島大医卒)
講師 仙谷和弘 (H13 広島大医卒)
助教 谷山大樹 (H24 長崎大医卒)
特任助教 勝矢脩嵩 (H27 三重大医卒)
(死因究明教育研究センター)
大学院生 D4 城戸 綾 (H28 広島大医卒)
大学院生 D4 馬場崎隆志 (H24 長崎大医卒)
大学院生 D3 藤木佑斗 (H29 広島大医卒)
大学院生 D3 丸山諒太 (H27 広島大医入学, MD-PhD コース)
大学院生 D1 福井崇史 (H31 広島大医卒)
秘書：藤岡 笑、技術センター職員：法村真一、実験補助/事務補佐：黒河友美子

◎ 詳しくは HP をご覧ください <http://home.hiroshima-u.ac.jp/byori/>

● 代表論文

Kobayashi G, Sentani K, Babasaki T, Sekino Y, Shigematsu Y, Hayashi T, Oue N, Teishima J, Matsubara A, Sasaki N, Yasui W: Claspin overexpression is associated with high-grade histology and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer Sci*, 111(3):1020-1027, 2020.
Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W: Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *Int J Clin Oncol*, 24(7):771-778, 2019.
Sekino Y, Oue N, Koike Y, Shigematsu Y, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Shiota M, Matsubara A, Yasui W: KIFC1 Inhibitor CW069 Induces Apoptosis and Reverses Resistance to Docetaxel in Prostate Cancer. *J Clin Med*, 8(2):225, 2019.
Hattori Y, Sentani K, Shinmei S, Oo HZ, Hattori T, Imai T, Sekino Y, Sakamoto N, Oue N, Niitsu H, Hinoi T, Ohdan H, Yasui W: Clinicopathological significance of RCAN2 production in gastric carcinoma. *Histopathology*, 74(3):430-442, 2019.
Kobayashi G, Sentani K, Hattori T, Yamamoto Y, Imai T, Sakamoto N, Kuraoka K, Oue N, Sasaki N, Taniyama K, Yasui W: Clinicopathological significance of claspin overexpression and its association with spheroid formation in gastric cancer. *Hum Pathol*, 84:8-17, 2019.
Pham QT, Oue N, Sekino Y, Yamamoto Y, Shigematsu Y, Sakamoto N, Sentani K, Uraoka N, Yasui W: TDO2 Overexpression Is Associated with Cancer Stem Cells and Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*, 95(5):297-308, 2018.
Imai T, Oue N, Yamamoto Y, Asai R, Uraoka N, Sentani K, Yoshida K, Yasui W: Overexpression of KIFC1 and its association with spheroid formation in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract*, 213(11):1388-1393, 2017.
Mukai S, Oue N, Oshima T, Imai T, Sekino Y, Honma R, Sakamoto N, Sentani K, Kuniyasu H, Egi H, Tanabe K, Yoshida K, Ohdan H, Yasui W: Overexpression of PCDHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Pathol*, 2017 Sep;243(1):100-110, 2017.
Taniyama D, Taniyama K, Kuraoka K, Zaito J, Saito A, Nakatsuka H, Sakamoto N, Sentani K, Oue N, Yasui W: Long-term follow-up study of gastric adenoma; tumor-associated macrophages are associated to carcinoma development in gastric adenoma. *Gastric Cancer*. 20(6):929-939, 2017
Sekino Y, Oue N, Shigematsu Y, Ishikawa A, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Matsubara A, Yasui W: KIFC1 induces resistance to docetaxel and is associated with survival of patients with prostate cancer. *Urol Oncol*, 35(1):31.e13-31.e20, 2017.
Imai T, Oue N, Nishioka M, Mukai S, Oshima T, Sakamoto N, Sentani K, Matsusaki K, Yoshida K, Yasui W: Overexpression of KIF11 in Gastric Cancer with Intestinal Mucin Phenotype. *Pathobiology*, 84(1):16-24, 2017.
Mukai S, Oue N, Oshima T, Mukai R, Tatsumoto Y, Sakamoto N, Sentani K, Tanabe K, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Yasui W: Overexpression of Transmembrane Protein BST2 is Associated with Poor Survival of Patients with Esophageal, Gastric, or Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 24(2):594-602, 2017.

● 連絡先

大上直秀 naoue @hiroshima-u.ac.jp (082-257-5146)
仙谷和弘 kzsentani @hiroshima-u.ac.jp (082-257-5146)