

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：82504

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16167

研究課題名(和文) 様々な分化方向を示す腫瘍の臨床病理分子学的特徴の解明

研究課題名(英文) Clinicopathological and molecular characterization of tumors with various directions of differentiation

研究代表者

牧瀬 尚大(MAKISE, Naohiro)

千葉県がんセンター(研究所)・臨床病理部・医長

研究者番号：70815373

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)：増殖性筋膜炎/筋炎でFOS遺伝子の再構成を見出した。横紋筋への異所性分化を示す脱分化型脊索腫においてEED遺伝子欠失とH3K27me3消失を見出した。ユーイング様アダマンチノーマと診断されていた肉腫でEWSR1::NFATC2融合遺伝子と特徴的な放射線像を見出した。横紋筋へ分化を示すDICER1変異肉腫を報告した。

その他、RREB1::MRTFB腫瘍、NTRK融合腫瘍、リン酸塩尿性間葉系腫瘍、神経内分泌分化を示すような類上皮血管内皮腫などの報告に携わった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により様々な分化方向を示すような腫瘍の臨床病理像、分子異常を明らかにした。EWSR1::NFATC2肉腫に特徴的な放射線像を報告した。DICER1変異肉腫に特徴的な臨床像、組織像を報告した。増殖性筋膜炎/筋炎におけるc-FOS免疫染色、脱分化型脊索腫におけるH3K27me3免疫染色などの診断的有用性を報告した。また、リン酸塩尿性間葉系腫瘍やNTRK融合腫瘍の臨床病理放射線像の報告にも携わった。これらは正確な病理診断に寄与することが期待できる。

NTRK融合腫瘍には標的治療が期待できる。DICER1変異肉腫やH3K27me3消失脱分化型脊索腫に対する標的治療の可能性についても論じた。

研究成果の概要(英文)：I found FOS gene rearrangement in proliferative fasciitis/myositis. I found a homozygous deletion of the EED gene and loss of H3K27me3 in dedifferentiated chordomas with heterologous rhabdomyoblastic differentiation. I found the EWSR1::NFATC2 fusion gene and characteristic radiological features in a sarcoma previously diagnosed as Ewing-like adamantinoma. I reported a DICER1 mutant sarcoma showing differentiation into rhabdomyosarcoma.

I have also been involved in other reports of RREB1::MRTFB tumors, NTRK-rearranged mesenchymal neoplasms, phosphaturic mesenchymal tumors, and epithelioid hemangioendotheliomas with neuroendocrine differentiation.

研究分野：人体病理学

キーワード：肉腫 病理

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

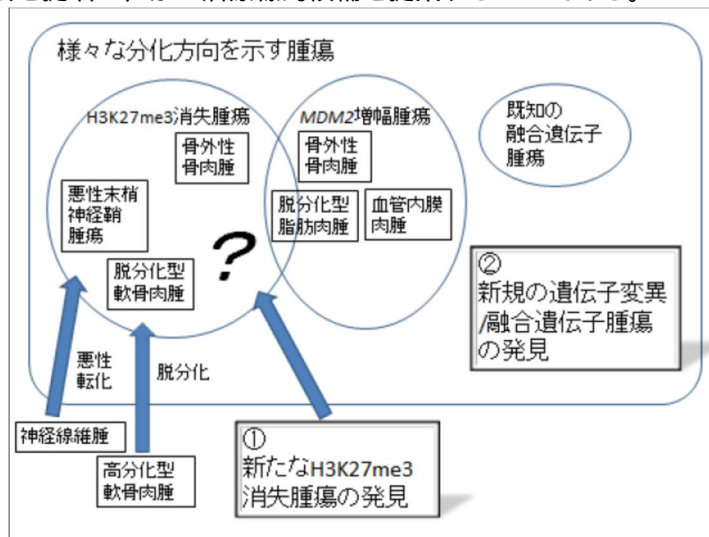
1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、様々な分化方向を示すような腫瘍の遺伝子変異、病理像、臨床像を明らかにすることである。これまで分類が困難であった腫瘍に対して既知の遺伝子変異、あるいは新規の遺伝子変異/融合遺伝子を発見することを試みる。これにより、より適切に腫瘍を分類すること、診断に有用なマーカーを発見すること、治療標的候補を提案すること、を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、様々な分化方向を示す腫瘍の遺伝子変異、病理像、臨床像を明らかにすることにより、より適切な腫瘍の分類法を提唱し、かつ治療標的候補を提案することである。

私はこれまで、このような腫瘍は *MDM2* 増幅腫瘍や *H3K27me3* 消失腫瘍に分類できるものが多いことを報告してきた。本研究ではさらに 新たな *H3K27me3* 消失腫瘍の発見を試みる。一方で、*MDM2* 非増幅、*H3K27me3* 保持しており、既知の腫瘍単位に属さないような腫瘍も存在しており、これらにおいて 新規の遺伝子変異/融合遺伝子の発見を試みる。新規遺伝子異常を見出した場合は代理となる免疫染色マーカーの開発を試みる。



この研究により、これまで分類が困難であった、様々な分化方向を示す腫瘍の遺伝子異常、病理像、臨床像が明らかになり、より適切な分類法の提唱、治療標的候補の提案が期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、前述した目的を達成するために、様々な分化方向を示すような腫瘍において臨床病理分子学的な解析を行う。

症例は主に東京大学医学部附属病院の過去の生検標本・手術標本・他院借用標本・あるいは病理医個人へのコンサルテーション標本を用いる。過去に診断された、様々な分化方向を示す腫瘍の症例の病理標本と臨床情報、放射線画像を見直し、2020年の最新のWHO分類に基づいて腫瘍の分類を行う。診断の見直しに際して、*H3K27me3* や *MDM2* などの免疫染色、FISH法を補助的に用いる。

新規に *H3K27me3* 消失腫瘍を見出した際は、悪性末梢神経鞘腫瘍や脱分化型軟骨肉腫、脱分化型脂肪肉腫など既存の疾患単位に当てはまるか否か、臨床経過、放射線像、病理像を詳細に検討する。それに加え、免疫染色、FISH法、次世代シーケンサーなども用いて免疫形質や遺伝子変異を検討する。免疫染色では、悪性末梢神経鞘腫瘍との異同を検討するために、*S100*、*SOX10*、*p16*、*p53* などの免疫染色を用いるのに加え、*SUZ12* や *H3K27M* などを用いて原因遺伝子を推定する。FISH法を用いて *MDM2* や *CDK4* などのがん遺伝子の増幅や、*CDKN2A*、*EED* などのがん抑制遺伝子のコピー数減少の有無を検討する。次世代シーケンサーでは *NF1*、*CDKN2A*、*TP53*、*SUZ12*、*EED*、*MDM2*、*CDK4*、*IDH1*、*IDH2*、*COL2A1* などを含むターゲットパネルを用いることで、悪性末梢神経鞘腫瘍や脱分化型脂肪肉腫、脱分化型軟骨肉腫などの既知の疾患単位との異同を明らかにする。*H3K27me3* 消失は脱分化と関連していることが予想されるため、高分化成分と脱分化成分それぞれで組織像、免疫形質、遺伝子変異を解析する。

MDM2 非増幅、*H3K27me3* が保持しており、既知の疾患単位に属さないような症例については次世代シーケンサーなどを用いて、新規遺伝子変異/融合遺伝子の発見を試みる。新規の遺伝子変異/融合遺伝子が見つかった場合は、類似の遺伝子異常やRNA-seqの結果などを参考に、代理となるような免疫染色マーカーの開発を試みる。これにより簡便な診断が可能になることが期待される。

4. 研究成果

(1) H3K27me3 消失脱分化型脊索腫：脱分化型脊索腫は、通常型脊索腫から発生し脊索への分化を失った高悪性度肉腫であり、脱分化の機序は未だ不明である。我々は脱分化型脊索腫 9 例に対して免疫染色を用いて H3K27me3 の状態を検討した。症例は男性 4 例女性 5 例、年齢中央値 50 歳。頭蓋底発生 5 例、仙骨発生 4 例。5 例では H3K27me3 が保たれていたが、4 例では脱分化成分のみ H3K27me3 が消失していた。これら 4 例では H3K27me2 も消失し PRC2 複合体の機能喪失が示唆され、遺伝子解析しえた 2 例では *EED* ホモ欠失を認めた。H3K27me3 消失脱分化型脊索腫 4 例はいずれも若～中年女性の頭蓋底発生で、比較的均一な紡錘形細胞のうねるような束状増殖からなる悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)に類似した像を呈し、1 例では横紋筋への異所性分化が見られた。H3K27me3 保持例は男性の仙骨原発例に多く、高度の多形性を示す細胞の増殖からなり MPNST との類似性は見られなかった。我々は頭蓋底発生の脱分化型脊索腫の中に、脱分化成分のみで *EED* のホモ欠失と H3K27me3/me2 消失を伴い MPNST に類似した組織像を示す特異な一群を同定した。H3K27me3 が消失した脱分化型軟骨肉腫と同様に、脊索腫においても“ポリコーム型”ともいうべき脱分化経路の存在が示唆された。H3K27me3 消失 MPNST と同様に、DNMT 阻害剤、BET 阻害剤、EZH2 阻害剤などの標的治療が有効な可能性がある。(Makise et al. 2023, Histopathology, 第 112 回病理学会総会)

(2) *RREB1::MRTFB* 融合腫瘍：低悪性度 MPNST との鑑別を要するような腫瘍を検索した際に、成人女性の頸部縦隔を侵す分類不能の間葉系腫瘍二例において同一の *RREB1::MRTFB* 融合遺伝子を見出したためこれを報告した。次世代シーケンサー、RT-PCR、FISH 法で *RREB1::MRTFB* 融合遺伝子を確認した。*RREB1::MRTFB* 融合遺伝子は舌発生の外胚葉間葉性軟骨粘液腫瘍に特異的であることが知られている。これら二例は外胚葉間葉性軟骨粘液腫瘍と同様の免疫形質 (S100, GFAP, EMA, SMA がそれぞれ一部陽性、SOX10 陰性) を示すものの、非典型的な組織像であった。免疫形質からは筋と神経への分化が窺われた。これら二例が、舌外発生の外胚葉間葉性軟骨粘液腫瘍であり舌発生例と同様に良性腫瘍であるか、全く異なる疾患単位であるか、今後の症例の蓄積が待望される(Makise et al. 2020, Histopathology, 第 109 回日本病理学会総会)。

(3) 増殖性筋膜炎/筋炎における *FOS* 遺伝子再構成：増殖性筋膜炎/筋炎は中高齢者の四肢軟部組織に好発する稀な良性疾患である。粘液性～線維性の背景に異型に乏しい紡錘形細胞が増生するとともに、「ガングリオン様」と称される特徴的な大型上皮様細胞が種々の割合で混じり、肉腫と誤診されることがある。大型上皮様細胞の分化方向については、線維芽細胞、組織球、横紋筋などが提案されてきたが未だ不明である。増殖性筋膜炎/筋炎は長らく反応性病変と考えられてきたが、その病因は未だ不明である。本研究において我々は増殖性筋膜炎 5 例と増殖性筋炎 1 例で *FOS* の状態を検索した。免疫染色では、成人発生の全 5 例で上皮様細胞が c-*FOS* びまん性強陽性となった。一方で紡錘形細胞はほぼ陰性であった。FISH 法では上皮様細胞において *FOS* 遺伝子の再構成が確認された。うち 1 例では RNA-seq と RT-PCR/Sanger sequencing で *FOS::VIM* 融合遺伝子を同定した。小児例 1 例は c-*FOS* 染色陰性で *FOS* 遺伝子再構成は見られなかった。増殖性筋膜炎/筋炎と鑑別が問題となる間葉系腫瘍(類上皮肉腫や類上皮形態を示す多形肉腫など)45 例全てで c-*FOS* 染色は陰性であった。増殖性筋膜炎/筋炎における *FOS* 遺伝子再構成は、これらの疾患が腫瘍性であることを示唆する。*FOS* の異常は上皮様細胞のみに見られ、紡錘形細胞は反応性と考えられる。c-*FOS* 免疫染色は増殖性筋膜炎/筋炎の診断に有用と考えられる。(Makise et al. 2021, Mod Pathol, 第 110 回日本病理学会総会)

(4) *DICER1* 変異前立腺横紋筋肉腫： *DICER1* ホットスポット変異は、生殖細胞系列の不活性化変異と共存することが多く(すなわち *DICER1* 症候群) 様々なタイプの良性および悪性疾患において同定されてきた。我々は、*DICER1* c.5125G>A (p.D1709N) ホットスポット変異を有する前立腺横紋筋肉腫の剖検例について報告した。前立腺の腫瘍、血尿、尿閉を呈する 26 歳男性が骨盤全開腹術、人工肛門、回腸導管造設術、尿道部分切除術を受けた。術後 5 ヶ月で肺、脳、腸腰筋、骨に多発性転移をきたした。呼吸不全で死亡し、剖検が行われた。顕微鏡的には、腫瘍は均一な未熟な間葉系細胞を主成分とし、cambium layer を示しながら前立腺に浸潤していた。横紋筋芽細胞や未分化細胞も一部に観察された。免疫組織化学的には、腫瘍細胞は desmin、myogenin、PAX7、HMGA2 に陽性であった。甲状腺には多結節性甲状腺腫が見られた。胸膜肺芽腫や女性生殖器の *DICER1* 変異 RMS と形態が類似しているため、Sanger sequencing でホットスポットの *DICER1* 変異を検査・同定した。*DICER1* 変異腫瘍は、生殖細胞系列の *DICER1* 不活性化と高率に関連していること、nortiptyline や Lorvotuzumab mertansine などの標的治療の可能性があるため、*DICER1* 変異肉腫を認識することは病理医にとって重要である。本症例が、退形成を伴う胎児型横紋筋肉腫か、「*DICER1* 関連肉腫」に分類されるかを明らかにするために、さらなる研究が必要である。(Miyama, Makise et al. 2020, Pathol Int)

(5) かつてユーイング様アダマンチノーマと診断されていた *EWSR1::NFATC2* 肉腫：ユーイング様アダマンチノーマ (Ewing-like adamantinoma, EAD) は非常に稀な骨腫瘍である。EAD がアダマンチノーマに属するのか、ユーイング肉腫に属するのか、あるいはこれらとは異なる疾患単位であるのか未だ完全には明らかにされていない。分化方向について、上皮や神経外分泌細胞などが提案されているが未だ不明である。我々は、かつて EAD と診断されていた 26 歳女性の大腿骨腫瘍の症例を再検討し、文献的考察を行った。FISH 法にて *EWSR1* 遺伝子と *NFATC2* 遺伝子の融合シグナルの増幅を認め、*EWSR1::NFATC2* 肉腫 (*EWSR1::NFATC2* sarcoma, ENS) であることがわかった。また、単純 X 線では大腿骨骨幹部に髄内病変と皮質骨の肥厚を伴う平皿状の骨びらんを認めた。骨発生 ENS と EAD のこれまでの報告例について、組織および画像所見をそれぞれ比較検討した。その結果、ENS と EAD は類似の組織像を示すのみならず、多くの症例で類似した特徴的画像所見を共有していた。すなわち、長管骨骨幹部の発生、髄内透亮像を伴う皮質の膨張と buttressing-type の肥厚、皮質骨の破綻のない骨外表面の平皿状の骨びらんである。画像所見は ENS の緩徐な増殖に合致する所見と考えられた。以上の結果はかつて EAD と診断されていた腫瘍の多くが、ユーイング肉腫でもアダマンチノーマでもなく、ENS であった可能性があることを示唆している。(Makise et al. 2021, Pathol Int, 第 111 回日本病理学会総会)

(6) その他：以下のような研究・症例報告に携わった：類上皮血管内皮腫における神経内分泌マーカーの発現・リスク分類、リン酸塩尿性間葉系腫瘍の原発巣検索法・放射線像についての検討、*NTRK* 融合間葉系腫瘍の放射線像の検討、*NTRK3* 融合悪性末梢神経鞘腫瘍の報告、多発性脊索腫の遺伝子解析を行った報告、腋窩発生の類上皮血管内皮腫の報告、Atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential の症例報告、肋骨原発血管腫の症例報告、肩甲骨原発の血管腫様線維組織球腫の報告、脂肪形成性孤立性線維性腫瘍の報告。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makise Naohiro, Mori Taisuke, Motoi Toru, Shibahara Junji, Ushiku Tetsuo, Yoshida Akihiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Recurrent FOS rearrangement in proliferative fasciitis/proliferative myositis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 942 ~ 950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-00725-2	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 Shibayama Takahiro, Makise Naohiro, Motoi Toru, Mori Taisuke, Hiraoka Nobuyoshi, Yonemori Kan, Watanabe Shun-ichi, Esaki Minoru, Morizane Chigusa, Okuma Tomotake, Kawai Akira, Ushiku Tetsuo, Yatabe Yasushi, Yoshida Akihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinicopathologic Characterization of Epithelioid Hemangioendothelioma in a Series of 62 Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 616 ~ 626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001660	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 Furuta Toshihiro, Nakai Yudai, Gonoji Wataru, Kurokawa Ryo, Okimoto Naomasa, Sakamoto Naoya, Fukuchi Haruyuki, Kobayashi Hiroshi, Makise Naohiro, Abe Osamu	4. 巻 16
2. 論文標題 Fat-forming solitary fibrous tumor of the sacrum: A case report and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 1874 ~ 1877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.04.052	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 Makise Naohiro, Yoshida Ken Ichi, Iijima Takuo, Yoshida Akihiko, Ushiku Tetsuo, Ishida Tsuyoshi	4. 巻 71
2. 論文標題 Skeletal <i>EWSR1-NFATC2</i> sarcoma previously diagnosed as Ewing like adamantinoma: A case report and literature review emphasizing its unique radiological features	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 614 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13135	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 Tsuda Yusuke, Kobayashi Hiroshi, Makise Naohiro, Zhang Liuzhe, Shinoda Yusuke, Ushiku Tetsuo, Tanaka Sakae	4. 巻 2021
2. 論文標題 Hemangioma of the Rib Mimicking Chondrosarcoma: A Report of Two Cases and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Orthopedics	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9996380	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 Kobayashi Hiroshi, Makise Naohiro, Shinozaki-Ushiku Aya, Ishibashi Yuki, Ikegami Masachika, Kohsaka Shinji, Ushiku Tetsuo, Oda Katsutoshi, Miyagawa Kiyoshi, Aburatani Hiroyuki, Mano Hiroyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 2021
2. 論文標題 Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB1 Fusion in an Adult Patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Orthopedics	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9434222	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 Takamiya Akihiro, Ishibashi Yuki, Makise Naohiro, Hirata Makoto, Ushiku Tetsuo, Tanaka Sakae, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 2022
2. 論文標題 Imaging characteristics of NTRK-rearranged spindle cell neoplasm of the soft tissue: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.11.002	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 Makise Naohiro, Mori Taisuke, Kobayashi Hiroshi, Nakagawa Kazuo, Ryo Eijitsu, Nakajima Jun, Kohsaka Shinji, Mano Hiroyuki, Aburatani Hiroyuki, Yoshida Akihiko, Ushiku Tetsuo	4. 巻 76
2. 論文標題 Mesenchymal tumours with RREB1?MRTFB fusion involving the mediastinum: extra glossal ectomesenchymal chondromyxoid tumours?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1023~1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14080	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 Kobayashi Hiroshi, Makise Naohiro, Ito Nobuaki, Koga Minae, Zhang Liuzhe, Ishibashi Yuki, Ikegami Masachika, Shinoda Yusuke, Akiyama Toru, Ushiku Tetsuo, Tanaka Sakae	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Surgical margin for phosphaturic mesenchymal tumors in soft tissues: An analysis of the radiological histopathological correlation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.07.006	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 Miyama Yu, Makise Naohiro, Miyakawa Jimpei, Kume Haruki, Fukayama Masashi, Ushiku Tetsuo	4. 巻 71
2. 論文標題 An autopsy case of prostatic rhabdomyosarcoma with DICER1 hotspot	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 102 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13042	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 Kobayashi Hiroshi, Shin Masahiro, Makise Naohiro, Shinozaki-Ushiku Aya, Ikegami Masachika, Taniguchi Yuki, Shinoda Yusuke, Kohsaka Shinji, Ushiku Tetsuo, Oda Katsutoshi, Miyagawa Kiyoshi, Aburatani Hiroyuki, Mano Hiroyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 2020
2. 論文標題 Genetic Testing Distinguishes Multiple Chondroid Chordomas with Neuraxial Bone Metastases from Multicentric Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Genetics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8877722	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 Kobayashi Hiroshi, Makise Naohiro, Shinozaki Ushiku Aya, Zhang Liuzhe, Ishibashi Yuki, Ikegami Masachika, Tsuda Yusuke, Kohsaka Shinji, Ushiku Tetsuo, Oda Katsutoshi, Miyagawa Kiyoshi, Aburatani Hiroyuki, Mano Hiroyuki, Tanaka Sakae	4. 巻 62
2. 論文標題 Dramatic response to entrectinib in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor harboring novel <i>SNRNP70 NTRK3</i> fusion gene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 47 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23089	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 Niwa Takayoshi, Konishi Takaaki, Sasahara Asako, Sato Ayaka, Morizono Arisa, Harada Mayumi, Nishioka Kotoe, Fukuoka Osamu, Makise Naohiro, Saito Yuki, Ando Mizuo, Yoshimoto Takako, Shikama Takeshi, Yamashita Satoshi, Tanabe Masahiko, Seto Yasuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Subcutaneous axillary primary epithelioid hemangioendothelioma: report of a rare case	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-022-01521-7	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 Kasuga So, Anzai Hiroyuki, Makise Naohiro, Sonoda Hirofumi, Nagai Yuzo, Abe Shinya, Yokoyama Yuichiro, Ozawa Tsuyoshi, Emoto Shigenobu, Murono Koji, Sasaki Kazuhito, Kawai Kazushige, Nozawa Hiroaki, Ushiku Tetsuo, Ishihara Soichiro	4. 巻 82
2. 論文標題 Giant filiform polyposis with high-grade dysplasia: A case report and review of the literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amsu.2022.104433	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 Makise Naohiro, Shimoi Tatsunori, Sunami Kuniko, Aoyagi Yasuko, Kobayashi Hiroshi, Tanaka Shota, Kawai Akira, Yonemori Kan, Ushiku Tetsuo, Yoshida Akihiko	4. 巻 82
2. 論文標題 Loss of H3K27 trimethylation in a distinct group of de differentiated chordoma of the skull base	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 420 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14823	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 Miyamoto Kodai, Kobayashi Hiroshi, Zhang Liuzhe, Tsuda Yusuke, Makise Naohiro, Yasunaga Yoichi, Ikemura Masako, Nakai Yudai, Shibata Eisuke, Ushiku Tetsuo, Tanaka Sakae	4. 巻 15
2. 論文標題 Atypical Neurofibromatous Neoplasm with Uncertain Biologic Potential in the Posterior Mediastinum of a Young Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 988 ~ 994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000526844	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 Kato Hajime, Koga Minae, Kinoshita Yuka, Hidaka Naoko, Hoshino Yoshitomo, Takashi Yuichi, Arai Makoto, Kobayashi Hiroshi, Katsura Masaki, Nakamoto Yuji, Makise Naohiro, Ushiku Tetsuo, Hoshi Kazuto, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Fukumoto Seiji, Ito Nobuaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Utility of Multimodality Approach Including Systemic FGF23 Venous Sampling in Localizing Phosphaturic Mesenchymal Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvac181	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 Kobayashi Hiroshi, Teramura Yasuyo, Yamashita Kyoko, Makise Naohiro, Ae Keisuke, Tanaka Sakae	4. 巻 18
2. 論文標題 Imaging findings of NTRK?rearranged spindle cell neoplasms: A case series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2023.2610	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 牧瀬尚大, 森泰昌, 元井亨, 柴原純二, 牛久哲男, 吉田朗彦
2. 発表標題 増殖性筋膜炎/筋炎はFOS遺伝子再構成を有する
3. 学会等名 第110回病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧瀬尚大, 牛久哲男
2. 発表標題 新たな未分化円形細胞肉腫 (CIC、BCOR、EWSR1-NFATC2 肉腫)
3. 学会等名 第110回病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧瀬尚大, 牛久哲男
2. 発表標題 脊索腫とその亜型
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧瀬尚大, 吉田研一, 吉田朗彦, 牛久哲男, 石田剛
2. 発表標題 ユーイング様アダマンチノーマはEWSR1-NFATC2肉腫か : 1例報告とその文献的解析
3. 学会等名 第111回病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧瀬尚大, 森泰昌, 梁英実, 高阪真路, 間野博行, 油谷浩幸, 吉田朗彦, 牛久哲男
2. 発表標題 RREB1-MRTFB融合縦隔腫瘍: 舌外外胚葉間葉性軟骨粘液様腫瘍か?
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田直生, 牧瀬尚大, 高橋 司, 小高亜紀子, 加藤弘志, 及川麻理子, 杉山孝弘, 川名秀忠, 荒木章伸, 伊丹真紀子
2. 発表標題 EWSR1::NFATC2 肉腫の 1 例
3. 学会等名 第 61 回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧瀬尚大、下井辰徳、角南久仁子、青柳康子、小林寛、田中將太、川井章、米盛勸、牛久哲男、吉田朗彦
2. 発表標題 頭蓋底発生の脱分化型脊索腫にはH3K27トリメチル化消失を伴う特異な一群がある
3. 学会等名 第112回病理学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 小田義直、?田朗彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 272
3. 書名 骨腫瘍（分担執筆，Ewing肉腫とEwing様肉腫）	

1. 著者名 長谷川匡、小田義直	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 336
3. 書名 悪性軟部腫瘍（分担執筆，偽筋原性血管内皮腫）	

1. 著者名 『病理と臨床』編集委員会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 364
3. 書名 病理と臨床 2023年臨時増刊号（41巻）病理診断クイックリファレンス2023（分担執筆，範囲：脂肪肉腫（高分化型/脱分化型，粘液型）、平滑筋肉腫）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------