

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07451

研究課題名(和文)細胞診による中皮腫診断に関する研究：遺伝子変異の病理診断システムへの応用

研究課題名(英文) Study on cytological diagnosis of mesothelioma: Application of genetic alterations to pathological diagnosis system

研究代表者

鍋島 一樹 (Nabeshima, Kazuki)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：40189189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：胸膜中皮腫の約80%は胸水にて発症するので、その細胞診による腫瘍細胞の検出は重要だが、中皮腫vs反応性中皮細胞の鑑別は時に困難である。本研究では、細胞診材料(セルブロック)においても、中皮腫の遺伝子変異の応用によって、その腫瘍性が確認でき、反応性中皮細胞との鑑別が可能となること、免疫染色のみならずFISHも応用できる施設ではその診断感度を100%近くまで上げることができることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究にて、中皮腫の遺伝子変異に基づいたアッセイ(BAP1免疫染色、MTAP免疫染色、CDKN2A/p16 FISH)は組織標本のみならず細胞診標本(セルブロック)にも応用可能で、特にその併用(組み合わせ)によって高率に、対象となる中皮細胞の腫瘍性を示すことが明らかとなった。更にNF2 FISHを組み合わせると特異度100%はそのままに100%近い診断感度をもたらすことができる。高齢者における中皮腫発生が増え、免疫チェックポイント阻害薬併用による治療が第一選択となることを考慮すると、この細胞診による診断の学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：About 80% of pleural mesothelioma (PM) start with pleural effusions, and thus detection of tumor cells by effusion cytology is important. However, discriminating PM cells from reactive mesothelial cells (RMC) is sometimes challenging. This study revealed that application of genomic-based ancillary assays to effusion cytology (cell blocks) enables to determine neoplastic nature of PM cells, which distinguishes PM cells from RMC. Moreover, application of FISH assays increases sensitivity of discrimination of PM cells from RMC.

研究分野：外科病理

キーワード：mesothelioma BAP1 MTAP CDKN2A/p16 NF2 FISH cytology

## 1. 研究開始当初の背景

中皮腫はいまだに予後不良な腫瘍であるが、少しでも早期に治療を始めることにより長い生存の得られることが明らかになってきたので(I-IV 期の術後生存中央値はそれぞれ 30, 22, 16, 12 ヶ月)、予後改善のため早期の診断が求められている。一方で、患者の高齢化による化学療法のみを選択の機会も増えている。従って、なるべく侵襲性の低い確実な早期診断が望まれている。

この意味で、初期の胸膜中皮腫の多くで胸水貯留を伴うので、細胞診による中皮腫細胞の把握は重要である。International Mesothelioma Interest Group (IMIG)からの 2012 年病理診断ガイドラインまでは、腫瘍細胞による脂肪組織までおよび胸膜浸潤が認められた場合のみ中皮腫と診断し得るとの慎重な姿勢をとってきた。しかし、2015 年に IMIG の細胞診グループは補助手段を用いて中皮細胞由来と細胞の腫瘍性が確認されれば、細胞診による診断も可能であるとのガイドラインを提出した。この流れを受けて、IMIG 2017 年病理診断ガイドラインでは、細胞診のみでの中皮腫の診断には議論のあるところだとしながらも、免染と分子手法を用いることによって、組織と同様に細胞診においても診断精度を上げることができるとしている。さらに FISH による *CDKN2A/p16* 遺伝子のホモ欠失と免染による BAP1 蛋白の発現消失(BAP1 loss)の検出の有用性を記載している。つまり細胞診においても中皮腫に特異性の高い遺伝子変異の利用によって中皮細胞の腫瘍性の確認が求められている。

遺伝子レベルでは、中皮腫では腫瘍抑制遺伝子に変異のあるのが特徴で、最も多いのは *CDKN2A/p16* 遺伝子のホモ接合性欠失(ホモ欠失)であるが、それ以外にも 22q12 領域に存在する *NF2* (neurofibromatosis 2)、3p21.1 領域の *BAP1* の変異などがある。*BAP1* 変異は当初、欧米では中皮腫の約 20%に、日本では相同染色体両方におよぶ異常が上皮型中皮腫の約 60%に見られると報告されたが、その後欧米でも日本と同様に 63-67%と *p16* 遺伝子とほぼ同様の変異率であることが確認された。*NF2* の変異も 40-55%程度にみられると報告されている。

*CDKN2A/p16* 遺伝子(*CDKN2A*, *p16<sup>INK4a</sup>*)は 9 番染色体短腕の 9p21 領域に存在している。同領域は中皮腫で最も多く欠失の観察されている領域であり、*p16* 遺伝子以外にも、腫瘍抑制遺伝子としての活性を有する *CDKN2B* (*p15<sup>INK4b</sup>*)(p15)、*p14<sup>ARF</sup>*(p14)、*MTAP* (methylthioadenosine phosphorylase)遺伝子が存在する。FISH はどの施設でも施行できるものではないので、我々は FISH による *p16* のホモ欠失検出の代用となる免疫染色の可能性を検討した。その結果、*p14*, *p15*, *p16*, *MTAP* という 9p21 領域に存在する遺伝子の蛋白産物の中で、*MTAP* 蛋白発現消失(*MTAP loss*)が *CDKN2A/p16* FISH 結果と最もよく相関し、FISH で検出できるホモ欠失の約 70-75%を検出できたと(Lung Cancer 2017)。この結果は注目を集め、既にカナダの Churg 等によって追試され、同様の結果を得て、確認された(Arch Pathol Lab Med 2018)。我々はこの *MTAP* 免疫染色は細胞診セルブロックにも応用可能であることを確認している(Cancer Cytopathol 2018)。

これらの FISH にて検出する *CDKN2A/p16* のホモ欠失、免疫染色にて検出する BAP1 loss および *MTAP loss* は、細胞診において最も問題となる中皮腫 vs 反応性中皮過形成の鑑別において、これまで我々を含めた諸家の検討において、反応性中皮過形成においては全く認められておらず、特異度 100%である。一方、感度は決して高くなく、先述のごとくそれぞれ単独では 50-60%であるが、*p16* FISH, BAP1 免疫組織化学を併用することによって約 80%台の感度が得られる。

上述の背景のもと、本研究課題の核心をなす学術的「問い」は、上記の遺伝子変異の応用によって、より感度が高く、日常診療に対応可能な、細胞診による中皮腫診断システムが構築できるかということである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞診による中皮腫診断システムの確立にある。組織での浸潤の証明にこだわらず、細胞診という臨床に即した手段で、腫瘍抑制遺伝子のホモ/ヘミ欠失あるいは変異による蛋白発現欠失を検出し、細胞の腫瘍性を証明しようという試みである。すでにこれまでの諸家による研究によって、スクリーニングにおいて中皮腫を疑うべき形態学的特徴はほぼ確立している。それをさらに遺伝子変異あるいはそれに関連する変化によって確定させ、早期診断、早期の治療開始に導こうという試みである。さらにそれを(1) FISH 施行可能施設(基幹施設)と(2)免疫染色のみを施行できる施設に分けて、それぞれで最適の診断手段(遺伝子変異関連)の組み合わせを検討し、提唱するというもので、中皮腫の早期での診断という意味において、現状に即して現実的であり、従って臨床的に重要な意義があると考えている。(1)は地域に基幹施設/病院を意識したもので、他施設からのコンサルテーションを受け入れて、FISH も用いた診断を提供する。*CDKN2A/p16* FISH, BAP1 免疫組織化学に加えて、*NF2* FISH を施行することによって、診断感度を上げる。(2)は免疫組織化学のみが施行可能な一般診断施設/病院を想定している。免疫染色による BAP1 loss, *MTAP*

loss の検出が柱となる。

### 3. 研究の方法

まず初年度は、FISH の施行可能な施設での診断感度の向上の取り組み。先述のごとく、中皮腫で最も頻度高く変異を認められる腫瘍抑制遺伝子は *CDKN2A/p16*, *BAP1*, *NF2* である。すでに *CDKN2A/p16*, *BAP1* は診断に応用されているので、FISH による *NF2* 変異の検出の応用を組織標本において試みる。これまでに腹膜中皮腫に関する FISH を用いた *NF2* 変異検出の報告はあるが (Singhi et al., 2015)、胸膜中皮腫に関する FISH 解析を用いたまとまった研究報告は無い。我々の先行研究にて、胸膜中皮腫ではモノソミー、ヘテロ欠失よりなる hemizygous loss を多く認めていたので、その点について、非腫瘍性の中皮組織での結果に基づく cutoff 値の設定と共に方法を確立するべく取り組んだ。次年度には、この検討を細胞診標本 (セルブロック) について行い、3 年度には多施設共同研究にて複数の施設から得られた検体においても同様の結果が得られるかを検討した。

海外からの *NF2* に関する sequencing study で、hemizygous deletion と共にもう一方のアレルには inactivating mutation が併存することが報告されているので、蛋白産物の発現消失の見られる可能性が高い。そこで 2-3 年度には、抗 *NF2* 抗体を用いた免疫染色を行って、FISH による *NF2* hemizygous deletion との相関がどれほど認められるかを検討した。

同時に 2-3 年度には、免疫染色における判断困難症例などの問題点を検討した。

### 4. 研究成果

2019 年度は fluorescence in situ hybridization (FISH) 施行可能な施設における診断感度向上を目指して、胸膜中皮腫 (MPM) と反応性中皮過形成 (RMH) の鑑別において、特異度は 100% に保ちながら診断感度を上げる目的で、*NF2* FISH の応用に取り組んだ。細胞診への応用を最終目標としながら、まずは組織標本において *NF2* FISH 法の応用が有用かを検討した。MPM 47 例、RMH 27 例を用いて、*NF2* FISH あるいは既に有用な診断アッセイとして確立された *CDKN2A/p16* FISH、MTAP 免疫染色 (IHC)、*BAP1* IHC との併用が有用であるかを検討した。中皮腫においては *NF2* のホモ欠失は 1 例も見られず、ヘミ欠失が特徴的で 25/47 例 (感度 53.2%) に認められ、RMH 症例では全く認められなかった (特異度 100%)。MPM 群では *CDKN2A/p16* ホモ欠失は 37/47 例 (78.7%) に、*BAP1* 欠失は 27/47 例 (57.4%) に、MTAP 欠失は 33/47 (70.2%) に認められ、RMH 群では何れも認められなかった (特異度 100%)。MPM vs RMH の鑑別における診断感度は、*CDKN2A/p16* FISH と *BAP1* IHC の併用で 93.6% であったが、*CDKN2A/p16* FISH、*BAP1* IHC に *NF2* FISH を組み合わせることによってこの 47 例のコホートにおいては感度 100% に達した。上記のごとく、MPM vs RMH の鑑別において、*NF2* FISH の応用は、特にこれまでの *CDKN2A/p16* FISH、*BAP1* IHC との併用によって、今後症例が増えたとしても、診断感度を 100% 近くにまで上げることができると考えられた。尚、*NF2* ヘミ欠失と生存期間との関連は認められなかった。

2020 年度には、最終目標であった *NF2* FISH の細胞診標本への応用に取り組み、組織と同様に良い結果を得ることができた。MPM 症例 54 例と反応性中皮細胞を含む症例 (RMC 症例) 18 例を用いて、そのセルブロック標本にて、*NF2* FISH 単独あるいは *CDKN2A/p16* FISH、MTAP IHC、*BAP1* IHC との併用の、両者の鑑別診断 (MPM vs RMC) における有用性について検討した。各診断アッセイの感度を見ると、*NF2* FISH ではヘミ欠失が検出されたのは 54 例中 28 例 (51.9%) で、その内訳はモノソミー (1SpR/1SpG) が 54 例中 26 例 (48.1%)、ヘテロ欠失 (1SpR/2SpG) が 54 例中 2 例 (3.7%) であった。*CDKN2A/p16* FISH によるホモ欠失は 61.1%、IHC による MTAP loss は 52.8%、*BAP1* loss は 60.4% に認められた。*BAP1* IHC と *CDKN2A/p16* FISH、*BAP1* IHC と MTAP IHC を組み合わせると、感度はそれぞれ 87.0% と 83.3% へ上昇した。*NF2* FISH と *CDKN2A/p16* FISH と *BAP1* IHC 3 つのアッセイの併用では、感度は 98.1% とさらに上昇した。このように前年度の組織における検討と同様に、細胞診標本においても、これまでの *CDKN2A/p16* FISH、*BAP1* IHC に *NF2* FISH を併用することによって、特異度 100% を維持しつつ、診断感度を 100% 近くにまで上げることが可能となった。

前年度までは単一施設での検討だったので、2021 年度は多施設共同研究によって *NF2* FISH の有用性が同様に確認できるか検討した。福岡大学病院病理部・大阪はびきの医療センター病理診断科・兵庫医科大学病理学講座分子病理部門・国立病院機構近畿中央呼吸器センター病理診断科・広島大学大学院医歯薬保健学研究科病理学研究室・東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科で診断された胸膜中皮腫 124 例 (組織標本症例 70 例、セルブロック症例 54 例)、反応性中皮過形成 47 例 (組織 29 例、セルブロック 18 例) を用いた。MPM と RMC の鑑別における各診断アッセイの特異度は 100% で、感度はセルブロックでは *NF2* FISH で 51.9% (組織 54.7%)、*CDKN2A/p16* FISH で 61.1% (同 67.7%)、MTAP IHC で 52.8% (同 61.9%)、*BAP1* IHC で 60.4% (同 69.4%)、*BAP1* IHC + *CDKN2A/p16* FISH、*BAP1* + MTAP IHC の組み合わせでは、感度はそれぞれ 87.0% (同 88.6%) と 83.3% (86.8%) へ上昇した。*NF2* FISH + *CDKN2A/p16* FISH + *BAP1* IHC の組み合わせでは、感度は 98.1% (同 100%) とさらに上昇した。上記のごとく多施設共同研究にても組織・細胞診標本とも

に、これまでの *CDKN2A/p16* FISH, BAP1 IHC に *NF2* FISH を併用することによって、特異度 100% を維持しつつ、診断感度を 100% 近くにまで上げることが示された。

尚、抗 *NF2* 抗体を用いた免疫染色によって、FISH による *NF2* hemizygous deletion との相関は認められなかった。

また、セルブロックにおいて、BAP1, MTAP 免疫染色ではそれぞれ 10.6%, 9.4% で判定が困難であったが、その原因は内在性コントロールが染まらない・細胞のヘテロな染まり（陽性細胞と陰性細胞の混在）というものであった。10% 前後には判定不能な症例があり得ることを認識し、そのような症例では無理に判定しないということが重要である。

## 上記説明に用いた文献

1. 鍋島一樹、松本慎二、濱崎慎 他. FISHにて9p21ホモ接合性欠失を示す胸膜悪性中皮腫細胞の形態学的特徴. 肺癌 2012;52:201-208.
2. Matsumoto S, Nabeshima K et al. Morphology of 9p21 homozygous deletion-positive pleural mesothelioma cells analyzed using fluorescence in situ hybridization and virtual microscope system in effusion cytology. Cancer Cytopathol 2013;121:415-422.
3. Ito T, Hamasaki M et al. (Nabeshima K) p16/CDKN2A FISH in Differentiation of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma From Mesothelial Hyperplasia and Epithelial Ovarian Cancer. Am J Clin Pathol 2015;143:830-838.
4. Hida T, Matsumoto S, Hamasaki M et al. (Nabeshima K) Deletion status of p16 in effusion smear preparation correlates with that of underlying malignant pleural mesothelioma tissue. Cancer Sci 2015;106: 1635-1641.
5. Hamasaki M et al. (Nabeshima K) Low homozygous/high heterozygous deletion status by p16 FISH correlates with a better prognostic group than high homozygous deletion status in malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2016;99:155-161.
6. Hida T, Hamasaki M et al. (Nabeshima K) BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. Pathol Int. 2016;66:563-570.
7. Nabeshima K, Matsumoto S, Hamasaki M et al. Use of *p16* FISH for differential diagnosis of mesothelioma in smear preparations. Diagn Cytopathol 2016;44:774-80.
8. Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M et al. (Nabeshima K) Diagnostic application of BAP1 immunohistochemistry to differentiate pleural mesothelioma from metastatic pleural tumours. Histopathol 2017;71:1011-1014.
9. Hida T, Hamasaki M et al. (Nabeshima K) Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. Lung Cancer 2017;104:98-105.
10. Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M et al. (Nabeshima K) A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. Cancer Cytopathol 2018;126:54-63.

( )は corresponding author

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, Matsumoto S, Iwasaki A, Nabeshima K	4. 巻 33
2. 論文標題 Hemizygous loss of NF2 detected by fluorescence in situ hybridization is useful for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 235-244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41379-019-0309-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chapel DB, Schulte JJ, Berg K, Churg A, Dacic S, Fitzpatrick C, Galateau-Salle F, Hiroshima K, Krausz T, Le Stang N, McGregor S, Nabeshima K, Husain AN.	4. 巻 33
2. 論文標題 MTAP immunohistochemistry is an accurate and reproducible surrogate for CDKN2A fluorescence in situ hybridization in diagnosis of malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 245-254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41379-019-0310-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hashimoto M, Sato A, Kuroda A, Nakamura A, Nakamichi T, Kondo N, Yuki M, Nabeshima K, Tsujimura T, Hasegawa S.	4. 巻 68
2. 論文標題 Clinical feature of diagnostic challenging cases for pleural biopsy in patient with malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 820-827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11748-020-01295-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiroshima K, Wu D, Hamakawa S, Tsuruoka S, Ozaki D, Orikasa H, Hasegawa M, Koh E, Sekine Y, Yonemori Y, Nabeshima K, Tsuji S, Miyagi Y, Imai K.	4. 巻 49
2. 論文標題 HEG1, BAP1, and MTAP Are Useful in Cytologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma With Effusion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagn Cytopathol	6. 最初と最後の頁 622-632
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/dc.24475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura M, Hamasaki M, Kinoshita Y, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Iwasaki A, Nabeshima K.	4. 巻 70
2. 論文標題 Utility of highly expressed EZH2 in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 831-833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12990.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Yoshimura M, Sato A, Tsujimura T, Kamei T, Kawahara K, Nabeshima K.	4. 巻 70
2. 論文標題 Genomic-based ancillary assays offer improved diagnostic yield of effusion cytology with potential challenges in malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 671-679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12973	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chapel DB, Schulte JJ, Absenger G, Attanoos R, Brcic L, Butnor KJ, Chiriac L, Churg A, Galateau-Salle F, Hiroshima K, Hung YP, Kindler H, Krausz T, Marchevsky A, Mino-Kenudson M, Mueller J, Nabeshima K, Turaga K, Walts AE, Husain AN.	4. 巻 34
2. 論文標題 Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic significance of clinical and pathologic parameters and validation of a nuclear-grading system in a multi-institutional series of 225 cases.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 380-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-00688-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamasaki M, Kinoshita Y, Yoshimura M, Matsumoto S, Kamei T, Hiroshima K, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Nabeshima K.	4. 巻 75
2. 論文標題 Cytoplasmic MTAP expression loss detected by immunohistochemistry correlates with 9p21 homozygous deletion detected by FISH in pleural effusion cytology of mesothelioma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 153-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13872.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto S, Hamasaki M, Kinoshita Y, Kamei T, Kawahara K, Nabeshima K.	4. 巻 69
2. 論文標題 Morphological difference between pleural mesothelioma cells in effusion smears with either BAP1 loss or 9p21 homozygous deletion and reactive mesothelial cells without the gene alterations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 637-645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12862.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, Matsumoto S, Iwasaki A, Nabeshima K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Hemizygous loss of NF2 detected by fluorescence in situ hybridization is useful for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 235-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0309-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chapel DB, Schulte JJ, Berg K, Churg A, Dacic S, Fitzpatrick C, Galateau-Salle F, Hiroshima K, Krausz T, Le Stang N, McGregor S, Nabeshima K, Husain AN.	4. 巻 33
2. 論文標題 MTAP immunohistochemistry is an accurate and reproducible surrogate for CDKN2A fluorescence in situ hybridization in diagnosis of malignant pleural mesothelioma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 245-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0310-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 鍋島一樹、濱崎慎、木下義晃、吉村雅代、松本慎二.	4. 巻 38
2. 論文標題 免疫組織化学 - 実践的な診断・治療のために - 11. 中皮腫.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 142-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Yoshimura M, Sato A, Tsujimura T, Iwasaki A, Nabeshima K.
2. 発表標題 The Usefulness of NF2 Fluorescence In Situ Hybridization in the Diagnosis of Mesothelioma in Tissue and Cytological Specimens.
3. 学会等名 109th Annual Meeting of United States & Canadian Academy of Pathology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamasaki M, Kinoshita Y, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Iwasaki A, Nabeshima K.
2. 発表標題 NF2 fluorescence in situ Hybridization is effectively separate mesothelioma from reactive mesothelial proliferations.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Yoshimura M, Sato A, Tsujimura T, Iwasaki A, Nabeshima K.
2. 発表標題 The Usefulness of NF2 Fluorescence In Situ Hybridization in the Diagnosis of Mesothelioma in Tissue and Cytological Specimens.
3. 学会等名 109th Annual Meeting of United States & Canadian Academy of Pathology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鍋島一樹
2. 発表標題 中皮腫診断の基礎と免疫染色・FISH.
3. 学会等名 第8回神戸免疫組織診断セミナー（第8回いむーのセミナー）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nabeshima K, Hamasaki M, Kinoshita Y, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Hiroshima K, Kamei T.
2. 発表標題 Cytologic diagnosis of mesothelioma. Update with use of ancillary assays based on genetical changes in mesothelioma.
3. 学会等名 The 42nd European Congress of Cytology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下義晃, 濱崎慎, 吉村雅代, 松本慎二, 岩崎昭憲, 鍋島一樹.
2. 発表標題 生検および細胞診におけるNF2 FISH: 悪性胸膜中皮腫と良性中皮過形成の鑑別における有用性.
3. 学会等名 第1回日本石綿・中皮腫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱崎 慎, 松本 慎二, 木下義晃, 亀井敏昭, 鍋島一樹.
2. 発表標題 胸水細胞診を用いた悪性胸膜中皮腫診断プロセスと問題点. ワークショップ6. 体腔液の細胞診の進化.
3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会春期大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍋島一樹, 濱崎慎, 木下義晃, 吉村雅代, 松本慎二, 佐藤鮎子, 辻村亨, 亀井敏昭, 岩崎昭憲.
2. 発表標題 Sarcomatoid mesotheliomaのアップデート. ワークショップ14. 胸部腫瘍性疾患のアップデート.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍋島一樹
2. 発表標題 生検と細胞診による中皮腫診断：我々の戦略と現状.
3. 学会等名 第52回日本胸部外科学会 九州地方会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍋島一樹.
2. 発表標題 中皮腫診断 update：細胞診でどこまでせまれるか？！
3. 学会等名 第35回日本臨床細胞学会九州連合会学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nabeshima K.
2. 発表標題 Malignant pleural mesothelioma: histologic and cytologic diagnosis based on genetic alterations.
3. 学会等名 Symposium: Translational Research on Metabolic and Inflammatory Diseases and Cancer. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀨崎慎, 木下義晃, 松本慎二, 佐藤鮎子, 辻村 亨, 河原邦光, 廣島健三, 亀井敏昭, 鍋島一樹.
2. 発表標題 中皮腫の細胞診診断 update- 中皮腫の遺伝子変異に基づく補助診断法.
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Nabeshima K, Hamasaki M, Kinoshita Y, Yoshimura M, Matsumoto S.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 SpringerLink	5. 総ページ数 352
3. 書名 Malignant Pleural Mesothelioma. Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments	

〔産業財産権〕

〔その他〕

悪性腹膜中皮腫の予後推測モデルの確立に関する国際共同研究
------------------------------

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	濱崎 慎 (Hamasaki Makoto) (90412600)	福岡大学・医学部・准教授  (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	University of Chicago		