

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590434

研究課題名(和文) 軟部肉腫における転移関連バイオマーカーの同定と分子標的治療への応用

研究課題名(英文) Identification and therapeutic application of metastasis-related biomarkers in soft tissue sarcomas.

研究代表者

齋藤 剛 (SAITO, TSUYOSHI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80439736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：骨巨細胞腫において、免疫染色によるglutathione peroxidase1(GPX-1)の発現の有無が術後再発を予測するマーカーであることを示した。また、特にp53変異とそれに伴いGPX-1の発現が亢進している場合は、転移や悪性転化に關与する可能性を示した。

プロテオミクスを用いて、軟部肉腫に分類されている胃腸管間質腫瘍(GIST)において、ATP依存性RNAヘリカーゼであるDDX39の発現が、予後不良因子であることを示した。また、KCTD10の発現が予後良好因子となることを示した。

研究成果の概要(英文)：1) We showed a possible role of glutathione peroxidase1(GPX-1) as a biomarker for early recurrence and metastasis in giant cell tumor of bone (GCTB). In addition, overexpression of GPX-1 induced by p53 mutation would have an important role in the malignant transformation of GCTB.

2) We showed that fibroblast growth factor receptor(FGFR4) is a transcriptional target of EWS-WT1 in desmoplastic small round cell tumor, and FGFR4 and as a possible therapeutic target in this tumor.

3) We showed DDX39 and KCTD10 as biomarkers for prognosis in gastrointestinal stromal tumor.

研究分野：基礎医学

科研費の分科・細目：人体病理学

キーワード：軟部肉腫 遺伝子異常 分子治療標的 バイオマーカー

### 1. 研究開始当初の背景

近年の悪性腫瘍の基礎研究の急速な進展により、腫瘍発生の分子機構も徐々に明らかになってきた。骨軟部肉腫は主に小児あるいは比較的若年成人の四肢に発生することの多い高悪性度の腫瘍であるが、基礎研究の成果により、新たな治療法が徐々に確立されつつある。特に胃腸管間質腫瘍(GIST)や進行した隆起性皮膚線維肉腫にはチロシンキナーゼ阻害剤が極めて有効な治療として確立されてきた。しかしながら、骨軟部肉腫は日本で年間3000人程度と発生頻度が稀なこともあり、その基礎研究も十分に進んでおらず、未だに有効な治療法がないものが多い。

現在のところ、骨軟部肉腫の治療法は、外科的切除に加え、術前・術後化学療法あるいは放射線療法を組み合わせた集学的治療が主体である。原発腫瘍の外科的完全切除を目指して腫瘍サイズの縮小を図る術前化学療法には、一部を除き骨軟部肉腫は抵抗性を示すものが多く、それゆえ、腫瘍周囲組織を含めた広範囲の切除を余儀なくされることが多い。一方で、小児に発生する骨軟部肉腫は四肢に多く発生することから、広範囲の切除により術後長期に渡る四肢の形成・機能不全という問題に繋がる。また、術後の長期的な生命予後を左右するのは、腫瘍細胞の遠隔転移能である。従って、骨軟部肉腫の補助療法に対する抵抗性の獲得および浸潤・転移能獲得の分子機構を明らかにすることは、骨軟部肉腫患者の生命予後の更なる改善には必要不可欠である。このように、難治疾患である骨軟部肉腫の治療成績は依然極めて不良で深刻な課題が残されている。

骨軟部肉腫のさらなる治療成績向上のためには、

- (1) オーダーメイド医療を可能とする新たなバイオマーカーならびに治療ターゲットの開発
- (2) 治療抵抗性のメカニズムと生命予後を規定する再発・転移に關与する因子の解明

が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、軟部肉腫における転移関連マーカーの同定、さらに治療抵抗性に関するマーカーの同定を行い、それらの診断～予後予測に生かしながら、かつ個別治療への応用を目指す。さらに、原発性骨腫瘍や転移性骨腫瘍にも目を向け、それらの早期診断から適切な治療に結び付くような横断的な研究を行う。

### 3. 研究の方法

予後情報や実際に行われた化学療法への治療効果のわかっている骨軟部肉腫の新鮮凍結検体を用いて、プロテオミクスおよびmicroarray解析を行い、再発・転移関連バイオマーカーや治療抵抗性に関するバイオマーカーの検索を行う。さらに、これらから得られた結果をもとに、多数例の骨軟部肉腫のホルマリン固定パラフィン包埋検体を用い

て、免疫染色等を行い、これらのバイオマーカー候補の有用性を検証する。また、同様に多数例の骨軟部肉腫のホルマリン固定パラフィン包埋検体を用いて、癌遺伝子・癌抑制遺伝子等の遺伝子異常の検索を行い、臨床病理像と比較することにより、再発・転移や予後に關連する遺伝子異常などのマーカーの同定を行う。また、プロテオミクスを用いて、転移陽性群と転移陰性群を比較することにより、転移関連タンパク質を同定し、免疫染色を用いて多数例の臨床検体でその有用性を検証する。

### 4. 研究成果

骨巨細胞腫における予後予測マーカーおよび悪性転化機構に関する研究：良性腫瘍であるが局所再発が多く治療に難渋する腫瘍である骨巨細胞腫において、glutathione peroxidase1(GPX-1)の発現の有無が術後再発を予測するマーカーとなるかどうかを免疫染色を用いて検証した。GPX1は抗酸化酵素で、多くの腫瘍においてその発現が腫瘍の再発に關与することが示されている。また、抗がん剤に対する抵抗性にも關与することが知られている。骨巨細胞腫においてもGPX-1の発現が早期再発と相関することを示した。また、多くの悪性腫瘍でその変異が指摘されているp53変異の有無も調べたところ、p53変異を伴うものの免疫染色にて過剰発現のみられない症例では、再発は起こっていないことを見出した。また、p53変異を認め、それに伴いGPX-1の発現が亢進している場合は、転移や悪性転化に關与する可能性を示した。これらの結果から、術前の生検検体を用いたGPX-1の免疫染色およびp53遺伝子異常の検索を行うことにより、術後再発の有無がある程度予測できることになり、再発の予測されるhigh-risk群には、最近承認されたdenosumab等の分子標的治療薬の投与を積極的に行っていく必要性等の選択を行うことが出来ると思われる。共同研究を行っている順天堂大学医学部附属順天堂医院整形外科でも実際に、このようなhigh-risk群に対しては、denosumabの投与を行って良好な成績を収めている。

胃腸管間質腫瘍(GIST)における予後予測マーカーに関する研究：GISTは腹腔内の腸間膜や腸管壁から発生する間葉系腫瘍で、局所切除後にも再発を起こすことも多く、また時に腫瘍が広い範囲に浸潤しているために切除不能となることもある。凍結検体を用いたプロテオミクスによって、軟部肉腫に分類されている胃腸管間質腫瘍(GIST)において、ATP依存性RNAヘリカーゼであるDDX39の発現が、予後不良因子として同定され、多数例のGIST症例を用いた免疫染色を行い、これを検証しその予後因子としての有用性を確認した。また、同様にKCTD10の発現が予後良好因子となることを示した。

線維形成性小型円形細胞腫瘍(desmoplastic small round cell tumor:

DSRCT)におけるFGFR4の治療標的としての可能性についての研究：軟部肉腫は、大きく分けて、特徴的な染色体転座によって生じる腫瘍特異的なキメラ融合遺伝子を有するタイプと、そのような特徴的な遺伝子異常を有さない腫瘍に大別される。DSRCTは、前者の染色体転座肉腫に属し、小児および若年成人の腹腔内に発生することの多い稀な軟部肉腫で、非常に予後の悪い腫瘍である。また、発生部位からも完全切除が困難であり、また化学療法にも抵抗性を示し、有効な治療法のない腫瘍である。研究代表者は、アメリカのMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerに留学中に多数例の染色体転座型肉腫を用いたcDNAマイクロアレイ解析を行い、染色体転座型の肉腫は各腫瘍に特徴的なチロシンキナーゼ受容体の発現パターンを有していることを見出している(Nat Genet, 2010)。そして、それらの高発現しているチロシンキナーゼ受容体の中に有効な治療標的が隠されている可能性が非常に高いと考えられている。本研究では、それらのリストの中から、DSRCTに高発現しているチロシンキナーゼ受容体であるFibroblast growth factor receptor (FGFR4)を選び、その治療標的としての可能性を探索した。DSRCT細胞株および発現ベクターを用いた実験により、DSRCTにおいては、FGFR4の発現が、DSRCTに特異的にみられるキメラ融合遺伝子産物EWS-WT1により転写制御され、過剰発現している可能性を示した。また、FGFR4のsiRNAによるknock downによりDSRCT細胞の増殖能の低下を認め、治療標的としての可能性を示した。しかしながら、細胞増殖抑制効果は軽度であり、他剤併用による治療効果の判定など更なる研究を要する。

軟部肉腫の脱分化過程におけるp53変異の解析：軟部肉腫には比較的悪性度の低い腫瘍から非常に悪性度の高い腫瘍まで色々なものが存在する。悪性度の低い肉腫から突如として高悪性度の肉腫が発生することを脱分化と呼ぶが、珍しい症例を多く経験し、骨巨細胞腫・孤在性線維性腫瘍でもp53変異が脱分化に関与している可能性を示した。更なる症例の蓄積を行い、脱分化という現象の理解に努める予定である。

肺腺癌における転移関連マーカーについての研究：骨軟部腫瘍とは少し離れるが、肺癌についての研究も行っている。肺癌は癌の中でも増加傾向にある腫瘍であり、肺腺癌は肺癌の中でも半数以上を占める非常に多いタイプの肺癌である。さらに、近年肺癌の中の多くを占める肺腺癌の一部では、染色体転座型肉腫にみられるようなキメラ融合遺伝子とその発癌機序に重要な役割を果たしていることが示され、また同時にそれらが有効な治療標的となっていることが示されてきている。本研究は、順天堂大学医学部呼吸器外科との共同研究により、肺腺癌の臨床検体より凍結検体を採取し、タンパク質の発現解

析を行うことにより転移関連タンパク質の同定し、それらの将来的な診断・治療への応用を目指した。具体的には、リンパ節転移の有無によって分けられた2つのグループ間での発現レベルの異なるタンパク質を二次元電気泳動と質量分析で同定し、多数の肺腺癌臨床検体を用いて免疫染色でその有用性を検証した。その結果、肺腺癌における主な組織型である腺房型腺癌において、Galectin-4の発現がリンパ節転移を含む術後の再発の有無と相関し、生命予後とも有意に相関する不良因子であることを示した。この結果を現在、さらに掘り下げて検証しており、その臨床応用への可能性の1つを以下に簡単に述べる。転移性骨腫瘍とは、癌が骨に転移したもので、特に頻度の高いものとして骨髄腫・前立腺癌・乳癌・腎癌・肺癌などが挙げられる。癌の治療においては、原発巣に対する有効な治療方法が増え、癌患者さんの延命が得られるようになった半面、転移性骨腫瘍の患者は増加傾向にある。特に、癌の骨転移患者は骨転移による痛みや骨折によりQOLの低下を来し、問題となっている。また、少なからず、骨転移が癌の発見の契機になることもあり、これらは原発不明癌骨転移として扱われる。しかしながら、原発不明癌骨転移が疑われる際に、原発巣の探索の目的で骨転移巣からの生検を施行しようとしても疼痛のために十分な体位が取れず、生検検体の採取が出来ないことも多い。また、生検検体採取後の病理学的検索においても、通常のH.E.染色のみだけでなく、免疫染色等を行うことも多く、確定診断が出るまで通常2週間程度の時間を要することから、その間に病状が進行してしまうこともある。このような現状で、転移性骨腫瘍として最も多い腫瘍が原発性肺腺癌である。今回我々は、プロテオミクス解析により、肺腺癌の転移陽性群 vs 転移陰性群の比較により、肺腺癌の転移関連バイオマーカーとして、Galectin-4を同定したが、これは可溶性のタンパク質であり、血液中への出現あるいは尿中への排泄が考えられる。一方で、研究代表者のグループは、原発不明癌の検索の際に肺腺癌のマーカーとしてよく用いられるTTF-1の発現とGalectin-4の発現が逆相関するというデータも見出している。これは、転移を高率に来すタイプの肺腺癌には、Galectin-4(+)/TTF-1(-)というphenotypeが高率に存在する可能性を示しており、原発不明癌における原発巣の検索においては、TTF-1の発現の有無による肺腺癌の推定には落とし穴も多いことを示唆する。こうした可溶性の転移関連バイオマーカーの同定は、原発不明癌骨転移患者の原発巣推定の際に、前立腺癌に特異的な尿中に排泄されるPSAのような、採血あるいは採尿によって、非侵襲でスピーディーに検査可能な腫瘍マーカーとなり得る可能性を秘めており、現在原発不明癌骨転移症例における原発性肺腺癌推定の

早期診断に向けた臨床応用を考えている。

類基底細胞型食道癌における Wnt シグナルの活性化に関する研究：食道癌も骨転移を来すことの癌腫であり、その中でも特に悪性度が高い腫瘍が、類基底細胞型食道癌である。組織学的には、角化に乏しく、周囲に癌細胞の柵状配列を伴う胞巣を形成したり、腺管形成や篩状構造を呈したりと多彩な像を示すことが知られている。免疫組織化学では、全例にβ-catenin の核内発現を認め、また半数程度に Axin1, Axin2, APC の遺伝子異常を認めるなど、これがこの腫瘍の高い悪性度に関与している可能性が示唆された。また、類基底細胞型食道癌の全例に、Wnt シグナルの抑制に関与する sFRP4 のプロモーター領域のメチル化を認め、β-catenin の核内発現に関わっている可能性を示した。また、PTCH1 という皮膚の基底細胞癌の多くにみられる遺伝子異常が、類基底細胞型の食道癌の半数にみられることを見出し、組織学的な類似性を有する腫瘍には、このような遺伝子異常にも相同性がみられることがわかり、その inhibitor を用いた治療戦略にも繋がっている。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 47 件)

1) Yokotsuka M, Iwaya K, Saito T, Pandiella A, Tsuboi R, Kohno N, Matsubara O, Mukai K. Overexpression of HER2 signaling to WAVE2–Arp2/3 complex activates MMP-independent migration in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011, 126:311-318.

2) Saito T, Mitomi H, Izumi H, Suehara Y, Torigoe T, Takagi T, Kaneko K, Sato K, Matsumoto T, Yao T. A case of secondary malignant giant-cell tumor of bone with *p53* mutation after long-time follow-up. *Human Pathol*, 2011, 42:727-733.

3) Matono H, Tamiya S, Yokoyama R, Saito T, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M, Oda Y. Abnormalities of Wnt/β-catenin signaling pathway induce tumor progression in sporadic desmoids tumors: correlation between β-catenin widespread nuclear expression and VEGF overexpression. *Histopathology*, 2011, 59:368-375.

4) Matsuoka T, Mitomi H, Fukui N, Kanazawa H, Saito T, Hayashi T, Yao T. Cluster analysis of claudin-1 and -4, E-cadherin and β-catenin expression in colorectal cancers. *J Surg Oncol*, 2011, 103:674-686.

5) Mitomi H, Fukui N, Kishimoto I, Tanabe S, Kikuchi S, Saito T, Hayashi T, Yao T. Role for p16(INK4a) in progression of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: alteration of p16(INK4a) network members. *Human Pathol*. 2011, 42:1505-1513.

6) Fujimaki M, Fukumura Y, Saito T, Mitani K, Uchida S, Yokoyama J, Yao T, Ikeda K. Oncocytic mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland with CRTC1-MAML2 fusion transcript: report of a case with review of literature. *Human Pathol*, 2011, 42:2052-2055.

7) Torigoe T, Tomita Y, Iwase Y, Aritomi K, Suehara Y, Okubo T, Sakurai A, Terakado A, Takagi T, Kaneko K, Saito T, Yazawa Y. Reconstruction using frozen autograft bone treated by liquid nitrogen for malignant bone tumor in the forearm: A new technique of pedicle freezing. *J Ortho Surg*. 2012, 20:98-102.

8) Saito T, Mitomi H, Suehara Y, Okubo T, Torigoe T, Takagi T, Kaneko K, Yao T. A case of de novo secondary malignant giant-cell tumor of bone with loss of heterozygosity of *p53* gene that transformed within a short-term follow-up. *Pathol Res Pract*, 2011, 207:664-669.

9) Yonezawa I, Saito T, Nakahara D, Won J, Wada T, Kaneko K. Synovial sarcoma of the cauda equina. *J Neurosurg Spine* 2012, 16:187-190.

10) Imamhasan A, Mitomi H, Saito T, Arakawa A, Yao T. Clear cell variant of squamous cell carcinoma originating in the esophagus: Report of a case with immunohistochemical and oncogenetic analyses. *Pathol Int*. 2012, 62:137-143.

11) Kikuta K, Kubota D, Saito T, Orita H, Yoshida A, Tsuda H, Suehara Y, Katai H, Shimada Y, Toyama Y, Sato K, Yao T, Kaneko K, Beppu Y, Murakami Y, Kawai A, Kondo T. Clinical proteomics identified ATP-dependent RNA helicase DDX39 as a novel biomarker to predict poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Proteomics*. 2012, 75:1089-1098.

12) Okubo T, Saito T, Mitomi H, Takagi T, Torigoe T, Suehara Y, Katagiri H, Murata H, Takahashi M, Ito I, Yao T, Kaneko K. Intraneural lipomatous tumor of median nerve: Report of 3 cases with literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2012, 3:407-411.

13) Imamhasan A, Mitomi H, Saito T, Hayashi T, Takahashi M, Kajiyama Y, Yao T. Immunohistochemical and oncogenetic analyses of the esophageal basaloid squamous cell carcinoma in comparison with conventional squamous cell carcinomas. *Human Pathol*. 2012, 43:2012-2023.

14) Nakae K, Mitomi H, Saito T, Takahashi M, Morimoto T, Hidaka Y, Sakamoto N, Yao T, Watanabe S. MUC5AC/β-catenin expression and K-ras gene altered in laterally spreading colorectal tumors. *World J Gastroenterol*.

2012, 18:5551-5559.

15) Hayashi T, Koike K, Kumasaka T, **Saito T**, Mitani K, Terao Y, Ogishima D, Yao T, Takeda S, Takahashi K, Seyama K. Uterine angiosarcoma associated with lymphangiomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex : An autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. *Human Pathol.* 2012, 43:1777-1784.

16) Kubota D, Okubo T, **Saito T**, Suehara Y, Yoshida A, Kikuta K, Tsuda H, Katai H, Shimada Y, Kaneko K, Kawai A, Kondo T. Validation Study on Pfetin and ATP-dependent RNA helicase DDX39 as Prognostic Biomarkers in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2012, 42:730-741.

17) Okubo T, **Saito T**, Mitomi H, Takagi T, Torigoe T, Suehara Y, Yao T, Kaneko K. Possible involvement of *p53* genetic alteration associated with protein overexpression in malignant transformation of giant-cell tumor of bone. *Virchows Archiv* 2013, 63:67-77.

18) Suehara Y, Kubota D, **Saito T**. Tissue Sample Preparation for Biomarker Discovery. *Methods Mol Biol* 2013, 1002:13-23.

19) Alkam Y, Mitomi H, Nakai K, Himuro T, **Saito T**, Takahashi M, Arakawa A, Yao T, Saito M. Protein expression and methylation of DNA repair genes *hMLH1*, *hMSH2*, *MGMT* and *BRCA1* and their correlation with clinicopathological parameters and prognosis in basal-like breast cancer. *Histopathology* 2013, 63:713-725.

20) Hidaka Y, Mitomi H, **Saito T**, Takahashi M, Lee SY, Matsumoto K, Yao T, Watanabe S. Alteration in the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in gastric neoplasias of fundic gland (chief cell predominant) type. *Human Pathol* 2013, 44:2438-2448.

21) Morimoto T, Mitomi H, **Saito T**, Takahashi M, Murakami T, Sakamoto N, Yao T, Watanabe S.. Distinct profile of HIF1 $\alpha$ , PTCH, EphB2 or DNA repair protein expression and *BRAF* mutation in colorectal serrated adenomas. *J Gastroenterology and Hepatology.* 2014, 29:1192-1199.

22) Hayashi T, **Saito T**, Fujimura T, Hara K, Takamochi K, Mitani K, Mineki R, Kazuno S, Oh S, Suzuki K, Ueno T, Suzuki K, Yao T. Galectin-4, a novel predictor for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma: A proteomic study. *PLoS One* 2013, 8:e81883.

23) Okubo T, Suehara Y, Mitomi H, Mitani K, Takahashi M, Kubota D, Kondo T, Taguchi T, Kawai A, Kaneko K, Yao T, **Saito T**. Pfetin mutations in gastrointestinal stromal tumor. *Am J Pathol*, in submission

24) **Saito T**, Mitomi H, Torigoe T, Takagi T, Suehara Y, Okubo T, Kaneko K, Yao T. Malignant granular cell tumor with unusual

long clinical course. An autopsy case with review of literatures. *J Cancer Sci Ther.* 2012, 4:260-263.

25) **Saito T**, Yokotsuka M, Motoi T, Iwasaki H, Nagao T, Ladanyi M, Yao T. EWS-WT1 chimeric protein in desmoplastic small round cell tumor is a potent transactivator of *FGFR4*. *J Cancer Sci Ther.* 2012, 4:335-340.

26) Ho AL, Vasudeva SD, Barbashina V, Laé M, **Saito T**, Antonescu C, Ladanyi M, Schwartz GK. PDGFRA is an alternative mediator of Rapamycin-Induced Akt Activation in Synovial Sarcoma: implications for combination targeted therapy. *Cancer Res* 2012, 72:4515-4525.

27) **Saito T**, Mitomi H, Imamhasan A, Hayashi T, Mitani K, Takahashi M, Kajiyama Y, Yao T. Downregulation of sFRP-2 by epigenetic silencing activates the  $\beta$ -catenin/Wnt signaling pathway in esophageal basaloid squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2014, 464:135-143.

28) Hamano A, Suzuki T, **Saito T**, Kuwatsuru R, Oh S, Suzuki K. Infiltrative angiolipoma of the thoracic wall: A case report. *Open J Clin Diag.* 2013, 3:19-22.

29) **Saito T**, Mitomi H, Kurisaki A, Torigoe T, Takagi T, Suehara Y, Okubo T, Kaneko K, Yao T. Low-grade myofibroblastic sarcoma of the distal femur. *Int J Surg Case Rep.* 2013, 4:195-199.

30) Kobos R, Nagai M, Tsuda M, Lui MY, **Saito T**, Laé M, Mo Q, Olshen A, Lianoglou S, Leslie C, Shao Y, Antczak C, Djaballah H, Ladanyi M. A combined integrated genomics / functional genomics strategy to dissect the biology of a cancer-associated, aberrant transcription factor, the ASPSCR1-TFE3 fusion oncoprotein. *J Pathol.* 2013, 229:743-754.

31) Kubota D, Yoshida A, Tsuda H, Suehara Y, Okubo T, **Saito T**, Orita H, Sato K, Taguchi T, Yao T, Kaneko K, Katai H, Kawai A, Kondo T. Gene expression network analysis of ETV1 reveals KCTD10 as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor. *PLoS One.* 2013, 8:e73896.

32) Kubota D, Mukaihara K, Yoshida A, Suehara Y, **Saito T**, Okubo T, Gotoh M, Orita H, Tsuda H, Kaneko K, Kawai A, Kondo T, Sato K, Yao T. The prognostic value of pfetin: a validation study in gastrointestinal stromal tumors using a commercially available antibody. *Jpn J Clin Oncol.* 2013, 43:669-675.

33) **Saito T**, Ryu M, Fukumura Y, Asahina M, Arakawa A, Nakai K, Miura H, Saito M, Yao T. A case of myxoid liposarcoma of the breast. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013, 6:1432-1436.

34) Toda M, Suehara Y, Akaike K, Okubo T, Kubota D, Mukaihara K, Kaneko K, Yao T, Takagi T, **Saito T**. Giant-cell tumor of bone



arising in the anterior chest wall with positive expressions of GPX-1: a case report with review of literature. *Int Canc Conf J*, in press.

35) Okubo T, **Saito T**, Takagi T, Torigoe T, Suehara Y, Akaike K, Yao T, Kaneko K. Desmoplastic fibroma of the scapula with uptake of FDG-PET: A case report with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013, 6:2230-2236.

36) Okubo T, **Saito T**, Takagi T, Suehara Y, Kaneko K. Desmoplastic fibroma of the rib with cystic change : a case report and literature review. *Skeletal Radiol* 2014, 43:703-708.

37) Kurisaki-Arakawa A, **Saito T**, Takahashi M, Mitani K, Fukumura Y, Nagashima Y, Argani P, Yao T. A case of bilateral renal cell carcinoma associated with long-term dialysis showing false-positive immunoreactivity for TFE3. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6:2585-2590.

38) Okubo T, Suehara Y, Kawasaki T, Akaike K, Toda M, Okubo N, Kubota D, Mukaihara K, Kim Y, Kaketa T, Homma Y, Shimanouchi N, **Saito T**, Takagi T, Kaneko K. An outpatient-based survey about the recognition of locomotive syndrome and the results of the loco-check at a university hospital in Tokyo. *Brit J Med Res*, 2014, 4:3255-3268.

39) Masuda Y, Kurisaki-Arakawa A, Hara K, Arakawa A, Oh S, Suzuki K, Yao T, **Saito T**. A case of dedifferentiated solitary fibrous tumor of thoracic cavity. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7:386-393.

40) **Saito T**. Review: SYT-SSX fusion protein and histological epithelial differentiation in synovial sarcoma: relationship with extracellular matrix remodeling. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6:2272-2279.

41) Suehara Y, Kohsaka S, Kubota D, Mukaihara K, Akaike K, Mineki R, Fujimura T, Ladanyi M, **Saito T**, Kondo T. Review: Proteomic technologies to develop biomarkers and functional analyses in the bone and soft tissue tumors. *J Proteo Bioinf*, in press.

42) Shiono S, **Saito T**, Fujii H, Arakawa A, Nakamura T, Yao T. A case of Krukenberg carcinoma metastasized from colon cancer resembling mucinous cystadenocarcinoma of the ovary. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7:394-401.

43) Murakami T, Mitomi H, **Saito T**, Takahashi M, Sakamoto N, Fukui N, Yao T, Watanabe S. Distinct Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activation in the serrated neoplasia pathway and the adenoma-carcinoma sequence of the colorectum. *Mod Pathol* 2014, doi:10.1038/modpathol.2014.41.

44) **Saito T**, Mitomi H, Imamhasan A, Hayashi H, Kurisaki-Arakawa A, Mitani K, Takahashi M, Kajiyama Y, Yao T. *PTCH1* mutation is a

frequent event in esophageal basaloid squamous cell carcinoma. *Mutagenesis*, in press.

45) Akaike K, Suehara Y, Takagi T, Kaneko K, **Saito T**. Eggshell-like mineralized recurrent lesion in the popliteal region after treatment of giant cell tumor of bone with denosumab. *Skeletal Radiol*, in press

46) Kurisaki-Arakawa A, **Saito T**, Takahashi M, Mitani K, Yao T. A case of  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigram-negative functioning pheochromocytoma: Immunohistochemical and molecular analysis with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*, in press

47) Kurisaki-Arakawa A, Akaike K, Hara K, Arakawa A, Takahashi M, Mitani K, Yao T, **Saito T**. A case of dedifferentiated solitary fibrous tumor in the pelvis with *TP53* mutation. *Virchows Arch*, in press

〔学会発表〕(計 26 件)

- 1) 栗崎-荒川愛子、赤池慶祐、原貴恵子、福村由紀、荒川敦、八尾隆史、齋藤剛 脱分化成分にTP53 mutationを認めた脱分化型孤立性線維性腫瘍の一例 日本病理学会 広島 2014. 4. 28-30
  - 2) 栗崎-荒川愛子、齋藤剛、三谷恵子、荒川敦、八尾隆史  $^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィ陰性褐色細胞腫の一例—免疫組織学的、遺伝学的、統計学的検討を加えて— 日本病理学会 広島 2014. 4. 28-30
  - 3) 原貴恵子、齋藤剛、林大久生、三谷恵子、八尾隆史 肺腺癌ではGalectin-4とTTF-1の発現は逆相関する 日本病理学会 広島 2014. 4. 28-30
  - 4) 野村亮介、齋藤剛、李世容、日高康博、渡辺純夫、八尾隆史 胃底腺型胃癌におけるGNAS遺伝子解析 日本病理学会 広島 2014. 4. 28-30
  - 5) 赤池慶祐、原貴恵子、栗崎-荒川愛子、三谷恵子、八尾隆史、齋藤 剛 Solitary fibrous tumorにおけるNAB2-STAT6融合遺伝子のタイプと臨床病理像 日本病理学会 広島 2014. 4. 28-30
  - 6) Osman Mamat、福村由紀、高橋路子、三谷恵子、倉林功、齋藤剛、八尾隆史 IPMNにおけるGNAS変異と組織像の関連 日本病理学会 広島 2014. 4. 28-30
- 他 20 件

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

齋藤 剛 (SAITO, Tsuyoshi )  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 80439736