

## Contents of newsletter 46

- ・第51回日本臨床分子形態学会学術集会について
- ・研究者紹介～本原 剛志 幹事長（熊本大学大学院生命科学研究部 産科婦人科学講座）
- ・研究室紹介～久留米大学医学部学部病理学講座 教授 矢野博久（理事・広報委員長）
- ・事務局より

## 第51回総会・学術集会について

来る9月20日21日、第51回日本臨床分子形態学会総会・学術集会が開催されます。理事会、委員会は前日の19日に久留米大学構内にて開催予定です。

先日、講演プログラム・抄録集が刊行され、第51回運営事務局より皆様のお手元にお届けできたかと存じます。第51回学術集会では、主催校の先生方のご尽力で大変充実した内容のプログラムが準備されております。

今回の特色のひとつとしましては、鳥村拓司会長のご発案により実現いたしました、理事長講演（20日13：20～）がございます。昨年50周年を迎えた当学会では、組織のありかたの見直しや世代の入れ替わり等、様々な過渡期を迎えております。このような局面において本年度より理事長に就任した片淵秀隆先生より、学会の歴史や今後の展望が語られます。50年という伝統と歴史を持つ日本臨床分子形態学会の変遷に触れ、基礎と臨床を形態学で繋ぐ学会の今後のあり方を一緒に考えてみませんか？

ぜひとも皆様のご参加をお待ちしております。

久留米駅前



久留米大学（理事会会場）



久留米シティプラザ  
（学術集会会場）



## 研究者紹介



日本臨床分子形態学会 幹事長  
本原 剛志  
(熊本大学大学院生命科学研究部  
産科学婦人科学講座)

### 『基礎と臨床の垣根を越えた研究の推進を目指して』

はじめに

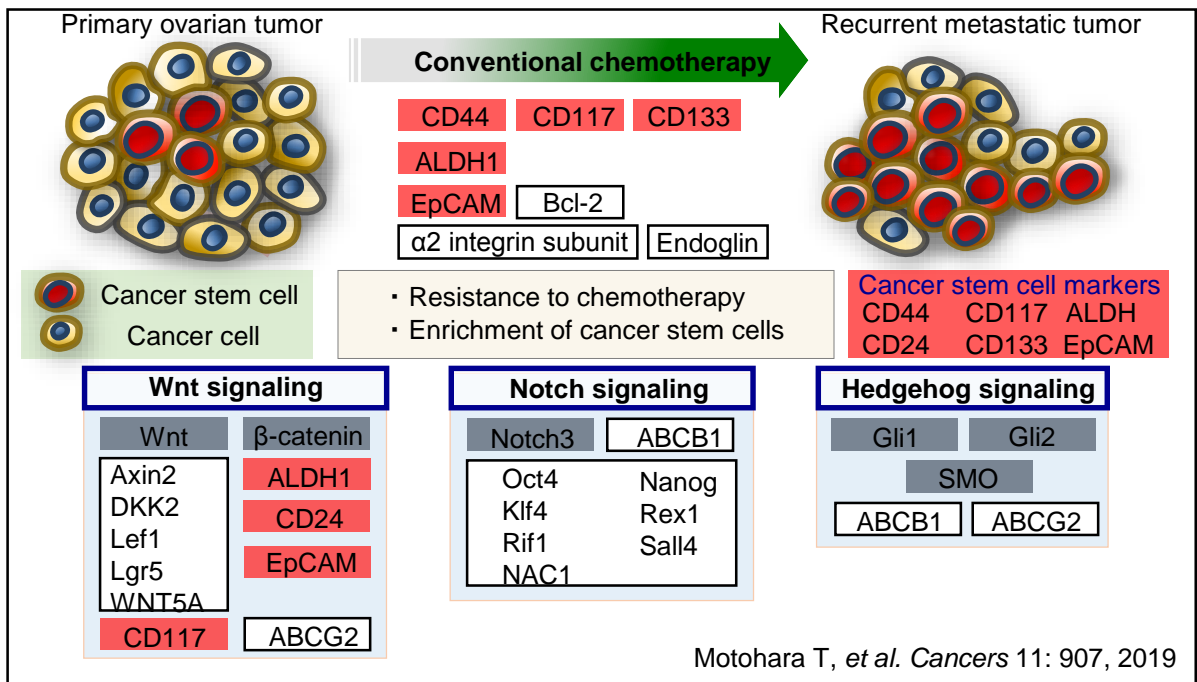
私は、2002年3月に久留米大学医学部を卒業後、熊本大学病院産科婦人科学教室に入局しました。そこで6年間の臨床医としての研鑽を積んだ後、臨床の場で抱いた疑問を基礎的研究で解明したいという志を胸に、2008年4月より熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻(婦人科学分野)に進学しました。そして、2008年10月から2010年4月までは、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御部門の佐谷 秀行教授のもとに国内留学をし、主に癌幹細胞の研究に従事しました。その中で、われわれは卵巣に存在する組織幹細胞としての特性を有する細胞集団に対して遺伝子操作による発癌誘導を行うことで、癌幹細胞を頂点とした階層性を有する卵巣癌幹細胞マウスモデルの樹立に成功しました(Motohara T, et al. Carcinogenesis. 32: 1597-1606, 2011)。

2012年に大学院を卒業してから現在に至るまで、学術研究報告ならびに多数の国際学会および国内学会において研究発表を継続して行っており、特に、2014年4月に開催された第66回日本産科婦人科学会学術講演会のシンポジウム「難治性卵巣癌の克服を目指して」において、「卵巣癌幹細胞および癌幹細胞ニッチとして機能する骨盤腹膜を標的とした新たな治療戦略」と題して一連の研究成果の報告を行いました。

また、2017年10月よりOxford大学 (Ovarian Cancer Cell Laboratory, Weatherall Institute of Molecular Medicine, Nuffield Department of Women's & Reproductive Health) に Postdoctoral Research Scientistとして海外留学し、特に卵巣癌に対する新規分子標的薬の開発に携わりました。帰国後は婦人科腫瘍専門医の立場で、主に婦人科悪性疾患に対する手術や抗癌化学療法にライフワークとして関わる一方で、卵巣癌に対する有望な新規治療戦略の開発を目指し、大学院生達と一緒に基礎的な研究活動を継続して行っています。

## 研究成果の概要

われわれが日常の卵巣癌診療においてしばしば経験する治療抵抗性あるいは寛解後の転移や再発など、既存の抗癌剤治療に対して限界を感じることも少なくありません。近年、そのような悪性腫瘍の治療抵抗性や転移・再発において、一群の細胞集団である癌幹細胞の関与が指摘されています。すなわち、腫瘍組織の階層性の頂点に位置する癌幹細胞のみが腫瘍形成能を有しており、自己複製能および多分化能によって腫瘍の発生や増殖に密接に関わっていることが明らかにされています。また、正常の組織幹細胞と同様に、癌幹細胞は特殊な微小環境であるニッチに依存することで、幹細胞性stemnessを維持していることが示されています。



図：卵巣癌幹細胞における抗癌剤治療抵抗性の分子メカニズム

これまでに私が従事した研究成果として、慶應義塾大学との共同研究において、消化器癌では癌幹細胞マーカーであるCD44 variant陽性の腫瘍細胞が細胞内の活性酸素の蓄積を抑制することで、腫瘍の増大ならびに抗癌剤抵抗性に深く関与していることを証明しました (Ishimoto T, et al. *Cancer Cell*. 19: 387-400, 2011)。また、乳癌において、CD44 variantによる酸化ストレス回避機構が、腫瘍細胞の肺への遠隔転移に関わっていることを見出しました (Yae T, et al. *Nat Commun*. 6; 3: 883, 2012)。爾来、現在までわれわれの研究グループでは、卵巣癌におけるCD44 variantについての機能解析を継続して行ってきました。その中で、特に卵巣癌幹細胞として機能するCD44 variant 6陽性の腫瘍細胞が腹腔内播種病巣の形成に密接に関わっており、その一方で骨盤腹膜は卵巣癌幹細胞における微小環境ニッチとして機能している可能性が示されました (Tihay F, Motohara T, et al. *Cancer Sci*. 106: 1421-1428, 2015)。さらに、CD44 variant 6の発現は卵巣癌の実質臓器への遠隔転移にも深く関与しており、臨床的にも遠隔転移を予測するバイオマーカーとして有用であることを証明しました (Motohara T, et al. *Obstet Gynecol*. 127: 1003-1011, 2016)。他方、様々な固形癌における癌幹細胞マーカーであるEpCAM陽性の卵巣癌幹細胞と抗癌剤治療抵抗性との関連性について網羅的な解析を行い (Tayama S, Motohara T, et al. *Oncotarget*. 8: 44312-44325, 2017)、卵巣癌幹細胞を治療標的とする新規治療戦略の開発が極めて重要な役割を担っていることを示しました (Motohara T, et al. *Cancers*. 28: 11, 2019)。

現在は、基礎研究で得られた解析結果を実臨床へと展開すべく、樹立したマウスモデルを用いて、トランスレーショナルリサーチとしての前臨床試験に取り組んでいます。その一方で、最近われわれは、卵巣癌の治療抵抗性ならびに転移機構における腫瘍微小環境の重要性に注目し、Oxford大学との国際共同研究において、卵巣癌の転移病巣の形成に関わる転移ニッチについての解析を行い、卵巣癌細胞と腫瘍微小環境との相互作用に関わる分子メカニズムを明らかにしました (Miranda F, et al. *Cancer Cell*. 30: 273-289, 2016; Motohara T, et al. *Oncogene*. 38: 2885-2898, 2019)。しかしながら、卵巣癌幹細胞が依存する腫瘍微小環境ニッチが果たす役割やその詳細な分子メカニズムについては未だ十分には解明されておらず、今後のさらなる検証が望まれます。



熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学講座 分子腫瘍グループ

## 今後の展望

難治性である卵巣癌の征圧に向けて、癌幹細胞ならびに癌幹細胞ニッチを標的とする分子生物学的根拠に基づいた新たな治療戦略の開発が必要であることは自明であり、基礎と臨床の垣根を越えた系統的・創成的な研究の推進が望まれます。われわれは、これまでに明らかにされた卵巣癌幹細胞と癌幹細胞ニッチとの相互作用についての研究をさらに進展させ、それらに関わる詳細な分子メカニズムを解明することを目指しています。そして、そこで得られた叡智の集積が、革新的な治療戦略の構築を通じて、卵巣癌の完全治癒に繋がることを鶴望してやみません。

## 研究室紹介



### 久留米大学医学部病理学講座 教授 矢野博久

久留米大学第一病理学講座は、1928年に久留米大学が九州医学専門学校として創立された年に開講し今年で91周年を迎えました。25年後の1953年に久留米大学第二病理学講座が開講して以来、病理学講座は2講座制を維持していましたが、1998年の講座再編により、大講座制に移行し、一つの病理学講座に統一されました。統一後も、研究体制は独自性を維持していますが、教育、病理診断に関しては、旧体制の垣根を越えて共同で行っています。私は、2007年に旧第一病理学講座の第六代の主任教授として選任されました。旧第二病理学講座には血液・リンパ節の病理がご専門の大島孝一主任教授が在籍されており、大学病院の病理診断科・病理部には幅広い領域の病理診断や研究に精通した秋葉純教授が在籍しています。3部門の病理に所属する病理関係者全員で診断、教育、研究に熱心に取り組んでおります。

私の所属する旧第一病理学講座は、先々代の中島俊郎教授、先代の神代正道教授の在籍中は、教室を上げて肝臓、特に肝臓癌の研究に取り組んでこられ、世界的な業績をあげてこられました。私も同じく数名のスタッフや大学院生と肝臓癌の病理学的研究に取り組んでいます。現在は、教授以下、講師3名、助教4名、後期研修医1名、大学院生6名、秘書・研究補助員5名が在籍しています。大学院生は、これまで、消化器内科、消化器外科、泌尿器科、耳鼻科、歯科口腔医療センター、乳腺外科、皮膚科など、学内の色々な科から大学院生を受け入れており、それぞれの専門分野の病理学的研究に従事してもらっており、幅広い研究体制となっています。



2019年1月 台湾への医局旅行

肝臓の研究に関しては、消化器内科、肝胆膵外科、放射線科と協力しながら、研究を進めています。肝腫瘍の切除組織や生検標本のHE染色標本や免疫染色標本を用いた病理形態学的研究や分子病理的研究、培養癌細胞を用いた各種分子の機能解析や分子標的治療の基礎的研究など、多彩な研究を行っています。特に、培養癌細胞は独自に樹立した肝胆道系癌細胞株が多数維持されており、組織由来の明らかな癌細胞株を様々な研究に用いることができるのは最大のadvantageと考えられます。また、高度の研究を遂行するためには共同研究が必要ですが、国内外の研究施設や企業と共同研究を行っています。特に、シンガポール生物学・ナノテクノロジー研究所（IBN）との新規薬剤輸送システムを使用した共同研究は新しい癌治療法の開発に繋がる大事な研究だと思っています。肝臓病理の研究の他、学内外で口腔、頭頸部、膵臓、胆道、乳腺、婦人科、泌尿器科、消化管などの形態及び実験・分子病理的研究も熱心に行っています。

講座内には、細胞分離機能がついたフローサイトメトリーであるFACS Aria IIを保有しており、この装置を利用して、特異的なマーカー、例えば、がん幹細胞のマーカーを発現する細胞などを分離し・解析する研究も実施しております。これまでに肝細胞癌、混合型肝癌、腎細胞癌、口腔扁平上皮癌などを対象に研究を行ない、成果も発表してきました。また、病理の特徴を活かして、病理標本の組織形態学的に特徴のある部分のみをFFPE組織切片から肉眼的（マクロ）あるいは顕微鏡的（マイクロダイセクション）に採取し、網羅的遺伝子解析を行い、特異的な遺伝子を同定するといった研究も、種々の研究分野で盛んに行っています。

今後も肝臓の病理学的研究を基本に胆膵の病理、消化管病理、婦人科病理、泌尿器科病理、口腔病理、皮膚病理、頭頸部病理など多方面の病理学的研究にやる気のある若手の研究者と研究を進めていければと思っています。私どもの研究室で研究してみたい方、共同研究に興味のある方はどうぞご連絡下さい！お待ちしております。



2019年4月 旧第一病理のメンバー

#### 略歴

- 1983年 久留米大学医学部卒業
- 1987年 久留米大学大学院医学研究科博士課程修了
- 1987年 久留米大学医学部病理学講座助手
- 1987年 米国ハーバード大学／ベス・イスラエル病院病理留学（2年間）
- 1991年 久留米大学医学部病理学講座講師
- 2002年 久留米大学医学部病理学講座助教授
- 2007年 久留米大学医学部病理学講座主任教授
- 2012年 シンガポールIBN Adjunct Clinician Scientist兼務
- 2015年 久留米大学大学院医学研究科科長（2018年まで）
- 2019年 久留米大学医学部長及び学校法人久留米大学理事・評議員 兼務

## 事務局より

### ○評議員会・総会

第51回評議員会・総会は9月21日（金）13時20分～14時10分の予定で開催いたします。公演プログラム・要旨集に出欠ハガキを綴じこんでおりますので、お早目のご返送をお願いいたします。（総会成立には会員の1/10の出席もしくは委任状が必要となっております。）何卒よろしくお願ひ申し上げます。

○次学術集会HP 第52回学術集会は札幌医科大学産婦人科学講座 齋藤豪先生の下、9月18日（金）・19日（土）に開催いたします。学術集会HPを開設いたしましたので、何卒ご高覧ください。



第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会

<https://www.c-linkage.co.jp/jscmm52/>

### ○学会HP

日本臨床分子形態学会ではホームページを開設し、様々な情報をお伝えしております。

<http://jscmm.main.jp/index.html/index.html>



### ○フェイスブック

FBでは、即時性のあるお知らせを配信しております。FBにご登録があれば、何方でも投稿可能ですので、皆さまの書き込みをお待ちしております。

学会期間中はリアルタイムのお知らせがあるかもしれないので、要チェックです！

<https://www.facebook.com/JSCMM/>



#### お問い合わせ先

日本臨床分子形態学会  
事 京都市左京区吉田河  
原町14近 畿務局  
〒606-8305 地方発明セ  
ンタービル8  
TEL 075-771-1373  
Fax 075-771-1510  
denken@chijin.co.jp