

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15645

研究課題名(和文) 融合遺伝子を標的とした肉腫治療のための基礎研究

研究課題名(英文) Basic research of translocation-associated sarcomas for translocation-targeted therapy

研究代表者

山田 裕一 (Yamada, Yuichi)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：00597643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：希少がんの一つである転座関連軟部腫瘍約600例に対してFISH法とRT-PCR法を利用した遺伝子解析を施行し、遺伝子診断の意義について検討した。そのうちリン酸尿性間葉系腫瘍10例、分類不能/未分化小円形細胞肉腫、孤立性線維性腫瘍に関して解析結果を論文報告した。各腫瘍とも遺伝子転座を検出することが病理診断において非常に有意義であることを示すとともに、遺伝子転座のパターンが腫瘍の発生部位や年齢、予後などの臨床情報と関係があることが示された。特に孤立性線維性腫瘍については、融合遺伝子を有する腫瘍だけを利用して悪性化メカニズムを調べ、RB1遺伝子及びp53遺伝子を介した悪性化メカニズムが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少がんの一つである骨軟部腫瘍はまれな遺伝子異常である遺伝子転座を有する頻度が他の腫瘍と比較して高いことが知られており、本研究においては具体的に各種軟部腫瘍において遺伝子転座のパターンが診断や臨床情報との関係性においてどのような意義を有するかを調査した。結果として、遺伝子転座の検出が診断に重要なことや検出頻度が明らかにされるとともに、年齢や発生部位などの疫学や予後予測においても腫瘍によっては関係があり、重要であることが示された。特に検出頻度の高い腫瘍においては治療標的としても意義深いと考えられ、本研究の情報を基礎とした治療薬の開発が今後期待される。

研究成果の概要(英文)：During the research term, fusion gene analysis utilizing FISH and RT-PCR methods were performed for about 600 cases of translocation-associated soft tissue tumors. I released the paper about the clinicopathological and histopathological analysis of phosphatruic mesenchymal tumor, unclassified/undifferentiated small round cell sarcoma and solitary fibrous tumor. Each tumor showed association between fusion gene pattern and clinical findings such as age, tumor location and clinical outcome. Especially, RB1 and p53 genes mutation-associated malignant transformation was suggested in solitary fibrous tumor by using the pure tumor group with NAB2-STAT6 fusion gene.

研究分野：骨軟部腫瘍診断病理学

キーワード：soft tissue tumor sarcoma gene translocation fusion gene

1. 研究開始当初の背景

遺伝子転座を標的とした治療は、肺がんの ALK 阻害薬に代表されるように、大きな効果が見込まれる。軟部肉腫には古くから遺伝子転座に関連した腫瘍が多数知られており、今後治療対象が大きく開拓されていくと考え、治療標的としての遺伝子転座の意義を解析する研究の着想に至った。

本研究では WHO において中間悪性または悪性に分類される多数の軟部腫瘍を研究対象とした。Ewing 肉腫や横紋筋肉腫、その他の小円形細胞肉腫において抗がん化学療法が奏功することが知られているほか、近年、血管肉腫や炎症性筋線維芽細胞性腫瘍など一部の軟部腫瘍に対してはチロシンキナーゼ阻害薬が有効であることが知られるようになってきた。その一方で、その他の肉腫に関する抗がん化学療法は腫瘍の種類が多いのに対して画一的であり、腫瘍に応じた対応ができていない状況とは到底言えない現状である。

近年、多数の軟部肉腫において融合遺伝子の存在が明らかになっており、それらの融合遺伝子は各々の腫瘍に特異性が高い。これらの特異的融合遺伝子は現在進行形で発見され続けており、これからも残された多数の腫瘍に見いだされることが予想される。また、ALK、PDGFR、FGFR といったチロシンキナーゼ型受容体の遺伝子に関連した融合遺伝子が多く、それらの融合遺伝子を有する腫瘍では融合遺伝子の転写産物が直接的に細胞増殖に影響を及ぼしていると考えられ、治療標的として有望と思われる。

上記のように遺伝子転座を標的として治療を行うと考える場合には分子標的治療を利用することになることが想定される。特定の分子を標的とした抗体製剤などを用いる分子標的治療は、これまでに多数の腫瘍でその有効性が示され、パゾパニブ、ソラフェニブ、クリゾチニブなどの分子標的治療薬は保険適用を認められるに至っている。今後の展望として分子標的治療薬多剤併用療法を想定し、シグナル系活性化パターンに応じて治療薬の組み合わせを腫瘍および症例ごとに選択できるような、柔軟で直接的な効力のある抗がん剤治療の開発が求められる。肉腫治療には個々の特殊な症例に対応できる多数の治療選択肢が必要と思われるが、肉腫自体がまれな疾患であるためシグナル系活性化に関するデータに乏しく、上記の達成のため多数の腫瘍に対する網羅的な解析が必要であると考えた。

2. 研究の目的

種々の希少な腫瘍に柔軟に対応できるよう肉腫治療の遺伝学的背景と治療標的としての意義を明らかにすることが本研究の目標である。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子転座に関連したタンパクの発現を免疫組織化学染色で調べ、シグナル伝達関連タンパクの発現と併せて統計学的に解析する。シグナル伝達関連タンパクは、チロシンキナーゼ型受容体および下流に存在するシグナル伝達系である Akt-mTOR pathway に関連する分子 (Akt, mTOR, 4E-BP1, S6RP)、MAPK 系に関連する分子 (Raf, Mek, Erk)、JAK/STAT 系に関連する分子 (STAT) の発現および活性化を調べる。チロシンキナーゼ型受容体 (PDGFR、VEGFR、c-met、IGF-1R、FGFR、HER2、DDR1) に関しても活性化の有無を免疫組織化学的に評価する。

(2) シグナル伝達分子と融合遺伝子との関連について調査する。当教室でこれまでに行った研究の結果からは、複数の軟部肉腫で Akt-mTOR pathway が活性化している可能性が示唆されており、同シグナル系の上流および下流の分子を調べることも治療標的を検索する上では有用と考えている。

(3) 臨床データとの関係が示唆された分子について、real time PCR 法および Western blot で定量的な評価を行う。同検討には当教室に保管されている凍結標本を用いる。免疫組織化学染色の特異性を裏付けるとともに、タンパク発現およびリン酸化を量的に比較する。融合遺伝子産物の発現量とシグナル伝達系の活性化について量的な側面から評価する。融合遺伝子産物の量的側面からの評価については過去に十分検討をなされておらず、現時点では臨床に及ぼす影響についても明らかにされていない。

(4) 当施設で実際に検出された融合遺伝子を細胞株に導入し、融合遺伝子が腫瘍性変化に果たす役割を明らかにする。チロシンキナーゼ阻害薬を用い、融合遺伝子の機能を阻害することで実際に抗腫瘍効果を及ぼしうるかどうかを明らかにする。また、融合遺伝子導入細胞株におけるシグナル伝達系のリン酸化・活性化を Western blot 法により評価する。Western blot 法により得られた結果と臨床検体の免疫染色から得られた結果を比較し、矛盾がないことを確認する。また、どのシグナル伝達系が抗腫瘍効果と最も関係が深いのかを明らかにすることにより、多剤併用療法についての新たな知見を得る。

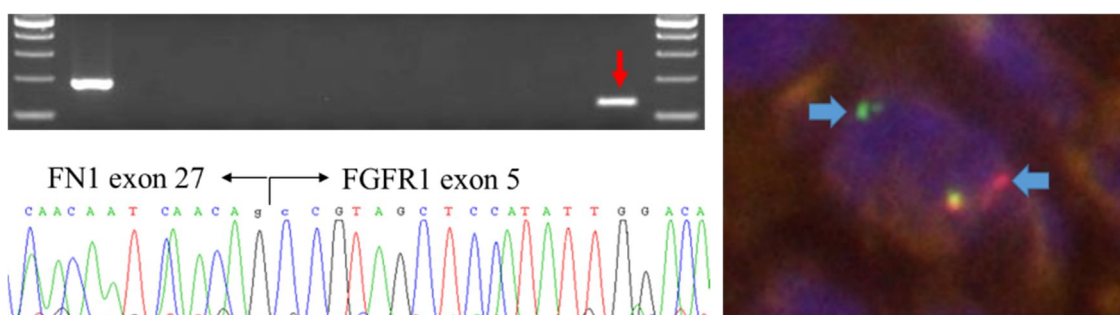
(5) 融合遺伝子導入細胞株をヌードマウスに生着させ、融合遺伝子産物の阻害薬の投与により

抗腫瘍効果を及ぼしうるかどうかを明らかにする。腫瘍のサイズ縮小および組織学的変化について検討し、治療効果の判定を行う。

4. 研究成果

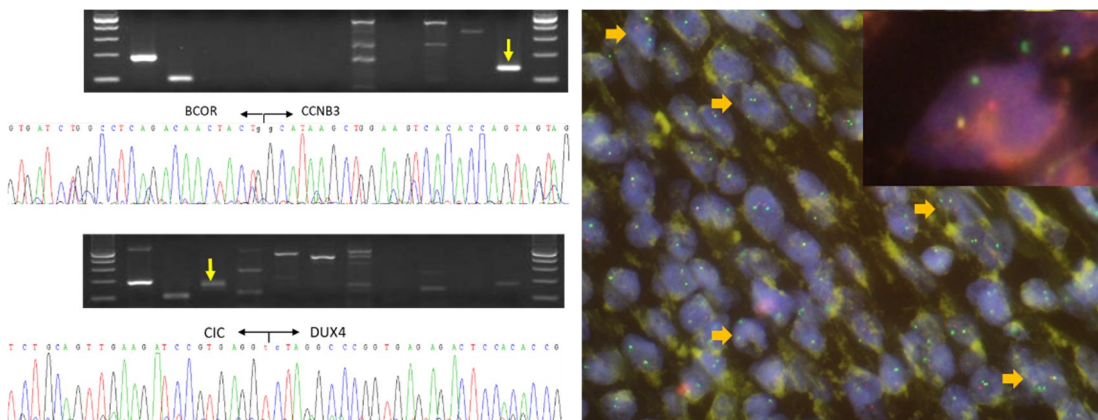
2017-2020年の4年間の研究期間を通じて、孤立性線維性腫瘍 150 例、線維形成性小円形細胞腫瘍 15 例、間葉性軟骨肉腫 10 例、類上皮血管内皮腫 10 例、血管肉腫 10 例、分類不能/未分化小円形細胞肉腫 20 例、リン酸塩尿性間葉系腫瘍 10 例、胞巣状軟部肉腫 50 例、グロムス腫瘍 80 例、PEComa 90 例、粘液性脂肪肉腫 133 例、皮膚粘液腫 20 例に対し、融合遺伝子解析を施行し、臨床所見や病理組織所見との関連性についての解析を行った。そのうち、リン酸尿性間葉系腫瘍、分類不能/未分化小円形細胞肉腫、孤立性線維性腫瘍に関しては論文報告済みである(文献1)。

(1) リン酸塩尿性間葉系腫瘍 (PMT-MCT) に関しては、融合遺伝子解析が診断に一定の意義を有するほか、組織学的な特徴との関連性や治療標的としての可能が考えられた。併せて、組織学的パターンや稀な多発症例および悪性化症例を報告した。PMT-MCT は非常にまれな間葉系腫瘍であると同時に、FGF23 分泌に伴う骨軟化症を呈することが知られている。臨床及び組織病理学的な所見をレビューした報告は少なく、病理診断上で重要なデータになると同時に、治療標的になり得る融合遺伝子を同腫瘍が有する日本国内の頻度を示した点で重要なデータである。



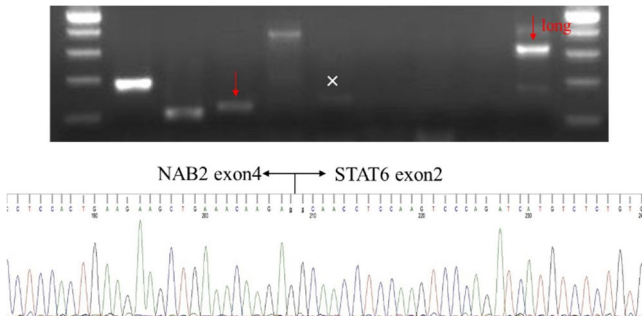
RT-PCR 法および FISH 法による FN1-FGFR1 融合遺伝子/FGFR1 遺伝子転座検出

(2) 分類不能/未分化小円形細胞肉腫に関しては、Ewing 肉腫に類似した組織像を呈する腫瘍として分類不能/未分化小円形細胞肉腫の一群を抽出し、抽出された症例のうち 1-2 割程度が CIC-DUX4 あるいは BCOR-CCNB3 融合遺伝子を有することを確認した(文献2)。Ewing 肉腫に特徴的な EWSR1 遺伝子転座の有無に関して相互排他的である点から遺伝学的に Ewing 肉腫と異なる腫瘍であることを確定した上、これらの遺伝学的に確定された症例が臨床的あるいは組織学的に Ewing 肉腫とは異なる特徴を有することを示した。特に、CIC 転座肉腫は Ewing 肉腫と比較して多くの症例が高齢者に発生し、予後も悪いことが確認された。一方、BCOR-CCNB3 肉腫は Ewing 肉腫同様若年者に多く、滑膜肉腫および悪性抹消神経鞘腫との鑑別が問題となることが多かった。



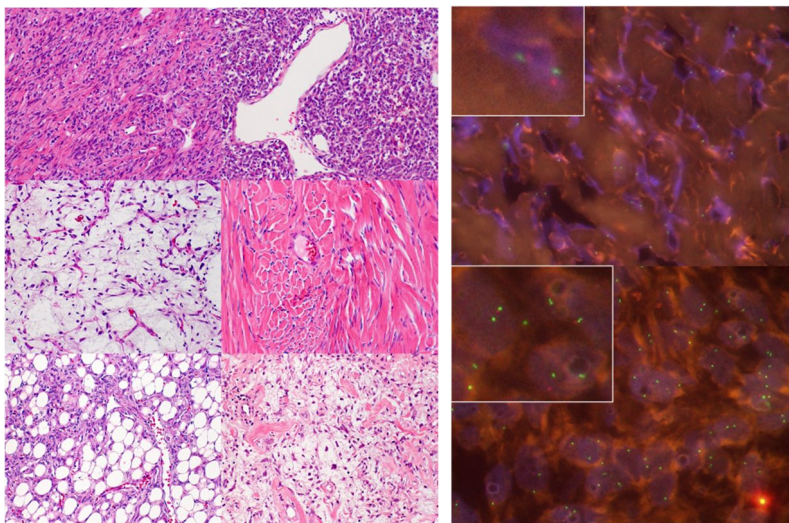
RT-PCR 法および FISH 法による BCOR-CCNB3 および CIC-DUX4 融合遺伝子/CIC 遺伝子転座の検出

(3) 孤立性線維性腫瘍に関しては、150 例を対象とし、うち 145 例を利用して解析を行った、発生部位による融合遺伝子のパターンの偏りがあることを明らかにした一方、融合遺伝子が孤立性線維性腫瘍の生物学的特徴を左右するのではなく、発生部位によって融合遺伝子のパターンに偏りがあるだけであることを示唆する結果を得、発生部位により組織学的パターンに偏りがあり、悪性化の頻度が異なることが明らかとなった(文献3)。主となる死因に脱分化が関与していることも示された。



RT-PCR 法による NAB2-STAT6 融合遺伝子の検出

(4) 孤立性線維性腫瘍については、引き続き悪性化メカニズムについての研究を行い、悪性化を起こす症例には富細胞性領域や多結節状構造が見られることを明らかにし、これらの組織学的特徴を有する領域には Rb タンパク欠失や RB1 遺伝子欠失が見られることおよび脱分化した成分には p53 の陽性像および遺伝子変異が見られることを明らかにした(文献4)。これらのことから、SFT の悪性化には多段階発癌に類似した多段階的悪性化機構が関与していると考え、特に RB1 遺伝子と p53 遺伝子の変異がこの多段階的悪性化機構に関与していると推定された。



SFT の病理組織学的バリエーションと RB1 遺伝子 FISH

(5) 現時点で論文化されていないものとして、線維形成性小円形細胞腫瘍に関しては全例に EWSR1-WT1 融合遺伝子が確認されており、間葉性軟骨肉腫、類上皮血管内皮腫に関しても、過去の文献と合致する割合で融合遺伝子の存在が確認された。胞巣状軟部肉腫 50 例、粘液性脂肪肉腫 100 例についても融合遺伝子を確認し、遺伝学的にも診断確定されたと考えた。さらに、近年新規に報告された融合遺伝子解析として、グロムス腫瘍の MIR143-NOTCH 融合遺伝子の解析をグロムス腫瘍 80 例を用いて施行した。同融合遺伝子は当教室の解析系では 5 例のみ検出されており、臨床病理学的あるいは組織病理学的なデータとの解析には不十分と思われたため、解析系を見直し再度遺伝子解析を施行する予定である。血管肉腫に対しても新規に報告されている融合遺伝子である NUP160-SLC43A3 解析系の構築を進めているが、現時点で 20 例の血管肉腫症例を対象に検出を試みたものの、検出に至っていない。血管周囲類上皮細胞腫瘍(PEComa)に対して TFE3 遺伝子転座を検出するため、PEComa 90 例に対して TFE3 FISH および TFE3 免疫染色を施行した。TFE3 FISH は有意なシグナルが得られず、条件を再検討する方針である。TFE3 免疫染色では、90 例中 13 例に核陽性の所見を認め、陽性例は組織学的に主に類上皮形態の腫瘍細胞から構成される傾向があった。結節性筋膜炎および結節性筋膜炎疑い症例 120 例に対して、MYH9-USP6 融合遺伝子解析を施行した。RT-PCR 法では 9 例の融合遺伝子陽性例が得られた。引き続き USP6-FISH を施行するとともに組織学的にレビューを行い、真の腫瘍性病変と反応性病変における組織学的差異を明らかにすることを目指している。粘液型脂肪肉腫 133 例に対して RT-PCR 法および FISH 法により EWSR1/FUS-DDIT3 融合遺伝子が確認された症例の臨床予後および病理組織を統計学的

に解析した。核異型、細胞密度、脂肪分化を評価したところ、いずれも臨床予後との相関が認められた。この検討では EWSR1/FUS-DDIT3 融合遺伝子を有しない症例は抽出されなかった。皮膚粘液腫 20 例を収集し、病理組織学的にレビューするとともに融合遺伝子の存在を検証した。結果として、AHRR-NCOA2 融合遺伝子を有する症例を 3 例 抽出することができ、同 3 腫瘍は著明なスリット状小血管に特徴づけられる点で他の腫瘍と異なることを明らかにした。AHRR-NCOA2 は軟部血管線維腫において確認される融合遺伝子であり、同腫瘍は粘液性間質を種々の程度に有することが知られている。皮膚原発の軟部血管線維腫は過去に報告がなく、本研究を通して初めて、皮膚粘液腫の中に軟部血管線維腫の皮膚のカウンターパートが存在することが明らかになった。また、過去には皮膚粘液腫は表在性血管粘液腫とも呼ばれていた経緯があるが、この血管粘液腫というネーミングは軟部血管線維腫を指していた可能性がある。

<引用文献>

- 1 .Yamada Y, Kinoshita I, Kenichi K, et al. Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant.Histopathology. 2018; 72: 460-471
- 2 .Yamada Y, Kuda M, Kohashi K, et al. Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes.Virchows Arch. 2017; 470: 373-380
- 3 .Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, et al. Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death. Virchows Arch. 2019; 475: 467-477
- 4 .Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, et al. Histological background of dedifferentiated solitary fibrous tumour. J Clin Pathol. 2021: jclinpath-2020-207311 (in press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 5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 Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Retroperitoneal Myxofibrosarcoma: A Controversial Entity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Res Pract.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2020.152969.	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 Oyama N, Kojima-Ishii K, Toda N, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Malignant transformation of phosphaturic mesenchymal tumor: a case report and literature review.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Pediatr Endocrinol	6. 最初と最後の頁 69-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.29.69	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 Toya Masakazu, Yamada Yuichi, Yokoyama Ryohei, Taguchi Kenichi, Nabeshima Kazuki, Isayama Teruto, Oda Yoshinao	4. 巻 216
2. 論文標題 Dedifferentiated low-grade central osteosarcoma with extensive cystic change initially treated as a simple bone cyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 152832 ~ 152832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2020.152832	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 Yoshimoto Masato, Yamada Yuichi, Ishihara Shin, Kohashi Kenichi, Toda Yu, Ito Yoshihiro, Yamamoto Hidetaka, Furue Masataka, Nakashima Yasuharu, Oda Yoshinao	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 87 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001389	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 Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, et al.	4. 巻 2019 Oct;475
2. 論文標題 Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 467-477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-019-02622-9	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 Izuwa Aya, Toyokawa Gouji, Shoji Fumihito, Yamazaki Koji, Momosaki Seiya, Furuya Kiyomi, Yamada Yuichi, Oda Yoshinao, Takeo Sadanori	4. 巻 14
2. 論文標題 First Case of a Primary Lung Granulosa Cell Tumor With a Mutation in the Forkhead Box L2 Gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 e100 ~ e102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.12.029	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 -

1. 著者名 Kobayashi Hiroshi, Kobayashi Yuka, Yuasa Sho, Okabe Masayuki, Yamada Yuichi, Oda Yoshinao, Debiec-Rychter Maria, Rubin Brian P., Suzuki Toshimitsu	4. 巻 19
2. 論文標題 A Case of Undifferentiated Sarcoma in the Superior Vena Cava and Bilateral Cervical Veins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Case Reports	6. 最初と最後の頁 1507 ~ 1514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AJCR.911659	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 -

1. 著者名 Takemoto Junkichi, Kuda Masaaki, Kohashi Kenichi, Yamada Yuichi, Koga Yutaka, Kinoshita Izumi, Souzaki Ryota, Taguchi Tomoaki, Oda Yoshinao	4. 巻 85
2. 論文標題 HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 162 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.11.004	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 -

1. 著者名 Toyokawa Gouji, Takada Kazuki, Tagawa Tetsuzo, Hamamoto Ryuji, Yamada Yuichi, Shimokawa Mototsugu, Oda Yoshinao, Maehara Yoshihiko	4. 巻 107
2. 論文標題 A Positive Correlation Between the EZH2 and PD-L1 Expression in Resected Lung Adenocarcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 393 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.08.056	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 -

1. 著者名 TAKAMORI SHINKICHI, TAKADA KAZUKI, TOYOKAWA GOUJI, AZUMA KOICHI, SHIMOKAWA MOTOTSUGU, JOGO TOMOKO, YAMADA YUICHI, HIRAI FUMIHIKO, TAGAWA TETSUZO, KAWAHARA AKIHIKO, AKIBA JUN, OKAMOTO ISAMU, NAKANISHI YOICHI, ODA YOSHINAO, HOSHINO TOMOAKI, MAEHARA YOSHIHIKO	4. 巻 38
2. 論文標題 PD-L2 Expression as a Potential Predictive Biomarker for the Response to Anti-PD-1 Drugs in Patients with Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5897 ~ 5901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.12933	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 -

1. 著者名 Toyokawa Gouji, Yamada Yuichi, Tagawa Tetsuzo, Oda Yoshinao	4. 巻 9
2. 論文標題 Significance of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinomas undergoing limited resection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12828	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 -

1. 著者名 Toyokawa Gouji, Yamada Yuichi, Tagawa Tetsuzo, Kamitani Takeshi, Yamasaki Yuzo, Shimokawa Mototsugu, Oda Yoshinao, Maehara Yoshihiko	4. 巻 156
2. 論文標題 Computed tomography features of resected lung adenocarcinomas with spread through air spaces	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1670 ~ 1676.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.04.126	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 -

1. 著者名 TOYOKAWA GOUJI, TAKADA KAZUKI, TAGAWA TETSUZO, KINOSHITA FUMIHIKO, KOZUMA YUKA, MATSUBARA TAICHI, HARATAKE NAOKI, TAKAMORI SHINKICHI, AKAMINE TAKAKI, HIRAI FUMIHIKO, YAMADA YUICHI, HAMAMOTO RYUJI, ODA YOSHINAO, MAEHARA YOSHIHIKO	4. 巻 38
2. 論文標題 Prevalence of Enhancer of Zeste Homolog 2 in Patients with Resected Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3707 ~ 3711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.12649	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 -

1. 著者名 Toyokawa Gouji, Yamada Yuichi, Tagawa Tetsuzo, Kinoshita Fumihiko, Kozuma Yuka, Matsubara Taichi, Haratake Naoki, Takamori Shinkichi, Akamine Takaki, Hirai Fumihiko, Oda Yoshinao, Maehara Yoshihiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Lung Adenocarcinomas With Lymph Node Metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 395 ~ 400.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2018.04.002	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 -

1. 著者名 Toyokawa Gouji, Yamada Yuichi, Tagawa Tetsuzo, Kozuma Yuka, Matsubara Taichi, Haratake Naoki, Takamori Shinkichi, Akamine Takaki, Oda Yoshinao, Maehara Yoshihiko	4. 巻 105
2. 論文標題 Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 1655 ~ 1663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.01.037	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 -

1. 著者名 Iura Kunio, Maekawa Akira, Kohashi Kenichi, Ishii Takeaki, Bekki Hirofumi, Otsuka Hiroshi, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Harimaya Katsumi, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 61
2. 論文標題 Cancer-testis antigen expression in synovial sarcoma: NY-ESO-1, PRAME, MAGEA4, and MAGEA1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 130 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2016.12.006	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 -

1. 著者名 Yamada Yuichi, Kuda Masaaki, Kohashi Kenichi, et al	4. 巻 470
2. 論文標題 Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2072-8	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 -

1. 著者名 Yamashita Kyoko, Kohashi Kenichi, Yamada Yuichi, Nishida Yoshihiro, Urakawa Hiroshi, Oda Yoshinao, Toyokuni Shinya	4. 巻 63
2. 論文標題 Primary extraskeletal osteosarcoma: a clinicopathological study of 18 cases focusing on MDM2 amplification status	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 63 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.02.007	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 -

1. 著者名 Toyokawa Gouji, Takada Kazuki, Okamoto Tatsuro, Kawanami Satoshi, Kozuma Yuka, Matsubara Taichi, Haratake Naoki, Takamori Shinkichi, Akamine Takaki, Katsura Masakazu, Yamada Yuichi, Shoji Fumihiko, Baba Shingo, Kamitani Takeshi, Oda Yoshinao, Honda Hiroshi, Maehara Yoshihiko	4. 巻 103
2. 論文標題 Relevance Between Programmed Death Ligand 1 and Radiologic Invasiveness in Pathologic Stage I Lung Adenocarcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 1750 ~ 1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2016.12.025	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 -

1. 著者名 Bekki Hirofumi, Yamamoto Hidetaka, Takizawa Katsumi, Iwasaki Takeshi, Otsuka Hiroshi, Yamada Yuichi, Kohashi Kenichi, Harimaya Katsumi, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 213
2. 論文標題 Claudin 6 expression is useful to distinguish myxofibrosarcomas from other myxoid soft tissue tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 674 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2016.12.001	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 -

1. 著者名 Yamada Yuichi, Kinoshita Izumi, Kohashi Kenichi, Yamamoto Hidetaka, Kuma Yuki, Ito Takamichi, Koda Kenji, Kisanuki Atsushi, Kurosawa Manabu, Yoshimura Michiko, Furue Masutaka, Oda Yoshinao	4. 巻 471
2. 論文標題 HIF-1, MDM2, CDK4, and p16 expression in ischemic fasciitis, focusing on its ischemic condition	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 117 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2122-2	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 -

1. 著者名 Tsuchihashi Kenji, Kusaba Hitoshi, Yamada Yuichi, et al	4. 巻 6
2. 論文標題 Programmed death-ligand 1 expression is associated with fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2017.1197	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 -

1. 著者名 Takizawa Katsumi, Kohashi Kenichi, Negishi Takahito, Taguchi Kenichi, Yamada Yuichi, Nakamura Motonobu, Oda Yoshinao	4. 巻 213
2. 論文標題 A exceptional collision tumor of primary adrenal angiosarcoma and non-functioning adrenocortical adenoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 702 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2017.04.017	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 -

1. 著者名 Ishii Takeaki, Kohashi Kenichi, Otsuka Hiroshi, Iura Kunio, Maekawa Akira, Yamada Yuichi, Bekki Hirofumi, Yoshimoto Masato, Yamamoto Hidetaka, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 213
2. 論文標題 Comparison between retroperitoneal leiomyosarcoma and dedifferentiated liposarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 634 ~ 638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2017.04.022	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 -

1. 著者名 Yoshizaki Keigo, Hu Lizhi, Nguyen Thai, Sakai Kiyoshi, Ishikawa Masaki, Takahashi Ichiro, Fukumoto Satoshi, DenBesten Pamela K., Bikle Daniel D., Oda Yuko, Yamada Yoshihiko	4. 巻 292
2. 論文標題 Mediator 1 contributes to enamel mineralization as a coactivator for Notch1 signaling and stimulates transcription of the alkaline phosphatase gene	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13531 ~ 13540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.780866	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 -

1. 著者名 Hiraki-Hotokebuchi Yuka, Yamada Yuichi, Kohashi Kenichi, Yamamoto Hidetaka, Endo Makoto, Setsu Nokitaka, Yuki Kuma, Ito Takamichi, Iwamoto Yukihide, Furue Masutaka, Oda Yoshinao	4. 巻 67
2. 論文標題 Alteration of PDGFR -Akt-mTOR pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 60 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.07.001	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 -

1. 著者名 Iura Kunio, Kohashi Kenichi, Ishii Takeaki, Maekawa Akira, Bekki Hirofumi, Otsuka Hiroshi, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Matsumoto Yoshihiro, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 471
2. 論文標題 MAGEA4 expression in bone and soft tissue tumors: its utility as a target for immunotherapy and diagnostic marker combined with NY-ESO-1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 383 ~ 392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2206-z	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 -

1. 著者名 Oda Yoshinao, Yamamoto Hidetaka, Kohashi Kenichi, Yamada Yuichi, Iura Kunio, Ishii Takeaki, Maekawa Akira, Bekki Hirofumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 435 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12565	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 -

1. 著者名 Yamada Yuichi, Kinoshita Izumi, Kenichi Kohashi, et al	4. 巻 72
2. 論文標題 Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 460 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13377	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 -

1. 著者名 Yamashita Kyoko, Kohashi Kenichi, Yamada Yuichi, Ishii Takeaki, Nishida Yoshihiro, Urakawa Hiroshi, Ito Ichiro, Takahashi Mitsuru, Inoue Takeshi, Ito Masafumi, Ohara Yuuki, Oda Yoshinao, Toyokuni Shinya	4. 巻 72
2. 論文標題 Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 729 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13421	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 -

1. 著者名 Kuma Yuki, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Kohashi Kenichi, Ito Takamichi, Furue Masutaka, Oda Yoshinao	4. 巻 70
2. 論文標題 A novel fusion gene CRT3-MAML2 in hidradenoma: histopathological significance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.10.004	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 -

1. 著者名 Yamamoto Hidetaka, Iwasaki Takeshi, Yamada Yuichi, Matsumoto Yoshihiro, Otsuka Hiroshi, Yoshimoto Masato, Kohashi Kenichi, Taguchi Kenichi, Yokoyama Ryohei, Nakashima Yasuharu, Oda Yoshinao	4. 巻 73
2. 論文標題 Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 41 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.11.020	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 -

1. 著者名 Kohashi Kenichi, Yamamoto Hidetaka, Yamada Yuichi, Kinoshita Izumi, Taguchi Tomoaki, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 42
2. 論文標題 SWI/SNF Chromatin-remodeling Complex Status in SMARCB1/INI1-preserved Epithelioid Sarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 312 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001011	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 -

1. 著者名 Iura Kunio, Kohashi Kenichi, Yasutake Nobuko, Ishii Takeaki, Maekawa Akira, Bekki Hirofumi, Otsuka Hiroshi, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Ohishi Yoshihiro, Matsumoto Yoshihiro, Iwamoto Yukihide, Oda Yoshinao	4. 巻 15
2. 論文標題 Cancer-testis antigens are predominantly expressed in uterine leiomyosarcoma compared with non?uterine leiomyosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 441-446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7274	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 -

1. 著者名 Otsuka Hiroshi, Kohashi Kenichi, Yoshimoto Masato, Ishihara Shin, Toda Yu, Yamada Yuichi, Yamamoto Hidetaka, Nakashima Yasuharu, Oda Yoshinao	4. 巻 214
2. 論文標題 Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 417 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2017.12.015	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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 木下 伊寿美, 孝橋 賢一, 山田 裕一, 山元 英崇, 小田 義直
2. 発表標題 Hormone receptor-associated low-grade myoepithelial tumor: SMARCB1/INI1欠失軟部腫瘍の14症例
3. 学会等名 日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 裕一
2. 発表標題 軟部腫瘍における細胞診の有用性 上皮様および紡錘形細胞軟部腫瘍における細胞診断
3. 学会等名 日本臨床細胞学会秋期大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉本 昌人, 山田 裕一, 石原 新, 孝橋 賢一, 戸田 雄, 伊東 良広, 山元 英崇, 古江 増隆, 中島 康晴, 小田 義直
2. 発表標題 粘液線維肉腫の臨床病理学的検討 未分化多形肉腫様変化
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 享子, 孝橋 賢一, 山田 裕一, 赤塚 慎也, 小田 義直
2. 発表標題 2020075111 脱分化型脂肪肉腫においてMDM2/HMGA2の増幅比率は予後と相関する
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 裕一
2. 発表標題 血管周皮腫様血管を伴う紡錘形細胞の鑑別診断 孤立性線維性腫瘍と必ず区別すべき腫瘍性病変
3. 学会等名 日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下 伊寿美, 山田 裕一, 孝橋 賢一, 山元 英崇, 小田 義直
2. 発表標題 乳児線維症から横紋筋肉腫へ悪性転化を来した一例
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 隈 有希, 山田 裕一, 山元 英崇, 孝橋 賢一, 伊東 孝通, 古江 増隆, 小田 義直
2. 発表標題 HidradenomaにおけるCRTC1/3-MAML2融合遺伝子の発現と臨床病理学的検討
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 享子, 孝橋 賢一, 山田 裕一, 伊藤 以知郎, 小田 義直, 豊國 伸哉
2. 発表標題 脱分化型脂肪肉腫における骨形成の特徴と予後との関連
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武本 淳吉, 孝橋 賢一, 渋井 勇一, 阿部 立郎, 木下 伊寿美, 山田 裕一, 山元 英崇, 田口 智章, 小田 義直
2. 発表標題 横紋筋肉腫におけるがん精巢抗原MPHOSPH1発現の検討
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山元 英崇, 岩崎 健, 山田 裕一, 孝橋 賢一, 田口 健一, 小田 義直
2. 発表標題 骨巨細胞腫におけるHistone H3.3 G34W、G34R、G34V変異特異的抗体の有用性
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 孝橋 賢一, 山元 英崇, 山田 裕一, 木下 伊寿美, 小田 義直
2. 発表標題 骨軟部腫瘍の遺伝子解析と病理診断への応用 上皮様軟部腫瘍の鑑別診断と遺伝子異常
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田 裕一, 孝橋 賢一, 山元 英崇, 木下 伊寿美, 小田 義直
2. 発表標題 孤立性線維性腫瘍における多結節状構造 脱分化の背景にある組織学的変化
3. 学会等名 日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小田 義直, 山元 英崇, 孝橋 賢一, 山田 裕一
2. 発表標題 肉腫制圧に向けての診療連携と集約化 軟部肉腫の分子病理学的解析と治療への応用
3. 学会等名 骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 孝橋 賢一, 山元 英崇, 山田 裕一, 木下 伊寿美, 小田 義直
2. 発表標題 SMARCB1/INI1-deficient tumorの鑑別診断
3. 学会等名 骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------