

第
14
回

日本病理学会カンファレンス

会期 2017年7月28日(金)・29日(土) 会場 名鉄犬山ホテル

世話人 豊國 伸哉 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学



The Japanese Society of Pathology

酸化ストレス・レドックス 研究の曼陀羅的展開



プログラム・抄録集

酸化ストレスマーカー

研究用試薬 & 受託検査

マーカー名	研究用試薬&抗体 (商品コード:税別価格)	受託検査 (税別価格)	適用可能な動物種とサンプル種別						
			ヒト	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ウマ	ブタ
8-OHdG	KOG-200S:80,000円(ELISA) KOG-HS10:80,000円(高感度ELISA) MOG-020/100P(抗体)	尿:3,500円 血清:9,500円	尿・血清・唾液・髄液・組織・IHC (尿以外は高感度ELISAを推奨)						
イソプラスタン	KIP-050:80,000円(ELISA尿) KIP-001W:90,000円(尿/血清/組織)	尿:8,000円	尿・血清・組織・IHC						
マロンジアルデヒド(MDA)	KMD-008W:60,000円(TBARS法) KMD-493KT【毒】:185,000円(ELISA) MMD-030n:40,000円(抗体)	尿/血清:7,000円(TBARS) 尿/血清:19,500円(ELISA) (最少検体数:10)	尿・血清・組織・IHC						
4-HNE	MHN-020/100P:18,000/70,000円(抗体)		IHC						
酸化LDL	KLD-020DT【毒】:95,000円(ELISAヒト) KLD-067KT【毒】:164,000円(ELISAマウス) KLD-514KT【毒】:171,000円(ELISAラット) KLD-136KT【毒】:171,000円(ELISAウサギ) KLD-789K:158,000円(ELISAモルモット) KLD-507K:154,000円(ELISAイヌ) KLD-101K:154,000円(ELISAウシ) SLD-102/110D:30,000円～(抗体) SLD-202/210D:30,000円～(抗体)	ヒト血清:3,500円(新鮮血清) ヒト血清/血漿E: 10,500円 動物血清: 16,400～18,100円 (最少検体数:10)	血清 血漿E IHC		血清 血漿				血清 血漿
メチルグリオキザール	MMG-030n:40,000円(抗体)		IHC						
3-DG		ヒト血漿E:13,000円 動物血漿E[ヒト用]:13,000円	血漿E	△血漿E(要 個別相談)					
ジチロシン	KDT-010:80,000円(ELISA) MDT-020P:24,000円(抗体)	尿/血清/血漿:8,000円	尿・血清/血漿・IHC						
ニトロチロシン	KNT-002W:140,000円(ELISA 192well) KNT-150D:95,000円(ELISA) KNT-029D(ELISA ヒト)	血清/血漿E:10,500円 (最少検体数:10)	尿△ 血漿	血漿					
SOD	KSD-005W:80,000円(比色法活性測定) KSE-040W:115,000円(ELISAヒトSOD1) KSE-034K:115,000円(ELISAヒトSOD1) KSE-101Y:75,000円(ELISAヒトSOD1) KSG-025W:90,000円(ELISAヒトSOD2) KSF-002W:90,000円(ELISAヒトSOD3)	血清:1,880円(NBT還元法) 血清/血漿:7,590円(比色法) ヒト血清SOD1:12,500円 組織SOD活性:8,590円 (最少検体数:10)	血清 組織	赤血球・組織/血清(活性測定のみ)					
カタラーゼ	KCA-003W:65,000円(UV比色法)	組織CAT活性:7,500円 (最少検体数:10)	赤血球・組織						
グルタチオン ペルオキシダーゼ	KGX-005W:60,000円(比色法192well)	血漿:7,000円 (最少検体数:10)	血漿・組織						
	KGX-001W:90,000円(ELISA)		組織	(問合せ)					
グルタチオン還元酵素	KGR-015W:60,000円(比色法192well)	血清/血漿:7,000円 (最少検体数:10)	血清/血漿・組織						

上記以外のマーカー、動物対応品も多数取り揃えております。QRコードをご参照ください。



日研ザイル株式会社

日本老化制御研究所

登録衛生検査所(中東保総第16-5号)

TEL: 0538-49-0125 FAX: 0538-49-1267

www.jaica.com

第 14 回日本病理学会カンファレンス ご挨拶

— 酸化ストレス・レドックス研究の曼陀羅的展開 —

第 14 回日本病理学会カンファレンスを「酸化ストレス・レドックス研究の曼陀羅的展開」をテーマとして平成 29 年 7 月 28 日（金）～29 日（土）に、今年は愛知県犬山市の名鉄犬山ホテルにおいて、装いも新たに開催させていただくこととなりました。

今回のテーマである「酸化ストレス・レドックス」は 70 年代に研究の端緒がありますが、90 年代にはレドックスシグナルとして盛り上がりを見せ始め、その後、実に様々な分野に波及していった研究分野です。私たちは酸素なしに 5 分と生きることができませんが、私たちのからだの中で酸素は電子の運搬体として利用されています。そして、究極的には酸化還元（レドックス）反応、特に鉄・硫黄・酸素原子を介する反応が重要であることがわかってきました。酸化ストレス・レドックスの問題は、すべての病理学的事象に関係しているといっても過言ではありません。こうした「孫悟空とお釈迦様の手のひら」的な意味から、仏教用語の曼陀羅を使わせていただいた次第です。

本カンファレンスではこの方面の第一線で活躍中の若手から中堅の先生方に講演をお願いしました。これらの先生方とのディスカッションを是非楽しんでいただきたいと思います。お気づきのように犬山の地は慢性肝炎の組織分類が決められた所であり病理診断医にも縁深い名勝です。話題としても慢性肝炎～肝癌も含めさせていただきました。若手病理医・研究者の発表も大いに期待しております。酸化ストレス・レドックスに関係が深くても浅くても結構ですので、是非この機会に自分の仕事を今回のテーマの切り口で熟考してみてください。1 題でも多くの演題を持ち寄りその知見を共有することで、参加者の皆様にとって実りある会にしたいと思います。

本会で得られる学術成果は、病理学のみならず、基礎医学からベッドサイドへと横断的に医療の進化・深化に貢献すると確信しております。この会に参加することにより、若手病理医や研究者のリサーチマインドが鼓舞され、日本から世界へすばらしい研究成果が多数発信されることを祈念しております。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

世話人 豊國 伸哉 （名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学）

第14回日本病理学会カンファレンス 酸化ストレス・レドックス研究の曼陀羅的展開

参加者へのご案内

会期： 平成29年7月28日(金)13時～29日(土)12時30分

会場： 名鉄犬山ホテル（名鉄犬山遊園駅より徒歩8分）
〒484-0082 愛知県犬山市犬山北古券107-1
TEL 0568-61-2211、 URL: <http://www.m-inuyama-h.co.jp/>

服装： ①本カンファレンスは例年カジュアルな形式で行われています。
②ネクタイ無しの軽装で、聴講・討議に集中いただければ幸いです。

受付： ①学会受付は、7月28日(金)12時よりレクチャー会場（2階 彩雲）前で行います。
②プログラム・抄録集、ネームプレートをお受け取りください。

参加費：		宿泊あり・夕食あり	宿泊なし・夕食あり	宿泊なし・夕食なし
	一般	17,000 円	10,000 円	6,000 円
	学部学生	8,000 円	4,000 円	1,000 円
	35 歳以下の 発表者	5,000 円		

但し、35歳以下のポスター発表者は、2日間のフル参加を原則として、
宿泊・夕食込で参加費を5,000円とします。

宿泊： ①宿泊される方は、7月28日(金)15時15分からのコーヒースタイル中に
受付で部屋の鍵をお渡しいたします。
②チェックアウトは、7月29日(土)の11時までにホテルフロントでおすませ
ください。

生涯学習単位： 日本病理学会病理専門医資格更新単位（参加）10単位、
（発表）筆頭5単位・共同3単位
日本専門医機構専門医資格更新単位（病理領域講習単位）4単位

病理専門医受験資格： 2015年4月1日以降の専門研修開始者は本カンファレンス参加
あるいは、分子病理診断講習会（春総会にて開催）の受講が必須です。

世話人： 豊國 伸哉
名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

講演発表要項

レクチャー発表者

- ① ご講演 30 分、質疑応答 10 分を予定しています。
- ② 講演者の方は講演時間 10 分前までに次演者席にご着席ください。
- ③ 次演者席につきましたら、パソコンを起動してお待ちください。
- ④ ご講演はパソコンプレゼンテーション（1 面映写）のみとします。
- ⑤ 映写時のトラブルを避けるため、ご自身のパソコンでの講演を基本といたします。
パソコンの操作は各自でお願いいたします。パソコンとプロジェクターの接続用に
D-sub（3 列 15 ピン）VGA ケーブルをこちらで用意いたしますが、パソコンによって
アダプターが必要な場合は、各自ご持参ください。また、パソコンの電源ケーブルも
必ずご持参ください。なお、スクリーンセーバーや省電力設定は予め解除してください。
- ⑥ パソコンのトラブルに備えて、バックアップデータを CD-R、USB メモリー等に保存の上、
ご持参ください。予備用として事務局では Windows (PowerPoint2013) 機を準備いたします。

座 長

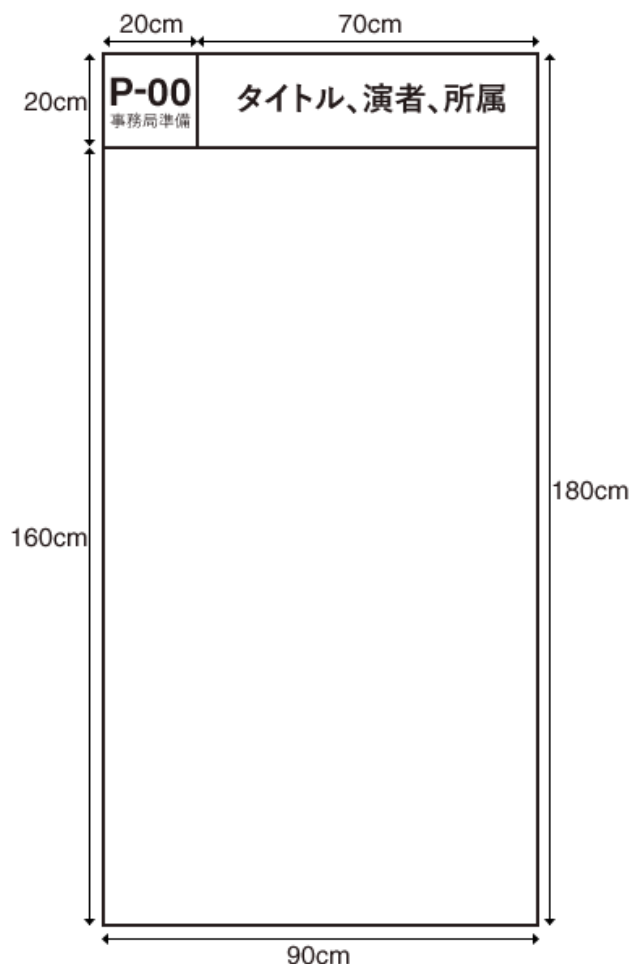
- ① ご担当セッション開始予定時刻の 5 分前までに次座長席にご着席ください。
- ② プログラムの時間通りの進行にご協力ください。

ポスター発表要項

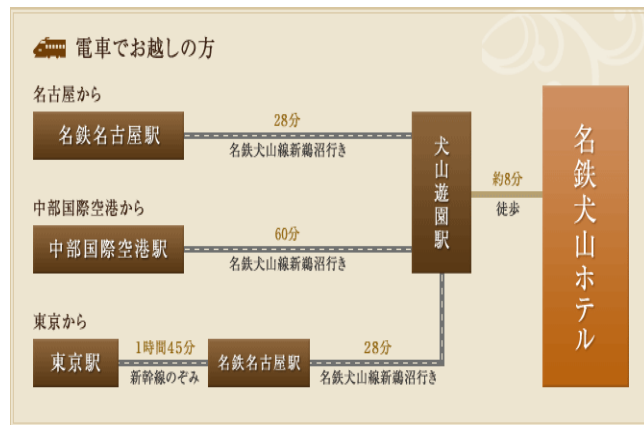
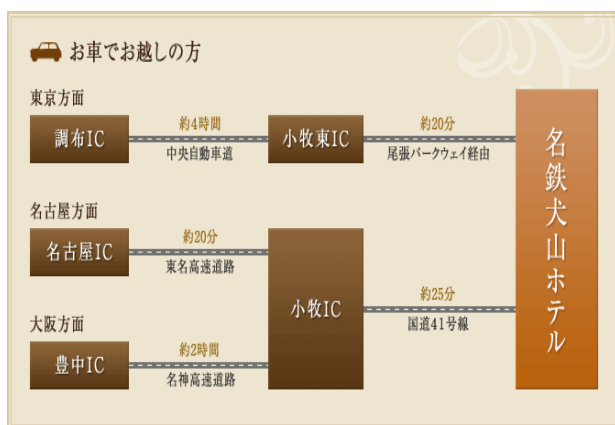
- ① 発表者は、受付にて画鋏を受け取られ、所定の場所にポスターを掲示してください。
- ② ポスターパネルの大きさは、縦 180cm×横 90cm です。上 20cm は演題番号および演題名等です。左上 20cm×20cm に演題番号を事務局で準備しますので、スペースをご考慮ください。
- ③ ショートプレゼンテーションは、7/28 17:05-17:45 に一人 60 秒（スライド 2 枚以内）の口頭発表形式で行う予定です。発表用 PowerPoint ファイルは、7 月 25 日までに事務局アドレス（jspc14@med.nagoya-u.ac.jp）宛にお送りください。
- ④ 7/28 夕食後、各発表セクションに分かれて担当のポスターセッションコーディネーターの司会で討論を行います。討論は 1 題につき 10 分（発表 6 分、討論 4 分）を目安とします。
- ⑤ ポスター発表は、日本病理学会研究推進委員会委員に評価していただき、最優秀 1 題、優秀 2 題を選出し、閉会時に表彰を行います。

貼付時間：7 月 28 日（金） 12:30～ (2F 「彩雲」)
討論時間：7 月 28 日（金） 19:30～21:00 (2F 「彩雲」)
撤去時間：7 月 29 日（土） ～11:00 (コーヒードレス終了まで)

* 撤去時間内に撤去されなかったポスターは事務局で処分させていただきます。



交通案内



電車ご利用の場合

- ※名鉄名古屋駅からミュースカイ（新鶴沼行）で犬山遊園駅へ（約 28 分）
- ※名鉄名古屋駅から名鉄犬山線・快速特急（新鶴沼行）で犬山遊園駅へ（約 30 分）
- ※名鉄名古屋駅から名鉄犬山線・急行（新鶴沼行）で犬山遊園駅へ（約 34 分）
- ※中部国際空港駅からミュースカイ（新鶴沼行）で犬山遊園駅へ（約 60 分）
- ※中部国際空港駅から特急（名鉄岐阜行）で金山駅乗換、快速特急または急行（新鶴沼行）で犬山遊園駅へ（約 1 時間 16 分）

- *名古屋駅 1 番ホームから犬山線で、新鶴沼（しんうぬま）駅行にご乗車ください。
- *1 つのホームから行き先が 10 カ所程度の多岐にわたりますので、新鶴沼行きに必ず乗車してください。
- *ミュースカイの乗車には、運賃（名古屋駅から 600 円、中部国際空港駅から 1,340 円）の他に特別車料金 360 円が必要です。
- *名古屋—犬山遊園間は、約 10 分～15 分間隔で運行しています。

会場案内

名鉄犬山ホテル

〒484-0082 愛知県犬山市犬山北古券 107-1、TEL 0568-61-2211



※犬山遊園駅（犬山遊園駅西口から名鉄犬山ホテルまで木曽川沿い徒歩で約8分）

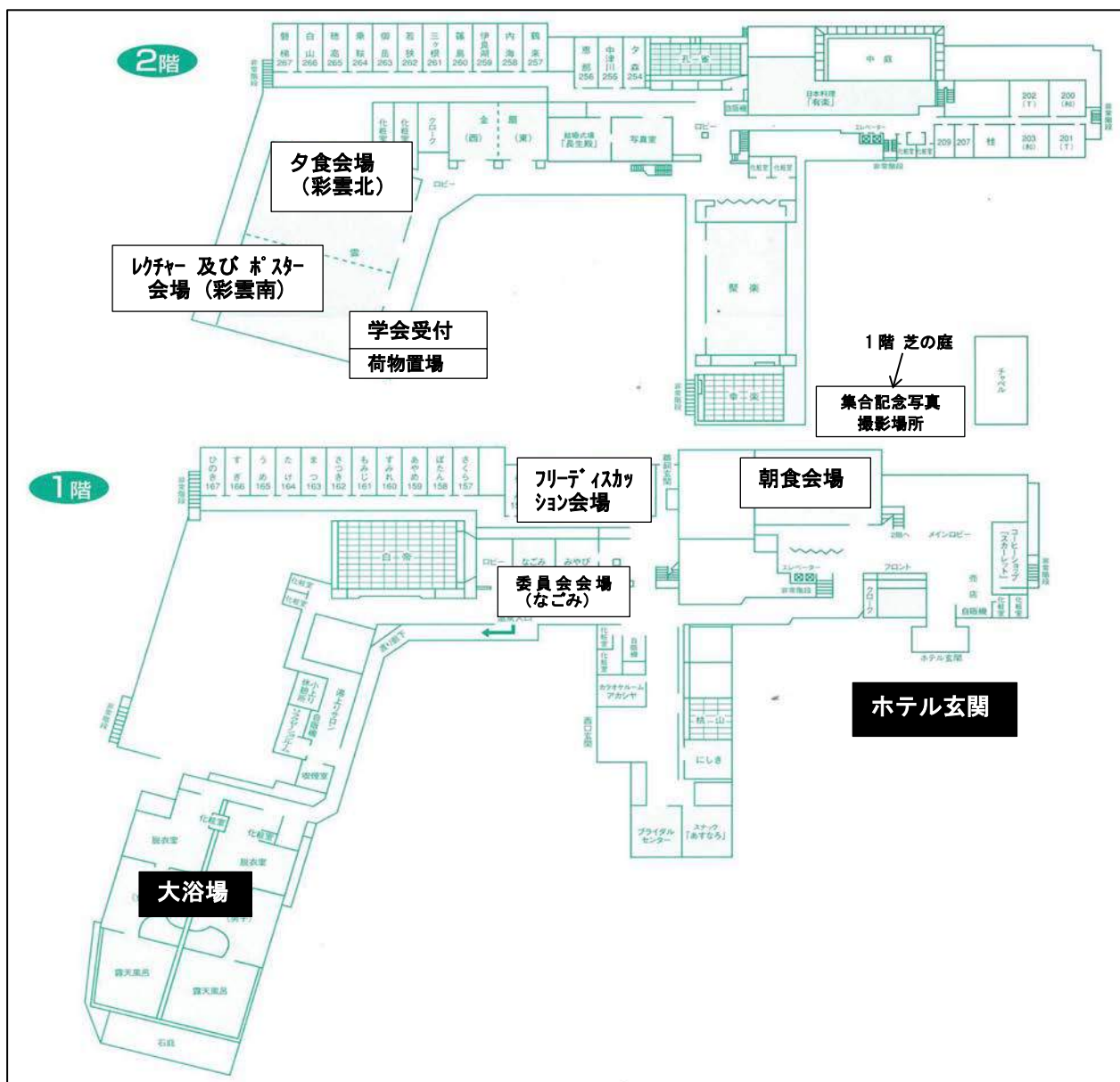
犬山遊園（駅西口）より無料送迎シャトルバスが運行しております。

往路：送迎場所：名鉄電車「犬山遊園」駅西口、時間：15:00～19:00（毎時 00 20 40 分）

道路状況による運休有、

復路：送迎場所：名鉄電車「犬山遊園」駅経由、「犬山」駅、時間：9:30、10:00（運休有）

会場案内図 (名鉄犬山ホテル 1階、2階)



7/28	12時～	学会受付：2階 彩雲（南）前
7/28	午後1時～	レクチャー：2階 彩雲（南）
7/28	午後6時～	夕食：2階 彩雲（北）
	午後7時30分～	ポスター討論・懇親会：2階 彩雲（南）
	午後9時30分～	フリーディスカッション：1階（きく・はぎ）
7/29	午前7時～8時30分	朝食：ガーデンレストラン（1階）
	午前8時35分	記念撮影：ホテル芝の庭（1階 チャペル前）

*臨時クローク：チェックイン前、チェックアウト後の荷物預かり所

*大浴場：入浴時間：午前6時～午後11時30分

*研究推進委員会：7/29 12時30分～（1階、なごみ）

プログラム



The Japanese Society of Pathology

7 月 28 日 (金)

12:00～ 受付 【2 階 彩雲前】

13:00～13:05 開会のご挨拶 安井 弥

13:05～13:15 イントロダクション 世話人 豊國伸哉

レクチャー1～3	座長 坂元亨宇
----------	---------

13:15～13:55 レクチャー1 親電子化合物とレドックス
熊谷 嘉人 (筑波大学医学医療系 環境生物学)

13:55～14:35 レクチャー2 酸化ストレスと神経変性疾患
柴田 亮行 (東京女子医科大学医学部 病理学)

14:35～15:15 レクチャー3 C 型肝炎ウイルス排除後の肝疾患の新たな課題
日野 啓輔 (川崎医科大学 肝胆膵内科学)

15:15～15:45 コーヒーブレイク

レクチャー4～5	座長 小田義直
----------	---------

15:45～16:25 レクチャー4 肝癌・肺癌の NGS 解析からの展望
柴田 龍弘 (東京大学医科学研究所 ゲノム医科学)

16:25～17:05 レクチャー5 マクロファージを標的としたポリフェノール代謝物の
構造変換と機能性発現メカニズム
河合 慶親 (徳島大学大学院医歯薬研究部 食品機能学)

17:05～17:45 ショートプレゼンテーション
ポスター演題 (25 題)

18:00～19:30 夕食 【彩雲北 (2 階)】

19:30～21:00 ポスター演題討議+懇親会 【彩雲南 (2 階)】

21:30～ フリーディスカッション 【はぎ・きく (1 階)】

7 月 29 日 (土)

7:00～8:30 朝食 【ガーデンレストラン (1 階)】

8:35～ 記念写真撮影 【1 階 芝の庭】

レクチャー 6～8	座長 山田泰広
-----------	---------

8:50～9:30 レクチャー 6 酸化ストレスとプロテインキナーゼ
竹腰 進 (東海大学医学部基礎医学系生体防御学)

9:30～10:10 レクチャー 7 触媒性 2 価鉄の開発と応用
平山 祐 (岐阜薬科大学 薬化学)

10:10～10:50 レクチャー 8 抗酸化酵素ペルオキシレドキシン(PRDX)4 と
metabolic syndrome
山田 壮亮 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 病理学)

10:50～11:00 コーヒーブレイク

レクチャー 9～10	座長 森井英一
------------	---------

11:00～11:40 レクチャー 9 Keap1-Nrf2 システムと発がん
本橋 ほづみ (東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御)

11:40～12:20 レクチャー 10 低温プラズマ技術の医療・生物応用
豊國 伸哉 (名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学)

12:20～12:30 優秀ポスター賞表彰 世話人 豊國伸哉
閉会のご挨拶 日本病理学会研究推進委員会委員長 田中伸哉

ポスター発表

グループ①		コーディネーター	近藤英作 (新潟大学)
P-1	The critical role of antioxidative protein, peroxiredoxin 4 (PRDX4), in the progression of hepatocellular carcinoma		
	Xin Guo (郭 シン) 鹿児島大学医歯学総合研究科 腫瘍学講座病理学分野		
P-2	Protective effects of peroxiredoxin 4 on liver injury induced by bile duct ligation		
	Jing Zhang (張 晶) 鹿児島大学医歯学総合研究科 腫瘍学講座病理学分野		
P-3	食道扁平上皮癌組織免疫染色画像の疑似カラー化によるマクロファージ形態とシグナル伝達分子局在の可視化		
	西尾真理 神戸大学大学院医学研究科 病理学講座病理学分野		
P-4	p53 の免疫染色の態度が p53 の germline mutation を検出する契機となった小児脳腫瘍の一例		
	石井真美 大阪市立総合医療センター 病理診断科		
P-5	生体イメージングを用いた ERK, PKA 活性による動脈血栓制御メカニズムの解明		
	平塚拓也 京都大学医学研究科 創薬医学講座		
P-6	肺腺癌における GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 の機能解析		
	滝 哲郎 名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学		

グループ②		コーディネーター	池田栄二 (山口大学)
P-7	レックリングハウゼン病 (神経線維腫 1 型) 腫瘍増殖に影響を与える炎症及び増殖性サイトカインと MnSOD 発現の関係性		
	迫村拓哉 山口大学大学院医学系研究科 保健学専攻生体情報検査学領域		
P-8	胃癌における Annexin A10 発現の重要性に関する検討		
	石川 洸 広島大学 分子病理学研究室		
P-9	胃癌における KIF23 の発現解析とスフェロイド形成への影響		
	浅井竜一 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 分子病理学研究室		
P-10	アルギニン合成酵素 ASS1 による mTOR シグナルを介した腫瘍浸潤制御機構		
	大島健司 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座		
P-11	川崎病様マウス血管炎における IgM 型自然抗体の関与		
	中村明宏 京都府立医科大学大学院医学研究科 小児循環器腎臓学講座 *現) 京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室バイオイメージング部門		
P-12	非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスを用いた肝細胞癌の発がんメカニズム解析		
	藤岡正喜 大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学		

グループ③	コーディネーター	宮崎龍彦	(岐阜大学)
-------	----------	------	--------

- P-13 製菓業に携わった患者に発症した肺タルク症とそれに併存した肺癌の一例
小林一博 岐阜大学医学部附属病院 病理部
- P-14 生体内腫瘍における R-loop 形成亢進の特徴と意義
栗田菜花 新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞病理学分野
- P-15 リン酸塩尿性間葉系腫瘍の組織学的・遺伝学的レビュー
山田裕一 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理
- P-16 **Case report: Immunoglobulin G4-related disease involving uterus.**
小澤享弘 名古屋大学医学部医学系研究科 臓器病態診断学講座
- P-17 新規デセン酸誘導体は Nrf2 と ATF4 の協調作用により抗酸化能を増強する
井上雄貴 岐阜薬科大学 臨床薬剤学
- P-18 細胞外抗酸化酵素 SOD3 発現制御機構としての DNA/ヒストンメチル化修飾
神谷哲朗 岐阜薬科大学 臨床薬剤学

グループ④	コーディネーター	横崎 宏	(神戸大学)
-------	----------	------	--------

- P-19 肺腺癌における低接着状態と Glucose transporter (Glut) の発現解析
吉本多一郎 自治医科大学 統合病理学部門
- P-20 **Lrrc34(Leucine rich repeat containing 34)**は唾液腺組織幹/前駆細胞を標識する
石田和久 岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学
- P-21 合成高分子ハイドロゲルによる癌幹細胞性誘導とリプログラミングの解析
石塚大暉 北海道大学医学部 医学科 5 年
- P-22 プラズマ活性培養液の作製時の雰囲気ガスが与える抗腫瘍効果への影響
細井祐吾 名古屋大学大学院工学研究科
- P-23 繊維状物質は鉄過剰を介して炎症細胞の細胞死を誘導する
前田勇貴 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学
- P-24 瀉血療法はラットモデルにおける悪性中皮腫の発育を減弱する
大原悠紀 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学
- P-25 **Mutyh** 欠損マウスにおける鉄ニトリロ三酢酸誘発腎発がん
赤塚慎也 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

レクチャー抄録



レクチャー 1

親電子化合物とレドックス

熊谷嘉人

筑波大学医学医療系 環境生物学分野

細胞内シグナル伝達は、タンパク質の水酸基やアミノ基等の可逆的な修飾（リン酸化、メチル化、アセチル化等）を介して、タンパク質の機能や寿命、タンパク質間相互作用の複合体形成をはじめとする細胞内恒常性の維持に重要です。その中でもレドックスシグナル伝達は、タンパク質のシステイン残基 (SH 基) の酸化還元を介して生じることが知られています。たとえば、活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS) および一酸化窒素 (NO) は SH 基を酸化して、それぞれ SOH 基および SNO 基を生成し、それらが抗酸化タンパク質や抗酸化物で還元されることにより可逆性が担保されています。それに対して、ROS および NO は生体内低分子と反応して内因性親電子物質に変換され、このものがタンパク質の化学修飾を介してレドックスシグナル伝達を活性化するというユニークな概念も提唱されています。

一般に、親電子物質は分子内に電子密度の低い部位を有し、SH 基のような求核置換基と共有結合することから、発がんや細胞傷害を呈する“悪玉”的側面ばかりが注目されてきました。我々は、生活環境中に親電子性を示す化学物質が多数存在していることから、これらを大気、室内環境、食事、嗜好品等を介して生体内に摂取した際に、 pK_a 値の低い SH 基を有するセンサータンパク質に選択的に共有結合し、結果的にキナーゼや転写因子のような応答分子を活性化するのではないかと考えました。言い換えれば、環境中親電子物質は高濃度曝露では、非特異的なタンパク質修飾による過剰のタンパク質付加体形成が恒常性維持の破綻に関係するのに対して、日常的な低濃度曝露では、むしろレドックスシグナル伝達を介して適応応答が活性化され、当該物質のリスク軽減に働くことを想定しました。

本講演では、これまで我々が得た環境中親電子物質によるレドックスシグナル伝達の活性化（低濃度）およびその破綻（高濃度）、さらには環境中親電子物質の捕獲・不活性化を担い、そのイオウ付加体形成に働く活性イオウ分子 (Reactive Sulfur Species, RSS) の実態について紹介します。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

学歴・職歴

1988 年 福岡大学大学院薬学研究科博士課程薬学専攻修了
1989 年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部博士研究員
1992 年 環境省国立環境研究所主任研究員
1994 年 筑波大学社会医学系講師
1999 年 筑波大学社会医学系助教授
2003 年 筑波大学社会医学系教授
2004 年 筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系専攻教授
2011 年 筑波大学医学医療系 環境生物学分野教授



学会

国際毒性学会理事（国際教育担当）
日本毒性学会理事
日本 NO 学会理事
日本ヒ素研究会理事
日本薬学会環境衛生部会常任世話人
日本衛生学会評議員
内閣府食品安全委員会専門委員
日本酸化ストレス学会評議員

受賞歴

1990 年	特別研究員賞	米国 Merck 社
2002 年	日本衛生学会奨励賞	日本衛生学会
2009 年	日本薬学会学術振興賞	日本薬学会
2013 年	日本毒性学会ファイザー賞	日本毒性学会
2013 年	日本薬学会環境・衛生部会学術賞	日本薬学会
2016 年	日本毒性学会田邊賞	日本毒性学会

レクチャー 2

酸化ストレスと神経変性疾患

柴田 亮行

東京女子科大学医学部 病理学第一講座

神経変性疾患の多くは概念樹立以来、病態解明に挑もうにも取りつく島のない暗黒時代が長く続いた。それ故、研究は神経症候学と神経解剖学を結びつけるだけの役割に甘んじることが余儀なくされ、病変分布パターンを頼りとする分類が罷り通ってきた。その後、解析技術の進歩を背景に、病巣のニューロンやグリアに蓄積するコンフォメーション異常をきたした蛋白が次々と同定されてきた。その流れを受けて現在は、脳 β アミロイドーシス、タウオパチー、 α -シヌクレイノパチー、TDP-43 プロテイノパチー、ポリグルタミン病などのように、蓄積蛋白の種類にもとづく分類が普及している¹。しかし、異常蛋白の蓄積が疾患の原因、結果あるいは随伴現象のいずれに該当するかは議論のあるところである。

一方、神経変性疾患において酸化ストレスの関与を指摘する証拠は数多ある²。酸化ストレスは、病巣でしばしば検出される鉄などの金属蓄積、病巣内シナプス間隙グルタミン酸濃度上昇やグルタミン酸受容体感受性増強を背景とする興奮性神経毒性、病巣で活性化するミクログリアやアストロサイトの炎症活動などに由来する。細胞外グルタミン酸濃度が著しく上昇すると、ニューロンの NMDA 受容体を過剰刺激して共役 Ca^{2+} チャンネルを持続的に開放させ、細胞質 Ca^{2+} 濃度の上昇を背景にキサンチン酸化酵素、NADPH 酸化酵素、構成型一酸化窒素合成酵素などの活性酸素産生種合成酵素群と細胞質型ホスホリパーゼ A_2 (cPLA₂) やカルパインなどの細胞構成成分消化酵素群を一斉に活性化することでグルタミン酸神経毒性が巻き起こり、細胞死を惹き起こす³。また、アミロイド β (A β) と α -シヌクレイン (α S) は自己凝集能を有し、その過程で活性酸素種を放出する⁴。これに対し、TDP-43 は活性酸素種を放出する訳ではないが、酸化ストレスが高まると凝集するという⁵。

酸化ストレスは、シスチン・グルタミン酸アンチポーター (xCT) を誘導して細胞外のシスチンを取り込むとともに細胞内のグルタミン酸を放出するばかりでなく、グルタミン酸の取り込みを阻害する。病巣に鉄が流入するメカニズムは不明であるが、血液脳脊髄関門を構成する微小血管の透過性亢進に理由を求める報告は多い。過剰鉄は、ミクログリアにおけるアコニターゼ 1 (ACO1) の活性化を介してグルタミン酸の産生放出をもたらすと同時に、TNF α 転換酵素 (TACE) の誘導を介して TNF α 放出を促す。細胞外に増加した TNF α は、受容体刺激を介してミクログリアのグルタミナーゼ C (GAC) を誘導し、グルタミン酸の産生放出を促す。また、グリアが放出するヘプシジン (Hc) がフェロポルチン (Fp) と結合することにより Fp を細胞膜から細胞質へ移行させて鉄イオンを細胞内に閉じ込める⁶。このように、中枢神経系は過剰鉄、グルタミン酸および炎症性サイトカインが複雑に作用し合いながら酸化ストレスを増強する負の連鎖に陥りやすい下地を有している⁷。

本講演では、代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病 (A β /Tau)、パーキンソン病 (α S) および筋萎縮性側索硬化症 (TDP-43) にスポットを当て、疾患病態における酸化ストレスの関与について概説する。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

昭和 58 年 3 月	京都府立医科大学医学部卒業
同年 6 月	千葉大学医学部附属病院内科系研修医
昭和 60 年 4 月	千葉県救急医療センター医師
昭和 61 年 4 月	千葉大学医学部附属病院神経内科医員
昭和 62 年 4 月	山梨県市立甲府病院神経内科医師
平成 元年 10 月	山梨医科大学病理学第二講座助手
平成 3 年 4 月	東京女子医科大学病理学第一講座助手
平成 9 年 10 月	同 講師
平成 18 年 6 月	同 助教授
平成 23 年 4 月	同 主任教授 (現 教授・講座主任)



代表論文

- ▶ Shibata N, *et al*. Intense superoxide dismutase-1 immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; **55**: 481-490.
- ▶ Shibata N, *et al*. Morphological evidence for lipid peroxidation and protein glycoxidation in spinal cords from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain Res* 2001; **917**: 97-104.
- ▶ Shibata N, *et al*. Increased expression and activation of cytosolic phospholipase A₂ in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2010; **119**: 345-354.

文献

1. 新井信隆 編: 特集 神経病理診断の標準化 I. *病理臨床* 2015; **33**: 226-295.
2. Niedzielska E, *et al*. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 2016; **53**: 4094-4125.
3. Lewerenz J, *et al*. Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases-What is the evidence? *Front Neurosci* 2015; **9**: 469 (doi: 10.3389/fnins.2015.00469).
4. Tabner BJ, *et al*. Formation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals from A β and α -synuclein as a possible mechanism of cell death in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2002; **32**: 1076-1083.
5. Iguchi Y, *et al*. Oxidative stress induced by glutathione depletion reproduces pathological modifications of TDP-43 linked to TDP-43 proteinopathies. *Neurobiol Dis* 2012; **45**: 862-870.
6. Urrutia P, *et al*. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *J Neurochem* 2013; **126**: 541-549.
7. Fischer R, *et al*. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev* 2015 (doi: 10.1155/2015/610813).

レクチャー 3

C 型肝炎ウイルス排除後の肝疾患の新たな課題

日野啓輔

川崎医科大学肝胆膵内科学

Direct acting antiviral (DAA) の登場により C 型慢性肝疾患患者からの HCV 排除がほぼ 100% 近く可能になったが、今後は HCV 排除後の肝発癌抑制が喫緊の課題である。HCV によるゲノム (核・ミトコンドリア) 障害は主としてミトコンドリア由来の活性酸素種 (ROS) により引き起こされる。ミトコンドリアは細胞内最大の ROS 産生器官である一方、強力な抗酸化機能を備えるとともに、様々な品質管理機構が存在しその機能を保っている。にもかかわらず HCV 感染では長年にわたり酸化ストレスが持続し、高率に肝発癌を起こすことが知られている。演者らはこれまでに HCV による鉄代謝障害とその酸化ストレスの増幅が肝発癌の誘因となることを報告した^{1,2)}。また、HCV コア蛋白が E3 ユビキチンリガーゼである Parkin と結合することで、ミトコンドリア特異的オートファジー (マイトファジー) を抑制し、ミトコンドリア品質管理を阻害することを明らかにした³⁾。HCV 排除後の肝発癌危険因子として肥満や糖尿病の存在が明らかにされているが、こうした病態は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と類似しており、NASH もまた鉄代謝障害やミトコンドリア障害とその品質管理機構の障害が明らかにされている。

一方、ミトコンドリアは重要な細胞内鉄代謝器官であるが、最近細胞内の鉄欠乏によりマイトファジーが誘導されることが報告された⁴⁾。したがって鉄を起点としたミトコンドリア品質管理機構は、HCV 関連肝発癌のみならず HCV 排除後の肝発癌に対する治療戦略となりうる可能性がある。本カンファレンスでは鉄を起点としたミトコンドリア品質管理の分子機構についてのこれまでの解析結果についても提示する。

文献

1. Furutani T, Hino K, Okuda M, Gondo T, Nishina S, Kitase A, Korenaga M, Xiao SY, Weinman SA, Lemon SM, Sakaida I, Okita K. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2006;130:2087-98.
2. Nishina S, Hino K, Korenaga M, Vecchi C, Pietrangelo A, Mizukami Y, Furutani T, Sakai A, Okuda M, Hidaka I, Okita K, Sakaida I. Hepatitis C virus-induced oxygen species raise iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008;134:226-38.
3. Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi F, Kato N, Imamura K, Chayama K, Hino K. Hepatitis C virus core protein suppresses mitophagy by interacting with parkin in the context of mitochondrial depolarization. *Am J Pathol* 2014;184:3026-39.
4. Allen GF, Toth R, James J, Ganley IG. Loss of iron triggers PINK1/Parkin-independent mitophagy. *EMBP Rep* 2013;14:1127-35.

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

昭和 57 年 山口大学医学部医学科卒

平成 8 年 4 月 山口大学医学部内科学第一講座 講師

平成 8 年 9 月 文部省在外研究員（グラスゴー大学ウイルス研究所）

平成 17 年 4 月 山口大学医学部保健学科病態検査学 教授

平成 18 年 10 月 山口大学大学院医学系研究科基礎検査学 教授

平成 20 年 4 月 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授



所属学会等

日本内科学会（評議員）日本肝臓学会（評議員）日本消化器病学会（財団評議員）日本鉄バイオサイエンス学会（理事）日本病態栄養学会（評議員）日本臨床分子形態学会（評議員）American Gastroenterological Association:フェロー(AGAF) American Association for the Study of Liver Diseases:フェロー(FAASLD) The International BioIron Society: Member 等

編集委員等

Hepatology Research: Associate Editor, Journal of Gastroenterology: Editorial Board
雑誌「肝胆膵」編集委員

受賞歴

平成 8 年 3 月 上原記念生命科学財団研究奨励賞

平成 16 年 10 月 山口大学医学部・医学部附属病院 New Frontier Project 研究助成

平成 18 年 6 月 Liver Forum in Kyoto 研究奨励

平成 19 年 10 月 日本肝臓学会 Shering Plough Award 基礎分野優秀賞受賞

平成 20 年 10 月 両備糧園記念財団研究奨励賞

日本医療研究開発機構（AMED）研究班

平成 28 年～「ウイルス性肝疾患領域における新たな知見の創出や新規技術の開発に関する研究」班 研究代表者

専門分野

ウイルス性肝炎の病態と治療、酸化ストレスと肝発癌機構

レクチャー 4

肝臓・肺癌の NGS 解析からの展望

柴田 龍弘

東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野

国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野

近年のシーケンス技術革新により、様々ながんのゲノム解読が進み、重要なドライバー遺伝子の全貌が続々と明らかになってきている。こうした研究成果と歩調を合わせて、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤の有効性と関連するゲノム異常や変異総数 (mutation burden) といったことが報告され、ゲノム情報は個別化されたがん医療を実現するために必須なものとなった。中でも肺腺がんは主要なドライバー遺伝子の多くが治療標的となりうるため、難治がんだった以前と比べ、ゲノム情報による治療選択の恩恵を受け、治療体系が大きく変わった好例である。一方で多くの病理医が認識している腫瘍内多様性は、ゲノム診断において解決されていない FAQ であり、治療抵抗性・転移・再発といった難治がん形質に密接に関連しており、今後病理学とゲノム研究が連携して取り組まなければならない課題の一つであろう。

シーケンスコストの減少によって生み出された大量のがんゲノムデータは、上述したゲノム診断への道筋のみならず新たな方向も切り拓いている。ゲノム異常が起こる遺伝子ではなくその周囲の配列情報から数学的に抽出された変異パターン (Mutation signature) が、既知の発がん要因と密接に関連することが明らかとなり、がんゲノム情報は、化学発がんや動物モデル発がん研究の結果をヒトの検体で実証できるリソースとなり、ヒト臨床検体を起点とした未知の発がん要因の同定から予防研究へと広がる新しい研究領域が生まれつつある。本発表では、肺がんと肝臓がんを例として、ゲノム解析を活用した腫瘍診断と発がん・予防研究の展望について紹介したい。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

1990 年 東京大学医学部医学科 卒業
1994 年 東京大学大学院 医学系研究科博士課程（専攻:病理学）修了
1995 年 10 月 米国 カリフォルニア大学アーバイン校 博士研究員
2010 年 10 月～ 国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野
分野長
2014 年 8 月～ 東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野 教授



受賞

2005 年 日本癌学会 日本癌学会奨励賞
2011 年 日本病理学会 学術研究賞
2014 年 日本癌学会 JCA-Mauvernay 賞
2015 年 消化器癌発生学会 田原賞
2016 年 公益法人 SGH 財団 SGH 特別賞

文献

1. Kohno T, **Shibata T**, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. **Nature Med**, 2012 Feb 12;18(3):375-7.
2. Jamal-Hanjani M, et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. **N Engl J Med**. 376:2109-2121, 2017
3. Alexandrov LB, **Shibata T**, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. **Nature**, 2013 500:415-21.
4. Totoki Y, **Shibata T**, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. **Nat Genet**, 2014, 46:1267-73.
5. Alexandrov, LB, **Shibata T**, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. **Science**, 2016, 354:618-622.

レクチャー 5

マクロファージを標的としたポリフェノール代謝物の構造変換と機能性発現メカニズム

河合慶親

徳島大学大学院医歯薬学研究部食品機能学分野

高齢化社会を迎えた我が国において、健康維持および疾病の予防・緩和に繋がる取り組みを通じて健康寿命を延伸することが極めて重要な課題となっており、こうした取り組みの一つとして日常摂取する食品の機能性にも注目が集まっている。中でもポリフェノール、特にフラボノイド類に属する化合物群の機能性については、1936 年に Szent Gyorgyi によって血管保護機能（ビタミン P 作用）が提唱¹⁾されて以来、多くの研究者によって様々な生理活性や作用メカニズムが報告されてきた。私たちは日常の食事からフラボノイドに代表されるポリフェノール類を一日数百ミリグラムも摂取していると考えられており、ポリフェノール類を活用した機能性食品への産業応用例も多い。天然には数千種類に及ぶポリフェノール化合物が存在しているとされ、今後さらにこれらの活用が進められるであろう。

しかし、生体内でのポリフェノール類の動態や作用標的に関する詳細はほとんど不明であり、ポリフェノールの安全かつ有効な活用へ向けて解決すべき課題は多い。外来異物であるフラボノイドは、腸管から吸収後にそのほとんどがグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受け血中を循環するため、フラボノイドの機能性発現にはこれら抱合体が重要であると考えられてきたが、抱合によって不活性化された状態でどのように機能性発現に関与するかは不明であった。我々は、低分子化合物をプローブとした特異的なモノクローナル抗体作製手法を食品由来フラボノイドであるケルセチンへ応用することにより、幸運にもケルセチングルクロン酸抱合体（Q3GA）がマクロファージに集積するという興味深い現象を免疫組織化学的に見出すことができた²⁾。これをきっかけとして、培養マクロファージを用いた研究を実施した結果、マクロファージから特徴的に分泌される β -glucuronidase 酵素によって Q3GA が活性型のケルセチンへ脱抱合されることで機能性が発揮される一連の仕組みや、一方で硫酸抱合体はこのような脱抱合反応の基質にはならないことなど、マクロファージを標的としたフラボノイド抱合体と機能性発現メカニズムとの関連性が新たに見えてきた^{3,4)}。

本シンポジウムでは、抗炎症・抗動脈硬化作用といった代表的なフラボノイドの活性に加え、近年注目されているオートファジーに対する効果の可能性についても紹介しながら、マクロファージを標的とした食品ポリフェノール類の有効活用法について提案したい。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

平成 10 年 3 月	名古屋大学農学部応用生物科学科卒業
平成 13 年 4 月	日本学術研究会特別研究員 (DC1)
平成 15 年 10 月	名古屋大学大学院生命農学研究科博士後期課程修了
平成 15 年 11 月	徳島大学医学部栄養学科助手
平成 20 年 4 月	米国国立衛生研究所 (NIH) 留学 (～平成 21 年 12 月)
平成 23 年 4 月	名古屋大学大学院生命農学研究科准教授
平成 27 年 4 月	徳島大学大学院医歯薬学研究部准教授
平成 28 年 11 月	同教授



受賞

2009 年 日本農芸化学会奨励賞受賞

文献

1. Rusznyak ST & Szent-Gyorgyi A Vitamin P: flavonols as vitamins. *Nature* 138, 27, 1936.
2. Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y, Saito S, Murota K, Shibata N, Kobayashi M, Kanayama M, Uchida K, & Terao J Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem* 283, 9424-9434, 2008.
3. Ishisaka A, Kawabata K, Miki S, Shiba Y, Minekawa S, Nishikawa T, Mukai R, Terao J, & Kawai Y Mitochondrial dysfunction leads to deconjugation of quercetin glucuronides in inflammatory macrophages. *PLoS One* 8, e80843, 2013.
4. Kawai Y β -Glucuronidase activity and mitochondrial dysfunction: the sites where flavonoid glucuronides act as anti-inflammatory agents. *J Clin Biochem Nutr.* 54, 145-50, 2014.

レクチャー 6

酸化ストレスとプロテインキナーゼ

竹腰 進

東海大学医学部基礎医学系生体防御学

Protein kinase C (PKC) は、イノシトール磷脂質情報伝達系の **key enzyme** であり、種々の **lipid mediator** の中でもジアシルグリセロール (DAG) によって活性化されることにより様々な細胞応答に重要な役割を果たしている。一方、循環障害、炎症あるいは薬物傷害の病変部位では活性酸素が産生され、この活性酸素によって脂質の酸化反応が引き起こされ組織傷害が生じるものと考えられている。このような病変部位では DAG も同様に酸化され脂質過酸化物 (酸化型 DAG) となり、その PKC 活性化作用に変質を来すことが推定される。実際に酸化型 DAG を作成し、その PKC 活性化作用を未酸化の DAG と比較検討したところ、非常に興味深いことに DAG は酸化されることによりその PKC 活性化作用が顕著に増加することが判明した。また、酸化型 DAG を神経系の細胞に作用させると PKC δ の過剰活性化を介して神経突起のビーズ状の変化を伴った細胞死が誘導されることが明らかとなった。

このように酸化型 DAG がユニークな特徴を有するシグナル伝達促進物質であることが判明したが、*in vivo* 組織中に酸化型 DAG が存在するか否かは不明であった。そこで四塩化炭素を単回投与し脂質過酸化反応を惹起したラット肝組織における過酸化 DAG 量の解析を行ったところ、過酸化脂質の蓄積とともに酸化型 DAG が増加していることが確認された。肝組織中では活性化された PKC α が NF- κ B をリン酸化し、リン酸化された NF- κ B により TNF α の発現が誘導された。TNF α により好中球の浸潤が誘導され肝細胞傷害を促進するものと考えられた。以上のことから、*in vivo* の酸化ストレスモデル動物において脂質過酸化が起点となって過剰な PKC シグナル伝達が誘発され肝細胞傷害が引き起こされることが示された。酸化型 DAG が様々なヒトの酸化ストレス関連疾患の起点となっている可能性が推測され、酸化型 DAG の還元活性を有するエブセレン等を用いた新しい治療法の開発が期待される。

このように酸化ストレスを起点とする病態発生において PKC 分子の果たす役割は重要であると考えられる。本講演では酸化ストレスより PKC 活性化を介して誘導される細胞極性異常の分子機構についても紹介したい。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

昭和 57 年	青山学院大学理工学部卒業
昭和 60 年	北里大学大学院衛生学修士課程修了
同年	東海大学大学院医学研究科博士課程入学（渡辺慶一教授）
平成 1 年	東海大学医学部病理学教室助手
平成 12 年	東海大学医学部病理学教室講師
平成 16 年	同助教授
平成 24 年	東海大学医学部基礎医学系生体防御学准教授
平成 27 年	東海大学医学部基礎医学系生体防御学教授



受賞

2000 年	日本病理学会学術研究賞（A 演説）
--------	-------------------

レクチャー 7

触媒性 2 価鉄の開発と応用

平山 祐

岐阜薬科大学薬化学研究室

鉄は我々の体内において最も多く含まれる遷移金属種であり、生体内における鉄イオンは、その形態から二種類に大別できる。一つはタンパク質に強固に結合し、酵素の活性中心や補因子として機能するもの、もう一つはタンパク質と弱く結合、もしくは非結合のもの（自由鉄とも呼ばれる）である。前者と違い、後者では鉄の持つ高い酸化還元活性が、タンパク質等の制御下に無いことから、その濃度異常は強力な酸化ストレス源となり、遺伝子・タンパク質損傷や脂質の過酸化を引き起こす。実際に鉄濃度制御機構、すなわち鉄ホメオスタシスの崩壊が関与すると言われる疾患はがん、神経変性疾患のみならず、多数報告されている^{1,2)}。こうした酸化ストレス源としての鉄イオンを選択的に検出する有用な方法がなく、直接病態と自由鉄の関連を証明するのは困難であった。

酸化ストレス研究と鉄イオンの関係は、フェントン反応 ($\text{Fe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe(III)} + \cdot\text{OH} + ^-\text{OH}$) に代表される。この反応では二価の鉄イオンが過酸化水素と反応し、高反応性の活性酸素種であるヒドロキシルラジカルを生成する。この化学種が生体分子の酸化損傷の元となっている³⁾。また、生体内には還元剤であるグルタチオンが大量に存在するため、一度反応した後、再度二価鉄イオンが再生され、触媒的に反応が増幅される。以上のことから、生体の酸化損傷に関与するような二価鉄イオン（触媒性二価鉄）を生体内で検出することは、酸化ストレス研究において非常に意義深い。我々のグループでは *N*-oxide の化学を利用し、触媒性二価鉄と呼ばれるような酸化ストレスに関与する二価鉄イオンを選択的に検出できる新しい蛍光プローブ RhoNox-1 および RhoNox-2 の開発に成功してきた^{4,5)}。また、これらを応用することで、過剰鉄発がんにおける自由鉄の蓄積⁶⁾、加齢黄斑変性症モデルにおける自由鉄変動⁷⁾などを明らかにしてきた。本発表では蛍光プローブの作用原理、性質といった化合物特性から、プローブ分子の構造展開による多色化⁸⁾、小器官標的化、感度向上に関する最近の取り組みと、これらプローブを使った鉄イオンを指標としたハイスループットスクリーニング研究についても紹介したい。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

平成 16 年 京都大学総合人間学部卒業
平成 18 年 京都大学大学院人間・環境学研究科修士課程修了
(山本行男教授)
平成 21 年 京都大学大学院人間・環境学研究科博士課程修了
(博士(人間・環境学)取得)
同年 カリフォルニア州立大学バークレー校博士研究員
(Prof. Christopher J. Chang)
平成 22 年 岐阜薬科大学薬化学研究室 助教
平成 28 年 岐阜薬科大学薬化学研究室 准教授



受賞

平成 26 年 日本鉄バイオサイエンス学会学術奨励賞
平成 26 年 日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会ポスター賞
平成 25 年 日本化学会第 93 年会 優秀講演賞(学術)

文献

1. Toyokuni S Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrototoxic disease. *Cancer Sci* 100, 9–16, 2009.
2. Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, Connor JR, Crichton RR Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 5, 863–873, 2004
3. Imlay JA, Chin SM, & Linn S Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science* 240, 640–642, 1988.
4. Hirayama T, Okuda K, & Nagasawa H A highly selective turn-on fluorescent probe for iron(II) to visualize labile iron in living cells. *Chem Sci* 4, 1250–1256, 2013.
5. Niwa M, Hirayama T, Okuda K, & Nagasawa H A new class of high-contrast Fe(II) selective fluorescent probes based on spirocyclized scaffolds for visualization of intracellular labile iron delivered by transferrin. *Org Biomol Chem* 12, 6590–6597, 2014.
6. Mukaide T, Hattori Y, Misawa N, Funahashi S, Jiang L, Hirayama T, Nagasawa H, & Toyokuni S Histological detection of catalytic ferrous iron with the selective turn-on fluorescent probe RhoNox-1 in a Fenton reaction-based rat renal carcinogenesis model. *Free Radic Res* 48, 990–995, 2014.
7. Imamura T, Hirayama T, Tsuruma K, Shimazawa M, Nagasawa H, & Hara H Hydroxyl radicals cause fluctuation in intracellular ferrous ion levels upon light exposure during photoreceptor cell death. *Exp Eye Res* 129, 24–30, 2014.
8. Hirayama T, Tsuboi H, Niwa M, Miki A, Kadota S, Ikeshita Y, Okuda K, & Nagasawa H A universal fluorogenic switch for Fe(II) ion based on N-oxide chemistry permits visualization of intracellular redox equilibrium shift towards labile iron in hypoxic tumor cells. *Chem Sci in press* 2017, doi: 10.1039/C6SC05457A

レクチャー 8

抗酸化酵素ペルオキシレドキシン (PRDX) 4 と metabolic syndrome

～Peroxiredoxin 4 (PRDX4): Its Critical *In Vivo* Roles in Animal Models of Metabolic Syndrome Using Our Unique PRDX4 Transgenic Mice～

山田 壮亮

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座 病理学分野

The peroxiredoxin (PRDX) family, a new family of proteins with a pivotal antioxidative function, is ubiquitously synthesized and abundantly identified in various organisms. In contrast to the intracellular localization of other family members (PRDX1/2/3/5/6), PRDX4 is the only known secretory form and protects against oxidative damage by scavenging reactive oxygen species in both the intracellular (especially the endoplasmic reticulum) compartments and the extracellular space. Recently, we generated unique human PRDX4 (hPRDX4) transgenic (Tg) mice on a C57BL/6J background and investigated the critical and diverse protective roles of PRDX4 against diabetes mellitus, atherosclerosis, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as well as evaluated its role in the intestinal function in various animal models. Our published data have shown that PRDX4 helps prevent the progression of metabolic syndrome by reducing local and systemic oxidative stress and synergistically suppressing steatosis, inflammatory reactions, and/or apoptotic activity. These observations suggest that Tg mice may be a useful animal model for studying the relevance of oxidative stress on inflammation and the dysregulation of lipid/bile acid/glucose metabolism upon the progression of human metabolic syndrome, and that specific accelerators of PRDX4 may be useful as therapeutic agents for ameliorating various chronic inflammatory diseases.

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

平成 7 年 3 月 ラ・サール高等学校 卒業
平成 14 年 3 月 産業医科大学医学部医学科 卒業
平成 14 年 6 月 産業医科大学病院 産業医学修練医
(胸部外科臨床研修医)
平成 20 年 3 月 産業医科大学大学院医学研究科
生体適応系生体機構部門博士課程 修了
平成 20 年 4 月 産業医科大学助教 (医学部第二病理学)
平成 23 年 7 月 産業医科大学講師 (医学部第二病理学)
平成 27 年 4 月 Institute of Pathology, Medical University of Graz, Austria &
Institute of Molecular Biosciences, University of Graz, Austriaへ留学
平成 28 年 2 月 鹿児島大学講師 (大学院医歯学総合研究科病理学)
平成 29 年 9 月 金沢医科大学教授 (臨床病理学)



受賞

平成 25 年 11 月 第 59 回日本病理学会秋季特別総会優秀賞受賞
平成 26 年 3 月 日本病理学会平成 25 年度学術奨励賞受賞
平成 29 年 11 月 第 63 回日本病理学会秋期特別総会 学術研究賞 (A 演説) 受賞

講演関連論文

1. Ding Y, **Yamada S**, *et al.* Overexpression of peroxiredoxin 4 protects against high-dose streptozotocin-induced diabetes by suppressing oxidative stress and cytokines in transgenic mice. **Antioxid Redox Signal** 13(10):1477–1490, 2010.
2. Guo X, **Yamada S***, *et al.* Overexpression of peroxiredoxin 4 attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. **Antioxid Redox Signal** 17(10):1362–1375, 2012.
3. Nabeshima A, **Yamada S***, *et al.* Peroxiredoxin 4 protects against nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes in a nongenetic mice model. **Antioxid Redox Signal** 19(17): 1983-1998, 2013.
4. Nawata A, **Yamada S***, *et al.* Overexpression of Peroxiredoxin 4 Affects Intestinal Function in a Dietary Mouse Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **PLoS One** 11(4): e0152549, 2016.

レクチャー 9

KEAP1-NRF2 システムと発がん

本橋ほづみ

東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

KEAP1-NRF2 制御系は、外来異物や酸化ストレスに応答する生体防御機構である。転写因子 NRF2 は、非ストレス下では KEAP1 依存的に分解されるが、外来異物あるいは酸化ストレス曝露により安定化し、解毒代謝系酵素・抗酸化酵素の発現を促進する。一部のがん細胞では、NRF2 が恒常的に活性化して、抗がん剤や放射線に対する抵抗性を賦与している。また、増殖シグナル存在下において NRF2 は細胞内の代謝改変を促進してがん細胞の増殖を促進する。このように、がん細胞における NRF2 の活性化は、がんの悪性化をもたらし、NRF2 依存 (NRF2 addiction) 状態を成立させている。NRF2 は生体にとって極めて重要な機能を担っていることから、NRF2 の直接的な抑制は担がん宿主に様々な不利益をもたらす可能性が否めない。そこで、我々は、NRF2 依存性難治がんの克服にむけて、がん細胞特異的な NRF2 の下流で制御をうける遺伝子を探索し、新規に IL-11 を同定した。ヒト乳がん症例で NRF2 の活性化が認められる症例では有意に IL-11 の高発現を認めており、NRF2 依存性がんでは IL-11 を抑制するとマウスへの allgraft 実験における腫瘍形成能が顕著に抑制されることがわかった。すなわち、NRF2 が活性化した状態であっても IL-11 抑制により抗腫瘍効果が得られることが示唆される。さらに、NRF2 依存性がんを発症するマウス発がんモデルで、担がん宿主全身において *Keap1* 遺伝子をノックダウンして NRF2 を中程度に活性化させておくと、腫瘍形成が抑制され、マウスの寿命が大幅に延長することがわかった。これは、担がん宿主における NRF2 の活性化により骨髄由来免疫抑制細胞の機能が抑制されたためと考えられ、担がん宿主における NRF2 の活性化が抗腫瘍免疫を増強し、NRF2 依存性がんを抑制したといえる。これらは NRF2 活性化により悪性化している NRF2 依存性がんの新たな治療法開発のための分子基盤として期待される。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

- 1990 年 3 月 東北大学医学部卒業
1992 年 4 月 東北大学大学院医学研究科入学（外科学専攻）
1996 年 3 月 東北大学大学院医学研究科修了（外科学専攻）、
博士（医学）取得
1996 年 4 月 筑波大学先端学際領域研究センター・助手
（分子発生生物学・山本雅之教授）
2000 年 5 月 ノースウェスタン大学・客員研究員
（細胞分子生物学・James Douglas Engel 教授）
2000 年 10 月 筑波大学先端学際領域研究センター・講師
（分子発生生物学・山本雅之教授）
2004 年 1 月 筑波大学基礎医学系・助教授（分子発生生物学・山本雅之教授）
2006 年 11 月 東北大学大学院医学系研究科・助教授（医化学分野・山本雅之教授）
2009 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科・准教授（ラジオアイソトープセンター）
2013 年 4 月 東北大学加齢医学研究所・教授（遺伝子発現制御分野）～現在に至る



受賞

- 2001 年 日本生化学会奨励賞受賞
20013 年 柿内三郎記念賞（日本生化学会）受賞

文献

1. Shirasaki K, Taguchi K, Unno M, Motohashi H*, and Yamamoto M. Nrf2 promotes compensatory liver hypertrophy after portal vein branch ligation in mice. Hepatology 59, 2371-2382, 2014. (*corresponding author)
2. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, and Motohashi H*. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. Cancer Cell 22, 66-79, 2012. (*corresponding author)
3. Motohashi H*, Kimura M, Fujita R, Inoue A, Pan X, Takayama M, Katsuoka F, Aburatani H, Bresnick EH and Yamamoto M. NF-E2 domination over Nrf2 promotes ROS accumulation and megakaryocytic maturation. Blood 115, 677-686, 2010. (*corresponding author)
4. Motohashi H, Katsuoka F, Engel JD and Yamamoto M. Small Maf proteins serve as transcriptional cofactors for keratinocyte differentiation in the Keap1-Nrf2 regulatory pathway. Proc Natl Acad Sci USA 101, 6379-6384, 2004.
5. Motohashi H, Katsuoka F, Shavit JA, Engel JD and Yamamoto M. Positive or negative MARE-dependent transcriptional regulation is determined by the abundance of small Maf proteins. Cell 103, 865-875, 2000.

レクチャー10

低温プラズマ技術の医療・生物応用

豊國 伸哉

名古屋大学大学院医学系研究科

病理病態学講座 生体反応病理学・分子病理診断学

プラズマとは、固体・液体・気体に次ぐ第4の物理的状态であり、電子・イオン・ラジカル・光などの混合状態である。私たちに身近な自然界のプラズマには太陽・雷・オーロラがある。高温プラズマは基板の作製やエッチング 60 年代から使用されてきたが、90 年代後半になって初めて体温に近い低温プラズマをつくることが可能となった。そして今、医工連携によりその医療応用が大いに期待されている。2012 年度に文部科学省新領域「プラズマ医療科学の創成」が形成されたことに伴い、私たちの研究グループは低温プラズマに着目し、その本態を理解し、その生物作用を探索してきた。

電子スピン共鳴法、脂質過酸化、DNA 切断、酸化ストレスによる産物の免疫染色、細胞生存率の検討など既存の方法を使用して、従来の科学分野のどこに位置づけたらいいのかを詳細に検討した。標品の脂質や DNA、がん細胞、非がん細胞、動物個体の臓器に低温プラズマの照射を行い、種々の指標の測定を行った。

その結果、ヒドロキシラジカルと微量の紫外線が低温プラズマ照射の主要素であることが判明し、生物作用は主として酸化ストレスとして理解されることがわかった。がん細胞は非がん細胞より感受性が高く、新たな治療としても期待できる。また、種々のスクリーニングの結果、アスコルビン酸や鉄がその作用を規定・制御しており、照射により細胞がオートファジーを起こすことも確認された。酸化ストレスはその程度に応じて種々の作用を示すことから、がん治療や子宮内膜症予防、創傷治癒促進、穀物の収穫率増加など、実に多様な医療応用や生物応用が今後期待される。

第 14 回日本病理学会カンファレンス

略歴

1985 京都大学医学部卒業
1985-87 天理よろづ相談所病院 ジュニア・レジデント
1991 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
(病理学：翠川 修教授・杉山武敏教授)
1990-92 米国 Food and Drug Administration 博士研究員
1993 京都大学医学部病理学教室第 1 講座 講師 (日合 弘教授)
1998 京都大学大学院医学系研究科病態生物医学 助教授/准教授
2008- 名古屋大学院医学系研究科生体反応病理学・分子病理診断学 教授



受賞歴

1998 SFRR Japan 学会学術奨励賞
2000 日本病理学会学術奨励賞
2009 日本酸化ストレス学会学術賞
2015 日本病理学賞 (宿題報告)
2017 SFRR India Lifetime Achievement Award

学会

SFRR International/Asia/Japan 理事長・日本鉄バイオサイエンス学会 理事長

Associate editor

Archives of Biochemistry and Biophysics, Cancer Science, Free Radical Biology & Medicine, Free Radical Research, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, Nagoya Journal of Medical Science and Pathology International

文献

1. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J and Hiai H. Hypothesis: Persistent oxidative stress in cancer. FEBS Lett 358: 1-3, 1995.
2. Okazaki Y, Wang Y, Tanaka H, Mizuno M, Nakamura K, Kajiya H, Kano H, Kikkawa F, Hori M and Toyokuni S. Direct exposure of non-equilibrium atmospheric pressure plasma confers simultaneous oxidative and ultraviolet modifications in biomolecules. J Clin Biochem Nutr 55: 207-215, 2014.
3. Toyokuni S. The origin and future of oxidative stress pathology: From the recognition of carcinogenesis as an iron addiction with ferroptosis-resistance to non-thermal plasma therapy. Pathol Int 66: 245-259, 2016.
4. Shi L, Wang Y, Ito F, Okazaki Y, Tanaka H, Mizuno M, Hori M, Richardson DR and Toyokuni S. Biphasic effects of L-ascorbate on the tumoricidal activity of non-thermal plasma against malignant mesothelioma cells. Arch Biochem Biophys 605: 109-16: 2016.
5. Toyokuni S, Ito F, Yamashita K, Okazaki Y, Akatsuka S. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. Free Radic Biol Med 108: 610-626, 2017.
6. Shi L, Ito F, Wang Y, Okazaki Y, Tanaka H, Mizuno M, Hori M, Hirayama T, Nagasawa H, Richardson DR, Toyokuni S. Non-thermal plasma induces a stress response in mesothelioma cells resulting in increased endocytosis, lysosome biogenesis and autophagy. Free Radic Biol Med 2017 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.368.

ポスター抄録



P-1

The critical role of antioxidative protein, peroxiredoxin 4 (PRDX4), in the progression of hepatocellular carcinoma

Xin Guo¹, Sohsuke Yamada¹, Taiji Hamada¹, Tomoko Fukushima², Jing Zhang¹, Takuro Kanekura², Akihito Tanimoto¹

1 Department of Pathology, 2 Department of Dermatology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Peroxiredoxin 4 (PRDX4) is recently identified as a unique and secreted anti-oxidative protein in PRDX family. In our serial studies, we have investigated the critical in vivo role of PRDX4 in the prevention of metabolic syndrome, and especially found that, in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), PRDX4 can reduce the levels of hepatic and circulatory reactive oxygen species (ROS), resulting in protection against the progression of NAFLD. According to the well-known ‘two-hit’ hypothesis of NAFLD, the second hits include oxidative stressors and the accumulation of ROS that overwhelm the endogenous hepatocyte survival mechanisms, leading to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The Warburg effect refers to the phenomenon that cancer cells gain energy primarily from glycolysis even under aerobic conditions, leading to increased ROS production. Although the ROS levels, which are counteracted by elevated antioxidant defense mechanisms in cancer cells, are compatible with cellular biological functions, they are still higher than those observed in normal cells. Cancer cells may be more sensitive than normal cells to the accumulation of ROS, which offers an interesting therapeutic window. Hence, directly increasing ROS to reach a threshold that is incompatible with cell viability and targeting the enhanced antioxidant mechanisms can selectively kill cancer cells, without affecting normal cells. In this study, using human HCC cell line, PLC/PRF/5, transfected PRDX4 siRNA, the expression of PRDX4 was down-regulated and the changes in cellular biological behaviors were observed. Our results showed that the cell proliferation and migration were significantly repressed in PRDX4-knockdown group, compared to control siRNA group. In addition, down-regulation of PRDX4 expression induced autophagy and apoptosis in cancer cells with vacuolar degeneration. We suggest that PRDX4 may play a crucial role in cell survival, proliferation and migration and controls the progression of HCC in various ways through regulating the intracellular and extracellular ROS levels of HCC.

P-2

Protective Effects of Peroxiredoxin 4 on Liver Injury Induced By Bile Duct Ligation

Jing Zhang, Xin Guo, Taiji Hamada, Akihide Tanimoto, Sohsuke Yamada

Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Accumulating evidences reveal that oxidative stress plays a critical role in the initiation to progression of inflammatory and fibrotic liver diseases, including nonalcoholic fatty to cholestatic liver diseases. Peroxiredoxin 4 (PRDX4) is the only known secretory-type antioxidant enzyme among PRDX family that control cytokine-induced peroxide levels and thereby mediate signal transduction in mammalian cells.

To elucidate the functions of PRDX4 particularly in bile duct ligation (BDL)–induced liver injury, we examined the net effects of PRDX4 on hepatic necroinflammation and fibrosis. We subjected C57BL/6J wild-type (WT) or human PRDX4 transgenic (Tg) mice to sham or BDL surgery for 14 days .

According to the preliminary data from day 7-BDL mice, significantly higher survival rate were observed in Tg mice compared with WT mice. Furthermore, the liver necrosis area of Tg mice was significantly more suppressed along with fewer inflammatory cells than those of WT mice.

These features indicate that PRDX4 plays an important role in protecting the liver injury following BDL and might be a promising therapeutic modality for cholestatic diseases.

P-3

食道扁平上皮癌組織免疫染色画像の疑似カラー化によるマクロファージ形態とシグナル伝達分子局在の可視化

西尾真理¹、岡本真生子¹、土井雅之¹、池田千浦子¹、東野展英^{1,2}、小平日実子¹、細野雅義^{1,2}、市原有美¹、重岡 学¹、粕 雄一朗¹、横崎 宏¹

1 神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野

2 神戸大学大学院医学研究科外科学講座食道胃腸外科学分野

腫瘍組織中に浸潤するマクロファージは腫瘍関連マクロファージ(TAM)と呼ばれるが、我々は以前に、ヒト食道扁平上皮癌(ESCC)組織中に TAM が存在し、微小環境中で Cyr61 や GDF15 などの可溶性因子の影響のもと、腫瘍の増殖や進展、予後に関与することを示してきた。また、蛍光免疫染色したヒト ESCC 組織において TAM が伸長していることを示し、この結果は培養細胞系での実験結果と合致していた。本研究では、ESCC の DAB 発色免疫染色画像を簡便な方法で疑似蛍光カラー化し、色チャンネルの情報に着目して解析を行った。まず、個々の汎マクロファージ CD68+領域をソフトウェアで検出し解析したところ、個々の CD68+領域の面積の平均と標準偏差は、非癌部と比して癌部において増加していた。さらに進行 ESCC 組織の Akt、p-Akt、ERK1/2、p-ERK1/2 の免疫染色を行ったところ、p-Akt は中層よりも表層において強発現していた。p-ERK1/2 の局在は p-Akt とは異なり、中層よりも表層と浸潤先進部の癌巣において強発現し、とりわけ癌巣内部よりも間質隣接部に強発現が局在していた。

本手法は ESCC 微小環境におけるマクロファージ形態とシグナル伝達分子の局在を可視化し解釈するのに役立ち、蛍光免疫染色画像解析用ソフトウェアによる自動解析を、DAB 発色免疫染色画像にも応用するための有効な手段と考える。

P-4

p53 の免疫染色の態度が p53 の germline mutation を検出する契機となった小児脳腫瘍の一例

石井真美、福島裕子、井上 健

大阪市立総合医療センター病理診断科

今回、我々は、p53 の免疫染色の態度が p53 の germline mutation を検出する契機となった小児脳腫瘍の一例を経験したので報告する。

症例は 4 歳男児。出生歴、既往歴、家族歴に特記すべきことなし。転倒した際に施行された頭部 CT にて右脳室内腫瘍を指摘された。頭部 MRI では右側脳室三角部を主座とし造影にて均一に強く増強される 3cm 大の腫瘍が認められた。組織学的には、立方ないし円柱上皮細胞が乳頭状に増生しており、細胞密度の高い部分ではやや淡明な胞体と腫大した核をもつ細胞が充実性ないし乳頭状に増生していた。核の大小不同があり核縁不整であったが多形性は目立たなかった。核分裂像は強拡大 10 視野に 5 個程度で壊死は明らかではなかった。Atypical choroid plexus papilloma と考えられる所見であった。免疫組織学的には p53 陽性細胞が多数認められ、非腫瘍細胞にも陽性像が認められた。遺伝子解析にて p53 の germline mutation が明らかとなった。上記手術以降再発なく経過していたが、7 歳時、約 10 日の経過で徐々に増悪する頭痛、嘔吐、全身倦怠感が認められた。CT、MRI にて小脳半球正中に約 4cm 大の腫瘍が認められた。組織学的には N/C 比の高い異型細胞が密に増生しており、多数の核分裂像が認められた。核の大小不同が目立ち、核の鋳型配列や wrapping 像が観察された。Anaplastic medulloblastoma と考えられる所見であり、前回検査で指摘されたものと同一の p53 遺伝子異常を認めた。

本症例は、p53 の germline mutation をもち、若年で脳腫瘍が多発した。肉腫や脳腫瘍が若年に多発する家系が Li-Fraumeni syndrome (LFS) として報告されたが、後に p53 の germline mutation が関連していることが明らかとなり、家族歴はないが p53 の germline mutation をもち若年で悪性腫瘍を多発する例が報告されている。p53 germline mutation に関連した若年発症の脳腫瘍の中では choroid plexus tumor や medulloblastoma は頻度が高く、家族歴がはっきりしなくても p53 germline mutation の可能性を念頭におく必要がある。

P-5

生体イメージングを用いた ERK, PKA 活性による動脈血栓制御メカニズムの解明

平塚拓也¹、佐野剛視^{2,3}、松田道行²

1 京都大学大学院医学研究科創薬医学講座病理学分野

2 京都大学大学院医学研究科病態生物医学

3 京都大学大学院医学研究科泌尿器科学

[背景] 血小板活性化を誘導する細胞内情報伝達機構については、*in vitro* において詳細な研究がなされている。一方、生体内で血栓ができる過程において、情報伝達分子がどのような活性制御を受けているかは技術的困難性から全く解析されていない。本研究では、血小板の活性化や収縮・硬化に関与する ERK および、血小板の凝集・変形・顆粒放出を抑制する PKA の活性を血栓形成過程において可視化し、その活性分布や役割を検討した。

[方法] ERK および PKA の活性を可視化する FRET（蛍光共鳴エネルギー移動）バイオセンサーを発現する遺伝子組み換えマウスはすでに報告している。このマウスの直径 30 μ m 前後の皮下小動脈内皮をレーザーで焼灼し、動脈血栓の形成を誘導した。この動脈血栓における ERK および PKA の活性変化や活性分布を可視化した。

[結果、考察] 傷害を受けた動脈壁では血小板が付着、やがて安定に結合し、血栓の急激な増大を示す。ERK はこの血栓が安定に結合するタイミングで、血栓の底部にて活性が上昇する。また、PKA は血栓の血流下流方向の面で活性化する。安定化した血栓では ERK, PKA いずれも血栓の core の部分で活性の上昇がみられ、血栓の大きさを一定に保つ上で寄与している。

P-6

肺腺癌における GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 の機能解析

滝 哲郎、三井 伸二、榎本 篤、高橋 雅英

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学

当研究室ではこれまで、様々なヒト悪性腫瘍で GPI アンカー型タンパク質 CD109 の発現が増強していることに加え、マウスを用いた皮膚発癌モデルにて、CD109 の欠損により TGF- β /Smad/NRF2 経路が活性化され、腫瘍発生が抑制されることを報告してきた。

近年、肺癌を対象としたスクリーニングないし公開データベースを用いた検討により、CD109 が肺腺癌においても重要な役割を果たす可能性が報告されているが、ヒト組織を用いたタンパク質レベルでの解析はなされていない。本研究では、手術検体及び細胞株を用いて肺腺癌における CD109 の機能解析を行った。

名古屋大学医学部附属病院にて切除された肺腺癌 46 例を対象とし、抗 CD109 抗体を用いた免疫染色を行った結果、癌の置換性増殖部では CD109 陽性の腺癌細胞が認められない一方で、癌の浸潤先進部では CD109 強陽性像が観察された。さらに、染色強度及び陽性細胞比率に基づき CD109-high 群・CD109-low 群に分類し、臨床病理学的検討を行ったところ、前者では脈管侵襲、リンパ節転移、胸膜浸潤の頻度が有意に高いことが明らかとなった。また、細胞株を用いた解析では、CD109 のノックダウンにより増殖能の低下傾向が認められ、移動能が有意に抑制されたのに対し、CD109 強制発現細胞株ではコントロールと比較し増殖能が有意に亢進していた。

以上の結果から CD109 は、肺腺癌において細胞増殖能・移動能の亢進を惹起することで、その進展に関与している可能性が示唆された。

P-7

レックリングハウゼン病（神経線維腫 1 型）腫瘍増殖に影響を与える炎症及び増殖性サイトカインと MnSOD 発現の関係性

迫村拓哉、山本美佐、村上拓也、山下菜摘、門田夏貴、小林由紀、河野裕夫

山口大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報検査学領域

目的：レックリングハウゼン病は常染色体優性遺伝疾患であり、神経線維腫をはじめとした多彩な症状を示す。神経線維腫 1 型（NF1）は腫瘍中に存在するマスト細胞が過剰に放出する液性因子の影響で腫瘍が増大するとされるが詳細は不明である。我々はこれまでの研究において、NF1 腫瘍増殖因子の 1 つとして、MnSOD (Manganese Superoxide dismutase) が関与する可能性を報告してきた。MnSOD は一般に細胞内に発生した活性酸素を分解する酵素であるが、腫瘍内での機能は明らかでない。そこで、今回は MnSOD が腫瘍増殖に及ぼす働きを解明するため、NF1 腫瘍細胞や正常皮膚由来線維芽細胞に MnSOD を強制発現させ、細胞増殖やサイトカインの産生などへの影響について検索した。方法：細胞は外科的切除された NF1 腫瘍や健常人皮膚組織から explant culture 法により得られた細胞を使用した。エレクトロポレーション法を用いて、各々の細胞に MnSOD を遺伝子導入し、同時に発現させた GFP 蛍光の観察による導入率の検討と細胞増殖率への影響、また、リアルタイム PCR 法、免疫染色などによる炎症性サイトカイン産生への影響について比較検討した。結果：エレクトロポレーション法による MnSOD 遺伝子導入により、正常線維芽細胞と比較して NF1 細胞では細胞増殖率の上昇がみられた。また、MnSOD mRNA 量の増加に伴い、IL-6、TGF- β 1 などのサイトカインが増加していた。考察：MnSOD 強制発現による IL-6 等の炎症性サイトカインの増加は MnSOD 強制発現による腫瘍内における炎症状態の亢進を反映していると考えられ、通常活性酸素による炎症を抑える働きをする MnSOD が何らかの原因で過剰発現した場合、炎症の亢進を引き起こし、腫瘍増殖に関与する可能性が示唆された。

P-8

胃癌における Annexin A10 発現の重要性に関する検討

石川 洸、坂本 直也、本間 りりの、深田 佳穂、仙谷 和弘、大上 直秀、安井 弥

広島大学 医歯薬保健学研究科 分子病理学研究室

Annexin A10 (ANXA10)は Annexin family に属するタンパクである。胃癌において diffuse-type と intestinal-type によって高発現群の予後が逆相関するという報告がある。しかし粘液形質を含めた予後との関連やその機能に関する報告はない。そこで今回、胃癌外科切除症例を対象として ANXA10 の免疫組織化学的染色を行い、ANXA10 の発現と臨床病理学的因子並びに Pancreatic duodenal homeobox-1 (PDX1)との関連を検討した。ANXA10 陽性例は 49%であった。粘液形質ごとに分類すると胃型胃癌で高発現する傾向が見られた。また、臨床病理学的因子では TNM 各因子、Stage、予後において、ANXA10 発現低下との間に有意差が見られた。PDX1 との関連については全胃癌症例並びに胃型胃癌症例で共発現する傾向が認められた。胃癌細胞株を用いたウエスタンブロットでも ANXA10 と PDX1 との関連を示唆する傾向が認められた。また、ANXA10 のノックダウンにより PDX1 発現が抑制され、細胞増殖活性も ANXA10 ノックダウンにより亢進した。また胃正常オルガノイドでも ANXA10 ノックダウンにより PDX1 の発現低下が認められた。以上から ANXA10 が PDX1 の発現調節を介して胃型形質発現に関連し、胃癌の進展に関与する可能性が示唆された。

P-9

胃癌における KIF23 の発現解析とスフェロイド形成への影響

浅井竜一^{1,2}、今井健晴²、山本悠司¹、大上直秀¹、仙谷和弘¹、坂本直也¹、吉田和弘²、安井 弥¹

1 広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子病理学研究室

2 岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍制御学講座 腫瘍外科学分野

スフェロイド中に幹細胞が存在することが想定されており、スフェロイド形成は幹細胞の解析に有用である。当研究室ではスフェロイド形成における KIF 遺伝子群の重要性を以前より報告してきた。本研究ではスフェロイド形成における KIF23 の重要性と、胃癌における KIF23 の発現およびその意義を解析した。KIF は mitotic kinesin と non-mitotic kinesin に分類される。KIF23 は mitotic kinesin であり、細胞分裂に重要な役割を担っていることが知られているが、詳細な機能は不明である。外科的に切除された胃癌組織 117 例を材料に KIF23 の発現を免疫染色で解析したところ、非腫瘍部胃粘膜では KIF23 はほとんど染色されなかったが、腫瘍部においては胃癌細胞の細胞質に強い染色を認めた。38 例 (32%) の症例が KIF23 陽性であった。単変量、多変量解析を行ったところ、KIF23 は独立した胃癌の予後予測因子であった。胃癌細胞株を材料に KIF23 の発現を siRNA でノックダウンし、スフェロイド形成能を検討した。その結果、KIF23 をノックダウンした細胞ではスフェロイドの大きさ、数いずれもが有意に減少した。以上の結果から、KIF23 は胃癌幹細胞形成に重要な役割を有しており、悪性度に関与していることが示唆された。また KIF23 は胃癌の予後予測マーカーとしても有用である。

P-10

アルギニン合成律速酵素 ASS1 による mTOR シグナルを介した腫瘍浸潤制御機構

大島健司¹、野島 聡¹、田原紳一郎¹、倉重真沙子¹、堀 由美子¹、和田直樹¹、池田純一郎¹、金井好克²、森井英一¹

1 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座、

2 大阪大学大学院医学系研究科 生体システム薬理学

Argininosuccinate synthetase 1 (ASS1) はアルギニン *de novo* 合成の律速酵素である。乳癌や膀胱癌、膠芽腫などでは ASS1 の発現が低い患者群は予後が不良であると報告されている。しかし、そのメカニズムは十分には明らかにされていない。今回我々は、子宮内膜癌において、ASS1 の発現低下が mTOR 抑制タンパク質である DEPTOR の発現低下を介して mTORC1 シグナルを活性化し腫瘍の浸潤を促進することを見出した。まず、子宮類内膜癌手術検体を用いて ASS1 免疫染色を行ったところ、浸潤部の腫瘍細胞で ASS1 の発現が低い傾向が認められた。2 種類の子宮内膜癌細胞株を用いて ASS1-KO 細胞を作成し *in vitro* 機能解析を行ったところ、アルギニン枯渇後にアルギニンを再添加すると、ASS1-KO 細胞はより高い浸潤能と移動能を示した。そのメカニズムとして、ASS1-KO 細胞では mTOR complex を構成するタンパク質の中で特異的に DEPTOR の発現が低下しており、アルギニン枯渇後にアルギニンを再添加した際に mTORC1 の活性化がより速く、より強く生じることが示された。さらに、ASS1-KO 細胞における DEPTOR の発現低下は、DEPTOR promotor 領域のヒストンのメチル化を介することが示された。これらの結果は、同一腫瘍内の ASS1 の発現の程度は、腫瘍微小環境におけるアルギニン濃度の変動に対する mTORC1 シグナルの活性化を介して個々の腫瘍細胞の浸潤能に関連する可能性を示唆する。

P-11

川崎病様マウス血管炎における IgM 型自然抗体の関与

中村明宏^{1*}, 亀谷富由樹², 三浦典子³, 鈴木千夏^{1**}, 大野尚仁³, 田中秀央⁴,
濱岡建城⁵

1 京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器腎臓学

2 東京都医学総合研究所高次脳機能分野

3 東京薬科大学薬学部免疫学教室

4 京都府立医科大学大学院医学研究科細胞分子機能病理学

5 同志社大学生命科学部

*現) 京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室バイオイメージング部門

**現) 京都府立医科大学大学院医学研究科発達小児医学

川崎病血管炎は小児にみられる原因不明の全身性血管炎で、しばしば冠動脈病変を伴い、その後遺症は成年後の心血管イベントのリスク因子として懸念されている。川崎病の発症に自然免疫応答の関与が示唆されていることから、私たちは、川崎病マウスモデルを用いて、本疾患の分子機序を免疫学的観点から検討した。

DBA/2 マウスに *candida albicans* 水溶性画分(CAWS)を投与して川崎病様血管炎マウスモデルを作成した。投与後 36 日目で冠動脈分岐部などに高度の内膜肥厚と狭窄、動脈壁への IgM および補体成分の沈着を認めた。病変部位を含む組織ライゼートより IgM-免疫複合体をアフィニティ精製し LC-MS/MS によりその proteome を分析した。その結果、標的分子としてミトコンドリア自己抗原として知られる Dihydrolipoyllysine acetyltransferase(DLAT)を同定した。また精製された IgM の可変領域の配列から、沈着する IgM の少なくとも一部は、酸化された膜リン脂質成分である phosphorylcholine (PC)やトランケイトされた糖鎖の末端に露出した N-acetylglucosamine (N-GlcNAc)を認識する自然抗体であることが判明した。自然抗体はもともとマクロファージによる傷害細胞の除去の促進に働くが、本マウスモデルの血管炎部位におけるマクロファージと IgM の組織内分布は明らかに異なっていた。

最近、自然抗体が mannose binding lectin (MBL) と協同して、補体経路活性化を介して虚血再循環流傷害の増悪や腹部大動脈瘤の形成に関与することが明らかになりつつある。川崎病冠動脈後遺症の分子機序として、自然抗体と結合した傷害細胞の除去の遅延が、血管炎好発部位における過度の補体経路活性化とその遷延化を招き、組織傷害の増悪や後炎症性血管リモデリングに至る可能性が考えられる。

P-12

非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスを用いた肝細胞癌の発がんメカニズム解析

藤岡正喜、奥野高裕、石井真美、梯アンナ、魏民、鰐淵英機

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学

インスリン抵抗性が病因の一つとされている非アルコール性脂肪肝炎（NASH: nonalcoholic steatohepatitis）は、ウイルス性の慢性肝炎同様、肝細胞癌を発生することが明らかとなり、肝癌発症の背景疾患として注目が高まっている。しかし、その発がんメカニズムは明らかとなっていない。今回我々は、NASH および肝細胞癌を自然発症するとされるモデルマウス（TSOD (Tsumura, Suzuki, Obese Diabetes) マウス）とそのコントロールとして同系統の TSNO (Tsumura, Suzuki, Non Obesity) マウスを用いて、それぞれの肝組織や肝腫瘍組織の病理組織学的解析およびプロテオーム解析による発がん関連蛋白の網羅的解析などにより、NASH からの肝細胞癌発生のメカニズムについて検討を行った。

TSOD マウスおよび TSNO マウスを 12 ヶ月齢、14 ヶ月齢まで飼育した結果、TSOD マウスでは NASH 様の組織変化がみられること、肝腫瘍が発生することが確認された。また、TSOD マウスの非腫瘍部肝組織と、TSNO マウスの腫瘍部肝組織を用いてプロテオーム解析を行い、TSOD マウスの NASH 様肝組織では GSTP1 や ACOX1 の発現が上昇し、Ingenuity Pathway Analysis 上流調節因子の解析では、インスリン伝達経路、レプチン受容体経路などが活性化していることを明らかにした。さらに、TSOD マウスでみられた肝腫瘍組織と非腫瘍部の NASH 様肝組織を用いてプロテオーム解析を行った結果、IGF-1 の活性化や PI3K/AKT pathway signaling の亢進、AMPK の抑制によって mTOR pathway が活性化することが NASH を背景とした肝細胞癌に関与している可能性が示唆された。

P-13

製菓業に携わった患者に発症した肺タルク症とそれに併存した肺癌の一例

小林一博¹、渡部直樹²、久松憲治¹、酒々井夏子¹、田中卓二²、宮崎龍彦²、
原 明^{1,2}

1 岐阜大学医学部附属病院 病理部・病理診断科、

2 岐阜市民病院 病院病理部、

3 岐阜大学医学部 医学系研究科腫瘍制御学講座

症例は 73 歳の男性。大量飲酒後に尿閉症状で近医受診され、その際の全身 CT で右上葉に腫瘤影を指摘された。縮小傾向がないため当院受診し、生検の結果 adenocarcinoma と診断されたため右上葉切除術を施行した。右上葉肺野末梢に胸膜の引き攣れを伴う 25×23 mm 大の結節性病変がみられ、同部に一致するように中央部に線維性瘢痕の形成と、その周囲に異型腺上皮細胞の乳頭状の増殖を認め、adenocarcinoma と診断した。一方で線維性瘢痕には多数のラングハンス型巨細胞がみられ、炭粉沈着とともに、透明で偏光顕微鏡で燦爛と光る小型の結晶を多数貪食している像を認めた。未知の結晶を同定するため、アスベストに準じて肺から結晶の抽出を行い、これ粉末 X 線回折解析を行った。その結果、同物質がタルクである事を確認するに至り、併せて肺タルク症と診断した。患者は、職業歴として警備・製菓会社勤務の既往があり、製菓時のタルク粉末の吸引を原因と推定した。タルク結晶検出および同定の過程について、またタルクの発癌性についての文献的考察について併せて報告する。

P-14

生体内腫瘍における R-loop 形成亢進の特徴と意義

栗田菜花、栞原一彦、近藤英作

新潟大学 大学院医歯学総合研究科・分子細胞病理学分野（医学部実験病理学）

R-loop は DNA:RNA ハイブリッドと遊離を起こした相補鎖 DNA の片鎖から構成される single strand 部位で、一過性の loop 形成現象は、遺伝子発現、DNA 複製、DNA・ヒストン修飾などの生体内生理活動に必須の役割を果たすと報告されてきた。一方、近年ヒト疾患において R-loop 依存性に起こるゲノム不安定性の誘導とゲノム損傷の可能性が注目されており、神経疾患、癌などで報告され注目を集めている。ゲノム不安定性は癌の hallmark であるが、生体組織における実際の R-loop 情報の報告は皆無である。我々は R-loop 形成の生体腫瘍における特徴の実際を解析するため、今回ヒト腫瘍組織を用いてこの三本鎖核酸形成現象の有無、その部位・頻度・特徴を検索・解析した。56 例の種々の系統の患者腫瘍病理組織を用いて R-loop の発現を解析したところ、核内における R-loop 形成現象自体に腫瘍系統での差異はないが（計 46 例）、大腸癌では明瞭な核内ドット状パターン、また膵癌では核膜縁での強発現を認めた。腫瘍化の進展段階における現象の変動を追跡するため用いた大腸腺腫内腺癌の染色では、正常粘膜、腺腫に比べ腺癌領域ではそのドット数の有意な増加、細胞増殖マーカー Ki-67 との正の発現相関が認められた。一方、R-loop 形成部位は DNA 傷害を受けやすいと考えられているが、実際の大腸癌組織では DNA 損傷のマーカー 53BP1 や γ -H2AX とは相関が見られなかった。また、DNA 複製関連分子 MCM7 は DNA 複製イベントに必須の G1/S 移行期発現分子だが、MCM7 陽性細胞と R-loop 陽性細胞は独立しており、大腸癌細胞株を用いた MCM7 ノックダウンでも R-loop 発現は維持されていた。以上の結果より、ヒト癌組織においては R-loop は DNA 損傷に有意にコミットする現象ではなく、増殖活性を示すアクティブな癌細胞で発現が増強し、かつその形成は S 期以降、即ち S-G2/M 期で誘導されるという、生体内腫瘍において R-loop が表出する、DNA 損傷とは差別化されたゲノム不安定性の生物学的意義・特徴の一端が病理組織の解析で見いだされた。

P-15

リン酸塩尿性間葉系腫瘍の組織学的・遺伝学的レビュー

山田裕一、木下伊寿美、孝橋賢一、山元英崇、小田義直

九州大学大学院医学研究院形態機能病理

リン酸塩尿性間葉系腫瘍(PMT)はまれな間葉系腫瘍であり、FGF23 の過剰分泌により骨軟化症をきたすことが知られている。近年、FN1-FGFR1 融合遺伝子が報告され、診断上有用なマーカーとして期待される一方、これら分泌タンパクおよび融合遺伝子の診断学的意義については不明な点が多い。我々は本研究において、PMT の組織学、免疫組織化学、遺伝子解析の診断学的意義について検証を行った。

研究材料として当教室に登録された PMT 13 症例 18 腫瘍を使用した。13 例中 12 例は骨軟化症をきたしており、うち 2 症例は腫瘍が複数見られた。組織学的には短紡錘形細胞の増生から成り、出血、ヘモジデリン沈着、多核巨細胞、顆粒状の石灰化などの変性ないし炎症所見が観察された。特に、骨原発症例では腫瘍はこれらの変性ないし炎症所見に乏しく浸潤性発育を示す腫瘍を呈し、軟部原発症例では変性ないし炎症所見が顕著で被膜を伴い境界明瞭な腫瘍を呈する傾向にあった。免疫組織化学的には、腫瘍細胞は FGF23 (9/12, 75%)、FGFR1 (11/11, 100%)、CD56 (12/13, 92.3%)および ERG (4/12, 33.3%)に種々の割合で陽性となった。RT-PCR 法による FGF23 mRNA の検出は 13 腫瘍に対して施行し、5 腫瘍で検出された。FN1-FGFR1 融合遺伝子は RT-PCR 法により 1 腫瘍で検出され、FGFR1 遺伝子再構成は FISH 法により 2 腫瘍で検出された。

以上の結果より、PMT の診断は現状では組織学が最も信頼性が高く、遺伝学的データは参考程度に留まると思われた。本研究により発生部位による PMT の組織像の違いが明らかにされ、組織診断はこの違いに留意して行われるのが望ましいと考えられた。

P-16

Case report: Immunoglobulin G4-related disease involving uterus.

Yukihiro Ozawa, MD , Yoshie Shimoyama, MD, PhD , Shigeo Nakamura, MD, PhD

Department of Pathology, Nagoya University, Nagoya, 466-0065, Japan

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a rare immune-mediated systemic disease characterized by tumefactive lesions at multiple sites with typical histological features and elevated IgG4 levels in the serum. IgG4-RD can involve almost any organ, but only one uterine involvement case has been reported. We describe the second case that IgG4-RD involving the uterus. A 40-year-old woman with no past history and allergic was referred to our hospital in order to further examination and treatment for the large pelvic mass lesion. Tumor markers were normal, but contrast-enhanced Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) revealed mass of the uterus and lymphadenopathy suggesting the possibility of sarcoma or malignant lymphoma. We performed tumorectomy and lymph node dissection for the lesion. Histopathologically, the lesion of the uterus showed fibrosis with dense lymphocyte-plasma cell infiltrates. Immunohistochemistry demonstrated that plasma cells were positive for IgG and IgG4 and the IgG4/IgG ratio was >20%. Furthermore, immunostaining with Kappa and Lambda antibodies showed no evidence of lymphoma. Thus, this case was diagnosed as IgG4-RD, and elevation of serum IgG4 level [671 mg/dl (normal<135mg/dl)] supported this diagnosis. Immunoglobulin serum levels became normal after the treatment. At the latest follow-up, the patient remained well

P-17

新規デセン酸誘導体は Nrf2 と ATF4 の協調作用により抗酸化能を増強する

井上雄貴¹、原 宏和¹、神谷哲朗¹、満木友加里²、山口英士²、伊藤彰近²、
足立哲夫¹

1 岐阜薬大 臨床薬剤学

2 岐阜薬大 合成薬品製造学

パーキンソン病 (PD) 患者の中脳黒質で認められるドパミン神経細胞の変性・脱落には活性酸素種 (ROS) の関与が指摘されている。それゆえ、ROS による神経細胞傷害を軽減することは PD の症状改善に繋がると考えられる。そこで本研究では、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて神経細胞の抗酸化能を増強させる化合物を探索し、その作用機序の解明に取り組んだ。探索用化合物として、ローヤルゼリーの主要な脂溶性成分とその誘導体を実験に供した。評価した化合物のうちデセン酸誘導体 4-ヒドロペルオキシ-2-デセン酸エチルエステル (HPO-DAEE) が抗酸化酵素 heme oxygenase-1 (HO-1) の発現を著しく亢進した。6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) による酸化ストレス誘導性の細胞死は、HPO-DAEE の前処理により抑制された。HPO-DAEE は酸化ストレス応答の重要な転写因子 Nrf2 の核移行を促進し、抗酸化遺伝子の調節領域に存在する抗酸化剤応答配列を活性化した。また、Nrf2 との協調作用が報告される転写因子 ATF4 の活性化も認められた。さらに、HPO-DAEE によるこれら転写因子の活性化は、抗酸化剤の前処理により抑制された。以上の結果から、HPO-DAEE により生じる軽度な酸化ストレスが Nrf2 および ATF4 の活性化を促し、SH-SY5Y 細胞の抗酸化能を増強させている可能性が示唆された。

P-18

細胞外抗酸化酵素 SOD3 発現制御機構としての DNA/ヒストンメチル化修飾

神谷哲朗、仲原理紗、市原茉莉、森 菜美紀、青山由佳、原 宏和、足立哲夫

岐阜薬大 臨床薬剤学

【目的】がん微小環境における慢性的な酸化ストレスは、がんの増殖・転移の増悪因子と考えられている。これまでに、各種がん組織における細胞外抗酸化酵素 superoxide dismutase 3 (SOD3) 発現抑制に対してエピジェネティクスの関与が明らかにされつつあるが、その分子機構には不明な点が多い。そこで本研究では、SOD3 発現制御機構としての DNA/ヒストンメチル化修飾の役割を解析した。【結果と考察】ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株 (A549 細胞) およびヒト単球系細胞株 (THP-1 細胞) における SOD3 mRNA 発現と、その遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化レベルとの間に強い相関性が認められた。SOD3 遺伝子の DNA メチル化の分子機構を DNA 脱メチル化酵素 ten-eleven translocation 1 (TET1) に着目し解析したところ、TET1 の低発現が SOD3 遺伝子の DNA メチル化の一因となることを見出した。また、SOD3 発現制御機構におけるヒストンメチル化修飾の関与を検討したところ、ホルボールエステル処理後の SOD3 発現変動に H3K27me3 の関与が示唆された。以上より、SOD3 発現制御機構において DNA/ヒストンのメチル化修飾は重要な役割を担うと考えられた。また、本制御機構の破綻ががん組織における SOD3 発現抑制に関与していることが示唆された。

P-19

肺腺癌における低接着状態と Glucose transporter (Glut) の発現解析

吉本多一郎、金井義彦、松原大祐、仁木利郎

自治医科大学病理学講座統合病理学部門

自治医科大学呼吸器外科

【背景と目的】 Glucose transporter (Glut) ファミリー分子は哺乳類の代表的な糖輸送担体で、中でも Glut1/3 は肺癌を含む様々な腫瘍で発現の亢進が報告されている。しかし肺腺癌における組織形態との関連を詳細に検討した報告は少ない。これまで我々は予備的データとして肺腺癌細胞株 A549 を低接着状態で培養すると Glut1/3 遺伝子 (SLC2A1/3) の発現が亢進することを確かめていた。今回我々は、肺腺癌手術症例を用いて、組織形態と Glut1/3 の発現の関連を調べた。

【方法】2010 年から 2012 年にかけて自治医科大学附属病院で切除された肺腺癌手術症例 117 例について、組織形態と Glut1, Glut3, TTF-1 の発現を免疫組織化学的に解析した。また、術前に PET-CT が施行された症例については SUV 値との相関を調べた。

【結果】117 例中、置換型が 27 例、乳頭～腺管型が 66 例、充実型が 20 例、浸潤性粘液癌が 4 例であった。このうち、Glut1 陽性例は 89/120 例 (74%) である一方、Glut3 陽性例は 10/117 例 (8.5%) と少数にとどまった。Glut1 陽性症例は置換型の 51.9%(14/27 例)、乳頭～腺管型の 77.3%(51/66 例)、充実型の 95%(19/20 例)と、低分化な亜型で高頻度にみられる傾向があった。一方、浸潤性粘液癌では 50% (2/4 例)であった。さらに詳細に検討すると、微小乳頭成分や、乳頭状～胞巣状に増殖する領域の基底膜から離れた中心部で Glut1 の発現が亢進する傾向があった。また、PET-CT の SUV 値も Glut1 の発現と相関する傾向がみられた。

【考察と結語】肺腺癌において、Glut1 の発現は低分化な組織亜型で発現が亢進する可能性が示唆された。また、腫瘍細胞の低接着性にも関連している事が示唆された。

P-20

Lrrc34(Leucine rich repeat containing 34)は唾液腺組織幹/前駆細胞を標識する

石田和久^{1,2}、富田弘之¹、野口 慶¹、丹羽亜弓¹、金山知弘¹、宮居雅文^{1,3}、川口真矢^{1,4}、波多野裕一郎¹、原 明¹

1 岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理学

2 岐阜大学大学院 医学系研究科 口腔病態学

3 岐阜大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学

4 岐阜大学大学院 医学系研究科 放射線学

【背景】唾液腺組織幹/前駆細胞は、その存在が示唆され、唾液腺の恒常性の維持に重要な役割を果たすと言われているが、その存在や特徴は未だ不明である。その局在は、介在部導管(腺房細胞と導管を繋ぐ基部)に存在すると予測されていたが、最近、終末分化した腺房細胞にも存在し、腺房細胞自体の自己複製が行われている報告がなされた。

【目的】ES 細胞で発現のみられる Lrrc34 核蛋白は、成長、分化において、その発現を失い、adult では精巣に発現すると言われている。我々が作製した Lrrc34 CreERT2 mouse で、細胞系譜法(lineage tracing)を行ったところ、唾液腺での発現がみられた。つまり、Lrrc34 は唾液腺組織幹/前駆細胞を標識(マーク)することが示唆された。そこで今回、Lrrc34 が唾液腺の組織幹/前駆細胞をマークするのか、そしてその分化能について検索した。

【方法】Lrrc34 CreERT2; LSL-Tomato mouse に tamoxifen を投与し、lineage tracing を行った。さらに、分化マーカーでの染色により、その分化能を解析した。

【結果】Tamoxifen 投与後 1 ヶ月後でも、唾液腺の腺房細胞に、Lrrc34+細胞はひろく分布していた。また、介在部導管にも一部みられた。さらに Lrrc34+細胞は、Ki67 および α amylase のとの共発現が認められた。

【結論】

Lrrc34+細胞は唾液腺組織幹細胞をマークすることが示唆された。また、終末分化を遂げたと考えられていた腺房細胞にも幹細胞/前駆細胞あるいは分化能を有する細胞が存在することが示唆された。今後、Lrrc34+細胞の長期間の観察や炎症などによる腺房細胞消失からの再生での観察を行う。

P-21

合成高分子ハイドロゲルによる癌幹細胞性誘導とリプログラミングの解析

石塚大暉¹、津田真寿美^{2,3}、王 磊^{2,3}、鈴鹿 淳²、安田和則³、グン剣萍³、
田中伸哉^{2,3}

1 北海道大学医学部医学科 5 年

2 北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室

3 北海道大学国際連携研究教育局 GI-CoRE, GSS

【背景と目的】癌の根治には治療抵抗性を示す癌幹細胞の根絶が重要であるが、癌幹細胞は癌組織中に極少数しか存在しないことから、癌幹細胞の特性や遺伝子変異を解析するのは技術的に困難である。当教室ではこれまで、北大オリジナル開発合成高分子ハイドロゲル (Science, 2014) を用いて、癌幹細胞を低コスト・短時間・効率的に誘導する方法を報告している (特願 2017-028833)。本研究では、ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 において高効率に癌幹細胞性を誘導できるハイドロゲルを同定し、さらにその可塑性について検討した。

【方法と結果】ヒト膠芽腫細胞株 KMG4 を 8 種類の合成高分子ハイドロゲル上で 3 日間培養し、癌幹細胞マーカー (Sox2、Nanog、Oct3/4) の発現を qPCR により検討した。高効率に癌幹細胞性を誘導した DN、PCDME、PNaSS ゲル上で培養した KMG4 細胞 500 個をマウス脳の脳内に同所移植した所、PCDME 及び PNaSS ゲルにおいて高い腫瘍形成能を示した。ゲルによる癌幹細胞性の可塑性を検討するために、DN、PCDME、PNaSS ゲル上で KMG4 細胞を 1、2、3 週間培養後 polystyrene dish 上に撒き直し、0、3、6 日目における癌幹細胞マーカーの発現量を qPCR により解析した。癌幹細胞マーカー Sox2 の発現亢進は、ゲル上で 2 週間以上培養した場合に発現が持続することが明らかとなった。

【結論】合成高分子ハイドロゲルを用いて、膠芽腫細胞の癌幹細胞性を誘導、不可逆的に維持できる可能性があることが明らかとなった。これらのゲルを用いて癌幹細胞性の性質を解析することで、各癌患者に適切な癌幹細胞標的分子標的治療を提供できるようになると期待される。

P-22

プラズマ活性培養液の作製時の雰囲気ガスが与える抗腫瘍効果への影響

細井祐吾¹、石川健治¹、橋爪博司²、田中宏昌²、堀 勝²

1 名古屋大学大学院工学研究科

2 名古屋大学未来社会創造機構

非平衡大気圧プラズマ (NEAPP) を照射したプラズマ活性培養液 (PAM) が、がん細胞の選択的殺傷効果をもつ点に注目されている。PAM にはプラズマによって気相中で生成された活性酸素窒素種 (RONS) が含まれ、中でも H_2O_2 と NO_2^- が相乗的に抗腫瘍効果を発揮する[1]。今回、PAM 作製時の雰囲気ガスを乾燥 N_2 と乾燥 O_2 を用いてパージした際、PAM 中の H_2O_2 と NO_2^- の量の変化を見だし、その時の抗腫瘍効果について調べたので報告する。

パージ可能なボックス内にプラズマ源と 3 ml の細胞培養液(DMEM) を満たした 35 mm シャーレを配し、 N_2/O_2 の混合ガスにより 100/0, 90/10, 80/20, 75/25 の比率にそれぞれ変えてパージし、大気圧 Ar プラズマ(60 Hz, 9 kV, 2 slm)を照射距離 13 mm として 5 min 間照射し PAM を作製した。子宮頸がん (HeLa) 細胞 (5000 細胞) を 96 ウェルプレート上で、PAM を用いて 24 h 培養した。比較のため、 H_2O_2 と NO_2^- を添加した DMEM も用いた。PAM 中 H_2O_2 , NO_2^- 生成量は化学プローブ法で測定し、細胞生存率は MTS-assay を用いて調べた。

N_2 と O_2 の比率を変えた時の PAM 内の H_2O_2 と NO_2^- 濃度は、酸素比率が上昇するにつれて、 H_2O_2 濃度は減少傾向があり O_2 20%以上では H_2O_2 が飽和、 NO_2^- 濃度は上昇した。 H_2O_2 濃度に差のない O_2 20%と O_2 25%において、細胞生存率には有意な差が確認された。両条件と同濃度の H_2O_2 と NO_2^- を添加した DMEM を用いても細胞生存率に有意な差はみられていない。 O_2 25%で作製した PAM には、通常の大気雰囲気で作製した PAM よりも強い抗腫瘍効果が顕れ、 H_2O_2 と NO_2^- の相乗効果のみならず、他の活性種の影響の可能性が示唆された。

謝辞 本研究は JSPS-KAKENHI (24108002) の助成を受けた。

[1] N. Kurake et al., Arch. Biochem. Biophys. 605 (2016)102.

P-23

繊維状物質は鉄過剰を介して炎症細胞の細胞死を誘導する

前田勇貴、伊藤文哉、豊國伸哉

名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学/分子病理診断学

【背景と目的】

アスベストが悪性中皮腫の原因であることは良く知られている。しかし、アスベストが中皮細胞にがん形質を獲得させるメカニズムは完全には解明されていない。そこで、中皮細胞をとりまく炎症環境に着目し、アスベストが引き起こす細胞死の解析を通じ、アスベスト発がんの解明を目的とする。

【方法】

ラット中皮細胞 (RPMC) と Macrophage 形質を有する細胞 (HS-P、RAW) を用いて細胞実験を行った。鉄や H₂O₂、カーボンナノチューブを含む培地で培養し、MTT assay、LDH assay、apoptosis assay で細胞傷害を解析した。また、鉄代謝においてはウェスタンブロットにて解析した。ラットの中皮腫発症モデル (短期) にて、in vivo においても炎症による細胞傷害性を同様に評価した。

【結果と考察】

鉄過剰状態では炎症細胞の DMT-1 (2 価金属輸送体) の発現が高くなり、炎症細胞が DMT-1 を介した鉄過剰抑制的に働いていることが示唆された。炎症細胞が DMT-1 を介して鉄を取り込むことで細胞死に至ることが分かった。共培養条件下にて炎症細胞の細胞死は中皮細胞の生存率に影響を与えた。繊維状物質による炎症細胞の傷害は、中皮細胞への細胞傷害に寄与すると考えられる。以上から、炎症細胞の細胞死抑制が悪性中皮腫の予防につながることを示唆される。

P-24

瀉血療法はラットモデルにおける悪性中皮腫の発育を減弱する

大原悠紀、豊國伸哉

名古屋大学大学院 生体反応病理学

Malignant mesothelioma (MM) is a tumor mostly caused by asbestos exposure. Oxidative stress is one of the theories of MM carcinogenesis. Macrophages phagocytize inhaled asbestos as a foreign material, but cannot digest them and generate reactive oxygen species with frustration. We previously reported that long-lasting oxidative stress via local excess iron damages mesothelial cells, leading to MM carcinogenesis. As a prevention strategy of MM, we reported that an oral iron chelator, deferasirox, induces mesenchymal-epithelial transition. But, this agent has some adverse effects. Here, we studied the effect of iron removal by phlebotomy on rat MM model. We divided these rats into phlebotomy and non-phlebotomy groups and continued phlebotomy for 50 weeks. Although, phlebotomy did not significantly prolong long-term survival, the tumor weight of the former was significantly lower than that of the latter. These results indicate that phlebotomy attenuates tumor growth and may be appropriate as a preventive strategy.

P-25

Mutyh 欠損マウスにおける鉄ニトリロ三酢酸誘発腎発がん

赤塚慎也、李 光華、豊國伸哉

名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学

【背景】MUTYH は、主要な酸化修飾塩基である 8-オキシグアニンに誤対合するアデニンを除去する DNA 修復酵素である。MUTYH 遺伝子の変異は常染色体劣性遺伝性の大腸腺腫症 (FAP2) の原因となることが報告されている。【方法】我々の研究室では、鉄ニトリロ三酢酸 (Fe-NTA) 誘発げっ歯類腎発癌モデルを用い、鉄関連酸化ストレス発がん過程の解析を行ってきた。鉄キレート剤である Fe-NTA は、腹腔内投与により腎尿細管内に Fenton 反応を誘発する。Fe-NTA の継続投与による尿細管細胞の変性・壊死と再生の反復を経て、1 年以降に腎細胞癌が生じる。今回我々は、Mutyh 遺伝子欠損マウスおよび野生型マウスを用いて Fe-NTA 投与による発がん試験を施行した。各遺伝子型の雄性個体 15 匹に対して、5 mg 鉄/kg マウス体重に当たる量の Fe-NTA を週 5 回の頻度で、3 カ月間反復投与した。生後 120 週において各個体を剖検した。【結果】 Mutyh 遺伝子欠損マウスの群では、野生型マウスの群と比べて腎細胞癌の発生が多く見られた。アレイ CGH (comparative genomic hybridization) により腫瘍ゲノムのコピー数変化を網羅的に解析した結果、マウスにおける本腎細胞癌での染色体変化の特徴が明らかとなった。さらに、いくつかの腫瘍抑制遺伝子について、プロモーター領域のメチル化解析を施行し、関連する腫瘍抑制遺伝子の候補が見出された。【結論】鉄を介した酸化ストレスによる発がん過程において、MUTYH の関与が示唆された。

【協賛企業】

株式会社キーエンス
株式会社木下理化
株式会社東海細胞研究所
日研ザイル株式会社 日本老化制御研究所
有限会社ユニット・エムエスイー
ライカマイクロシステムズ株式会社

(五十音順)

本カンファレンスの開催にあたり、皆様よりの多大なるご支援とご協力を賜りました。

ここに深甚なる謝意を表します。

第 14 回日本病理学会カンファレンス
世話人 豊 國 伸 哉
名古屋大学大学院医学系研究科
生体反応病理学

第 14 回日本病理学会カンファレンス事務局
名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL 052-744-2087 FAX 052-744-2091
E-mail jspc14@med.nagoya-u.ac.jp
URL <http://14th.jspc.academy/>

High Quality Sectioning



User Safety

Efficient Workflow

■ 高品質な切片

- ステッピングモーターによる試料送り機構を備えた精密マイクローム
- フラットなデザインの凍結ステーション
- 効率的なデザインによる試料ヘッド冷却システム

■ オペレーターに配慮した安全性

- 紫外線照射処理
- AgProtect™ 抗菌ナノシルバー表面コーティング

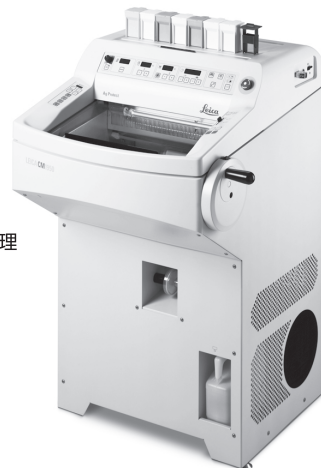
■ 効率的な作業のために

- いつでも任意の温度で紫外線照射処理
- すっきりとしたチャンバー内作業空間
- 取り外し容易な密閉式フィルターを使用した切片屑除去システム (型式OUVV および OUVVM)

感染防止機能付クリオスタット

Leica CM1950

試料切片作製に関わる多くの方々の意見・要望をもとに、「高品質」「安全性」「効率」を徹底的に追求しました。



ライカ マイクロシステムズ株式会社

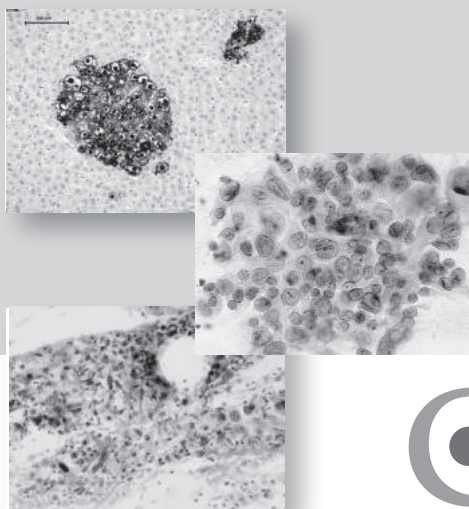
〒169-0075 東京都新宿区高田馬場1-29-9 Tel.03-6758-5690 Fax.03-5155-4337

●e-mail: lmc@leicabiosystems.com

医療機器製造販売届出番号 13B3X00324CM0003

CM1950に関する詳しい情報はWebサイトでご覧いただけます。 <http://www.leicabiosystems.com/jp>

迅速かつ精度の高い
病理学的検査を
提供いたします



TCI-CaRP

The Tonkai Cytopathology Institute
Cancer Research and Prevention

- ◆ 液状細胞診検査 (LBC)
- ◆ 学術研究用・学会発表用病理標本作製
- ◆ 顕微鏡写真撮影
- ◆ 特殊染色・免疫染色など各種
- ◆ 免疫染色用の連続切片作製

病理組織学的評価まで総合サポート致します



株式会社 東海細胞研究所

本社 〒500-8285 岐阜市南鷺5丁目1番2
TEL (058) 273-4399 FAX (058) 273-4392

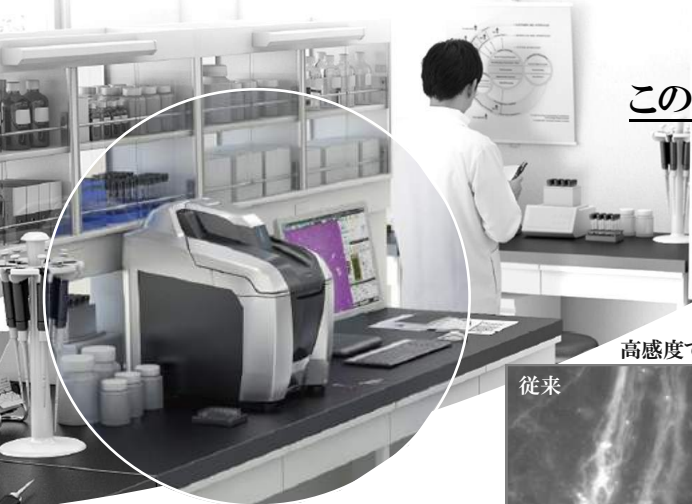
名古屋営業所 〒461-0002 名古屋市東区代官町16-17アーク代官町ビル
TEL (052) 508-6441 FAX (052) 508-6442

<http://www.toukaisaibou.co.jp> info@toukaisaibou.co.jp

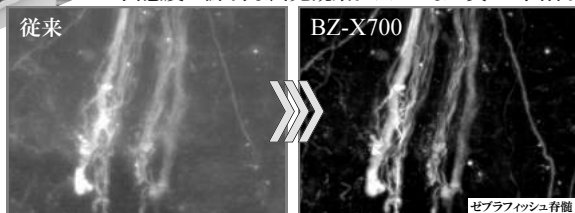
KEYENCE

高感度・高解像度な蛍光観察も、
高速・高解像度画像連結も、
定量評価のマクロ化も、
ライブセルイメージングも。

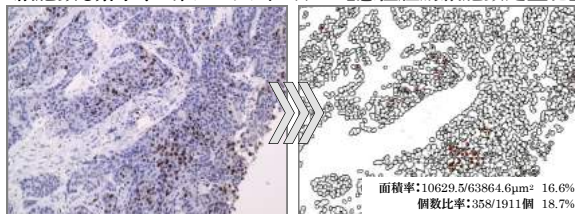
この一台で、誰でも手軽に。



高感度で鮮明な蛍光観察。ボケのない美しい画像。



細胞数も素早く正確にカウント 例えば【悪性腫瘍細胞数定量化】



暗室不要のオールインワン蛍光顕微鏡

NEW BZ-X700

様々な先進機能・ハードが
標準搭載 大型XY電動ステージ
高感度モノクロ/カラー冷却CCD

暗室不要

筐体内にブラックスペースを内蔵。フル電動制御で、どこでもコントラストの高い蛍光観察が可能。

高い観察性能

高感度モノクロ冷却CCD搭載。弱い蛍光でも標本へのダメージを抑え、明るく観察できます。近赤外波長にも感度を持ち、in vivoイメージングにも対応。

大型電動ステージ搭載

瞬時に視野合わせを行う「ステージビュー機能」で、あらゆる標本をスピーディに観察。スライドやディッシュの観察はもちろん、ウェルプレートの全面観察にも対応。

褪色を防ぐ最新技術

最新機能「褪色軽減モード」搭載。標本への励起光の照射時間を大幅に短縮し、褪色と標本へのダメージを劇的に低減。

高度な解析機能

隣接した細胞も正確に分離してカウントする「ハイブリッドセルカウント」や、数百ものデータを同条件で一括測定する「マクロセルカウント」、立体的な局在の解析がおこなえる「リアルタイム3D解析」など、様々な解析機能が拡張可能。

スマホからの応募はこちら

キャンペーン実施中！！ ▶▶▶ <http://www.keymsp.jp/bz7>

株式会社 キーエンス

本社・研究所／マイクロ스코プ事業部
〒533-8555 大阪市東淀川区東中島1-3-14 Tel 06-6379-1141

フリーダイヤル 0120-739-007

記載内容は、発売時点での弊社調べであり、予告なく変更する場合がございます。
Copyright© 2014 KEYENCE CORPORATION. All rights reserved.

