

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：82685

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460448

研究課題名(和文) 病理形態学と細胞遺伝学の融合による脂肪肉腫の腫瘍内多様性の解析と診断への応用

研究課題名(英文) An integrated histopathological and cytogenetic analysis of intratumor heterogeneity of liposarcoma 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)・その他部局等・その他

研究者番号：50291315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：高分化型脂肪肉腫(WLPS)は良悪中間性腫瘍であり約10%は転移能のある悪性の脱分化型脂肪肉腫に進展する。MDM2遺伝子増幅は両者に共通した遺伝子異常であり、MDM2タンパク過剰発現を起こす。本研究では遺伝子異常と組織形態を同時に可視化する技術を用いて腫瘍病理検体上でのMDM2遺伝子、mRNA、タンパクの発現を統合的に解析した。MDM2異常細胞の出現はWLPSでは低頻度でありDLPSへの進展に伴い脂肪分化の消失と共にMDM2異常細胞のクローン選択が起こることを明らかにした。この結果は診断のみならず将来のMDM2阻害剤による分子標的治療に有用な知見である。

研究成果の概要(英文)：Well-differentiated liposarcoma(WLPS) and dedifferentiated liposarcoma(DLPS) are characterized by MDM2 gene amplification and resultant protein overexpression. In this study we examined cytogenetic, mRNA and protein status of MDM2 using a novel approach of simultaneous visualization of morphology, cytogenetic and molecular abnormalities. Although MDM2 abnormalities were only observed in a subset of tumor cells, clonal selection and condensation of these abnormal cells was occurred during dedifferentiation process, concurrently with loss of adipocytic differentiation. Present study may provide a new information useful for pathological diagnosis of liposarcomas as well as future molecular targeted therapy using MDM2 inhibitors.

研究分野：人体病理学

キーワード：脂肪肉腫 腫瘍内多様性 遺伝子増幅 CISH法 MDM2

1. 研究開始当初の背景

高分化型脂肪肉腫 (Well-differentiated liposarcoma; WLPS) は成人発生の軟部肉腫の中で最も発生頻度が高く、四肢、後腹膜、皮下など広範な軟部組織から発生する。WLPS は転移をきたさないで良悪境界腫瘍に位置付けられている¹。WLPS の約 10% は脱分化現象を起こし、転移浸潤能を有する高悪性度の脱分化型脂肪肉腫 (Dedifferentiated liposarcoma; DLPS) へ進展する。病理組織学的に WLPS は成熟した脂肪細胞類似の腫瘍細胞で特徴づけられるが、脂肪滴を持たない間質性腫瘍細胞も含まれており、細胞形態は多彩である。また DLPS は母地となる WLPS の成分(高分化成分)と脱分化成分の二成分を併せ持つ肉腫であるが、典型的な脱分化成分では形態的脂肪細胞分化は完全に消失し未分化な肉腫の像をとる。また場合により骨、軟骨など異なる分化現象も出現するため形態的な多彩さに富んでいる。細胞遺伝学的には第 12 番染色体 p14-15 領域を含む環状染色体、巨大マーカー染色体などが 2 つの腫瘍に共通した特徴である¹。この異常は MDM2 遺伝子領域の増幅を惹き起こし、その結果過剰発現した MDM2 タンパクが p53 遺伝子発現の抑制すると推定されている。しかし、MDM2 の異常はすべての腫瘍細胞に一樣にみられるわけではないことが知られている。すなわち、WLPS, DLPS は形態学的、細胞遺伝学的に顕著な腫瘍内多様性を含有している腫瘍と言える。

脂肪肉腫にはいくつかの臨床病理学的な問題点がある。形態的な腫瘍内多様性のため WLPS, DLPS の病理診断にはしばしば難渋し、治療方針の決定に影響する。すなわち分化の良い WLPS は良性脂肪腫との鑑別が問題となり、DLPS は未分化多形肉腫 (Undifferentiated pleomorphic sarcoma; UPS) をはじめとする他の高悪性度肉腫との鑑別が問題となる (図 1)。

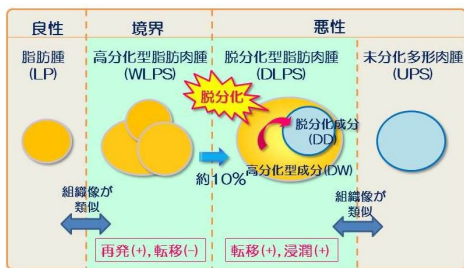


図 1 高分化型、脱分化型脂肪肉腫、鑑別腫瘍との関係

MDM2 遺伝子やその産物の異常の検出は分子病理学的診断法として用いられるが、細胞遺伝学的多様性により陽性細胞が極めて少ない場合には判定困難である。臨床的には WLPS は腫瘍切除後に緩徐な再発を繰り返す、その過程で脱分化現象を生じることがある。しかし、どのような細胞に脱分化現象を生じるかは明らかではないため、DLPS の発生予測はできないのが現状である。現在、MDM2 阻害剤による MDM2-p53 制御機構の

分子標的治療の開発が進んでいるが、MDM2 の異常細胞は一樣ではないことが、治療効果に影響する可能性がある。以上のような診断、治療上の問題の解決のためには、形態像と細胞遺伝学的異常の統合的な解析による腫瘍細胞の特徴の把握や腫瘍内多様性の理解が必須である。近年、MDM2 タンパクの過剰発現細胞の免疫組織化学的な同定が WLPS, DLPS の病理診断に応用されてきている。また MDM2 遺伝子増幅は FISH 法や Real-time PCR 法による検出可能である。しかしながら MDM2 が特異性の高い診断マーカーである一方、陽性細胞が限定的であることは知られているが、これらの異常と形態像を統合した解析や、腫瘍内多様性に関する解析は現在までに行われていない。そこで本研究の実施を企図した。

2. 研究の目的

WLPS, DLPS の臨床病理検体を用いて、組織細胞形態と MDM2 遺伝子の細胞遺伝学的異常を統合的に可視化、解析する新たなアプローチにより、脂肪肉腫の腫瘍内多様性の詳細を明らかにする。これにより脱分化現象や臨床予後に関わる病理学的特徴を見出し、診断や予後推定への応用を目指す。

3. 研究の方法

(1) 材料

症例ファイルより WLPS15 例、DLPS12 例の生検、手術材料を抽出し、病理組織学的、免疫組織化学的あるいは腫瘍特異的な遺伝子異常の再検討により他腫瘍を除外した後に診断を確定した。対照腫瘍として UPS15 例、良性脂肪腫 (Lipoma; LP) 5 例、正常脂肪組織 5 例を用いた。これらの腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 切片を作成し、以下の検討に用いた。

(2) CISH 法による MDM2 遺伝子増幅細胞の同定

Chromogenic in situ hybridization (CISH) 法は Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法の変法であり、シグナル検出に免疫組織化学的 2 重染色を用いることで組織細胞形態と細胞遺伝学的異常を同時に可視化可能な新しい技術であり、我々も FFPE に適用可能な独自の手法を開発している²。MDM2/CEN12 の 2 色標識プローブを作製し、CISH 法による遺伝子増幅細胞の検出を施行し、MDM2/CEN12 比が 2 以上の細胞を遺伝子増幅陽性と定義した。

(3) MDM2 タンパク発現の免疫組織化学的検討

抗 MDM2 抗体を用いた sABC 法にて免疫組織化学的に発現細胞を確認した。そのうち MDM2 タンパクが核に強陽性となる細胞を過剰発現陽性細胞と判定した。

(4) 高感度 mRNA ISH 法による MDM2 及び p53 mRNA 発現状態の検討

2 色標識高感度 mRNA ISH 法は 2 種類の mRNA を 1 コピーから検出可能な技術である。MDM2、p53 の二重染色により 2 つの遺伝子転写産物のコピー数を個々の細胞で計測した。陰性コントロールである正常脂肪組織では

シグナルが検出されなかったため、細胞質内に1個以上のシグナルが検出された場合陽性と判定した。

(5) CISH法、mRNA ISH法、免疫組織化学的染色結果の解析方法

WLPS及びDLPSの高分化成分は脂肪滴を有する脂肪細胞様の腫瘍細胞(Adipocyte-like cell; A細胞)と脂肪滴を持たない非脂肪細胞様(間質性)腫瘍細胞(Non-adipocyte like cell; N細胞)から構成される。一方、DLPSの脱分化成分は前二者と形態的に異なる脱分化細胞(Dedifferentiated cell; D細胞)からなる。各A、N、D細胞100個中の陽性細胞の頻度を算出し、MDM2遺伝子増幅状態、転写状態、タンパク発現状態の比較を行った(図2)。また、p53mRNA発現状態との関係性についても検討した。



図2 腫瘍細胞の分類と腫瘍組織型との関係

(6) 脂肪肉腫の異所性分化とMDM2遺伝子異常の関連性の検討

脂肪肉腫の細胞分化は極めて多様であり、骨や軟骨形成などの異所性分化を示すことがある。WLPS68例、DLPS24例を再検討し、異所性分化を示した腫瘍の抽出し、MDM2遺伝子増幅状態やタンパク過剰発現状態を解析した。

4. 研究成果

(1) MDM2遺伝子増幅は脂肪肉腫を特徴づける一方で限られた腫瘍細胞に見られる遺伝子異常である

MDM2遺伝子増幅細胞はすべてのWLPS、DLPSに出現していた。一方、UPSの1例を除き対照腫瘍ではすべて陰性であった。MDM2遺伝子増幅はこれらの脂肪肉腫に極めて特異性の高い遺伝子異常と考えられる一方で、個々の腫瘍におけるMDM2遺伝子異常細胞の割合の平均はA細胞1-47%(平均24.5%)、N細胞0-78%(平均49.1%)、D細胞49-90%(平均73.8%)と陽性細胞の出現頻度は一様ではなく、MDM2遺伝子異常の腫瘍内多様性が見られた(図3, 4)。

(2) MDM2タンパク発現の多様性はMDM2遺伝子増幅の多様性を反映している

MDM2タンパクの過剰発現がMDM2遺伝子増幅の結果として生じているのか、あるいは遺伝子異常以外のエピジェネティックな機構により誘導されているのかをDNA、mRNA、タンパクの発現状態の比較により検討した。MDM2mRNA陽性像はすべてのWLPS、DLPSに検出され、陽性率はA細胞1-29%(平均9.7%)、N細胞9-65%(平均34.3%)、D細胞44-88%(平均71.3%)であった。一方、対照例では正常脂肪組織、脂肪腫は全例で陰性、UPSは14/15

例で6-77%(平均32.5%)の陽性率であった。一方、MDM2タンパク過剰発現はすべてのWLPS、DLPSに検出され、陽性率はA細胞1-30%(平均7.4%)、N細胞1-60%(平均18.9%)、D細胞29-78%(平均55.5%)であった。一方、対照例では正常脂肪組織、脂肪腫は全例で陰性、UPSは5/15例で8-49%(平均27.0%)の陽性率であった(図3, 4)。

以上の結果より、脂肪肉腫では細胞の種類を問わずMDM2遺伝子増幅、mRNA発現、過剰発現が見られ、異常細胞の出現頻度には幅があるものの、遺伝子増幅の頻度が最も高く、タンパク過剰発現が最も低いという細胞の共通した傾向が判明した。その一方、異常出現の頻度は細胞種類により違いがあり、D細胞が最も高く、A細胞が最も低く、N細胞は中間的であった。UPSでもMDM2mRNA発現やタンパク過剰発現は一部の症例に見られたが、遺伝子増幅は1例を除き陰性であり、脂肪肉腫の異常の出現パターンとは明らかに異なっていた。このことより、UPSのMDM2過剰発現がエピジェネティックな異常であるのと同様に、脂肪肉腫のMDM2発現の多様性はMDM2遺伝子増幅の多様性を反映していると考えられた。脂肪肉腫では遺伝子、mRNA、タンパク発現の順で頻度が低下することより、転写、翻訳の阻害機構の存在が新たに示唆された。

なお、遺伝子増幅を有するUPSの1例は近年疾患概念が提唱されている高分化成分を欠く特異なDLPSである可能性も示唆される³。

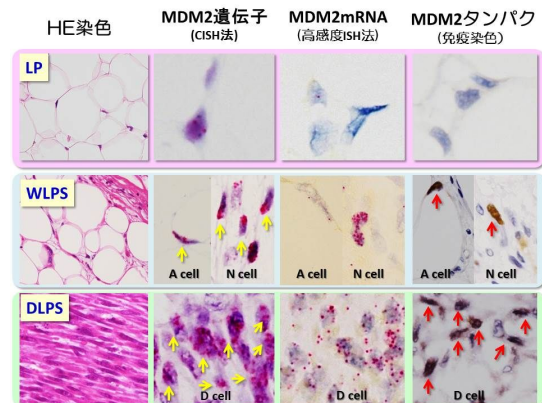


図3 MDM2遺伝子、mRNA、タンパクの検出例

WLPS、DLPSには遺伝子増幅細胞(黄矢印)、タンパク過剰発現細胞(赤矢印)が見られ、mRNAシグナルはすべての腫瘍細胞に陽性。

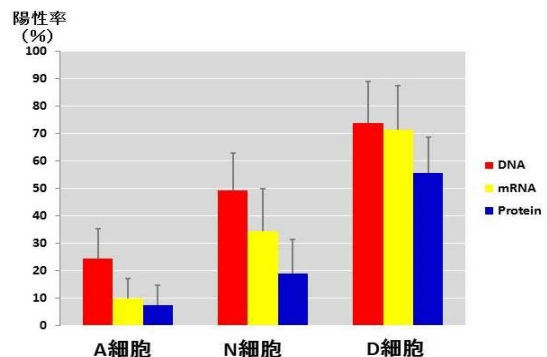


図4 脂肪肉腫の腫瘍細胞別のMDM2異常の頻度

(3) 脂肪肉腫の脱分化現象に際して *MDM2* 遺伝子増幅細胞のクローン選択が起こっている

D 細胞で遺伝子、mRNA、タンパク過剰発現の頻度が高く、A 細胞で低い点からは *MDM2* タンパクが脂肪細胞分化の抑制に働く可能性を示唆している。DLPS の脱分化成分は *MDM2* 異常細胞の生存に有利な環境と考えられ、腫瘍の脱分化に際して *MDM2* 遺伝子増幅細胞のクローン選択が起こっていると考えられた。

(4) p53 発現は *MDM2* 過剰発現と関連する

MDM2 タンパクは p53 タンパクの分解を促進するが脂肪肉腫では遺伝子増幅とタンパク過剰発現の結果、p53 の分解が促進され癌抑制遺伝子としての機能が抑制され、腫瘍科に結びつくと推定されてきた。正常 p53 タンパクは代謝回転が速いため免疫染色での発現状態の評価ができないため mRNA レベルでの評価を行った。p53 mRNA 陽性像は A 細胞 0-4% (平均 9.7%)、N 細胞 0-23% (平均 5.5%)、D 細胞 0-30% (平均 8.1%) で発現は抑制的であった。一方、対照例では正常脂肪組織、脂肪腫は全例で陰性であった UPS では *MDM2* 過剰発現群 (5 例) は 37-64% (平均 53.4%)、*MDM2* 非発現群 (15 例) は 0-62% (平均 22.0%) で頻度に有意な差が見られた (t-test; $p=0.01$)。 *MDM2*-p53 経路には p53 タンパクと共に p53 mRNA が直接 *MDM2* の発現を調節する機構も知られており、*MDM2*-p53 経路の発現制御フィードバック機構は複雑である⁴。UPS との違いより脂肪肉腫では *MDM2* フィードバック制御機構が破綻している可能性が示唆される。

(5) 異所性分化と *MDM2* 発現の関連性は無い

脂肪肉腫の細胞分化の多様性が幅広く、本来の脂肪肉腫の構成成分とは異なる、骨、軟骨、横紋筋などの異所性分化を示すことがある。異所性分化と *MDM2* 遺伝子増幅や過剰発現状態との関連性について検索を行った。その結果、WLPS2/68 例 (2%)、DLPS4/27 例 (17%) の脱分化成分に異所性分化が認められた。その内訳は骨分化 (WLPS, DLPS 各 1 例)、軟骨分化 (WLPS1 例)、骨・軟骨両者への分化 (DLPS2 例)、横紋筋分化 (DLPS1 例) であった。いずれの腫瘍の *MDM2* 発現状態や陽性細胞の分布も他の腫瘍と差異はなかった。また、*MDM2* 遺伝子増幅状態は軟骨分化を示した WLPS1 例で検索可能であったが、軟骨分化を示す細胞でも周囲と同様の遺伝子増幅が認められた。以上より異所性分化は *MDM2* 遺伝子増幅や過剰発現の多様性との直接的な関連性はなく、形態的多様性を生み出す別の機構の関与が示唆された。

<引用文献>

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Pancras CW, Mertens F, eds. IARC press, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours, 4th edition. 2013, pp.33-38.

- Motoi T, Kumagai A, Tsuji K, et al., Diagnostic utility of dual-color break-apart chromogenic in situ hybridization for the detection of rearranged SS18 in formalin-fixed, paraffin-embedded synovial sarcoma. Hum Pathol, 41(10), 2010, pp.1397-404.
- Le Guellec S, Chibon F, Ouali M, et al., Are peripheral purely undifferentiated pleomorphic sarcomas with *MDM2* amplification dedifferentiated liposarcomas?, Am J Surg Pathol, 38(3), 2014, pp.293-304.
- Candeias MM, Malbert Colas L, Powell DJ, et al., p53 mRNA controls p53 activity by managing Mdm2 functions, Nat Cell Biol, 10(9), 2008, 1098-105.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

- Yoshida A, Goto K, Kodaira M, Kobayashi M, Kawamoto H, Mori T, Yoshimoto S, Endo O, Kodama N, Kusihima R, Hiraoka N, Motoi T, Kawai A, CIC-Re4arranged Sarcomas: A Study of 20 Cases and Comparison with Ewing Sarcoma. Am J Surg Pathol, 査読有、40, 2016, pp.313-23, DOI 10.1097/PAS.0000000000000570.
- Yoshida A, Yoshida H, Yoshida M, Mori T, Kobayashi E, Tanzawa Y, Yasugi T, kawana K, Ishikawa M, Sugiura H, Maeda D, Fukayama M, Kawai A, Motoi T, Myoepithelioma-like Tumors of the Vulvar Region: A Distinctive Group of SMARCB1-deficient Neoplasms, Am J Surg Pathol, 査読有、39(8), 2015, pp.1102-13, 10.1097/PAS.0000000000000466.
- Okamiya T, Takahashi K, Kanada H, Hirato J, Motoi T, Fukumoto S, Chikamatsu K, Oncogenic osteomalacia caused by an occult paranasal sinus tumor, Auris Nasus Larynx, 査読有、42(2), 2015, pp.167-9, DOI 10.1016/j.anl.2014.10.001.
- 池上政周、五嶋孝博、田中哲平、平井利英、山川聖史、穂積高弘、加藤生真、元井亨、巨大な腫瘍を形成した橈骨発生骨巨細胞腫の 1 例、関東整形災害外科学会雑誌、査読有、2015、46(4) pp.191-5、<http://ksot.jp/>
- 川名聡、島貴聡美、北條洋、元井亨、福本誠二、阿部正文、橋本優子、骨軟化症の精査で発見された左膝窩部下組織 Phosphaturic mesenchymal tumor の 1 例、診断病理、査読有、32(2), 2015 年、pp.141-5、<http://mol.medicalonline.jp/library/archive/select?jo=cd9jjjodp>
- 加藤生真、元井亨、肉腫研究・診療の最前線-bench to bed side、軟部腫瘍の病理診断への CISH 法の応用、医学のあゆみ、査読無、254(4), 2015 年、276-84、<http://www.>

ishiyaku.co.jp

7. 元井亨、病理診断クイックリファレンス、3. 胞巣状軟部肉腫、6. 軟部明細胞肉腫、9. 顆粒細胞腫、12. びまん型腱滑膜巨細胞腫、病理と臨床 臨時増刊号、査読無、33、2015年、239、245、249、<http://www.bunkodo.co.jp>
8. Fukuda Y, Motoi T, Kato I, Funata N, Ohtomo R, Horiguchi S, Goto T, Hishima T, Angiofibroma of soft tissue with fibrohistiocytic features and intratumor genetic heterogeneity of NCOA2 gene rearrangement revealed by chromogenic in situ hybridization: A case report, *Pathology Int*, 査読有、64(5), 2014, pp.237-242, DOI 10/1011/pin.121638.
9. Watanabe S, Hirano S, Mine S, Yoshida A, Motoi T, Ishii S, Naka G, Takeda Y, Igari T, Sugiyama H, Kobayashi N, A case of endobronchial NUT midline carcinoma with intraluminal growth, 査読有、*Anticancer Research*, 35(3), 2015, pp.1607-12, <http://ar.iiarjournals.org>
10. Takahashi Y, Motoi T, Harada M, Fukuda Y, Hishima T, Horio H, Extraosseous benign notochordal cell tumor originating in the lung: a case report, *Medicine(Lippincott, Williams & Wilkins)*, 査読有、94(1), 2015, pp.366, DOI 10.1097/0000000000000366.
11. 元井亨、Phosphaturic mesenchymal tumor, WHO 分類 2013 に基づく画像診断、臨床画像、査読無、30(7), 2014, 770-777, <http://www.medicalview.co.jp>.
12. Mori Y, Motoi T, Ida K, Shibahara J, Saijo H, Sunami T, Takato T, Primary undifferentiated high-grade sarcoma/malignant fibrous histiocytoma arising from the mandible, 査読有、*Oral Sci Int*, 2014, pp.70-5, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1348864314000020>
13. 加藤生真、元井亨、技術講座 病理 軟部腫瘍の病理診断への CISH 法の応用(解説)、検査と技術、査読無、41 巻 8 号, 2014 年, pp.646-53、<http://www.igaku-shoin.co.jp>.
14. 大山定男、吉田俊一、筋生田整治、内田育宏、高野正行、元井亨、高齢者の頬部に発生した多形型横紋筋肉腫の一例、日本口腔外科学会雑誌、査読有、59 巻 5 号, 2013 年, pp.357-61, <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjoms/-char/ja>.

[学会発表](計 23 件)

1. 長谷川稔洋、大山定男、小川千晴、福田仁、加島義久、山内智博、内田育宏、寺田保信、五嶋孝博、大隈知威、元井亨、第 34 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、2016

- 年 1 月 21 日、横浜国際会議場(神奈川県横浜市)
2. Motoi T, Kato I, Asami H, Ikegami M, Sano N, Horiguchi S, Goto T, Hishima H, A Comparative Cytological and Molecular Cytological Study of Nodular Fasciitis and Benign Fibrous Histiocytoma, 39th European Congress of Cytology, 2015 年 9 月 22 日、ミラノ市(イタリア)
3. 松田浩一、平賀博明、綿貫宗則、河野博隆、岩田慎太郎、比留間徹、五嶋孝博、阿部哲士、西田佳宏、橋本伸之、岩本幸英、小田義直、元井亨、山口類、骨軟部腫瘍ゲノムコンソーシアムの構築とゲノム解析に向けた取り組み、第 48 回日本整形外科学会骨軟部学術集会、2015 年 7 月 9 日、かがわ国際会議場(香川県高松市)
4. 元井亨、浅見英一、日常診断に役立つ軟部腫瘍細胞診の基礎知識(教育講演) 2015 年 6 月 13 日、第 56 回日本臨床細胞学会総会春季大会、くにびきメッセ(島根県松江市)
5. 元井亨、An update in pathological diagnosis of soft tissue tumors based on new WHO classification 2013 (特別講演) 2015 年 4 月 18 日、第 74 回日本医学放射線学会総会、横浜国際会議場(神奈川県横浜市)
6. 元井亨、骨軟部腫瘍 粘液性腫瘍、第一回国立がん研究センター腫瘍診断セミナー、2015 年 7 月 10 日、国立がん研究センター(東京都中央区)
7. 元井亨、吉田朗彦、加藤生真、池上政周、堀口慎一郎、川井章、五嶋孝博、比島恒和、結節性筋膜炎と筋膜炎様パターンを示す腱鞘線維腫における USP6 遺伝子再構成の解析 2015 年 4 月 30 日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
8. Motoi T, Kato I, Yoshida A, Ikegami M, Horiguchi S, Goto T, Hishima T, Fibroma of Tendon Sheath with Fasciitis-Like Pattern Lacks USP6 Rearrangement and Is Genetically Distinct from Nodular Fasciitis: a Chromogenic In Situ Hybridization Study, 104th The United States Canadian Academy of Pathology Annual Meeting 2015 年 3 月 24 日、ボストン市(アメリカ合衆国)
9. 浅見英一、元井亨、シンポジウム 6 細胞診材料を用いた遺伝子診断の現状と問題点 骨軟部腫瘍の分子生物学的診断へのアプローチ L B C 標本上の CISH 法を用いて、2014 年 11 月 19 日、第 53 回日本臨床細胞学会秋期大会、海峡メッセ(山口県下関市)
10. 元井亨、軟部腫瘍の最近の分子細胞遺伝学的知見と診断への応用-WHO 分類(2013)に沿って(特別講演) 2014 年 10 月 4 日、第 4 回千葉県骨軟部腫瘍症例研究会、ホテルニューオータニ幕張(千葉県千葉市)
11. Motoi T, Kato I, Asami H, Horiguchi S,

- Ikegami M, Goto T, Hishima T, Detection of USP6 Gene Rearrangement in Liquid Based Cytology Samples of Nodular Fasciitis by Chromogenic In Situ Hybridization, 38th European Congress of Cytology, 2014年9月29日、ジュネーブ市(スイス)
12. 元井亨、軟部腫瘍の最近の知見(特別講演) 第137回電子顕微鏡技術研究会、2014年9月6日、虎の門病院(東京都港区)
13. 元井亨、加藤生真、孤立性線維性腫瘍の融合遺伝子 NAB2-STAT6 の解析に基づく STAT6 免疫組織化学的染色の診断的有用性について、2014年4月26日、第103回日本病理学会、広島国際会議場(広島県広島市)
14. 元井亨、軟部腫瘍の融合遺伝子の最新の知見と診断への応用 片山記念講演(招待講演) 第25回日本骨軟部放射線研究会、2014年1月24日、東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
15. Motoi T, Kato I, Fukuda Y, Koiwai H, Ogawa M, Horiguchi S, Goto T, Hishima H, Immunohistochemical and RT-PCR Analyses of NAB2-STAT6 Fusion Gene Products Reveal Immunodetection of Nuclear STAT6 Protein as a Practical Diagnostic Tool for Solitary Fibrous Tumor, 103th Annual Meeting, United States and Canadian Academy of Pathology, 2014年3月4日、サンディエゴ市(アメリカ合衆国)
16. Kato I, Motoi T, Fukuda Y, Yoshida A, Koiwai A, Ogawa M, Horiguchi S, Goto T, Hishima H, FOSL1 Protein Is Differentially Overexpressed in Desmoplastic Fibroblastoma and a Subset of Fibroma of Tendon Sheath, 103th Annual Meeting, United States and Canadian Academy of Pathology, 2014年3月5日、サンディエゴ市(アメリカ合衆国)
17. 浅見英一、元井亨、加藤生真、福田由美子、堀口慎一郎、五嶋孝博、比島恒和、軟骨成分を有する原発性皮下軟部腫瘍との鑑別を要した転移性間葉性軟骨肉腫の細胞像、第52回日本臨床細胞学会秋季大会、2013年11月3日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)
18. Motoi T, Kato I, Asami H, Fukuda Y, Horiguchi S, Goto T, Hishima H, Molecular Cytological Detection of EWSR1 and NR4A3 Gene Rearrangements by Dual-Color Chromogenic In Situ Hybridization Distinguishes Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma from Extra-Axial Soft Tissue Chordoma, 18th International Congress of Cytology, 2013年5月30日、パリ市(フランス)
19. 元井亨、加藤生真、軟部腫瘍の分子細胞遺伝学的診断(ワークショップ) 第102回日本病理学会総会、2013年6月8日、ロイ

- トン札幌(北海道札幌市)
20. 元井亨、加藤生真、福田由美子、赤松達哉、小川真澄、林幸子、岡晴美、堀口慎一郎、五嶋孝博、比島恒和、孤立性線維性腫瘍では IGF2 遺伝子イントロン内 microRNA-483 が過剰発現している、第102回日本病理学会総会、2013年6月6日、ロイトン札幌(北海道札幌市)
21. 加藤生真、元井亨、福田由美子、赤松達哉、小川真澄、林幸子、岡晴美、堀口慎一郎、五嶋孝博、比島恒和、高分化型、脱分化型脂肪肉腫における MDM2 遺伝子、mRNA、タンパク発現の腫瘍内多様性に関する統合的解析、第102回日本病理学会総会、2013年6月8日、ロイトン札幌(北海道札幌市)
22. 元井亨、加藤生真、福田由美子、赤松達哉、小川真澄、林幸子、岡晴美、堀口慎一郎、五嶋孝博、比島恒和、特徴的な星芒状腫瘍細胞が見られた大腿発生の“Angiofibroma of Soft Tissue”の1例、第102回日本病理学会総会、2013年6月6日、ロイトン札幌(北海道札幌市)
23. 浅見英一、元井亨、加藤生真、桐村進、福田由美子、堀口慎一郎、元井紀子、五嶋孝博、比島恒和、粘液型脂肪肉腫の分子細胞学的診断の試み LBC 標本上での CISH 法を用いて、第54回日本臨床細胞学会総会、2013年6月2日、グランドプリンスホテル新高輪(東京都品川区)

〔図書〕(計4件)

- 元井亨、他、金原出版、2015年、A. 骨軟部腫瘍 1. 円形細胞腫瘍、細胞診ガイドライン 2. 乳腺・皮膚・軟部、pp.210-212.
- 元井亨、他、篠原出版新社、2014年、細胞診断マニュアル、細胞像の見方と診断へのアプローチ、pp.211-12、254-59、266-67、270-72.
- 元井亨、他、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2013年、関節のMRI III. 関節疾患(総論) 6. 外傷・障害、pp.298-318.
- 元井亨、他、中山書店、2013年、癌診療指針のための病理診断プラクティス 骨・軟部腫瘍、ユウイング肉腫、pp.143-155.

〔産業財産権〕

- 出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

元井 亨 (MOTOI, Toru)
東京都立駒込病院・病理科・医長
研究者番号: 50291315

(2) 研究分担者

加藤生真 (KATO, Ikuma)
東京都立駒込病院・病理科・医員
研究者番号: 80644939

(3) 連携研究者 なし