

## 16 - 6 がん診療を標準化するための病理診断基準の確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 長谷川 匡

### 研究成果の要旨

GIST の病理診断を下す際に免疫染色パネルを用いること、子宮頸部の良悪性判定の難しい腺型病変では病理医間で統一した基準で診断することで高い診断一致率が得られることが判明した。一方、診断が難解な唾液腺腫瘍のコンサルテーション症例では病理医間の診断一致率は低かった。また、免疫染色では診断が困難な GIST の特殊型においては遺伝子解析も考慮しなければならないことを明らかにした。乳癌のセンチネルリンパ節生検の術中病理診断法標準化に向けた研究に着手した。悪性リンパ腫における組織 FISH 法を確立し、濾胞性リンパ腫の診断へ応用した。悪性度診断に最も頻用されている Ki-67 抗原標識率の手技ならびに評価方法の標準化の一環として、染色手技の現状把握のために全国 33 病理施設にアンケート調査を実施した。肺癌、胸腺癌の遺伝子変異と治療効果との関連性を検討した。耳下腺粘表皮癌の悪性度に関する遺伝子変異を検索した。これまでに実施された多施設共同研究における病理学的除外率を調査し、病理組織診断基準や分類スキームが未成熟な腫瘍では著しく病理学的除外率が高いこと、同一組織型を対象としていても研究単位で病理学的除外率が異なることを示した。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
長谷川 匡	国立がんセンター研究所 室長	悪性腫瘍の病理診断基準の確立
津田 均	防衛医科大学校 助教授	乳がん、婦人科腫瘍の病理診断基準の確立と遺伝子解析の標準化
大島 孝一	福岡大学医学部 助教授	悪性リンパ腫の病理診断基準の確立と遺伝子解析の標準化
佐野 壽昭	徳島大学大学院 教授	内分泌腫瘍の診断基準の確立と免疫染色の標準化
松野 吉宏	国立がんセンター中央病院 医長	臨床試験における病理診断のあり方に関する研究
森永正二郎	北里研究所病院 部長	診断標準化のための基盤整備に関する研究
奥村明之進	大阪大学大学院 講師	非小細胞肺癌 IIIA(N2)手術例の遺伝子発現に基づく亜分類の検討と EGFR 阻害剤を用いたトランスレーショナルスタディ
白土 秀樹	九州大学大学院 助手	頭頸部悪性腫瘍とくに耳下腺癌治療におけるがん診療標準化のための病理組織診断法に関する研究
五十嵐 誠治	栃木県立がんセンター 医長	乳癌の術中リンパ節生検における病理学的評価方法の標準化に関する検討

### 総括研究報告

## 1 研究目的

がんの治療選択に関わる病理診断精度を全国規模で標準化するために、各施設で診断に従事する病理医の診断基準を統一化する必要がある。また、免疫染色や遺伝子解析が積極的にがん診療に導入されている領域もあるが、その検査法や評価法の標準化は達成されていない。さらに、頻度が低い腫瘍の場合は病理診断を拠点化し、専門病理医による診断を迅速に供給できる体制が望まれる。

本研究班では、1)軟部腫瘍、乳癌、婦人科腫瘍、悪性リンパ腫、内分泌腫瘍など各種臓器がんの専門病理医による病理診断基準の確立と一般病理医への教育普及、2)免疫染色や遺伝子解析など治療関連形質解析の標準化、3)診断支援体制の整備を目的として研究を行う。その際、関連する臨床研究グループと連携して研究を進める。本研究は従来診断基準が明確でなかった婦人科、内分泌腫瘍など扱う臓器の幅を広げ、治療方針の決定に関わる重要な免疫染色や遺伝子解析の標準化まで踏み込んで研究を行うことで、適正な病理診断に基づいた治療による患者受益に繋がる。有効な診断支援体制を構築することは医療経済的に妥当であるだけでなく、病理診断の標準化の方向性を決定し、頻度が高い臓器がんでも同様の診断拠点網を確立する上での指針になることが期待される。

## 2 研究成果

本年度の成果は以下の通りである。

### (1)GIST の病理診断基準の確立

GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍を鑑別できる病理診断基準を確立するために、GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍 80 例の HE 標本と KIT、CD34、desmin、SMA、S-100、Ki-67/MIB-1 免疫染色標本のみを異なる施設の専門病理医 7 名が個別に鏡検し、オリジナル診断との一致率を検討した。オリジナル診断に対する GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍の病理診断の再現性は 検定で 0.97 と高かった。ポリクローナル抗体を用いた KIT 免疫染色の判定では、観察者間(  $\kappa=0.86$ )だけでなく異なった施設間(  $\kappa=0.85$ )でも再現性が高かった。MIB-1 標識率の再現性は高かったが(  $\kappa=0.77$ )、観察者の経験の差や GIST における Ki-67 抗原の不均等分布が判定不一致の原因と考えられた。

KIT が陰性もしくは弱陽性の GIST は我々が収集した 30/300 例(10%)に認められたが、これら 30 例の臨床病理学的特徴を検討し、ホルマリン固定・パラフィン切片から DNA を抽出し、c-kit 遺伝子 exon 9、11、13、17 および PDGFR 遺伝子 exon 12、18 を同定するプライマーを

用意し、PCR 反応産物からダイレクトシーケンス法によって遺伝子変異を検索した。KIT が陰性/弱陽性の GIST とみなしうる症例で myxoid epithelioid type には PDGFR $\alpha$  遺伝子変異が 90%と高率で、その半数にグリベック感受性のある遺伝子変異が含まれていた。

以上の結果から、GIST とその他の紡錘形細胞腫瘍を鑑別する上で、KIT、CD34、desmin、SMA、S-100 からなる免疫染色パネルを用いた病理診断の信頼性は高いことが判明した。また、KIT が陰性もしくは弱陽性の GIST では PDGFR 遺伝子変異の有無を病理形態学的に予測可能であった。ただし、このような免疫染色では診断が困難な GIST の特殊型においては遺伝子解析も考慮しなければならないと思われた。

### (2)婦人科腫瘍の病理診断基準の確立

予後不良でかつ病理診断が困難な子宮頸部悪性腺腫(AM)と、臨床的に良性の経過をとる分葉状頸管腺過形成(LEGH)との正確な鑑別診断基準確立を目標に、主に明らかな腺癌成分の有無と浸潤の有無の 2 点から診断基準を定めた上で、7 名の専門医が独自に鏡検し、診断一致率を検討した。LEGH、上皮内腺癌を伴った LEGH、AM、分化型粘液腺癌の 4 カテゴリーの観察者間診断一致レベルはかなりの一致(  $\kappa=0.62$ )で、浸潤のない予後良好な病変群(LEGH と上皮内腺癌を伴った LEGH)と浸潤があり予後不良な病変群(AM と分化型粘液腺癌)の 2 カテゴリーに分けると、観察者間診断一致レベルはほとんど完全な一致(  $\kappa=0.93$ )となった。病理学的に再現性の高い LEGH と AM の鑑別診断は十分可能であることが示された。

### (3) 乳癌のセンチネルリンパ節(SN)生検の術中病理診断法標準化に向けた研究

乳癌 SN 及び非 SN に対しレトロスペクティブに exhaustive な方法を用いて潜伏転移の有無、SN 転移の性状からの非 SN 転移の予測因子を検討した。術中 SN 転移診断の真の偽陰性率は 22%、新 TNM 分類(第 6 版)の基準では 15%となった。非 SN 転移を予測する SN の所見として SN 転移巣の長径(>0.2mm)、ルーチンで転移巣検出可能、などととも原発巣の組織型、グレードも関与していた。非 SN のみに転移がある跳躍転移は 10%に見られた(津田)。

乳がん SN の凍結組織標本を用いた二つの検索方法について検討した。方法(i):乳癌 170 症例 528 個の SN を全包埋し、最大面に平行に表層から中心部までステップで 4 枚の標本作製した。方法(ii):44 例 115 個の SN を短軸方向に 2mm 間隔で分割、割片を 2~4 個ごと包埋し、

各ブロック3枚の組織標本を作製した。症例検出率は(i)法22.9%(39/170)、(ii)法34.1%(15/44)であった。転移巣長径の平均値は(i)法4.2mm、(ii)法3.0mmで、長径を200 $\mu$ 、201 $\mu$ ~2mm、2mm<に区分すると(i)法が各々6.7、24.4、68.9%、(ii)法が26.7、26.7、46.7%であった。陰性症例の偽陰性率は、(i)法4.6%(6/131)、(ii)法3.4%(1/29)で、(i)法には2~4mm大の転移が4例、1mm以下が2例含まれており、(ii)法では0.4mmであった。(i)法で偽陰性を生じたSNの長径は平均15.5mm、(ii)法では5mmであった。以上の結果から、(ii)法ではより小さな転移巣が発見され、検出率が高い傾向があること、長径の大きなSNの場合、(i)法では大型の転移巣が偽陰性となる危険性があることが判明した(五十嵐)。

#### (4)悪性リンパ腫における組織FISH法の確立と濾胞性リンパ腫の診断への応用

近年、分子生物学の進歩に伴い特異的な染色体遺伝子異常をきっかけに、遺伝子診断が普及されてきた。なかでもDNAの再構成を細胞核で検出する蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)の開発は画期的であった。また、悪性リンパ腫の診断において、特異的な染色体異常は診断に重要な位置を占めている。今回の解析により、マイクロウェーブやオープンなどで賦活化を応用したことで、これまで困難であったパラフィン標本のFISH解析が可能となり、過去症例のパラフィンブロックや内視鏡の小型組織片での診断、分裂不可能な染色体検査の補完、病理診断の補助などにFISHの診断が有効であることが分かった。このFISH法を、濾胞性リンパ腫(FL)に応用したところ、これまでFLは染色体転座t(14;18)(q32;q21)をもつ単一疾患と考えられていたが、このbcl-2転座以外の染色体異常を示すものがあり、今後、FLにおいては、正確な遺伝子型、表現型、gradeを知ることが、正確な診断、さらには治療法の開発に必要であると考えられた。

#### (5)細胞増殖関連抗原Ki-67免疫染色の標準化

腫瘍の悪性度診断にもっとも頻用されているKi-67抗原標識率の手技ならびに評価方法の標準化の一環として、染色手技の現状把握のために全国33病理施設にアンケート調査を実施し、回答を得た。その結果、反応時間、賦活化の熱処理方法、薄切後染色までの切り置き期間等に施設間で格差のある実態が明らかにされた。また、88%の施設が染色条件の違いで結果に差異が生じること、とくに前処理方法が影響することを回答している。Ki-67抗原免疫染色の基本的留意点への配慮を啓発するとともに、

賦活方法等の差が実際に結果とその判定にどのような影響を与えているかを検討し、標準化を図る必要があると考えられた。

#### (5)再発肺癌手術例のEGFR遺伝子異常とgefitinib(イレッサ)効果との関連性

非小細胞肺癌27例のホルマリン固定・パラフィン切片からDNAを抽出し、EGFR exon 18、19、21を同定するプライマーを用意し、PCR反応産物からダイレクトシーケンス法によって遺伝子変異を検索した。さらにEGFR遺伝子変異と臨床的なイレッサの有効性を検討したところ、EGFRのチロキナーゼドメインのインフレイム、あるいはミスセンス異常は9例(33.3%)に検出された。2例の異常はexon 19のIndel、exon 21のL838Pと新たに発見された異常であった。奏功症例9例中5例(56%)でイレッサに奏功していたが、1例ではprogressive diseaseであった。奏功症例9例中4例では検索範囲内でのEGFR変異は認められなかった。以上の結果から、EGFR遺伝子異常のある症例では、イレッサは有効であることが多いことが確認されたが、exon 18、19、21に変異の無い症例でも奏功症例が存在することが明らかとなり、EGFR遺伝子異常とイレッサの奏功とは必ずしも一致しないことが示唆された。

#### (6)胸腺癌におけるKIT発現とc-kit遺伝子変異解析

胸腺癌12例のパラフィン切片においてKIT発現を免疫組織化学的に評価した。さらに、凍結組織からc-kitリン酸化とダイレクトシーケンス法によってc-kit遺伝子変異を検討した。その結果、7例でKITが発現し、リン酸化も認められた。ただし、GISTに認められる変異は検出されなかったが、exon 8のsplice variant (GNNK-)が全例に認められた。このexon 8のsplice variantではキナーゼ活性が高いとの報告もあり、今後切除不能もしくは再発胸腺癌ではKIT発現を確認し、グリベックによる治療の有効性が期待できると思われた。

#### (7)耳下腺粘表皮癌に対するWnt/-カテニン経路の関与に関する検討

耳下腺腫瘍は組織型が非常に多彩である上に症例が少なく、病理組織診断の果たす役割は極めて大きい。Wnt/-カテニン経路は各種遺伝子の転写活性を亢進することにより、乳癌、大腸癌などの発癌過程に大きく関わっていると考えられるが、今回耳下腺腫瘍の中で最多を占める粘表皮癌におけるWnt/-カテニン経路、NF- $\kappa$ B経

路に注目し、高悪性度粘表皮癌の生物学的悪性度にこの系が関与しうるのかを検討した。唾液腺粘表皮癌 44 例を対象に、PCR-SSCP 法による  $\beta$ -カテニン遺伝子変異の検索し、 $\beta$ -カテニン核内発現と予後との相関、および erbB2、NF- $\kappa$ B の発現についても免疫組織化学的に検討した。 $\beta$ -catenin 蛋白の核内発現は 44 例中 6 例 (13.6%) に認められ、その内 4 例に  $\beta$ -catenin 遺伝子変異が認められたがいずれも高悪性度であり、比較的短期間で死亡していた。また、erbB2 の発現も粘表皮癌の予後増悪因子となりえた。粘表皮癌の生物学的悪性度は不明な点が多く今後の検討が必要と考えられた。

#### (8) 臨床試験における病理診断のあり方に関する研究

がんの病理診断を全国規模で標準化するためには、診断拠点整備を進める必要がある。その対象とすべき腫瘍を把握するため、多施設共同研究における施設診断と中央診断の乖離の指標である病理除外割合 (PER) の現状を調査した。悪性リンパ腫研究では研究ごとにばらつきがみられ、PER が 10% を上回るものもあった。独立疾患単位としての診断基準が浸透不十分な肺大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) および近似腫瘍群において PER が著しく高かった。診断拠点化に伴う標本回収に関わる問題点を把握するため標本回収割合 (SAR) を計算した。治験では調査した 3 件中 2 件が 100% と良好であるのに対し、公的研究費による共同研究では 70% 台から高くても 92.9% と不良であった。診断中央化が実効をあげるためには、人的・経済的資源、手順確認、施設への説明などのほか、施設における病理業務外部委託などの社会状況にも配慮した対策が必要と思われた。

#### (9) 診断標準化のための基盤整備に関する研究

標準化された適切な診断を迅速に提供する病理診断コンサルテーションシステムを構築するため、唾液腺腫瘍をモデルとして基礎的な検討を行った。過去のコンサルテーション症例 100 例につき、唾液腺腫瘍専門病理医 4 名によって顕微鏡デジタル写真のみによる診断 (以下、写真診断) とその後のプレパラート鏡検による診断 (以下、鏡検診断) を比較したところ、全員の診断が一致したのは写真診断で 51%、鏡検診断では 42% ときわめて低いことが明らかとなり、今後再現性の高い診断基準の作成が必要と考えられた。一方で、一般病理医が難しく感じ、専門病理医が易しく感じる腫瘍として、腺房細胞癌と粘表皮癌が代表的であることが明らかとなった。同一診断者における写真診断と鏡検診断の不一致症例が 3 割にも上

ること、また、診断者間の診断一致率が写真診断より鏡検診断の方が低かったことから、組織像の多彩な唾液腺腫瘍に対する写真診断の限界を感じさせられた。しかし、写真診断と鏡検診断不一致症例は、診断者間の診断不一致例と重なりが多いことから、診断基準の整備によって写真診断の有効性も高まることが期待された。

#### 3 倫理面への配慮

本研究班で実施している研究は後ろ向き研究であり、全例利用に意義がある研究であること、診療目的で得られた標本のみを用いるものであり患者に新たに検体を採取するなど損傷・傷害が及ばないこと、現時点では世界標準として対象者からのインフォームド・コンセントを得ていないこと、診断、評価、解析、発表に際しての患者個人情報完全にマスクされていることから、各施設の状況に応じて倫理審査委員会に提出し審査を受けている。

#### 班長研究協力者

秋山 太	(財)癌研究会癌研究所病理部
石倉 浩	千葉大学大学院医学研究院病態病理学
井内 康輝	広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態情報医科学病理学
加未 恒壽	九州大学医学部保健学科
清川 貴子	東京慈恵会医科大学病院病理部
黒住 昌史	埼玉県立がんセンター病理科
櫻井 信司	自治医科大学病理学
笹島ゆう子	国立がんセンター中央病院臨床検査部
下田 忠和	国立がんセンター中央病院臨床検査部
高田 隆	広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座口腔顎顔面病理病態学分野
堤 寛	藤田保健衛生大学医学部病理学
長尾 俊孝	東京医科大学病理診断学
中村 栄男	愛知県がんセンター遺伝子病理診断部
野島 孝之	金沢医科大学臨床病理学
廣川 満良	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学
廣瀬 隆則	埼玉医科大学病理学
古田 耕	国立がんセンター中央病院臨床検査部
真鍋 俊明	京都大学医学部附属病院病理部
三上 芳喜	東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理学講座病理形態学分野
向井 清	東京医科大学病理診断学
森谷 卓也	東北大学病院病理部

山本精一郎 国立がんセンターがん予防検診研究センター情報研究部

吉野 正 岡山大学大学院医歯学総合研究科病理・病態学分野

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tateishi,U., Hasegawa,T., et al., Synovial sarcoma of the soft tissues: prognostic significance of imaging features. *J.Comput.Assist.Tomogr.*, 28:140-148,2004.
2. Sakurai,H., Hasegawa,T., et al., Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, 25:155-159,2004.
3. Tateishi,U., Hasegawa,T., et al., Prognostic significance of MRI findings in myxoid-round cell liposarcoma. *Am.J.Roentgenol.*, 182:725-731,2004.
4. Hasegawa,T., Solitary fibrous tumour, *Tumours of the kidney*. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of the Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, eds. Eble,J.N., Sauter,G., Epstein,J.I., Sesterhenn,I.A., Lyon, IARC Press, pp.75, 2004.
5. Nakagawa,T., Hasegawa,T., et al., Malignant mixed epithelial and stromal tumours of the kidney: a report of the first two cases with a fatal clinical outcome. *Histopathology*, 44:302-304,2004.
6. Yamaguchi,U., Hasegawa,T., et al., Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. *Virchows Arch.*, 445:142-150,2004.
7. Okada,K., Hasegawa,T., et al., Second primary osteosarcoma with rosette-like structures in a patient with retinoblastoma. *Virchows Arch.*, 445:421-424,2004.
8. Sakurai,S., Hasegawa,T., et al., Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum.Pathol.*, 35:1223-1230,2004.
9. Shimizu,C., Hasegawa,T., et al., Expression of insulin-like growth factor 1 receptor in primary breast cancer: immunohistochemical analysis. *Hum.Pathol.*, 35:1537-1542,2004.
10. Okada,K., Hasegawa,T., et al., Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases—an experience in northern Japan. *Ann.Surg.Oncol.*, 11:998-1004,2004.
11. Ojima,H., Hasegawa,T., Matsuno,Y., et al., Extramedullary myeloid tumor (EMMT) of the gallbladder. *J.Clin.Pathol.*, 58:211-213,2005.
12. Kouno,T., Hasegawa,T., Matsuno,Y., et al., CD56-positive small round cell tumor: osseous plasmacytoma manifested in osteolytic tumors of the iliac bone and femora. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 35:90-93,2005.
13. Tateishi,U., Hasegawa,T., et al., Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: MR appearance and pathologic correlations. *Am.J.Roentgenol.*, in press.
14. Tashiro,T., Hasegawa,T., et al., Gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing lymph node metastases. *Histopathology*, in press.
15. Yamaguchi,U., Hasegawa,T., et al., Interobserver variability in histologic recognition, interpretation of KIT immunostaining and determining MIB-1 labeling indices in gastrointestinal stromal tumors and other spindle cell tumors of the gastrointestinal tract. *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.*, in press.
16. Sato,O., Hasegawa,T., et al., Expression of epidermal growth factor receptor, HER2/neu, and CD117/c-kit in adult soft tissue sarcomas: a clinicopathological study of 281 Cases. *Cancer*, in press.
17. Miyamoto,K., Hasegawa,T., et al., Identification of 20 genes aberrantly methylated in human breast cancers. *Int.J.Cancer*, in press.
18. Maeda,T., Hasegawa,T., et al., Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: Appearance on F-18 FDG

- PET/MRI fused images. Am.J.Roentgenol., in press.
19. Yamaguchi,U., Hasegawa,T., et al., A practical approach to clinical diagnosis of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour and other small round cell tumours sharing EWS rearrangement by applying new fluorescence in situ hybridization probes for EWSR1 on formalin-fixed paraffin-embedded tissue. J.Clin.Pathol., in press.
  20. Shinto,E., Tsuda,H., et al., The subserosal elastic lamina: An anatomic landmark for stratifying pT3 colorectal cancer. Dis.Colon Rectum, 47:467-473,2004.
  21. Sato,S., Tsuda,H., et al., Utility of axillary ultrasound examination to select breast cancer patients suited for optimal sentinel node biopsy. Am.J.Surg., 187:679-683,2004.
  22. Tsuda,H., et al., Reproducible immunohistochemical criteria based on multiple raters' judgments for expression of thymidine phosphorylase in breast cancer tissue. Breast Cancer Res.Treat., 86:215-223,2004.
  23. Kimura,M., Tsuda,H., et al., A proposal of diagnostically meaningful criteria of increased EGFR and c-erbB-2 gene copies detected by fluorescence in situ hybridization based on their correlation with immunohistochemistry in gastric carcinoma. Virchows Arch., 445:255-262,2004.
  24. Sato,S., Tsuda,H., et al., Optimal particle size of radiocolloid for sentinel node identification in breast cancer - electron microscopic study and clinical comparison. Breast Cancer, 11:256-263,2004.
  25. Ueda,S., Tsuda,H., et al., Cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor correlated with tumor differentiation, invasion and poorer patient prognosis in pancreatic invasive ductal adenocarcinoma. Pancreas, 29:e1-e8,2004.
  26. Hama,Y., Tsuda,H., et al., Invasive ductal carcinoma of the breast with a large central acellular zone associated with matrix-producing carcinoma. Tumori, 90:498-500,2004.
  27. Tsuda,H., et al., Correlation of KIT and EGFR overexpression with invasive ductal carcinoma of solid-tubular subtype, nuclear grade 3, and mesenchymal or myoepithelial differentiation in breast cancer. Cancer Sci., 96:48-53,2005.
  28. Susumu,N., Tsuda,H., et al., Diagnostic clinical application of two-color fluorescence in situ hybridization that detects chromosome 1 and 17 alterations to direct touch smear and liquid-based thin-layer cytologic preparations of endometrial cancers. Int.J.Gynecol.Cancer, 15:70-80,2005.
  29. Shinto,E., Tsuda,H., et al., Prognostic significance of laminin-5 gamma 2 chain expression in the invasive fronts of pT3 colorectal carcinomas disclosed by immunohistochemical survey of site-specific multipoint tissue microarray. Lab.Invest., 85:257-266,2005.
  30. Takada,H., Tsuda,H., et al., Screening of DNA copy-number aberrations in gastric cancer cell lines by array-based comparative genomic hybridization. Cancer Sci., 96:100-110,2005.
  31. Tanimoto,T., Tsuda,H., et al., Nuclear expression of c-IAP1, an apoptosis inhibiting protein, predicts lymph node metastasis and poor patient prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. Cancer Lett., in press.
  32. Yamasaki,T., Tsuda,H., et al., Vascular endothelial growth factor mRNA levels quantified by RT-PCR in microdissected breast carcinoma tissues are correlated with histological type and grade of both invasive and intraductal components. Pathol.Int., in press.
  33. Tsuchiya,T., Ohshima,K., et al., Th1, Th2 and activated T-cell marker, and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma and ATLL. Blood, 103:236-241,2004.
  34. Fujii,A., Ohshima,K., et al., Differential expression of chemokines, chemokine receptors, cytokines and cytokine receptors in diffuse large B cell malignant lymphoma. Int.J.Oncol.,

- 24:529-538,2004.
35. Nabeshima,K., Ohshima,K., et al., Emmprin, a cell surface inducer of matrix metalloprotenases (MMPs), is expressed in T-cell lymphomas. *J.Pathol.*, 202:341-351,2004.
  36. Suzuki,K., Ohshima,K., et al., Clinicopathological states of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorders (severe chronic active EBV infection) of children and young adults. *Int.J.Oncol.*, 24:165-1174,2004.
  37. Ohshima,K., et al., Apoptosis- and cell cycle-associated gene expression profiling of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Eur.J.Haematol.*, 72:322-329,2004.
  38. Karube,K., Ohshima,K., et al., Expression of FoxP3, a key molecule in CD4+CD25+ regulatory T cells, in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Br.J.Haematol.*, 126:81-84,2004.
  39. Muta,K., Ohshima,K., et al., Expression of human tumor-associated antigen RCAS1 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int.J.Hematol.*, 79:340-344,2004.
  40. Ohshima,K., et al., Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: analysis of prognosis. *Int.J.Oncol.*, 25:605-613,2004.
  41. Mori,N., Ohshima,K., et al., Elevated expression of CCL5/RANTES in adult T-cell leukemia cells: possible transactivation of the CCL5 gene by human T-cell leukemia virus type I Tax. *Int.J.Cancer*, 111:548-557,2004.
  42. Yamasaki,S., Ohshima,K., et al., Growth and apoptosis of human natural killer cell neoplasms: role of interleukin-2/15 signaling. *Leu.Res.*, 28:1023-1031,2004.
  43. Kawano,R., Ohshima,K., et al., Prognostic significance of hepatocyte growth factor and c-MET expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br.J.Haematol.*, 27:305-307,2004.
  44. Horiguchi,H., Sano,T., et al., Expression of cell adhesion molecules in chordomas: an immunohistochemical study of 16 cases. *Acta Neuropathol.(Berl.)*, 107:91-96,2004.
  45. Yamakita,N., Sano,T., et al., Hypopituitarism and diabetes insipidus with localized hypertrophic pachymeningitis (Tolosa-Hunt syndrome) associated with Hashimoto thyroiditis. *Am.J.Med.Sci.*, 327:38-43,2004.
  46. Mori,K., Matsuno,Y., et al., Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 313:931-937,2004.
  47. Oshiro,Y., Matsuno,Y., et al., CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *Am.J.Roentogenol.*, 182:87-91,2004.
  48. Sakurai,H., Matsuno,Y., et al., Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: Histopathological minimal invasion and prognosis. *Am.J.Surg.Pathol.*, 28:198-206,2004.
  49. Asamura,H., Matsuno,Y., et al., Thymoma needs a new staging system. *Interact.Cardiovascul.Thorac.Surg.*, 3:163-167,2004.
  50. Tobinai,K., Matsuno,Y., et al., Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann.Oncol.*, 15:825-834,2004.
  51. Sekiguchi,N., Matsuno,Y., et al., Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A single-institution clinical study in Japan. *Int.J.Hematol.*, 79:465-471,2004.
  52. Onishi,Y., Matsuno,Y., et al., Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on radiologic and immunophenotypic findings. *Int.J.Hematol.*, 80:43-51,2004.
  53. Tateishi,U., Matsuno,Y., et al., Primary mediastinal lymphoma characteristic features of the various histological subtypes on CT. *Comput.Assist.Tomogr.*, 28:782-789,2004.
  54. Ogura,M., Matsuno,Y., et al., Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent

- non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. *Int.J.Hematol.*, 80:267-277,2004.
55. Hammar,S.P., Matsuno,Y., et al., Squamous cell carcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Muller-Hermelink & Curtis C. Harris, (eds.), IARC Press, Lyon, pp.26-30, 2004.
56. Colby,T.V., Matsuno,Y., et al., Adenocarcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Muller-Hermelink & Curtis C. Harris, (eds.), IARC Press, Lyon, pp.35-44, 2004.
57. Matsuno,Y., et al., Papillary adenocarcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Muller-Hermelink & Curtis C. Harris, (eds.), IARC Press, Lyon, pp.183, 2004.
58. Nakagawa,K., Matsuno,Y., et al., Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest*, in press.
59. Shimoda,S., Morinaga,S., et al., Malignant transformation of sialadenoma papilliferum of the palate: a case report. *Virchow Arch.*, 445:641-646,2004.
60. Shiratsuchi,H., et al., H-ras mutation is an additional event of sarcomatous transformation in aerodigestive spindle cell carcinoma. *Onc.Rep.*, 11:597-604,2004.
61. Yasumatsu,R., Shiratsuchi,H., et al., Clinical value of serum squamous cell carcinoma antigen in the management of sinonasal inverted papilloma. *Head & Neck*, 27:44-48,2005.
62. Shiratsuchi,H., et al., Prognostic impact of -catenin nuclear accumulation in mucoepidermoid carcinoma: Its roles in cyclin D1 overexpression and tumor progression. *Head & Neck*, in press.
- 日本語論文
1. 笹島ゆう子、長谷川匡、線維腫、卵巣腫瘍病理アトラス、文光堂、pp.197-200,2004.
  2. 笹島ゆう子、長谷川匡、腹膜播種を示した卵巣甲状腺腫、卵巣腫瘍病理アトラス、文光堂、pp.263,2004.
  3. 富居一範、長谷川匡、線維性組織球性腫瘍について、*病理と臨床*、22:140-145,2004.
  4. 長谷川匡、消化管粘膜下腫瘍の病理、組織分類(GISTの概念を含めて)、*胃と腸*、39:396-404,2004.
  5. 田代敬、長谷川匡、小腸間膜に発生した炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の1例、*胃と腸*、39:712-716,2004.
  6. 山口洋、長谷川匡、軟部肉腫の病理診断と治療、*癌と化学療法*、9:1340-1345,2004.
  7. 津田均、悪性腺腫の病理診断-問題点と対応について、*日本臨床細胞学会埼玉支部会誌*、22:6-13,2004
  8. 大島孝一、DNA チッププロファイリングによるリンパ腫分類、*治療学*、38:19-22,2004.
  9. 大島孝一、T細胞性リンパ腫の cDNA マイクロアレイ解析、*血液腫瘍科*、48:429-432,2004.
  10. 大島孝一、小腸、大腸の悪性リンパ腫の病理学的特徴、*早期大腸癌*、8:369-377,2004.
  11. 大島孝一、WHO 分類と今後の方向、*血液腫瘍化*、49:165-172,2004.
  12. 大島孝一、ケモカイン受容体発現に基づく末梢 T 細胞リンパ腫の再分類、*血液腫瘍化*、49:236-239,2004.
  13. 大島孝一、脾臓原発悪性リンパ腫 (T 細胞性) の特殊性、*病理と臨床*、22:1256-1260,2004.
  14. 佐野壽昭、*気道、消化管、膵の内分泌細胞、病理と臨床*、22:941-950,2004.
  15. 松野吉宏、多施設共同臨床試験における病理診断中央化の現状とそのあり方、*病理と臨床*、22:1172-1176,2004.
  16. 弘中貢、森永正二郎、多形、肉腫様あるいは肉腫様成分を含む癌、腫瘍鑑別診断アトラス「肺」、第2版、文光堂、pp.147-155,2004.
  17. 森永正二郎、唾液腺型癌、腫瘍鑑別診断アトラス「肺」、第2版、文光堂、pp.167-179,2004.
  18. 熊谷直樹、森永正二郎他、非肥満者に認められた非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH)、*臨床消化器内科*、19:593-597,2004.
  19. 森永正二郎、本邦の病理診断コンサルテーションの現状 アンケート調査から、*病理と臨床*、

16-6 がん診療を標準化するための病理診断基準の確立に関する研究

22:1106-1115,2004.

20. 常松令、森永正二郎他、発見時 -GPT 上昇, ALT 軽度上昇のみしか示さなかった進行膵癌の 1 症例、臨床消化器内科、19:1427-1431,2004.
21. 金子文彦、森永正二郎他、Basedow 病に伴う肝機能障害、臨床消化器内科、20:141-145,2005.