

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 札幌医科大学医学部 長 谷 川 匡

研究成果の要旨

組織標本を利用した軟部腫瘍の FISH 解析の結果、小円形細胞腫瘍群では EWS 遺伝子変異の検出率は 90%と高感度であった。その他の腫瘍には EWS の異常はなく、FISH 解析の特異度は 100%であった。ただし、標本の固定状態は結果に大きな影響を及ぼし、脱灰標本では FISH シグナルの検出が難しいことも明らかとなった。乳癌のセンチネルリンパ節の推奨される 2mm 間隔のリンパ節切り出しにて、通常の検索法(非割、二分割)で見落とされる転移の 55%~73%を検出することが可能と推定された。濾胞性リンパ腫においては、正確な遺伝子型、表現型、grade を知ることが、正確な診断や治療法の開発に必要であると考えられた。細胞増殖関連抗原 Ki-67 標識率の観察者間変動に影響を及ぼす因子としては、観察細胞数、非腫瘍性細胞、観察部位の選択、染色性などがあり、算出法の標準化にはこれらの因子をできるだけ排除する必要があると思われた。実数値による観察者間変動は非常に大きいものの、5%未満、5%から 10%、10%以上と実用的な区分で見た場合の一致率は高いことから、診断に関する Ki-67 標識率の信頼性はあるものと思われた。脱分化現象を起こしやすい高分化肝細胞癌は背景肝組織の不規則再生像が軽度で、腫瘍細胞に免疫組織化学的に hMSH2 蛋白発現の減弱が認められる症例である可能性が示唆された。

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	札幌医科大学医学部 教授	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	久留米大学医学部 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	徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部 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
田口 健一	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍病理研究室 室長	生物学的悪性度の高い早期肝細胞癌の同定に関する研究

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。

2 研究方法

1) 小円形細胞腫瘍の FISH 法による遺伝子解析

病理形態学的な鑑別が難しい EWS 変異（転座）が共通するユーイング肉腫およびその他の小円形細胞腫瘍の病理診断のために、EWSR1 プローブを用いて 16 例のユーイング肉腫、6 例の線維形成性小円形細胞腫瘍、6 例の淡明細胞肉腫および各 3 例ずつの胞巣型横紋筋肉腫、低分化滑膜肉腫、神経芽腫のホルマリン固定パラフィン組織切片で間期核を対象とした FISH 解析を行った。

2) 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

RI 法にて SN 生検が行われた T1~T2 (3cm 以下) NO 乳癌 121 例を対象に、ルーチン病理診断にて転移陰性とされたセンチネルリンパ節 (SN) 及び非 SN 腋窩リンパ節の組織ブロックの全割連続切片検索を行い、潜伏転移率（真の転移率）を算出した。また、より細かなリンパ節切り出し法で真の転移の何%を検出可能かにつきシミュレーションを行った。44 例に SN 生検のみ、77 例に SN 生検と非 SN 郭清が行われた。SN は原則非割ないし二分割にて、非 SN は原則非割にて検索され、109 例で SN 転移陰性、74 例で非 SN 転移陰性とルーチン診断された。これらのリンパ節の組織ブロックから組織がなくなる迄 100 μ m 毎連続切片を作製し、HE 染色とサイトケラチン (AE1/AE3) による免疫染色を施行した。

3) 婦人科腫瘍の病理診断基準の確立

子宮頸部の分葉状内頸部過形成 (LEGH) といわゆる悪性腺腫 (MDA)、通常型内頸部型腺癌 (腺癌) のマクロ形状を比較し位置と嚢胞性状の違いを検索した。170 例の卵巣明細胞腺癌の手術標本を病理医 3 名が Shimizu-Silverberg (S-S) 分類の Grade に基づいて合意を得るかたちで判定を行った。

4) 濾胞性リンパ腫における BCL2-IGH 融合シグナル及

び BCL6 遺伝子変異の出現率と bcl-2、bcl-6、CD10 の発現の検討

濾胞性リンパ腫は、単一な疾患と考えられていたが、遺伝子型においても表現型においても単一な性質ではないと考えられるようになってきた。これらの遺伝子型の違いは表現型、grade に反映されることが推察される。147 例の濾胞性リンパ腫症例を用いて遺伝子型、表現型、grade との関連を検索するために bcl-2、bcl-6、CD10 の免疫染色を行い、119 例については bcl-2 および bcl-6 の FISH 解析を行った。

5) 細胞増殖関連抗原 Ki-67 免疫染色の標準化

Ki-67 標識率は腫瘍の診断、良性・悪性の鑑別、悪性度や予後の推定などの目的で現在広く用いられている。しかし、その標識率を算出する統一された方法はなく、また、観察者間あるいは観察者内変動があるのが現状である。そこで、Ki-67 標識率の観察者変動の現状を把握し、それを最小限に止めるための算出法の標準化を確立すべく検討した。診断あるいは組織亜型分類に必要なあるいは参考になると言われている腫瘍性病変 20 例の HE 染色標本と Ki-67 抗原染色標本対象に、12 名の病理専門医の協力を得て、Ki-67 標識率の観察者間・観察者内変動の方法を検討した。各病理医が日常的に行っている方法を用いて Ki-67 標識率を 2 回算出した。1 回目の算出と 2 回目の算出の期間は 3 ヶ月とした。

6) 臨床試験における病理診断のあり方に関する研究

診断拠点化推進に重点をおくべき腫瘍種類を明らかにするための基礎データとして、多施設共同研究における症例登録適格基準に関する施設病理診断と中央病理診断の乖離の指標である病理除外割合 pathology exclusion rate (PER)、および中央診断のための標本回収に関わる問題点を検討する資料として標本回収割合 specimen availability rate (SAR) の現状調査を行った。日本国内で行われたいくつかの多施設共同研究の結果から、SAR および PER を算出した。今年度調査対象とした臨床研究は、低悪性度リンパ腫を対象とした治験研究 1 件（低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象に SH T586 (リン酸フルダラビン) の 40mg/m²/日に相当する用量を 3-6 クール経口投与 (1 クール: 5 日間連日投与、その後 23 日間経過観察) した場合の抗腫瘍効果および安全性の検討を目的とした多施設共同研究によるオープン試験、同じく公的研究費による多施設共同研究 1 件 (MALT リンパ腫 Stage I EA に対する局所放射線治療の臨床第 II 相試験)

であった。

7) 診断標準化のための基盤整備に関する研究

全国の医療施設で偏りのない標準化された適切な病理診断が迅速に提供されるための基盤を整備することを目的として、唾液腺腫瘍をモデルとして基礎的な検討を行った。具体的には、個々の症例に対応する迅速で精度の高いコンサルテーションシステムを構築することである。複数コンサルタントシステムの試用として、コンサルテーションの依頼を受けたファーストコンサルタント(A)が顕微鏡デジタル画像を撮影し、依頼者を匿名化したうえで、セカンドコンサルタント3名(B、C、D)にメールに添付して送り、その回答を回収する。そして、ファーストコンサルタントの診断に匿名化したセカンドコンサルタントの診断を併記して依頼者に報告し、最後に匿名化した合計4名の診断をセカンドコンサルタントに知らせるといものである。これを唾液腺腫瘍の新たなコンサルテーション症例が来るたびに行った。

8) 生物学的悪性度の高い早期肝細胞癌の同定に関する研究

早期に「脱分化」現象を起こすような生物学的悪性度の高い高分化肝細胞癌(HCC)を分子生物学的に同定し、他との形態学的差異を明らかにすることによって新たな病理診断基準を確立する事を目的とする。本年度はマイクロサテライト不安定性(MSI)を中心としたDNAミスマッチ修復(MMR)異常と肝細胞癌の脱分化との関係について明らかにすることを目的とする。①高分化HCCにおいてDNA修復異常、特にMMRの有無を高精度蛍光マイクロサテライト解析法(HRFMA)により調べた。②マイクロサテライト不安定性を呈する高分化HCCとそれを呈さない高分化HCCの形態学的差異を明らかにした。③MMRを構成する蛋白であるhMLH1、hMSH2蛋白の免疫組織化学染色(IHC)と①の結果との相関を検討した。④肉眼的に「結節内結節」像を呈する症例におけるhMLH1蛋白とhMSH2蛋白の発現を調べ、その相関を検討した。

3 研究成果

1) 小円形細胞腫瘍のFISH法による遺伝子解析

FISH解析の結果、小円形細胞腫瘍群ではEWS遺伝子変異の検出率は90%と高感度であった。その他の腫瘍にはEWSの異常はなく、FISH解析の特異度は100%であった。このFISH解析の利点と問題点として、EWS遺伝子変異を共通するユウイング肉腫、線維形成性小円形細胞腫瘍お

よび淡明細胞肉腫の診断上価値が高い。その際、転座のパートナー遺伝子までは同定できないが、一つのプローブでバリエーション融合遺伝子を含めてEWS変異を同定できるメリットがある。ただし、標本の固定状態は結果に大きな影響を及ぼし、脱灰標本ではFISHシグナルの検出が難しい。したがって、実際の診断に際しては、特に診断が困難な症例では、RT-PCR法と併せた遺伝子診断の多面的アプローチが必要である。

2) 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

免疫染色にてルーチンSN転移陰性例の25例(23%)、非SN転移陰性例の14例(19%)に潜伏転移を検出し、その長径は0.02mm~9mmに及んだ。長径0.2mm以下の遊離腫瘍細胞(ITC)は非SNの転移を伴わないことが示されているが、前者で8例、後者で3例みられた。SNを1mm、2mm、3mm間隔で切り出して病理検索に供したと仮定すると、ITCを除いた潜伏転移例のうち11.6例(68%)、9.3例(55%)、8.4例(49%)が検出されると見積もられた。しばしば推奨される2mm間隔のリンパ節切り出しにて、通常の検索法(非割、二分割)で見落とされる転移(ITCを除く)の55%~73%を検出することが可能と推定された。

3) 婦人科腫瘍の病理診断基準の確立

子宮頸部病変の位置を頸部上部(H)と下部(L)に分けると、LEGHは7/13がH、6/13がLであり、腺癌(pT1b)は9/10がL、1/10がHで、差がある傾向が見られた($P=0.074$)。LEGH、腺癌の間で病変の奥行(mm)は27.3、26.6と差がなかったが、病変下端部-SCJ間の距離(mm)は各々3.14、-3.70と差を認めた($P=0.024$)。典型的MDA3例は60mm以上の奥行で膈から体部まで広がっていた。病変内の最大3嚢胞径平均(mm)はLEGH、MDA、腺癌で各々8.51、7.20、4.35と有意差を認めた。合意の得られた卵巣明細胞腺癌のS-S Gradeにて、5年生存率とProgression-free survivalはGrade3群で45%、36%と、Grade1群の76%、66%、Grade2群の77%、65%に比べて不良であった。卵巣明細胞癌に対するS-S分類は予後や治療効果予測に役立つ可能性が示唆された。

4) 濾胞性リンパ腫におけるBCL2-IGH融合シグナル及びBCL6遺伝子変異の出現率とbc1-2、bc1-6、CD10の発現の検討

濾胞性リンパ腫をbc1-2転座陽性例および陰性例に分

けたところ、bcl-2 転座陽性例は CD10 陽性、bcl-2 陽性、low-grade といった典型的性質を示すことが多いことが分かった。bcl-2 転座陰性例には、bcl-2 増幅、bcl-6 転座といった異常が含まれていた。また bcl-2 転座陰性例は CD10、bcl-2 が陰性のことが多く、high-grade な傾向があることが分かった。濾胞性リンパ腫は、これまで単一疾患と考えられていたが、遺伝子型、表現型、grade で解析を行ったところ、low-grade で bcl-2 転座陽性、CD10 陽性、bcl-2 陽性からなる典型的な濾胞性リンパ腫があり、これは単一な疾患単位であることが考えられた。一方、bcl-2 転座陰性のものには、様々な遺伝子変化、表現型、high-grade が含まれ、単一な疾患単位を形成していないものと思われた。今後、濾胞性リンパ腫においては、正確な遺伝子型、表現型、grade を知ることが、正確な診断や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

12名の病理医が日常的に行っていた Ki-67 標識率を算出する方法として最も多かったのは、中等度以上の染色性を陽性と判断し、陽性細胞の多い場所にて 100 から 500 個の腫瘍細胞を 40 倍の対物レンズを用いて観察する方法であった。各病理医がそれぞれの観察法で Ki-67 標識率を算出した場合、症例ごとの変動係数はほとんどの症例で 1.0 以下であったが、1 回目の観察よりも 2 回目の観察のほうが低い傾向にあった。変動係数の大きい症例では、場所により陽性細胞の頻度がかかなり異なる、弱陽性細胞が目立つ、非腫瘍性成分、たとえば、血管の内皮細胞や炎症細胞が陽性を示すなどの特徴がみられた。また、カウント細胞数が多い病理医に Ki-67 標識率が低くなる傾向がみられた。Ki-67 標識率の実数値による観察者間変動は非常に大きかったが、Ki-67 標識率を 5%未満、5%から 10%、10%以上に区分して Ki-67 標識率の一致性みると、1 回目と 2 回目の一致率は平均 78.33%、 κ 値は 0.664 で一致性が認められた。各病理医の Ki-67 標識率の平均ランクでは、1 回目で低くカウントした病理医は 2 回目でも低くカウントし、逆に 1 回目で高くカウントした病理医は 2 回目でも高くカウントする傾向があった。観察者間変動に影響を及ぼす因子としては、観察細胞数(多いほど低値になる傾向がある)、非腫瘍性細胞(認識が困難な症例で変動が大)、観察部位の選択(標識率が一様でない腫瘍で変動が大)、染色性(染色性が弱い症例で変動が大)、観察法(顕微鏡下と画像の差は不明)などがあり、算出法の標準化にはこれらの因子をできるだけ排除する必要があると考えられた。また、観察者内変動

の要因の一つとして、観察と観察との間隔が長いことが挙げられたが、観察者内変動は観察者間変動に比べると少なかった。実数値による観察者間変動は非常に大きいものの、実用的な区分で見た場合の一致率や集中率は高いことから、診断に関する Ki-67 標識率の信頼性はあるものと思われた。

6) 臨床試験における病理診断のあり方に関する研究

今回調査した 2 研究は、いずれも標本回収割合 SAR は 100% (全例回収) であり、昨年度調査した公的研究費による研究の現状と好対照をなした。また、PER は MALT リンパ腫研究では 7.5% (3 例) であった。不適格例の内訳は、採取組織微小のため提出標本のみではリンパ腫確認できないとされたもの 1 例、形質解析が十分行われず他のリンパ腫病型を除外できなかったもの 1 例、大型細胞比率の過小評価と考えられるもの 1 例であった。低悪性度 B 細胞リンパ腫を広く対象とした治験研究では、非マントル細胞リンパ腫 (non-MCL) として症例登録された 47 例のうち 1 例 (2.1%) が中央診断で MCL と判定されたが、本治験全体としてみれば全例適格であった。良好な標本回収は病理中央診断を意義あるものとするための前提条件であるが、昨年度報告したように公的研究費による多施設共同臨床研究、とくに登録症例数が多く、また参加施設数の多い研究では低くなりがちで、JCOG 研究の SAR はほぼ 70-90% であった。これは研究者のモチベーションの高さ、病理医を含めた施設内医療従事者間の協力体制や経費分担等の問題、標本回収そのもの手順やロジスティックスの未整備などが原因の一部と考えられた。今回の調査では、放射線治療医を中心とする臨床研究グループ JAROG による研究がすぐれた SAR を成し遂げていた。比較的新しい臨床研究グループではあるが、研究者の新鮮で高いモチベーションや事務局がよくその機能を果たしたことが成功へ導いたと考えられる。

7) 診断標準化のための基盤整備に関する研究

これまで唾液腺腫瘍コンサルテーション症例 15 例について試みたところ、依頼を受けてから最終的な報告までに要した日数は、3 日~24 日、平均 8 日で、4 名全員の見解が一致したのは 5 例であった。この方法の利点としては、①依頼者にとってコンサルタントの意見の普遍性が確認できること、②コンサルタント自身が自分の考え方の妥当性の検証が出来ること、③難解症例を複数のコンサルタントで共有することにより、診断標準化へのゴールへ近づけること、④教育目的などに使用する画像

ライブラリーの作成ができることなどが挙げられる。①に関しては、これまでこの方法で報告したコンサルテーション依頼者に感想や意見などをアンケート調査して見る必要がある。一方、問題点としては、①コンサルタントの負担、②報告の遅れ、③デジタル画像による診断の限界の3点が挙げられる。①に関しては、症例数が多い場合にはファーストコンサルタントの判断で症例を選択することで調節するのが実際的であろう。②に関しては、専門病理医パネルメンバーの迅速な対応協力が大前提であるが、実際の運用に当たっては全員の回答がそろふのを必ずしも待たずに、ファーストコンサルタントの判断で適宜報告してゆくというやり方で対応してゆくことになろう。③に関しては、診断不一致症例について機会を設けて鏡検診断し、パネル内で討論するという作業が不可欠である。今後、バーチャルスライドの導入なども考慮する必要がある。

8) 生物学的悪性度の高い早期肝細胞癌の同定に関する研究

①HRFMAにより、高分化HCC 6例のうち、2例にMSIを認めた。②病理組織学的検討を行ったところ、腫瘍側因子としての前癌病変の随伴、腺房様構築の有無、淡明細胞化、脂肪化、胆汁産生には差は認められなかった。しかし、背景肝の比較においては炎症並びに肝線維化については差はないものの、その所見が高度であれば発癌のリスクが高いとされる肝細胞の不規則再生像がMSIを呈する症例では2例とも軽度であった。これはMSIが見られない症例では3例が中等度、1例が軽度という結果と比べるとMSIを呈する腫瘍は背景に不規則再生像が認められない肝組織から出現する可能性が示唆された。③この2例のうち1例はMMR遺伝子であるhMLH1のIHCが陰性で、残る1例はhMLH1がIHCでは陽性であったものの、hMLH1の遺伝子構造解析においてアミノ酸置換を伴う1塩基置換を認めた。④結節内結節像を呈するHCC症例21例のうち、hMSH2は16例、hMLH1は9例がIHCによる蛋白発現の評価が可能であった。結節内結節では周囲正常肝細胞の内部に高分化HCC、さらにその内部に中分化HCCが存在する。肝細胞癌の発癌並びに進展にMMR異常が関与している場合、結節の外部に比べ、内部でのMMR関連蛋白の発現の減弱が見られる事が予想される。今回の検討ではhMLH1蛋白の発現減弱は認められなかったが、hMSH2で2例に内部での蛋白発現減弱が認められた。したがって、結節内結節像を呈するHCCの一部の症例において、その発癌ないし進展過程にMMR異常が関与してい

る可能性がある。以上より、統計学的有意差はないものの脱分化現象を起こしやすい高分化HCCは背景肝組織の不規則再生像が軽度で、腫瘍細胞に免疫組織化学的にhMSH2蛋白発現の減弱が認められる症例である可能性が示唆された。

4 倫理面への配慮

本研究は後ろ向き研究であり、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。診断、評価、解析、発表に際しての患者個人情報には完全にマスクされている。さらに各施設の倫理審査委員会で審査を受けている。

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 展開医科学専攻病態情報医科学講座 病理学研究室
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	群馬大学大学院医学系研究科 応用腫瘍病理学
蔦 幸治	国立がんセンター中央病院臨床検査部
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
関 邦彦	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 創生医科学専攻先進医療開発科学講座 口腔顎顔面病態病態学研究室
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講座
中村 栄男	名古屋大学大学院医学系研究科分子総合医学専攻高次医用科学講座臓器病態診断学
野島 孝之	金沢医科大学病態診断医学
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器官病態修復医学講座人体病理学分野
廣瀬 隆則	埼玉医科大学病理学教室
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	京都大学医学部附属病院病理部
森谷 卓也	東北大学病院病理部
山口 岳彦	札幌医科大学医学部病理診断学

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
 山城 勝重 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター臨床研究部
 中村 眞一 岩手医科大学中央臨床検査部臨床病理部門
 伊藤 智雄 北海道大学病院病理部

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kinoshita, T., Hasegawa, T., et al., Intracystic papillary carcinoma of the breast in a male patient diagnosed by core needle biopsy: a case report. *Breast*, 14: 322-324, 2005.
2. Ojima, H., Hasegawa, T., Matsuno, Y., et al., Extramedullary myeloid tumor (EMMT) of the gallbladder. *J. Clin. Pathol.*, 58: 211-213, 2005.
3. Kouno, T., Hasegawa, T., 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.
4. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: MR appearance and pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.*, 184: 1749-1753, 2005.
5. 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*, 103: 1881-1890, 2005.
6. Miyamoto, K., Hasegawa, T., et al., Identification of 20 genes aberrantly methylated in human breast cancers. *Int. J. Cancer*, 116: 407-414, 2005.
7. Kawai, A., Hasegawa, T., et al., Alternating sequential chemotherapy with high- dose ifosfamide and doxorubicin/ cyclophosphamide for adult non-small round cell soft tissue sarcomas. *J. Orthop. Sci.*, 10: 258-263, 2005.
8. Endo, M., Hasegawa, T., et al., Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with a t(1;17) translocation. *Virchows Arch.*, 447: 99-102, 2005.
9. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35: 444-452, 2005.
10. Tashiro, T., Hasegawa, T., et al., Gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing lymph node metastases. *Histopathology*, 47: 438-439, 2005.
11. 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.*, 58: 1051-1056, 2005.
12. Endo, K., Hasegawa, T., et al., Bone tumor of the distal femur in a 67-year-old woman. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 440: 262-268, 2005.
13. Shien, T., Tsuda, H., Hasegawa, T., et al., Frequent overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in mammary high-grade ductal carcinomas with myoepithelial differentiation. *J. Clin. Pathol.*, 58: 1299-1304, 2005.
14. Yamaguchi, J., Hasegawa, T., et al., Poorly differentiated hepatocellular carcinoma with unusual tubular structures. *J. Clin. Pathol.*, 58: 1342, 2005.
15. Kondo, S., Hasegawa, T., et al., Cytogenetic confirmation of a gastrointestinal stromal tumor and Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in a single patient. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35: 753-756, 2005.
16. Kusumi, T., Hasegawa, T., et al., Low-grade fibromyxoid sarcoma arising in the big toe. *Pathol. Int.*, 55: 802-806, 2005.
17. Miyake, M., Hasegawa, T., et al., Extranodal Rosai-Dorfman disease: a solitary lesion with soft tissue reaction. *Radiat. Med.*, 23: 439-442, 2005.
18. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., Extraskelatal osteosarcoma: extensive tumor thrombus on fused PET-CT images. *Ann. Nucl. Med.*, 19: 729-732, 2005.
19. Miyake, M., Hasegawa, T., et al., MR features of angiosarcoma in a patient with Maffucci syndrome. *Radiat. Med.*, 23: 508-512, 2005.
20. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., MR features of extraskelatal myxoid chondrosarcoma. *Skeletal Radiol.*, 35: 27-33, 2006.
21. Maeda, T., Hasegawa, T., et al., Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: appearance on 18F-FDG PET/MRI fused images. *Am. J. Roentgenol.*, 186: 320-323, 2006.
22. 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.*, 14: 46-51, 2006.
23. Matsui, Y., Hasegawa, T., et al., Intrapatellar tendon lipoma with chondro-osseous differentiation: detection of HMGA2- LPP fusion gene transcript. *J. Clin. Pathol.* 59: 434-436, 2006.
24. Endo, M., Hasegawa, T., et al., Cyclooxygenase-2 overexpression associated with a poor prognosis in chondrosarcomas. *Hum. Pathol.* 37: 471-476, 2006.
25. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., CT and MRI findings in KIT-weak or KIT-negative atypical gastrointestinal stromal tumors. *Eur. Radiol.*, in press.
26. Okada, K., Hasegawa, T., et al., Dedifferentiated chondrosarcoma having telangiectatic osteosarcoma-like features. *J. Clin. Pathol.*, in press.
27. Maeda, T., Hasegawa, T., et al., Primary prostatic Wilms' tumor in a young adult. *Am. J. Roentgenol.*, in press.
28. Maeda, T., Hasegawa, T., et al., Primary hepatic angiosarcoma on co-registered FDG-PET and CT images. *Am. J. Roentgenol.*, in press.
29. Miyake, M., Hasegawa, T., et al., Diaphyseal medullary stenosis with pleomorphic malignant fibrous histiocytoma of the bone. *Ann. Nucl. Med.*, in press.
30. Miyake, M., Hasegawa, T., et al., Sclerosing perineurioma: tumor of the hand with a short T2. *Skeletal Radiol.*, in press.
31. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., Glut-1 Expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumor grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, in press.
32. Tateishi, U., Hasegawa, T., et al., Disease activity and 18F-FDG uptake of organizing pneumonia: semi-quantitative evaluation using computed tomography and positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, in press.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.*, 55: 255-263, 2005.
38. 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.*, 224: 141-151, 2005.
39. Tsuda, H., et al., Frequent KIT and epidermal growth factor receptor overexpressions in theundifferentiated-type breast carcinomas with 'stem cell-like features'. *Cancer Sci.*, 96: 333-339, 2005.
40. Tsuda, H., et al., Reproducible and clinically meaningful differential diagnosis is possible between lobular endocervicalglandular hyperplasia and "adenoma malignum" on common histopathological criteria. *Pathol. Int.*, 55: 412-418, 2005.
41. Saigusa, K., Tsuda, H., et al., Overexpressed Skp2 within 5p amplification detected by array-based comparative genomic hybridization is associated with poor prognosis of glioblastomas. *Cancer Sci.*, 96: 676-683, 2005.
42. Simura, M., Tsuda, H., et al., Usefulness and limitation of EGFR and c-erbB-2 testing in multiple endoscopic biopsy specimens of gastric adenocarcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35: 324-331, 2005.
43. Tanami, H., Tsuda, H., et al., Involvement of cyclin D3 in liver metastasis of colorectal cancer, revealed by

- genome-wide copy-number analysis. *Lab. Invest.*, 85: 1118-1129, 2005.
44. Murakawa, T., Tsuda, H., et al., Expression of c-KIT, epidermal growth factor receptor (EGFR), and HER-2 and tyrosine phosphorylation in undifferentiated thyroid carcinoma: implication for a new therapeutic approach. *Pathol. Int.*, 55: 747-765, 2005.
 45. Takada, H., Tsuda, H., et al., ADAM23, a possible tumor suppressor gene, is frequently silenced in gastric cancers by homozygous deletion or aberrant promoter hypermethylation. *Oncogene*, 24: 8051-8060, 2005.
 46. Igarashi, H., Tsuda, H., et al., Simultaneous imaging of membrane antigen and the corresponding chromosomal locus in pathology archives. *Pathol. Int.*, 55: 753-756, 2005.
 47. Kuroi, K., Tsuda, H., et al., Unargued issues on the pathological assessment of response in primary systemic therapy for breast cancer *Biomed. Pharmacother.*, 59: S387-S392, 2005.
 48. Oshimi, K., Ohshima, K., et al., NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology*, 10: 237-245, 2005.
 49. Fujimura, S., Ohshima, K., et al., Increased expression of germinal center-associated nuclear protein RNA-primase is associated with lymphomagenesis. *Cancer Res.* 65: 5925-5934, 2005.
 50. Kawano, N., Ohshima, K., et al., Efficient engraftment of primary adult T-cell leukemia cells in newborn NOD/SCID/beta2-microglobulin(null) mice. *Leukemia*. 19: 1384-1390, 2005.
 51. Guo, Y., Ohshima, K., et al., Low-grade follicular lymphoma with t(14;18) presents a homogeneous disease entity otherwise the rest comprises minor groups of heterogeneous disease entities with Bcl2 amplification, Bcl6 translocation or other gene aberrances. *Leukemia*. 19: 1058-1063, 2005.
 52. Takino, H., Ohshima, K., et al., p16/INK4a gene methylation is a frequent finding in pulmonary MALT lymphomas at diagnosis. *Modern pathol.* 18: 1187-1192, 2005.
 53. Suefuji, H., Ohshima, K., et al., CXCR3-positive B cells found at elevated frequency in the peripheral blood of patients with MALT lymphoma are attracted by MIG and belong to the lymphoma clone. *Int. J. Cancer*, 114: 896-901, 2005.
 54. Fujii, A., Ohshima, K., et al., Differential expression of cytokine, chemokines and their receptors in follicular lymphoma and reactive follicular hyperplasia: assessment by complementary DNA microarray. *Oncology Reports*, 13: 819-824, 2005.
 55. Kanegane, H., Ohshima, K., et al., X-linked lymphoproliferative syndrome presenting with systemic lymphocytic vasculitis. *Am. J. Hematol.*, 78: 130-133, 2005.
 56. Yamaguchi, T., Ohshima, K., et al., Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br. J. Dermatol.*, 152: 76-81, 2005.
 57. Karube, K., Ohshima, K., et al., A "floral" variant of nodal marginal zone lymphoma. *Hum. Pathol.*, 36: 202-206, 2005.
 58. 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.*, 127: 305-307, 2005.
 59. Noguchi, M., Matsuno, Y., et al., Reproducibility of the diagnosis of small adenocarcinoma of the lung and usefulness of an educational program for the diagnostic criteria. *Pathol. Int.*, 55: 8-13, 2005.
 60. Kikuchi, S., Matsuno, Y., et al., Promoter methylation of DAL-1/4.1B predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 11: 2954-2961, 2005.
 61. Minami, Y., Matsuno, Y., et al., Prognostication of small-sized primary pulmonary adenocarcinomas by histopathological and karyometric analysis. *Lung Cancer*, 48: 339-348, 2005.
 62. Yamazaki, S., Matsuno, Y., et al., Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*, 49: 217-223, 2005.
 63. Nakagawa, K., Matsuno, Y., et al., Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest*, 128: 140-144, 2005.
 64. Seike, M., Matsuno, Y., et al., Proteomic signatures for histological types of lung cancer. *Proteomics*, 5: 2939-2948, 2005.
 65. Shibata, T., Matsuno, Y., et al., Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathological features. *Clin. Cancer Res.*, 11:

- 6177-6184, 2005.
66. Yoshida, Y., Matsuno, Y., et al., Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 50:1-8, 2005.
 67. Peng, W-X, Matsuno, Y., et al., Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci.*, 96: 661-667, 2005.
 68. Takahashi, F., Matsuno, Y., et al., Adenocarcinoma of the thymus: mucinous subtype. *Hum.Pathol.*, 36:219-223, 2005.
 69. Tobinai, K., Matsuno, Y., et al., Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 24:1-7, 2006.
 70. Asamura, H., Matsuno, Y., et al., Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J. Clin. Oncol.*, 24:70-75, 2006.
 71. Maeshima, A. M., Matsuno, Y., et al., Histologic prognostic factors for small-sized squamous cell carcinomas of the peripheral lung. *Lung Cancer*, in press.
 72. Matsuura, S., Taguchi, K., et al., 'Scirrhous' type hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin 1. *Histopathology*, 47: 382-390, 2005.
 73. Taguchi, K., et al., Significance of the relationship between irregular regeneration and two hepatocarcinogenic pathways-'De novo' and so-called 'dysplastic nodule-hepatocellular carcinoma' sequence. *J. Surg. Oncol.*, 92:100-103, 2005.
 74. Tanaka, S., Taguchi, K., et al., A specific peptide ligand for Grb7 signal transduction protein inhibits invasion and metastasis of pancreatic cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.*, in press.
- 日本語論文
1. 長谷川匡. 軟部腫瘍の病理組織分類—含: 組織学的悪性度分類—, 越智隆弘、菊地臣一編、NEW MOOK 整形外科 No. 18 骨・軟部腫瘍、金原出版、pp.22-35, 2005.
 2. 長谷川匡. 病理組織診断、免疫組織化学染色による鑑別診断、GIST研究会編、NCCN治療ガイドライン、消化管間質腫瘍(GIST)の治療と患者の至適管理解説書、エルゼビア・ジャパン、pp.16-21, 2005.
 3. 尾松睦子、長谷川匡. 細胞診、福富隆志編、乳癌診療ハンドブック、中外医学社、pp.79-84, 2005.
 4. 田代敬、長谷川匡. GISTの悪性度評価、臨床消化器内科、20: 1249-1257, 2005.
 5. 長谷川匡. 軟部腫瘍の遺伝子異常と確定診断への応用、医学のあゆみ、214: 966-967, 2005.
 6. 長谷川匡. ホルマリン固定パラフィン包埋組織から遺伝子変異/発現はどこまで検索できるか? 病理組織検体を用いたFISH検査の有効性と問題点、病理と臨床、24: 69-76, 2006.
 7. 長谷川匡. 免疫組織化学染色と鑑別診断、病理組織学組織学的悪性度 (リスク分類)、GIST研究会編。GISTの診断と治療、実践マニュアル、エルゼビア・ジャパン、pp.78-92, 2006.
 8. 二村聡、松野吉宏. 低悪性度B細胞性リンパ腫 図説・悪性リンパ腫—病理医から臨床医に向けて— (2)、血液フロンティア、先端医学社、東京、15:107-121, 2005.
 9. 松野吉宏. 血液腫瘍の診断、血液腫瘍—MIC-M診断から治療まで—、谷脇雅史編、pp.72-79, 2005.
 10. 森永正二郎. 頭頸部・鼻腔・咽頭・喉頭・耳. 小池盛雄, 恒吉正澄, 深山正久, 森永正二郎編集. 組織病理アトラス 第5版. 文光堂、67-73, 2005.
 11. 森永正二郎. 男性生殖器. 小池盛雄, 恒吉正澄, 深山正久, 森永正二郎編集. 組織病理アトラス 第5版. 文光堂、247-264, 2005.
 12. 森永正二郎. 精巣腫瘍の病理診断. 泌尿器外科 18:679-684, 2005.
 13. 森永正二郎. 唾液腺腫瘍の病理診断—概論—. 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 金原出版、19-26, 2005.
 14. 森永正二郎. ワルチン腫瘍. 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 金原出版、64-69, 2005.
 15. 森永正二郎. 肺癌の病理組織分類. 肺癌診療マニュアル、中外医学社、in press.
 16. 森永正二郎. 精巣. 悪性と誤りやすい良性疾患, 良性と誤りやすい悪性疾患. 病理と臨床 24 巻臨時増刊号, in press.
 17. 相島慎一、田口健一他. 混合型肝癌の病理組織像: 肝胆膵、50: 859-864, 2005.
 18. 田口健一他. 肝炎ウイルス: 膵癌・胆道癌の診断と治療—最近の研究動向—: 日本臨床、64 S1: 362-365, 2006.
 19. 織田信弥、田口健一他. ミスマッチ修復異常は消化器癌発生にどのように関与するのか?: 分子消化器

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

病、3: 15-24, 2006.