

# 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 Health 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）。

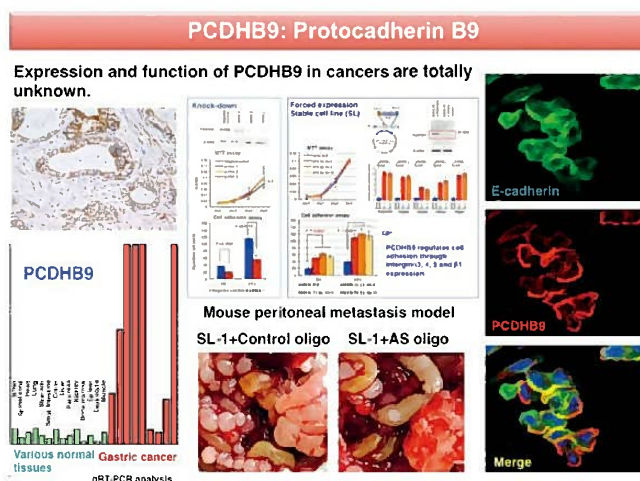
私たちの教室では、20以上の関連病院の病理診断を担当し、最近5年間では5名の病理専門医を輩出しており、広島地域の病理医育成の中核となっています。現在教室には、8名の病理専門医、4名の病理専門医研修指導医、5名の細胞診専門医が在籍しており、とても充実した環境にあります。

### ● 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。

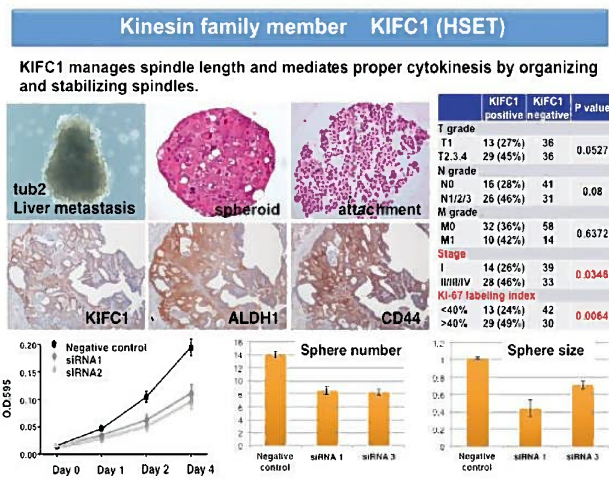
私たちが新しい診断・治療の標的候補として見つけた代表的な遺伝子に、SCP18、REGIV、OLFM4、PCDHB9 等があります。

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

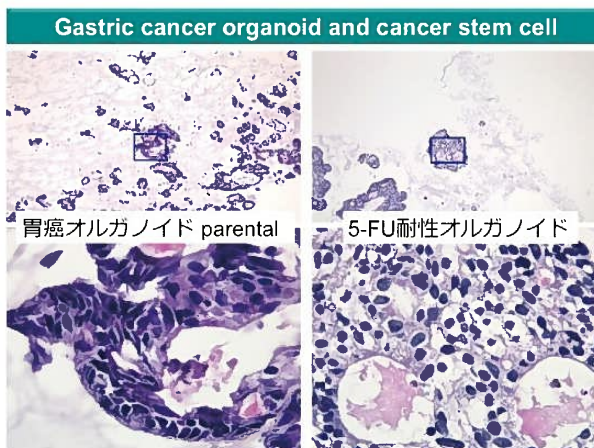
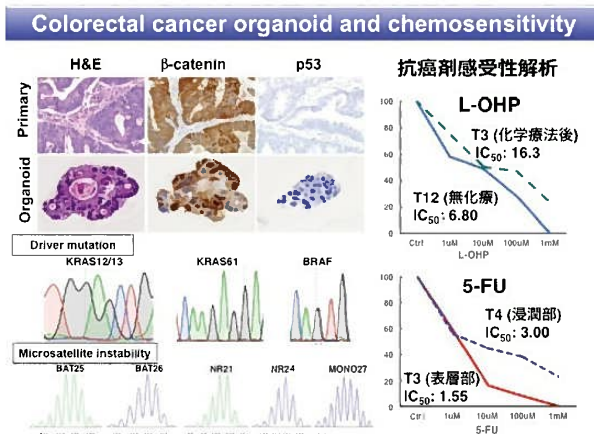
癌幹細胞は、自己再生能を持ち、低酸素環境での生存、活性酸素除去能の亢進、DNA 修復能の亢進、アポトーシスの回避などの性質から、癌転移や治療抵抗性に関わることが知られています。そのひとつの特性である spheroid 形成を指標として、胃癌細胞を対象に網羅的遺伝子発現解析を行い、spheroid 形成細胞塊に特徴的に高発現するものとして、KIFC1, KIF11, KIF2C, KIF23 等の kinesin 遺伝子群を同定しました。その内、KIFC1 は、分裂前中期の紡錘体の安定化に関与し、その消失で多極分裂が惹起されます。胃癌臨床検体において KIFC1 の発現は 37% (41/114) 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。



## ● オルガノイド Organoid を用いた抗がん剤感受性・抵抗性とがん幹細胞研究

幹細胞ニッチの研究が進み、3次元培養系において1個の組織幹細胞から臓器様の構造をとるオルガノイドを作製することが可能になっています。オルガノイドは消化管癌をはじめ様々な癌組織からも作製できます。癌オルガノイドは原発腫瘍の遺伝子異常を保持しており、また、比較的容易に樹立できることから、この癌オルガノイドを用いて薬剤感受性を検討することにより、個々の症例に最適な抗がん剤の選択を行なうことができます。さらに、ライブラリー化することで、新規薬剤のスクリーニングにも用いることができます。

癌組織由来のオルガノイドの利点は、癌幹細胞に富むことであり repopulation 法と比べると100倍近く癌幹細胞が濃縮していると言われています。これまでの抗がん剤耐性の研究は細胞株を用いた解析を中心になされていますが、オルガノイド系を用いることにより実際の癌組織内の多様性や癌幹細胞、症例間の相違等の実態を反映させた解析が可能となります。私たちも5-FUをはじめとする抗がん剤耐性オルガノイドを樹立しており、これらを用いて癌幹細胞性制御メカニズムの解明に取り組んでいます。



## ● 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。



Key West

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 2019年9月現在

教授	安井 弥	(S57 広島大医卒)
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	坂本直也	(H17 広島大医卒)
特任助教	浦岡直礼	(H23 広島大医卒)
	(死因究明教育研究センター)	
大学院生 D4	服部 結	(H23 広島大医卒)
大学院生 D4	谷山大樹	(H24 長崎大医卒)
大学院生 D4	山本悠司	(H17 産業医大卒)
大学院生 D4	石川 洸	(H26 広島大医卒)
大学院生 D3	小林 剛	(H24 倉敷芸術科学大卒)
大学院生 D3	Pham Quoc Thang	(H24 ホーチミン医薬大医卒)
大学院生 D3	勝矢脩嵩	(H27 三重大医卒)
大学院生 D2	赤羽慎太郎	(H22 広島大医卒)
大学院生 D2	城戸 綾	(H28 広島大医卒)
大学院生 D2	鵜飼翔一	(H26 広島大医入学, MD-PhD コース)
大学院生 D1	馬場崎隆志	(H24 長崎大医卒)
大学院生 D1	藤木佑斗	(H29 広島大医卒)
大学院生 D1	丸山諒太	(H27 広島大医入学, MD-PhD コース)
大学院生 M2	高島剛志	(H30 倉敷芸術科学大卒)
学振研究員	本間りりの	(H24 広島大医入学, MD-PhD コース)

秘書：松浦京子、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、事務補佐：木村佳子



日本病理学会中国四国支部主催 第12回病理学夏の学校

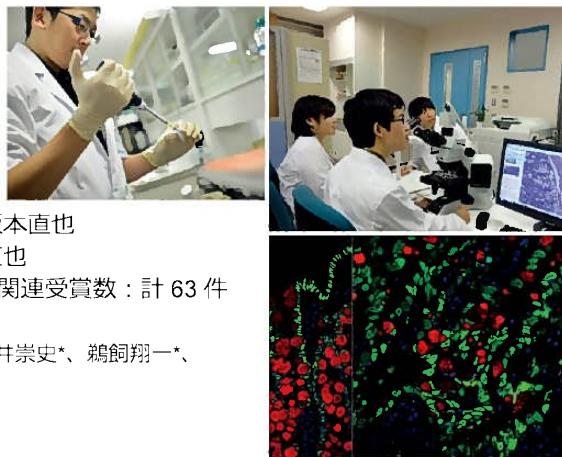


第108回日本病理学会 2019 (東京国際フォーラム)

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

## ● 研究室メンバーの最近の主な受賞

日本病理学賞：安井 弥  
日本病理学会学術研究賞：大上直秀  
日本病理学会学術奨励賞：大上直秀、仙谷和弘、坂本直也  
日本癌学会奨励賞：大上直秀  
日本消化器がん発生学会研究奨励賞：大上直秀、仙谷和弘、坂本直也  
広仁会基礎医学賞：大上直秀 広仁会賞：仙谷和弘、坂本直也  
日本胃癌学会優秀研究賞：坂本直也 他 2015 年以降の研究室関連受賞数：計 63 件  
医学研究実習学生：7 年連続優秀発表賞受賞（\*最優秀賞）  
（日比野佑美、石川 聖\*、飯島 綾、藤木佑斗、本間りり\*、福井崇史\*、鶴飼翔一\*、  
檜井満夫\*、前田徳也、原田健司\*、角 美里）



## ● 代表論文

Kofuji S, Sasaki A, Yasui W, et al.: IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma. **Nature Cell Biology** 21: 1003-1004, 2019  
Hattori Y, Yasui W, et al.: Clinicopathological significance of RCAN-2 expression in gastric carcinoma. **Histopathology** 74:430-442, 2019  
Mukai S, Yasui W, et al.: Overexpression of PCDHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer. **J Pathol** 243: 100-110, 2017  
Sekino Y, Yasui W, et al.: Transcribed ultraconserved region Uc.63+ promotes resistance to docetaxel through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer. **Oncotarget** 8: 94259-94270, 2017  
Sakamoto N, Yasui W, Fearon ER, et al.: BRAF<sup>V600E</sup> cooperates with CDX2 inactivation to promote serrated colorectal tumorigenesis. **eLIFE** 6: e20331, 2017  
Mukai S, Yasui W, et al.: Overexpression of transmembrane protein BST2, participating in cell growth, is associated with poor survival in patients with esophageal, gastric and colorectal cancer. **Ann Surg Oncol** 24: 594-602, 2017  
Goto K, Yasui W, et al.: Transcribed Ultra-conserved Regions in prostate and gastric cancer: DNA hypermethylation and microRNA-associated regulation. **Oncogene** 35: 3598-3606, 2016  
Ueda T, Yasui W, Honda H, et al.: ALK<sup>R1275Q</sup> perturbs extracellular matrix, enhances cell invasion, and leads to the development of neuroblastoma in cooperation with MYCN. **Oncogene** 35: 4447-4458, 2016  
Yuge R, Kitadai Y, Yasui W, Chayama K, et al.: mTOR and PDGF pathway blockade inhibits liver metastasis of colorectal cancer by modulating the tumor-microenvironment. **Am J Pathol** 185: 399-408, 2015  
Oue N, Yasui W, et al.: Signal peptidase complex 18, encoded by SEC11A, contributes to progression via TGF- $\alpha$  secretion in gastric cancer. **Oncogene** 33: 3918, 2014  
Reynolds A, Yasui W, Williams, et al.: Canonical Wnt signals with suppressed TGFbeta/BMP pathways promote renewal of the native human colonic epithelium. **Gut** 63: 610-623, 2014  
Hayashi D, Yasui W, Tsukita S, et al.: Deficiency of claudin-18 causes paracellular H<sup>+</sup> leakage, up-regulation of interleukin-1beta, and atrophic gastritis in mice. **Gastroenterology** 142: 292-304, 2012  
Qui W, Oue N, Yasui W, et al.: Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drug eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC-dependent apoptosis. **Proc Natl Acad Sci USA** 107: 20027-20032, 2010  
Ueda T, Oue N, Yasui W, Carlo CM, et al.: Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. **Lancet Oncol** 11: 136-146, 2010  
The Study Group of Millennium Genome Project for Cancer (Yasui W): Genetic variation of PSCA gene is associated with a susceptibility to diffuse-type gastric cancer. **Nature Genetics** 40: 730-740, 2008

## ● 連絡先

安井 弥	wyasui	@hiroshima-u.ac.jp	(082-257-5145)
大上直秀	naoue	@hiroshima-u.ac.jp	(082-257-5146)
仙谷和弘	kzsantani	@hiroshima-u.ac.jp	(082-257-5146)
坂本直也	nasakamoto	@hiroshima-u.ac.jp	(082-257-5147)

### 安井 弥教授プロフィール



1955 年神戸に生まれ、六甲高校を経て、広島大学医学部を卒業。大学院、米国スクリッス研究所を経て、2000 年に教授に昇任した。開業医だった父の姿を見て「一人の臨床医ができることには限界がある」と実感し、病理学なら基礎研究に取り組む一方で病理診断を通じて臨床を行なうことができると考え、現在の道を選んだという。診断病理と実験病理を包括し、副理事長として日本病理学会を牽引している。2008 年に日本病理学賞を受賞、会長として第 103 回日本病理学会総会（2014 年）、第 89 回日本胃癌学会総会（2017 年）を主催した。2020 年には第 79 回日本癌学会総会を広島にて開催する。広島大学 Distinguished Professor、2014-8 年には医歯薬保健学研究科長を務めた。