

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月17日現在

機関番号：82685

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08680

研究課題名(和文) 骨軟部腫瘍におけるオートファジーの病理学的解析と診断への応用

研究課題名(英文) Pathological Analysis of Autophagy in Bone and Soft Tissue Tumors and Its Diagnostic Application

研究代表者

元井 亨 (MOTOI, Toru)

東京都立駒込病院(臨床研究室)・病理科・医長

研究者番号：50291315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：オートファジーは細胞内成分の自己分解によるエネルギー再利用システムであり、生理的のみならず腫瘍の増殖や生存にも関与する。骨軟部領域発生の腫瘍はその希少性から病理診断が難しく、病態解明も十分ではない。本研究ではオートファジーの病理学的解析により2つの代表的な骨軟部腫瘍でオートファジーマーカーの一種であるp62の過剰発現と局在の異常を見出した。この異常は新たな診断マーカーとなり、また本研究で見出されたオートファジーの異常は新たな治療法開発の標的候補となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肉腫を多くは骨軟部腫瘍として発生するが、臓器発生の癌腫とは対照的に希少である。それ故に専門家が少なく育成も困難で、診断や治療法の開発も遅れがちである。本研究は近年注目されている特異な生命現象であるオートファジーの解析を通して、この問題の克服の一助とした。得られたオートファジーの異常に関する病理学的知見は新たな骨軟部腫瘍の診断マーカーとして有用性があり、また異常なオートファジーを標的とした将来の治療法開発にも役立つため意義深いと考える。

研究成果の概要(英文)：Autophagy is a unique energy recycling system by self-digestion of intracellular components. It plays a role in tumor proliferation as well as tumor cell survival. In this study, we explored the autophagy status of bone and soft tissue tumors, whose pathological diagnosis is often problematic, and pathologic basis remained unclear due to the rarity of this tumor category. Consequently, we have successfully revealed unusual overexpression and abnormal localization of autophagy marker p62 in the two representative bone and soft tissue tumors. Detection of abnormal p62 expression may be applicable for the pathological differential diagnosis, and the dysregulated autophagy may be attractive as a potential druggable target.

研究分野：人体病理学

キーワード：骨軟部腫瘍 病理診断 オートファジー 骨巨細胞腫 デスモイド型線維腫症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

オートファジー(自食作用)は近年注目されている特異な細胞現象である。オートファジーは様々な細胞ストレスに対する細胞内成分の自己分解とエネルギー再利用システムであり、様々な細胞の発生分化や恒常性の維持、そして疾患形成に深く関与している。例えば神経変性疾患の一つである筋萎縮性側索硬化症ではFUS(TLS)遺伝子の変異に起因するオートファジーの障害と異常タンパクの細胞内蓄積が発症要因の一つと考えられている<sup>1,2)</sup>。またオートファジーは癌腫の発生、進展や化学療法抵抗性にも関与している。すなわちオートファジーの活性化が低酸素環境下でのエネルギー供給をもたらす腫瘍細胞の生存や増殖に有利に働く。このため腫瘍の新たな治療法としてオートファジー阻害剤の開発と臨床試験が現在進行している。オートファジーと腫瘍の関わりは徐々に明らかになってきてはいるが解明すべき問題も未だに多く残されている。

骨軟部腫瘍はその希少性及び分化方向の多様さ、組織型の膨大さにより新規治療法や診断、予後マーカーの開発が癌腫に比して進んでいないのが実情である。オートファジーの活性化の程度や機能的役割は組織、腫瘍の種類や細胞環境により大きく異なっている。本研究で対象とする骨軟部領域のオートファジーの知見は多くはないが、非腫瘍性の脂肪細胞や骨格筋の発生分化、破骨細胞の分化や機能の制御、軟骨細胞の老化などに関わっていることなどが明らかとなっている。一方、骨軟部腫瘍におけるオートファジーについては骨肉腫などの細胞株を用いた invitro の解析が主体で、臨床病理学的な解析は殆ど行われていない<sup>4)</sup>。このため骨軟部腫瘍におけるオートファジーの状態の臨床病理学的な把握が急務であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では免疫組織化学的なオートファジーマーカーを用いて実際の骨軟部腫瘍のオートファジーの状態を解析し、腫瘍性格との関係や新規診断マーカーとしての有用性について明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

本研究では骨軟部腫瘍の中では比較的頻度が高く、病理診断や治療に新たな展開が求められている代表的な2つの腫瘍を主たる対象とした。すなわち一つは骨腫瘍である骨巨細胞腫(Giant cell tumor of bone; GCT)、他方は軟部腫瘍であるデスモイド型線維腫症(Desmoid type fibromatosis; DTF)である。

#### (1)GCT の破骨細胞型巨細胞におけるオートファジーの状態の検討

##### 材料

東京都立駒込病院にて2000年～2015年間に診断されたGCTの生検、手術検体46例のホルマリン固定パラフィン包埋材料(FFPE)を用いた。またGCTに類似した組織像を示す骨巨細胞性病変25例を対照として検索した。対照症例の内訳は軟骨芽細胞腫(Chondroblastoma; CS)17例、巨細胞性修復性肉芽腫(Giant cell reparative granuloma; GRG)3例、軟骨粘液線維腫(Chondromyxoid fibroma; CMF)3例、一次性動脈瘤様骨嚢腫(Primary aneurysmal bone cyst; ABC)1例、褐色腫(Brown tumor; BRT)1例である。各症例を病理組織学的、免疫組織化学的に再検討し診断を確定した。

##### ②オートファジーマーカー発現の免疫組織化学的検討

2つのオートファジーマーカーの発現について免疫組織化学的に検討した。すなわち、オートファジーの誘導状態を示すマーカー(オートファジーフラックスマーカー)として知られているSQSTM1(Sequestosome 1)/p62を抗p62マウスモノクローナル抗体で検出し、またオートファジー活性化状態についてオートファゴゾームのマーカーであるLC3の発現を抗LC3Bラビットモノクローナル抗体により検出した。染色結果の判定の際には破骨細胞型巨細胞(以下巨細胞と表記する)及び単核細胞のそれぞれの核と細胞質を区別し、3+(強陽性 $\geq 50\%$ の細胞)、1+(弱陽性 $< 10\%$ の細胞)、2+(1+の2+中間)、0(陰性)として評価した。

##### GCTの巨細胞のp62細胞質内凝集体の病理組織学的、臨床病理学的解析

GCT及びCBLに見られたp62細胞質内凝集体に関して、代表的な組織切片における出現頻度を比較検討した。さらにp62細胞質内凝集体陽性症例の臨床病理学的特徴の解析を行った。

##### GCTのH3F3A遺伝子異常とオートファジー状態の関連性の検討

近年、GCTに特徴的な遺伝子異常としてヒストンタンパクH3.3をコードするH3F3A遺伝子コドン34の点突然変異(H3F3AG34W)が報告され、また単核細胞が真の腫瘍細胞で巨細胞は非腫瘍性細胞であることも明らかにされた<sup>5)</sup>。このため、FFPE材料よりtotal RNAを抽出し、cDNAを作成後、RT-PCR/サンガーシーケンス法によりH3G34Wを検出した。同時に抗H3G34Wラビットモノクローナル抗体を用いて免疫組織化学的に変異タンパクを検出した。これらの結果とGCTの組織像、オートファジー活性化状態の関連性について検討した。

#### (2)DTFのWNT- $\beta$ -Catenin経路とオートファジーの関連性と診断への応用に関する検討

##### 材料

東京都立駒込病院にて1999年～2018年間に診断されたDTFの生検、手術検体35例のFFPE材料を用いた。対照として線維芽細胞/筋線維芽細胞性腫瘍群に属する腫瘍を主とした様々な悪性度の腫瘍52例を用いた(表1)。

表 1 DTF の検討に用いた対照腫瘍

Malignant		Intermediate		Benign	
Tumor	Number	Tumor	Number	Tumor	Number
Low-grade fibromyxoid sarcoma (LFS)	5	Dermatofibrosarcoma protuberans (DFP)	5	Aggressive angiofibroma (AAM)	1
Myxofibrosarcoma (MFS)	5	Solitary fibrous tumor (SFT)	5	Angiofibroma of soft tissue (ASF)	1
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma (SEF)	2	Palmar/plantar fibromatosis (PPF)	5	Angiomyofibroblastoma (AMF)	1
Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS)	3			Benign fibrous histiocytoma (BFH)	3
				Calcifying aponeurotic fibroma (CAF)	1
				Desmoplastic fibroblastoma (DFB)	3
				Intramuscular myxoma (Myx)	3
				Mammary-type myofibroblastoma (MMF)	1
				Nodular fasciitis (NDF)	5
				Spindle cell lipoma (SCL)	3

②オートファジーマーカー及び  $\beta$ -Catenin 発現の免疫組織化学的検討

抗  $\beta$ -Catenin マウスモノクローナル抗体、抗 p62 マウスモノクローナル抗体、抗 LC3b ラビットモノクローナル抗体を用いた。2+ (強陽性 $\geq$ 50%の細胞)、1+ (強陽性細胞が 10~50%、または p62、LC3b では微小なドット状陽性像 10%)、0 (陽性細胞<10%) の3段階で核と細胞質に分けて評価した。

DTF における p62 と  $\beta$ -Catenin 染色の陽性率の比較

各症例の代表的な切片においてホットスポットの100細胞中の p62 と  $\beta$ -Catenin 陽性細胞の割合を計測、比較した。

4. 研究成果

(1)GCT の破骨細胞様巨細胞におけるオートファジーの検討

破骨細胞様巨細胞では p62 の発現亢進が顕著である

GCT と CBL の p62、LC3b の発現を比較した(図 1、2)。GCT では巨細胞、単核細胞の両者で p62 の発現が高く、LC3b の発現が低い傾向があった。さらに GCT では p62 の発現が単核細胞よりも巨細胞で顕著であった。一方、CBL は GCT に比べて LC3b の発現が相対的に高く、p62 の発現は巨細胞に優位であった。その他の対照腫瘍では巨細胞に p62 発現が高い傾向はあったが、LC3b の発現には一定の傾向はなかった。以上より、GCT のオートファジーマーカーの発現状態の特徴は、巨細胞、単核細胞の両者で高 p62、低 LC3b 状態にあること、また巨細胞の細胞質で p62 の発現が高い点であることが示された。

図 1 GCT と CBL のオートファジーマーカーの免疫染色結果のまとめ

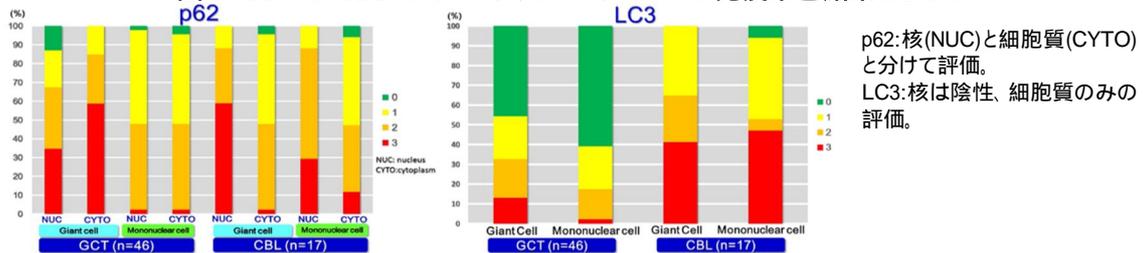
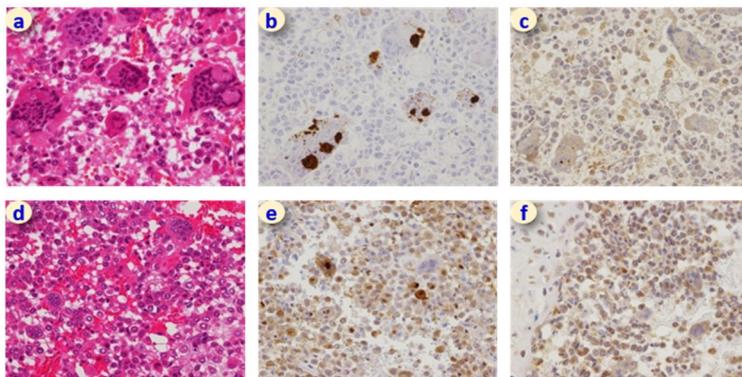


図 2 代表的な GCT と CBL 症例のオートファジーマーカーの免疫染色像

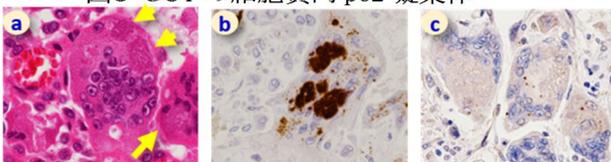


a-c: GCT12, d-f: CBL4  
a,d: HE 染色, b,e: p62 染色, c,f: LC3b 染色  
GCT12 では巨細胞の細胞質内に p62 の塊状の陽性像が見られるが(b: 核 2+, 細胞質 3+)。LC3b も細胞質のみに陽性(c: 巨細胞 3+, 単核細胞 2+)。  
CBL4 では p62 は巨細胞の核と細胞質の両者に 3+、単核細胞の核と細胞質の両者に 2+。  
LC3b は巨細胞、単核細胞の核と細胞質に 3+。

②破骨細胞様巨細胞の細胞質内 p62 凝集体は GCT を特徴づける

巨細胞の細胞質内 p62 凝集体の組織形態は HE 染色では認識がやや困難であるが、不整形で塊状、顆粒状、針状を呈し、p62 染色及び Ubiquitin 染色陽性であった(図 3)。一部の凝集体は核崩壊断片を含んでおり、凝集体の少なくとも一部は核に由来すると考えられた。凝集体は GCT の 50%(23/46 例)に出現していた。各 GCT 症例の腫瘍組織内の巨細胞中の出現頻度は 2~57%(平均 17.1%)であった。一方 CBL では 23.5%(4/17 例)に凝集体が見られるのみで、陽性率も 1~3%(平均 1.8%)と低かった。以上より細胞質内 p62 凝集体の出現は GCT を特徴づける。臨床病理学的には p62 細胞質内凝集体陽性 GCT は陰性 GCT より高齢者に多く、また転移、再発症例で頻度が高かった(表 2)。

図 3 GCT の細胞質内 p62 凝集体



GCT12 の巨細胞  
a: p62 凝集体の HE 染色像(矢印)  
b: p62 染色陽性像  
c: LC3b は弱い

表 2 凝集体の臨床病理像

凝集体	+	-
年齢(歳) (平均)	24-72 (49.9)	14-48 (29.3)
男女比	15:8	14:9
転移・再発例数	8/23 (38%)	2/23 (9%)

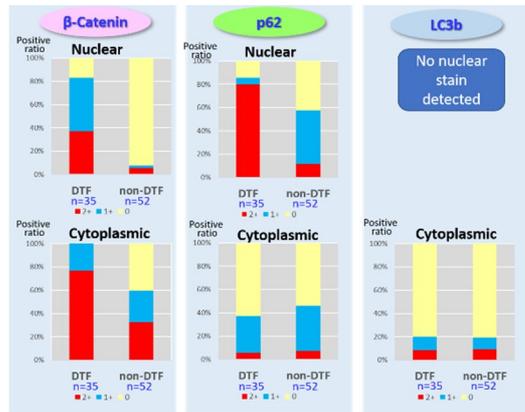
GCTの単核細胞のH3F3A遺伝子変異と破骨細胞のp62発現亢進には関連性はない  
 オートファジー検討症例を含むGCT56例の変異解析では、RT-PCR/ダイレクトシーケンス法によるH3G34W変異陽性率は91%(50/56例)、H3G34W免疫染色陽性率は86%(48/56例)であり、両者の検出率はほぼ同等であった。細胞質内p62凝集体陽性GCTとH3G34W変異との間には有意な関係性は見だされなかった。

**(2)DTFにおけるWNT-β-Catenin経路とオートファジーの関連性に関する検討**

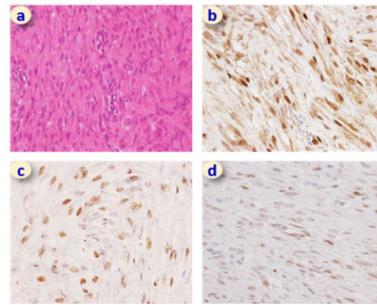
p62のびまん性核内集積像はDTFの特徴である

DTFではβ-CateninをコードするCTNNB1遺伝子やAPC遺伝子異常に起因してβ-Catenin複合体の解離とWNT-β-Catenin経路の活性化が起こり、β-Cateninの核内集積が見られる<sup>6,7)</sup>。本研究では83%のDTF症例にβ-Catenin核内陽性像(1+及び2+)が見られたのに対し、非DTF例では8%に過ぎず、DTFでは恒常的にWNT-β-Catenin経路が活性化していると考えられた。一方p62の顕著な核内集積(2+)が80%のDTFで見られたが、非DTF例では12%に過ぎなかった。LC3bは検索した腫瘍では細胞質のみに発現し、p62とLC3bの細胞質内発現は低かった(図4、5)。

**図4 β-Catenin,p62,LC3bの免疫染色結果**



**図5 代表的なDTFのβ-Catenin,p62,LC3b免疫染色像**



a: HE染色, b: β-Catenin染色,核内1+,核内陽性率28%, c: p62染色,核内2+,核内陽性率87%, d:LC3b染色,核内、細胞室内0

**②p62核内集積とβ-Catenin核内集積の複合的な検出はDTFの診断精度を向上させる**

β-Catenin核内染色(1+, 2+)及びp62核内染色(2+)をそれぞれ陽性と定義した場合、DTFと非DTFを見分ける際の感度、特異度はβ-Cateninはそれぞれ83%、93%であり、p62は80%、88%ではほぼ同等であった。β-Cateninとp62の発現は69%(24/35例)の症例で重複しており、両者の発現の密接な関係が示唆された。一方、腫瘍内の陽性細胞の割合はβ-Cateninは0-95%(平均34%)、p62は0-93%(平均63%)であり、p62の陽性率の方が高かった。さらにβ-Cateninとp62を複合した場合、94%(33/35例)に少なくともいずれかの核内陽性像がみられ、DTFの診断マーカーとしての有用性が示された(表3)。

**表3 DTFのβ-catenin,p62の発現の関係**

DTF	β-catenin		
	+	-	
p62	+	24	4
	-	5	2

**(3)研究の総括**

**骨巨細胞腫**

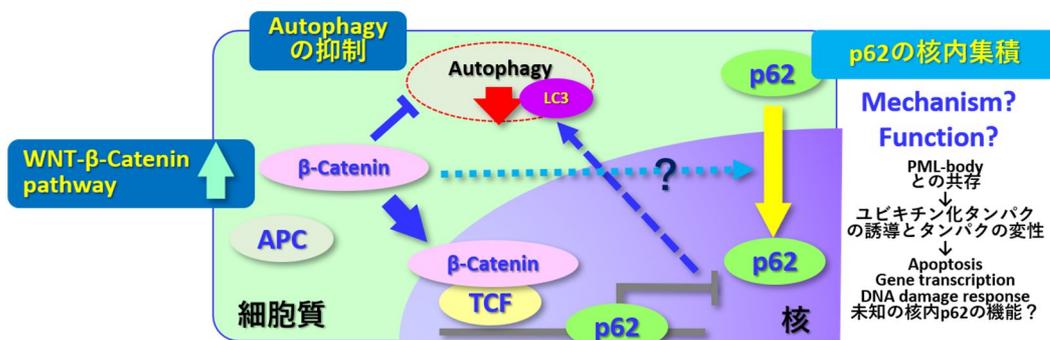
GCTは非腫瘍性の破骨細胞型巨細胞と腫瘍性の単核細胞の混在を特徴とする比較的頻度の高い骨腫瘍であり、局所侵襲性を有しているため、他の巨細胞性腫瘍の鑑別が治療上重要である。またGCTの巨細胞は破骨細胞と同様にRANKを発現しており、近年、RANK阻害剤(デノスマブ)による巨細胞の機能抑制がGCTの骨形成を誘導するため、GCTの治療に用いられるようになってきた。これらの事実はGCTにおける巨細胞の役割の解明の重要性を示唆している。本研究でGCTの破骨細胞型多核巨細胞ではp62(オートファジー誘導マーカー)の発現が高い一方、LC3b(オートファゴソームマーカー)が低発現状態にあることが判明し、2つのマーカーの発現の違いからGCTではオートファジー機構の障害の存在する可能性が示唆された。さらに我々はp62凝集体の存在を初めて報告した。p62凝集体はGCTの巨細胞を特徴づけており、高齢者、再発・転移例に多い傾向が見られた。凝集体の同定は巨細胞性病変の鑑別診断に有用な所見と思われた。巨細胞におけるp62過剰蓄積の原因と機能的意義については今後の検討が必要であるが、細胞質内p62凝集体の一部は核に由来すると考えられ、核内のp62蓄積と細胞質内への移行が生じていると思われた。p62の核局在の意義については未だに解明されていないものの、核内ではPML bodyと共存し、核内ユビキチン化タンパクの輸送や分解を介してDNA障害への反応やアポトーシスへ関わるとの報告がある<sup>8)</sup>。またGCTの巨細胞に特徴的な過剰な多核化や大型化はオートファジー機構の障害に起因する巨細胞の生存延長の結果の一つなのかもしれない。

**②デスマイト型線維腫症**

DTFは線維芽細胞・筋線維芽細胞腫瘍群に属する良悪中間性腫瘍である。四肢や腹腔内に好発するが、局所侵襲性が強くしばしば再発するため治療前の正確な診断が不可欠である。分子

レベルでは CTNNB1 や APC 遺伝子変異などによる WNT-β-Catenin の異常活性化が腫瘍形成の基盤であり、活性化の際に生じる β-Catenin の核内集積が DTF の免疫組織化学的診断マーカーとして用いられてきた。しかし β-Catenin の核内集積は必ずしも全例で見られるわけではなく、症例ごとの陽性率や染色強度のばらつきが大きいいため、診断マーカーとしては十分ではなかった<sup>9)</sup>。近年、グリオーマなど他腫瘍で WNT-β-Catenin 経路とオートファジーの関連性が報告されたため、本研究では DTF における WNT-β-Catenin 経路とオートファジーの関係性を検討した。その結果、DTF に特異的な p62 の核内集積を初めて示した。本研究の結果からは DTF では WNT-β-Catenin 経路の活性化により、オートファジーが抑制されている可能性が示唆された。興味深いことに in vitro の解析では WNT-β-Catenin 経路の活性化に伴い TCF が p62 の転写を抑制し、p62 の発現が低下するとの報告がある<sup>10)</sup>。DTF においても同様の機序の存在が推測される。他方、p62 の核内集積は DTF に特異的な現象であり、診断マーカーとして有用であることが示された。また DTF では p62 のダイナミックな核内移行がオートファジーの抑制に寄与する可能性も考えられる(図6)。今後 p62 の核内集積の意義について GCT と同様、さらなる解析が必要である。

図7 推定される DTF における WNT-β-Catenin 経路と p62 の関係



DTF におけるオートファジーの抑制は WNT-β-Catenin 経路の活性化に伴う TCF を介した p62 発現の抑制及び p62 の細胞質から核内への移行の2つによって誘導されることが推定される。 については WNT-β-Catenin 経路の p62 核内移行への関与や核内 p62 の機能について解明を進める必要がある。

#### 骨軟部腫瘍におけるオートファジーの意義

本研究によりオートファジーやその異常が骨軟部腫瘍の腫瘍発生に深く関わる生命現象であることが示された。同時にオートファジーマーカーが骨軟部腫瘍の診断マーカーとしても有用性があることも示された。今後、様々な骨軟部腫瘍におけるオートファジー機構の解明をさらに進める必要があり、その制御による分子標的治療法の開発が期待される。

#### 【参考文献】

1. Cirulli ET, et al., Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways, Science, 2015 347(6229):1436-41.
2. Soo KY, et al., ALS-associated mutant FUS inhibits macroautophagy which is restored by overexpression of Rab1, Cell Death Discov. 2015 15030.
3. Rea SL, et al. New insights into the role of sequestosome 1/p62 mutant proteins in the pathogenesis of Paget's disease of bone. Endocr Rev. 2013 34(4):501-24.
4. Camuzard O, et al. Role of autophagy in osteosarcoma. J Bone Oncol. 2019 3;16:100235
5. Behjati S, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. Nat Genet. 2013 45(12):1479-82.
6. Crago AM, et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. Genes Chromosomes Cancer. 2015 54(10):606-15.
7. Ng TL, et al. Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors. Mod Pathol. 2005 18(1):68-74.
8. Pankiv S, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of p62/SQSTM1 and its role in recruitment of nuclear polyubiquitinated proteins to promyelocytic leukemia bodies. J Biol Chem. 2010 285(8):5941-53.
9. Carlson JW, et al.. Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. Histopathology. 2007 51(4):509-14.
10. Petherick KJ, et al. Autolysosomal β-catenin degradation regulates Wnt-autophagy-p62 crosstalk. EMBO J. 2013 32(13):1903-16.

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Kashima J, Motoi T, Nishimaki M, Hayashi Y, Ogawa M, Kato I, Yamada R, Tonooka A, Horiguchi S, Funata N, Hishima T, Yoshino K. A case report of cutaneous melanocytoma with CRTC1-TRIM11 fusion: Is CMCT distinct from clear cell sarcoma of soft tissue? 査読あり Pathol Int. 2019 in press.
2. Kojima Y, Tanabe M, Kato I, Motoi T, Kimura M, Sawazumi T, Tanaka R, Chiba S, Otani M, Inayama Y. Myoepithelioma-like tumor of the vulvar region showing infiltrative growth and harboring only a few estrogen receptor-positive cells: A case report. 査読あり Pathol Int. 2019 69(3):172-176. doi: 10.1111/pin.12765.
3. Koike H, Nishida Y, Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada S, Kawai A, Ogose A, Ozaki T, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Ae K, Gokita T, Sakai T, Shimizu K, Ishiguro N. 査読あり Hum Pathol. 2019 84:155-163. doi: 10.1016/j.humpath.2018.09.018.
4. Kato I, Yoshida A, Ikegami M, Okuma T, Tonooka A, Horiguchi S, Funata N, Kawai A, Goto T, Hishima T, Aoki I, Motoi T. 査読あり Histopathology. 2016 69(6):1012-1020. doi: 10.1111/his.13042.

### 〔学会発表〕(計 10 件)

1. Motoi T ( 8 名 )、Cytological Change in Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone 2019 International Cytology Congress 2019
2. 元井 亨 ( 9 名 )、デスモイド型線維腫症におけるオートファジー関連分子 p62/SQSTM1 の診断へ有用性について、第 108 回日本病理学会総会、2019 年
3. Motoi T ( 10 名 )、Diffuse and Strong Nuclear Localization of Autophagy Marker p62/SQSTM1 Supports the Diagnosis of Desmoid-type Fibromatosis 第 108 回米国カナダ病理学会 2019 年次総会 2019
4. 元井 亨 ( 1 名 )、ワークショップ 17 骨軟部腫瘍の遺伝子解析と病理診断への応用 脂肪性腫瘍の遺伝子異常と病理診断、第 107 回日本病理学会総会、2018 年
5. Motoi T ( 11 名 ) Co-Gain of the MDM2 Gene and Chromosome 12 Centromere and MDM2 Protein Expression in Spindle Cell Lipoma: a Potential Diagnostic Pitfall 第 107 回米国カナダ病理学会 2018 年次総会 2018
6. 元井 亨 ( 2 名 ) 骨軟部腫瘍診断における多面的アプローチ：組織像・細胞像・遺伝子異常-もし日常の細胞診で肉腫に遭遇したら-、第 56 回日本臨床細胞学会秋季大会、2017 年
7. Motoi T ( 10 名 )、Upregulated BCL2 Expression as a Diagnostic Marker of Spindle Cell/Pleomorphic Lipoma with Deletion of MicroRNA-15a/16 Gene Locus at 13q14 第 106 回米国カナダ病理学会 2017 年次総会 2017
8. 元井 亨 ( 1 名 )、線維芽細胞性・筋線維芽細胞性腫瘍の最近の病理学的知見、第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2016 年
9. 元井 亨 ( 10 名 )、オートファジー関連因子 p62 凝集体は骨巨細胞腫の巨細胞成分を特徴付ける、第 105 回日本病理学会総会、2016 年
10. Motoi T ( 9 名 ) Abnormal intracytoplasmic accumulation of autophagy-related protein p62/SQSTM1 characterizes giant cells of giant cell tumor of bone 米国がん研究学会(AACR)2016 年次総会、2016

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：加藤 生真

ローマ字氏名：KATO, Ikuma

kuma

所属研究機関名：東京都立駒込病院 (臨床研究室)

部局名：病理科

職名：医員

研究者番号 ( 8 桁 ) : 80644939

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：小川 真澄、柿崎 典江

ローマ字氏名：OGAWA, Masumi, KAKIZAKI, Fumie

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。