Translational Pathology

トランスレーショナル・パソロジー（橋渡し病理学）を目指して

北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
教授　田中　伸哉

Profile

田中　伸哉

Shinya Tanaka

1964年	札幌生まれ
'90年	北海道大学医学部卒業
	北海道大学医学部病理学第2講座に入る
	（恩師 長嶋和郎 教授）
'94年～'97年	ロックフェラー大学（恩師 花房秀三郎 教授）へ留学
2008年～	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野教授

病理専門医・細胞診専門医

研究テーマ

- 癌遺伝子
- シグナル伝達
- 腫瘍発生メカニズムの解析
- 脳腫瘍の病理診断
- 腫瘍幹細胞を用いた新規診断・治療法の探索

趣　味

- スキー（1級）
- バイオリン（恩師 北本和彦 氏）
- 読書
- 学生さんとの飲み会

Contents

Translational Pathology

1 脳腫瘍治療薬の効果判定 2
2 神経病理学のe-Neuropathology構築 3
3 脳腫瘍幹細胞の研究 4
4 脳腫瘍モデルの構築へ 5
5 脳のリンパ腫様肉芽腫症（LYG） 6
6 滑膜肉腫メカニズムとモデル作成 7
7 剖検から学ぶ　エーラス・ダンロス症候群の遺伝子診断 8
8 剖検から学ぶ　原発性滲出性リンパ腫（PEL） 9
9 剖検から学ぶ　進行性多巣性白質脳症（PML） 10
10 癌化のシグナル分子CRK 11
11 癌化の主要なシグナル経路 12
12 おはようロビンス! 13
13 ゼク（病理解剖）―最終診断の重み 14

1 脳腫瘍治療薬の効果判定

はじめに

トランスレーショナルパソロジーは、橋渡し病理学、探索病理学などと訳されるが、基礎生命科学の研究成果をいち早く臨床医学に応用することを目指す病理学を意味する。

病理診断科が2008年4月に標榜科として認められ、近い将来、病理外来や病理開業など病理学の新しい発展が期待されている中、札医大病理学第1講座の佐藤昇志教授からは折にふれて「基礎医学の研究成果を潤沢にとりこむことこそが病理学の魅力であり、病理学発展の生命線である」と教授いただき、大変共感できる。

私は大学で研究を推進する立場にある病理医・病理学者として、研究と臨床の橋渡しを目指している。今回、当教室（旧北大病理学第2講座）と、2008年10月開講した探索病理学講座（寄付講座）における研究を紹介する。

脳腫瘍の治療MGMTが鍵

脳腫瘍は全国統計によると、成人罹患率は10万人に10人程度。約4分の1がグリオーマ（膠腫）で、最も多いと記述されることが多いが、現在は画像診断が発達してincidentalなものも分かりやすくなったため、髄膜腫がやや多いとするデータもある。

グリオーマについては半数以上が最も悪性度の高いグリオブラストーマ（膠芽腫）だ。悪性グリオーマの罹患率はすべての癌の1%に満たないが、膠芽腫の5年生存率は7%と予後は極めて悪く、治療薬の開発が急がれる。インターフェロン、ACNU、放射線のIAR療法が用いられているが、抗癌剤に関しては、現在、ニトロソウレア系の経口抗癌剤であるテモゾロマイド（TMZ）の有効性が高いことが示されており、現場で高頻度に使用されている。

しかしながら、開発当初より、DNAの脱メチル化酵素であるMGMT（メチルグアニン・メチル転移酵素）の発現が高い脳腫瘍においては、TMZの薬効を著しく低下させることが判明していた。したがって、TMZの有効性を判定する際、MGMTの発現量をチェックすることが重要となる。

MGMTを簡便に検査

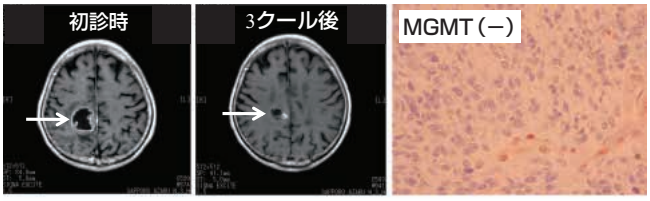
従来からMGMTの発現の判定は、MGMT遺伝子のプロモータ領域のメチル化の有無をPCR法で調べていた。しかし一般病院の病理検査室で簡便にできることではなく、判定可能な施設は極めて限られていたため、TMZの使用についての情報を得るのに時間がかかる欠点があった。

そこで、われわれは、探索病理学講座の笹井研特任助教、野田頭未歩院生らを中心として、柏葉脳神経外科病院（金子貞夫院長）、札幌麻生脳神経外科病院（斉藤久寿理事長）、北海道脳神経外科記念病院（会田敏光院長）、中村記念病院（中村博彦院長）、北斗腫瘍医学研究所（佐和広基所長）の協力を得て、従来のPCR法と、病理の免疫染色法を同一検体で比べた。その結果PCR法よりも、免疫染色法が迅速かつ特異的にMGMTの有無を判定することができることを明らかにした。

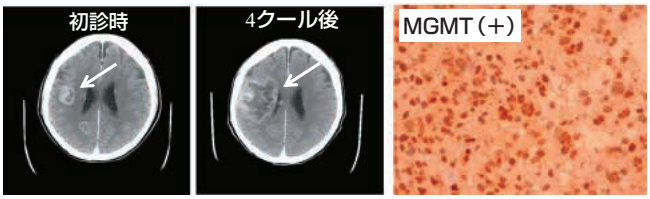
ポイントは、正常血管とマクロファージに注意してそれらを別の染色で除外することで、正確な診断を得るというものである。この結果は、アメリカ外科病理学会誌（AJSP誌）の2008年8月号に発表した。

実際の症例においても、TMZはMGMT陰性症例で腫瘍縮小効果が著明であるのに比して、陽性例は効果がみられない**（写真）**。抗ＭＧＭＴ抗体（テモゾロマイド）は市販されており、どこの検査室でも簡便に検査可能である。

MGMT発現とテモダールの効果



症例1:テモダール著効、MGMT染色陰性



症例2:テモダール無効、MGMT染色陽性

（画像提供:札幌麻生脳神経外科・村田純一先生）

今後の発展

MGMTがTMZの薬剤効果を阻害するので、MGMTの発現を抑制する薬剤が同定されることが望まれる。現在インターフェロンがその候補という研究結果があり注目されている。

また、われわれはMGMTプロモータを単離し、直接発現を制御する転写因子の同定を試みているが、今のところ成果は得られておらず、制御機構も複雑であることが予想される。今後、プロモータ解析を通じてMGMTの発現制御の可能性を探っていきたい。

2 神経病理学のe-Neuropathology構築

テレパソロジーの普及

テレパソロジーは遠隔病理学と訳され、離れた場所で病理診断を行うものである。常勤病理医不在の病院の外科病理診断、特に術中迅速診断に用いられることで発展してきた。

機器の原型は20年前からあり、常勤病理医不在病院に置かれた顕微鏡を、大学などの遠隔地にいながら、パソコンで操作して検鏡する。当時は電話回線を使用しており画像描写に1枚3～4分とかなりの時間を要したが、現在では時間はかなり短縮されている。

また、近年のITの進歩でバーチャルスライドシステムというものがメーカー各社から発売されている。遠隔地の病院で一枚のプレパラートをまるごとコンピューターに取り込み、そこのサーバーに大学からインターネット経由でアクセスして自由に検鏡（検画像）できる。この場合、タイムラグはほとんど感じない。ただ、最低でも500万円程度するので、安価なものではない。

そのため、遠隔地の病院でデジタルカメラで写真を撮ってもらい、メール送信してもらって診断すれば、安価に済みそうに思われる。しかしこの場合、診断結果に関し、撮影範囲を決定したスタッフの責任が問われることもある。やはり病理医が標本全体を見渡した上で診断すべきである。

われわれの教室も18年ほど前より新日鐵室蘭総合病院（松木高雪院長）と、10年前より岩見沢市立総合病院（中島保明院長）とそれぞれネットワークを結び、病理診断を行ってきた。重要なのは、必ずその標本を、後日手元の顕微鏡で実際に確認すること。テレパソロジーシステムの「癖」を完全に把握することだ。

神経病理ネットワーク

これから紹介するのは、従来式とは異なる新しいテレパソロジーシステムだ。このシステムは、双方向通信でどちらの端末からも顕微鏡の視野を動かすことができる。同時に同じ視野をみて討論・診断コンサルティングが可能である（**写真上**）。

ヘッドセットでお互い会話しながらなので、実際距離をほとんど感じない。この双方向の操作とディスカッション感覚はバーチャルスライドシステムでは得られないものである。ただし、多人数の学会発表や教育には向かない。

このシステムは新潟大脳研病理学の高橋均教授を中心に開発され、実用化。さらに次の神経病理学専門家と回線をつなげ、「ニューロパソロジーネットワーク」を構築している（**写真左**）。

▽高橋均（新潟大）▽若林孝一（弘前大）▽中里洋一（群馬大）▽橋詰良夫（愛知医大）▽広瀬隆則（埼玉医大）▽岩城徹（九大）▽大浜栄作（鳥取大）▽杉田保雄（久留米大）▽村山繁雄（東京都立老人研）▽有馬邦正（国立精神・神経センター）▽生田房弘（新潟脳外科病院）※敬称略

今後は中国、マレーシア、インドなどとも結び、アジア全体のネットワークとして機能することも期待される。

現在本道では病理医専門医はおよそ100人と、病理医が必要な規模の病院数に比べ少ない。神経病理に関してはさらに少数であり、少ない専門家が全国でタッグを組むという意味合いがあり、e-Learning、e-Consultation、e-Researchの促進を目指している。

このシステムを、道内の医師はどなたでも使用できるので、参加を歓迎している。また、この機器自体は神経病理に限られたものではないので、各病院・研究施設で、導入されれば自動的にわれわれのネットワークとつながり、日常診断、術中迅速診断に利用できる。

3 脳腫瘍幹細胞の研究

2008年10月末に、日本癌学会と日本癌治療学会が名古屋国際会議場で合同開催された。およそ10年前は、癌遺伝子の基礎研究と臨床研究はかなり乖離していたが、最近は急速に融合してきている印象がある。プロファイリングなどを含めたいくつかの話題で特にその傾向が強い。「癌幹細胞」研究もその一つで、随分と関連する会場は賑わっていた。今回は癌幹細胞について触れてみたい。

腫瘍全体のわずか数%

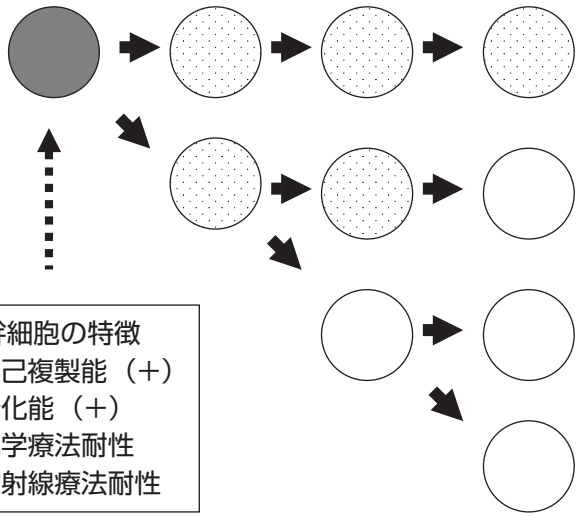
2008年秋から医学部3年生に病理学の系統講義をしているが、腫瘍の定義について、ここ数年間で、教え方が変わってきた。従来は「悪性腫瘍とは、単一のクローンに由来する細胞が無限の増殖を繰り返し、正常組織を破壊しながら浸潤、転移をきたすもの」と教えていた。

しかし、最近ではこれに加え、癌組織は階層構造があり、元となる「癌幹細胞」がある。幹細胞は自己複製を繰り返すとともに分化し、通常の癌細胞となる、と付け加えるようになった（**図**）。

卑近な例で恐縮だが、癌組織はマフィアの組織のようなものであり、オフィスに親分がいて、その下に中ボス、そして末端に鉄砲玉のような兵隊がいるわけである。こういう話をすると決まって「まるで医局みたいですね」と指摘されるが、この手の質問には返答しないようにしている。

「癌幹細胞」は腫瘍全体のわずか数%に過ぎず、それ自体の増殖能は低く、休眠状態（dormancy）のようなものであり、組織の中に潜んでいるのである。やっかいなのは「癌幹細胞」は化学療法・放射線療法に耐性が高く、治療にはこの幹細胞をせん滅させなければならないのである。

癌組織の階層構造



10年前に発見

癌幹細胞は、1997年に白血病の研究からDickらにより報告された。白血病細胞の中に、ある一定の表面抗原を有するマイナーな集団があり、それらは自己複製能、分化能を持ち、その細胞群だけをマウスに移植すると、通常の白血病が再現されるということであった。

脳腫瘍に関しては、通常の腫瘍細胞は色素を取り込むが、色素をすぐ排出する一群の細胞群があることが分かった。これらはSP（Side Population）細胞と呼ばれ、その集団の中に幹細胞が存在することが明らかになった。現在はCD133陽性細胞の中に高率に幹細胞が含まれることが判明している。またCD133は、大腸癌でも癌幹細胞マーカーとして知られている。乳癌ではCD44陽性かつCD24が低発現であることがマーカーであり、さまざまな腫瘍で癌幹細胞の存在が明らかとなってきている（**表**）。

癌幹細胞と表現型

AML	CD34+CD38-
膠芽腫	CD133+
乳癌	CD44+CD24low
大腸癌	CD133+ EpCAMhighCD44+
膵癌	CD44+CD24+ESA+

脳腫瘍幹細胞制御分子探索

現在、議論のあるところであるが、CD133分子そのものは単にマーカーと考えられており、幹細胞能そのものを制御する分子メカニズムは不明な点が多い。

そこでわれわれは、当時大学院生であった榊康一博士（現・熊本大研究員）が中心となり、CD133のプロモータ解析を行い制御分子の同定を試みた。

京大の山中伸弥教授は、皮膚の線維芽細胞に、四つの転写因子（Oct3/4，Sox2，c-Myc，Klf4）を導入すると幹細胞であるiPS細胞（induced pluripotent stem cell）を誘導できることを発見したが、その脳腫瘍バージョンを目指したものである。

われわれは、転写因子の前段階としてプロモータのメチル化状態が重要であることを明らかにして2008年10月号のCell Research誌に発表した。現在さらに詳細な解析を進めている。

今回の日本癌学会でも、転写因子を同定した発表や、脳腫瘍幹細胞特異的免疫療法を目指した発表などが多数あり、近い将来かなりの部分が明らかになり、メカニズムに基づいた脳腫瘍幹細胞に対する治療法が開発されることが期待される。

4 脳腫瘍モデルの構築へ

癌研究における培養細胞株

脳腫瘍に限らないことではあるが、2000年頃までは、腫瘍研究といえば、ヒトの腫瘍から樹立された細胞株を用いる研究が主流だった。1951年に子宮頸癌で亡くなった三十代の黒人女性Henrietta Lacksから、ヒト由来の腫瘍細胞株HeLa細胞が初めて樹立されて以来、半世紀の間、この方法が中心となったわけである。

ヒト癌由来の細胞株を用いた研究からさまざまな重要なことが解明されてきた。一般に言われる癌化の過程である多段階発癌に関与する分子、例えば腺腫から腺癌へ進展する時のp53の変異、Rasの変異、あるいは乳癌でのHER2の増加、脳腫瘍でのEGF受容体の高発現など、重要な癌化のシグナル系が培養細胞では保存されていることが多かったために、それで良かったわけだ。

ちなみにHeLa細胞は、ヒトパピローマウイルス18型の一部が組み込まれているが、HPVの癌化機構を発見したハラルド・ツア・ハウゼン博士は、HIVの発見者とともにノーベル生理学・医学賞を2008年受賞した。

これまで医学研究において、細胞株を使った仕事となると結果は100%トレースされるわけではなかったが、大半の細胞で確認できれば良しとしてきたし、結果の違いは、症例間での性質の違いと理解されていただろう。また、培養してしまうと、原発巣の腫瘍とは随分と性質が変わってしまうことも経験された先生方も多いのではないかと思う。

プロファイリング解析

1998年、アメリカで、クリントン大統領が隣にMITのデビッドバルチモア博士が同席する中、ヒトゲノムを全部解読したと記者会見した。その結果、使われている遺伝子が明らかになり、人間を作る蛋白としての材料は約2万5,000個あり、組織によって、その部品の組み合わせが異なることが判明した。

現在ではアッセイ法が進歩し、Gene Chip解析を行えば、1セット10万円余するものの1回の実験で2万5,000個の発現パターンを調べることができる。

最近、この遺伝子発現プロファイリングを使うことで、より明確に、患者の腫瘍の性質が分かるようになった。原発巣と、それを培養した腫瘍細胞株では、明らかに遺伝子発現プロファイリングが異なることも分かってきた。

脳腫瘍幹細胞も通常培養条件下では消失してしまうため、幹細胞を残すには専用の培地を用い細胞を接着させないで、マリモのように球状に培養するsphere培養が必要である。

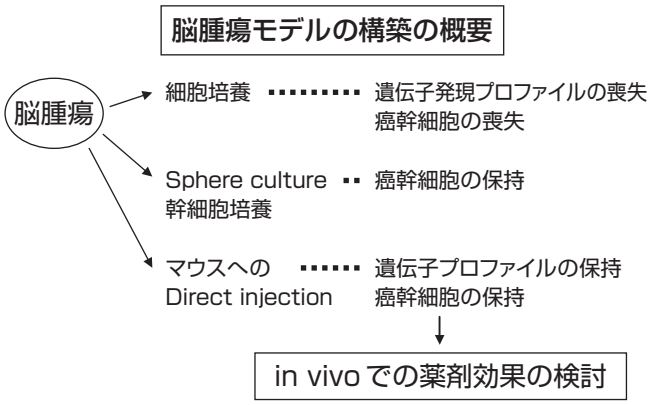
治療薬評価へ脳腫瘍マウス

培養細胞を用いたときに、最も懸念される実験アーチファクトは、薬剤の奏功性の評価である。小児の小脳腫瘍として多い髄芽腫では、ソニック・ヘッジホック系が癌化に重要であることが知られており、その阻害剤が著効することが判明している。しかし培養すると途端にこの経路が失われてしまう。グリオーマでも同様である。

したがって、この問題を解決するためには、切除検体を培養せずに直接ヌードマウスの体内・脳内で腫瘍を維持するのである。そうすることで、プロファイルは維持され、薬剤効果を適切に評価できる。

現在、当教室と探索病理学講座では、笹井研特任助教が中心となり、この適切な薬剤評価系を作成しようと考えている。脳腫瘍を手術室から直接ヌードマウスに移植して腫瘍を維持するわけである。

マウス腫瘍を標的に試し、治療薬を検討して最も効果があるものを患者に使い、その結果が完全に一致して患者治癒することがゴールだ。



5 脳のリンパ腫様肉芽腫症（LYG）

脳腫瘍の病理診断

われわれの教室では、年間250症例ほどの脳腫瘍の診断に携わっているが、単独施設としては全国有数である。脳腫瘍の発症が年間で10万人に10例程度とすれば、本道の脳腫瘍の半数を診断している計算になる。

多くの場合は脳外科医の診断は正確であり、病理診断を行う立場からすると、脳外科医の所見は、病理医を正しい診断に導いてくれる。

脳外科領域の病理診断は、臨床医との情報のやりとりの中、正解にたどりつくという状況で、私がいつも「嫌だな」と思う場面は、臨床診断が「!脳腫瘍"悪性リンパ腫#脱髄疾患?」と記載されている時である。そういう生検材料は相当身構えなければならない。いずれも典型例ならば分かりやすいが、特にリンパ腫（悪性リンパ腫）にも見えるが炎症（脱髄疾患）にも見える場合が困難だ。血管周囲のリンパ球浸潤が目立ち悪性リンパ腫にも見えるものの、炎症の可能性も捨てきれない場合である。そのような病態の中に、「リンパ腫様肉芽腫症」LYG（lymphomatoid granulomatosis）という疾患があるのをご存じだろうか。

リンパ腫か、肉芽腫か

LGYは、聞き慣れない疾患名と思われるが、内科医、特に呼吸器内科医には比較的知られているかも知れない。1972年にLeibowらによって初めて報告された肺の多発性腫瘤性病変であり、現在では肺においてはEBウイルス感染に関連するB細胞由来の低悪性度のリンパ腫と解釈されている。

呼吸器病理学のWHO分類では正式なエンティティーとなっており、その中では、肺以外では、腎臓、脳にも存在することは記載がある。

T細胞タイプのLYGも

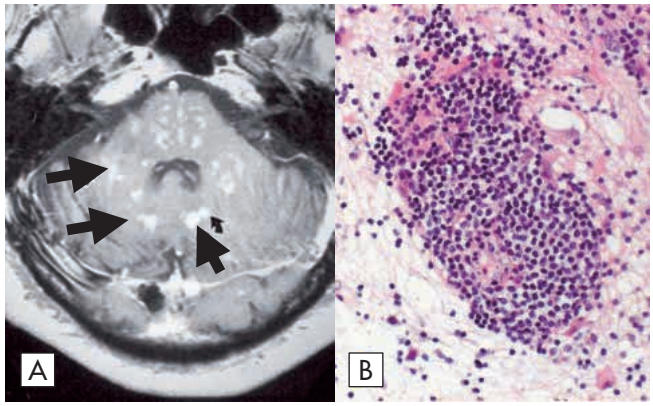
当教室では、LYGと思われる症例に比較的よく遭遇するが、画像としては多発性の小腫瘤性病変であり（**写真A**）、組織学的には血管を中心として、異型があまり目立たない血球系細胞が浸潤増殖する（**写真B**）。

現在、探索病理学講座の西原広史特任准教授が中心となって解析を行っているが、解析するとT細胞由来である場合が多くEBVも陰性であり、従来のLYGの概念に必ずしも当てはまらないことが明かとなってきた（**表**）。

モノクロナリティに関しては、PCR法で従来言われているようにモノクローナルとポリクローナルのどちらの場合も認められた。

本年度の日本神経病理学会においてT細胞タイプのLYGを発表したところ、このような症例をLYGと呼ぶと混乱するので別な名称にすべきとの意見が出た。独立した疾患名をつけるとしても、さらに混乱を招くのは本意ではないので、LYG-Tとでも呼ぶべきであろうか、西原特任准教授と思案中である。提唱したいのはT細胞が主体であってもLYGとしてフォローされるべき疾患が含まれるので、注意深く観察すべき、という点だ。

日本に比べ欧米ではB細胞系の悪性リンパ腫の分類はよく進んでいるが、T細胞系の腫瘍に関しては、頻度が低いこともあり、B細胞系の腫瘍ほどはよく解析されていないのが現状である。また、LYGをこれだけ多数同時に解析できたのは、脳腫瘍病理検体が多数集まっている当教室ならではとも思える。しかるに、本稿に記載した脳のLYGの症例は北海道発の情報として積極的に世界へ向かって発信しなければならないと考えている。



脳のLYGの症例のまとめ

	年齢	性別	T/Bの別	EBVの有無
1	72	M	T	(−)
2	58	M	T	(−)
3	56	F	B	(+)
4	35	M	T	(−)
5	50	M	T	(−)
6	28	F	T	(−)
7	70	M	T	(−)
8	57	F	T	(−)
9	66	M	T	(−)
10	30	M	T	(−)

西原広史特任准教授による

お知らせ

LYGが鑑別に挙がるような病変で診断に苦慮する症例をお持ちの先生は、いつでもコンサルテーションを受け付けますので、当教室までご一報ください。

6 滑膜肉腫メカニズムとモデル作成

本態は未分化癌肉腫

滑膜肉腫と聞くと、その名のとおり関節包の構成成分である滑膜に由来する腫瘍と想像しがちだ。

しかし、関節近傍に発生する頻度は高いものの、肺、脳、腎臓などにも発生し得るもので、分化度の低い間葉系の細胞に由来すると考えられており、いわゆるミスノーマーである。

また、滑膜肉腫は、単相型と二相型に分類されるが、二相型は、管腔形成を伴う上皮系の癌腫様部分と肉腫様部分が混在するものであり、いわゆる癌肉腫の性格を持っている。したがって、「滑膜」「肉腫」いずれをとっても誤称に近く、「未分化癌肉腫」という方が本態に近い。

臨床的には若年成人の四肢関節近傍に発生頻度の高い悪性軟部腫瘍であり、一般的には外科的治療以外に有効な治療法がないのが現状である。ただし、理論に裏付けされた最新治療として、国内では札医大病理学第一講座が開発した免疫療法がある。

診断方法

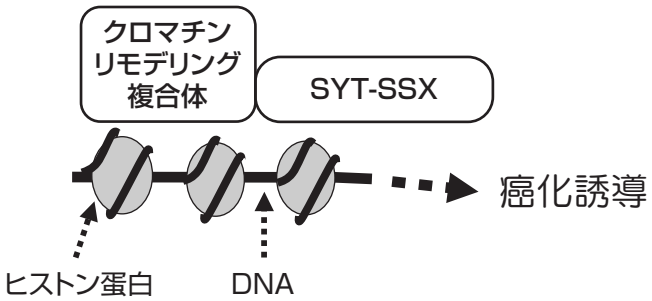
軟部腫瘍研究は、当教室に在籍いただいた井上和秋札幌徳洲会病院部長や松野丈夫旭医大整形外科学講座教授が取り組んで以来、教室挙げて力を注いでいる分野。滑膜肉腫については、当教室出身の野島孝之金沢医大病理部教授がオリジナルの細胞株 FUJI を樹立している現状だ。滑膜肉腫はほぼ全例で 18 番染色体と X 染色体の転座が起こりその結果、SYT-SSX というキメラ分子が形成されるという。

遺伝子診断は、北海道がんセンターの平賀博明先生、札医大病理部の長谷川匡教授が専門としている。

当教室は、北大整形外科学分野の三浪明男教授の支援を得て、キメラ分子の発癌機構解明に取り組み、長井真人博士（斗南病院）が SYT-SSX はクロマチンリモデリング因子である SNF と結合して癌化を誘導することを明らかにした（**図**）。また、木村太一博士研究員によって SYT 分子がほ乳類の胎児の発達に必須な分子であることも突き止めている。

クロマチンとは、細胞の核内の染色質ということで、本態はヒストン蛋白とそれに巻き付いた DNA 核酸である。リモデリング因子は多数のサブユニットからなる複合体で、巻き付いた核酸についてエネルギーを使って巻き戻すことで転写を制御するということであり、その異常が癌化に関与することは合理的である。

別の例としては、若年性横紋筋肉腫様腫瘍あるいは脳にできる AT/RT（異型テラトイド / 異型ラブドイド腫瘍）なども同様のメカニズムだ。



滑膜肉腫関連分子SYT-SSXによる発癌メカニズム

肉腫モデルマウス作成

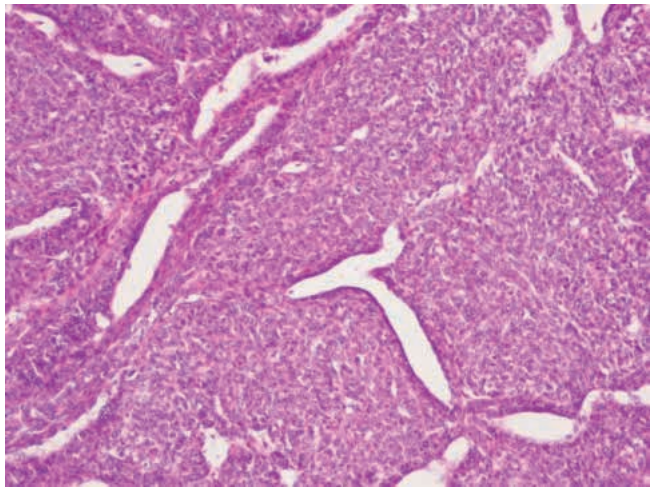
特異的な治療を考えてキメラ分子とクロマチンリモデリング因子の結合を阻害することで、実験レベルでは増殖を抑制することができた。

しかし、原理的には遺伝子治療ということになり、臨床応用の実現性は低い。原理的にはヒストン脱アセチル化阻害剤などのクロマチン修飾剤が治療薬の候補となるが必要なのは、肉腫モデルマウスである。

遺伝子を導入すれば簡単にできると予想されたが、実際は単純にはいかない。胎児期には逆に致死になるわけである。当教室では、津田真寿美博士（現・病態医化学分野助教）らが中心となり p53 変異マウスとかけあわせることで、肉腫発症マウスを 2008 年になってようやく確立した（**写真**）。

このモデルは滑膜肉腫のみではなく骨肉腫も発症するが、今後このモデルマウスを使い、治療薬のスクリーニングに取り組みたいと考えている。

SYT-SSXトランスジェニックマウスとp53欠損マウスのかけあわせによる肉腫発症モデル



紡錐形の細胞と管腔形成を示す上皮様細胞との2相性を示す。Hemangiopericytomatousスリット形成もみられる。

7 剖検から学ぶ エーラス・ダンロス症候群の遺伝子診断

現代医療においては画像診断が進んだため、剖検は不要であるという風潮が1990年代以降広がり、剖検率もかなり低下してきたが、近年は横ばいで、研修医の教育、オートプシーイメージングとの連携、医療事故調査としての位置づけなど新たな側面がクローズアップされ、その重要性は再認識されている。

もちろん大学医学部においては、臨床病理検討会型の講義・実習など学生教育に重要な役割を果たしていることは、言うまでもない。

このため、われわれは日々剖検の技術・診断力の向上に努力している。貴重なご遺体にメスをいれるわけなので、技術的には一つも無駄な動きがないよう心がけている。剖検執刀医は、技術に加え、臨床医との対応、写真の適切な撮影、全体の進行などさまざまななことに注意をはらい、ご遺族を不要に待たせることなく、医学的には将来の分子病理解析を含め検索を熟慮し、ポイントをはずすことなく進行しなければならず、意外と医師としての総合力が問われる場面である。

私自身、これまで1,000例以上の症例に接してきたが、学ぶことがない症例などというのは1例もない。剖検では必ず自分にとっての新しい発見、習得することがあり、学生教育の場で何十回も呈示した症例、論文発表、学会発表で議論となった症例など、忘れられない例が多い。

今回、とくに遺伝子検査とのコラボレーションが重要な、稀ではあるが知っておくべき例を示す。

【症例 20歳男性の腸管穿孔・肺出血】

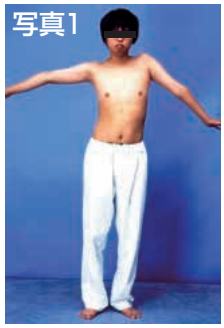
2007年、関連病院の剖検があり、20歳男性が腹痛で病院に搬送されたが、ほぼDOAに近い状態で腸管穿孔、肺出血が主たる所見だった。2年前に、内頚動脈の動脈瘤の手術の既往がある。通常みられない所見にただ事ではないと直感したが、すぐに診断にたどりつけなかった。その時、執刀者から、剖検中に見に来られた脳外科の先生が、頸動脈解離の既往からマルファン症候群などの結合組織病の可能性を鑑別にあげられたと聞いた。その言葉がヒントとなり調べてみると、エーラス・ダンロス症候群が最も近いとの結論に至った。

血管型

エーラス・ダンロス症候群とは、コラーゲンの異常に基づく疾患であり、!血管、皮膚の脆弱性"関節の過伸展や皮膚の過伸展を特徴とする（**写真1**）。

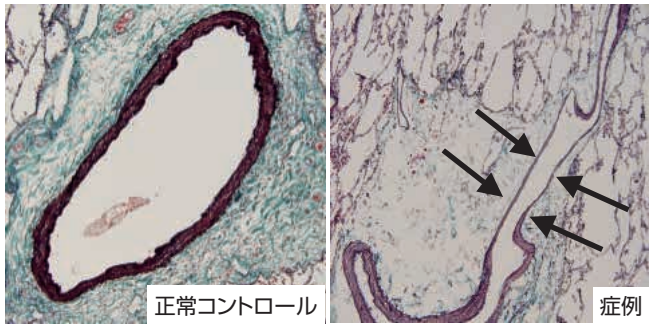
結合組織病としてくくられることが多く、弾性線維の異常に基づくマルファン症候群も類縁疾患である。デンマーク人とフランス人の医師の名前に由来するので、エーレルス・ダンローと言う発音が原語に近いとのことだ。関節が折れ曲がるように、ぐにゃっと動くのが印象的であるが、関節症状がほとんどなく、主病変が血管という亜分類があり、本例はその血管型にあたる、と疑った。

調べてみると、3歳時に肺動脈狭窄、幼少児から小下顎、耳介変形、脊椎後弯、15歳時、左内頚動脈解離、17歳時には膝靱帯断裂で手術した際に創傷治癒遅延が指摘されていた。ただ、個別の事項として対応されていたため診断には至っていなかった。剖検においては組織学的に血管壁が異常に菲薄化しており（**写真2**）、免疫染色を行い腸管における」型コラーゲンの染色性の低下を確認した。



本例の特徴
・やせ型
・高身長
・脊柱後彎あり
・小下顎症
・耳介の変形あり
・関節の可動性亢進あり
・皮膚は薄く脆弱
・創傷治癒遅延あり
・高口蓋なし
・水晶体脱臼なし

写真2　肺の血管壁の菲薄化



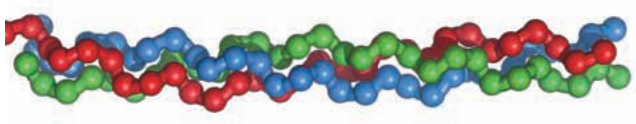
血管壁が異常に薄いことが分かる。

線維芽細胞を培養して

コラーゲン線維は、図のように三重らせん構造をとっており、エーラス・ダンロス症候群ではコラーゲン遺伝子の異常が原因で正しい構造のコラーゲンが産生されないことが判明してきている。

現在、当教室では、谷野美智枝助教を中心に、エーラス・ダンロス症候群の診断のための」型コラーゲンの遺伝子変異解析を行っている。皮膚科医の協力を得て皮膚生検をしてもらい、線維芽細胞を培養する。コツは、微小組織片の上にカバーグラスをのせておくと、線維芽細胞だけ横の隙間からスルスルと動きだしてきて、余計な成分が混じらないのである。そこからmRNAを抽出して、RT-PCR法を用いて直接シークエンスを行う。オーソドックスな方法なので、研究施設があればどこの実験室でも可能である。

なお、疑診の患者さんがいれば、この方法にて」型コラーゲンの遺伝子変異を解析が可能なので、希望される先生はご連絡ください。



Ⅲ型コラーゲンの3重らせん構造

8 剖検から学ぶ 原発性滲出性リンパ腫（PEL）

【症例 40代女性・メタボと思ったが…】

数年前に大雪の中、同門会忘年会へ向かっていたところ剖検の連絡が入り、急いで大学に戻った。患者さんは、地方の 40 代の主婦で、夏に太ったと思ってダイエットとしてフィットネスを続けたが効果なく、病院へ行くと腹水が著明に溜まっていたとのことだった。

抜いても抜いてもどんどん腹水が溜まり、腹水からは異常細胞が細胞診で検出されたが、悪性とは診断されたものの本態は不明であった（**写真 1**）。

細胞診は、時には組織診断にも勝る精度を発揮する大変重要な技術である。少なくとも悪性リンパ腫か癌かどうかは、免疫染色と組み合わせると、診断は十分できるが、この症例は結論から言うと、悪性リンパ腫だった。極めてまれながら、ケラチンという上皮系マーカー分子が発現していたため、診断がつかなかったのも無理がなかった。

患者に対し、とりあえず形質細胞腫を想定して MP 療法が行われたが効果なく、他の治療はされることなく、5ヶ月後に大学病院へ転院となったが、検査結果が出ないまま 4 日後に亡くなられたのである。

開腹すると著明な腹水が認められ、腸管・胃・大網・肝臓・脾臓など全体が白色の細かい線維状の物質が沈着しており、腸管表面などは白色のビロード状の変化がみられ（**写真 2**）、今まで経験したことのない所見で、肉眼所見の段階で、腫瘍か、炎症かを決定できなかった。

組織所見も細胞診同様、上皮系マーカー陽性の異常細胞がみられたが、どこにも原発の mass は認めず、診断に苦慮し、最終的には遺伝子解析を行い免疫グロブリンの単一バンドを検出したことから悪性リンパ腫と診断された。どこにも原発巣としての腫瘤がないことから、原発性滲出性リンパ腫（PEL:primary effusion lymphoma）と診断した。

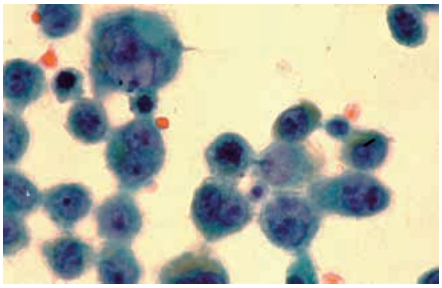


写真1　細胞診像（パパニコロウ染色）

腹水細胞診に大型異型細胞がみられ、Class Vでもあるが、診断が確定せず6ヵ月で死亡。

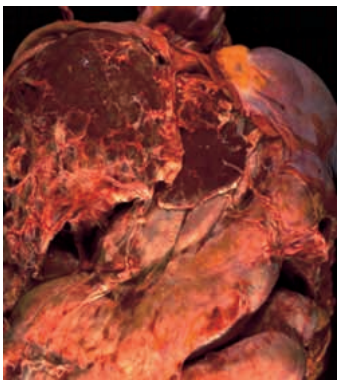


写真2
剖検時臓器所見
（腹部臓器）

肝、胃、大網、腸管表面に広く白色で線維状の物質が沈着して癒合していた。

PELとは

原発性滲出性リンパ腫は、聞き慣れない先生方も多いと思う。単純に言うと、胸水中または腹水中を原発とするリンパ腫のことを指す。悪性リンパ腫は原発部がリンパ節かそれ以外かによって節内、節外に分けられるが、節外発生の場合は原発部の同定に苦慮する場合が多い、時に骨髄原発の悪性リンパ腫も経験するが、剖検症例でも相当確定するのが難しい。まして、胸水や腹原発とは、やっかいな疾患が現れたものである。

HIV ウイルス感染症を背景として HHV8（8 型ヒトヘルペスウイルス）感染が原因であることが判明している。HHV8 ウイルスは HIV 感染時のカポジ肉腫の原因でもある。本症例は HIV も HHV8 も陰性であり、まれな症例として英文紙に報告した。

細胞診アーカイブから遺伝子診断

この症例を経験することで、細胞診の段階で遺伝子検査を行うことが診断の決め手になると考えて、その方法を検討した。すでにパパニコロウ染色されている細胞診の標本のカバーグラスをはずして、狙った細胞だけを、レーザーをあてて、特殊なフィルムにはりつけることで選択的に取り出したところ、細胞が 6 個で安定して PCR で検査可能であった（**写真 3**）。

この技術で、悪性リンパ腫を診断する方法を考案し Cancer 誌に報告した。もちろん科学捜査や DNA 鑑定などの感度であれば細胞一個で十分だが、現実にはそうもいかない。

このように剖検症例から反省し、同じことを繰り返さないような技術を開発し世に送り出していくことが、アカデミアとしての大学病理学教室の役割の 1 つと考えている。

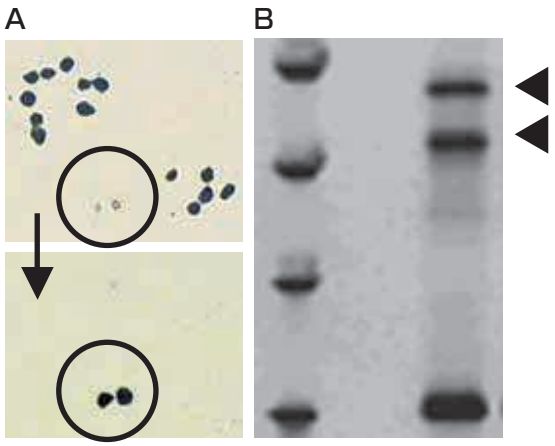


写真3
遺伝子検査

A：異型細胞を含むプレパラート（上）、異型細胞2個のレーザーキャプチャー（下）。
B：PCRにて標的バンド検出。右矢印が増幅バンド。

9 剖検から学ぶ進行性多巣性白質脳症（PML）

癌末期、HIVにみられる

今回紹介する病気は、進行性多巣性白質脳症（PML：progressive multifocal leukoencephalopathy）である。PMLは主に癌の末期患者、HIV感染症でみられるもので、脱髄が多巣性でなおかつ進行性に生ずるのでこの名で呼ばれる（**写真１左**）。現在有効な治療の手立てがなく、治療法開発が望まれている。

長嶋和郎北大名誉教授が、東大医学部の剖検症例から日本で初めて原因であるJCウイルスのTokyo-1株を分離し、研究を展開してきたため、筆者にとってはなじみ深い疾患である。現在も全国からコンサルテーションを受けており、長嶋先生が開発したオリジナル抗体を使用して診断している。JCウイルスの基礎研究は、北大人獣共通感染症リサーチセンターの澤洋文教授に引き継がれており、われわれは臨床病理診断の側面から共同研究を行っている。

発症の仕組み

PMLは、脱髄、すなわち神経細胞の軸索の周囲を覆っている髄鞘が破壊されるものであり、髄鞘を形成しているのは、稀突起膠細胞（オリゴデンドロサイト）なので、JCウイルスによって、この細胞が破壊されるのが病気の本態である（**写真１右**）。

JCウイルスは通常は腎・尿路系に感染するとされるが、免疫力が低下すると、脳にやってきてオリゴデンドロサイトに感染する。さらに病原性を持つJCウイルス遺伝子の制御領域はドラスティックに欠損・組換えがおこっており、なぜそのようなことがおこるのか不明な点が多い。組換えの仕組みが不明であっても、このJCウイルスの制御領域遺伝子の多様性で、人類の進化の系譜が論じられており興味深い点でもある。

症状は、およそ４割の人に知的障害、視覚障害、筋力低下がみられる。通常は40～60代に多く発症するが、HIV感染例では小児にも多い。

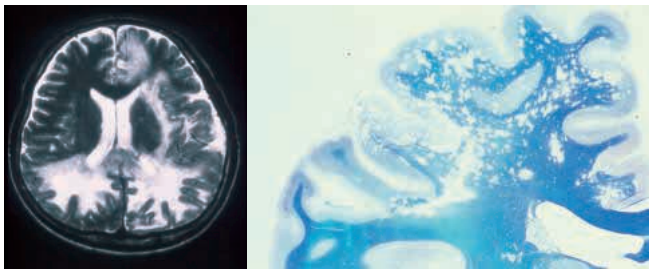


写真1
（左）MRI画像:多巣性の脱髄病変
（右）髄鞘染色（クリューバー・バレラ染色）

写真提供：長嶋和郎北大名誉教授（現札幌東徳洲会病院病理部長・新日鐵室蘭総合病院顧問）

JCウイルスとは

JCウイルスは全長約５キロ塩基対の２本鎖環状DNAウイルスで、ポリオーマ属である。1971年にPadgettによりPMLの患者から分離され、その人のイニシャルをとってJCウイルスとされた。

ポリオーマには、他にSV40ウイルス、BKウイルスがある。SV40はサルに感染するウイルスが、1950年代にポリオワクチンが開発された時に使用されたサルの腎細胞が感染していたことが知られており、その時期にワクチンを接種された人の脳腫瘍発症に関係すると言われているが、議論がある。BKウイルスは膀胱上皮に感染するもので、細胞検査士、病理専門医の試験にしばしば出る。

JCウイルスの抗体価を測定すると日本人のほぼ全員が抗体を保有していることから、多くの人に感染歴があると思われる。実際ずいぶん前だが、教室スタッフ全員の抗体価を調べたら全員陽性であった。JCウイルスの病原性は弱く健常な状態では発症しない。免疫力が低下したときに病気が起きるわけだ。

多発性硬化症治療薬の抗α４インテグリン抗体製剤投与とPMLとの関連が2005年にNEJMに出て一時問題となったが、現在はFDAでは再度許可されているという。治療法はHIV感染に合併するPMLに対しては、強力なHIV治療法であるHAART（highly active antiretroviral therapy）がPMLに対しても有効であることが言われているが、HIVと関連しないものではさまざまな抗ウイルス薬が試されているものの効果には疑問が多い。特異的治療法の開発が急務である。

病理検査・髄液検査

PMLが疑われた場合、通常は髄液0.5mlもあればPCRによるウイルス検査は可能であり当教室でも行っているが、確定はやはり脳生検である。組織学的には、感染細胞の核はクロマチンが増量し、著明に腫大しているので、HE染色で十分疑うことができる（**写真２左**）。確定は当教室オリジナルの抗体である抗VP1抗体（**写真２右**）、抗アグノ蛋白抗体を用いている。市販では抗SV40-T抗原抗体があるが、感度は相当低い。該当する症例については随時コンサルトを受け付けているので、一報いただきたい。

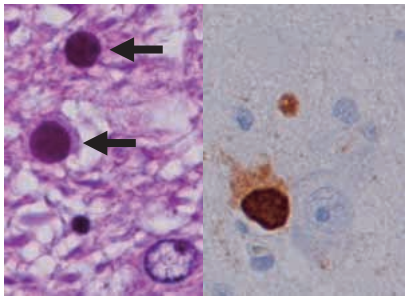


写真2
（左）HE像:クロマチンが濃染した腫大した核
（右）抗VP1免疫染色

10 癌化のシグナル分子CRK

ロングアイランドのニワトリ

米国ニューヨークのマンハッタン島の東側には、東西に細長い島状のロングアイランドがある、医学研究で有名なコールド・スプリングハーバーがあるが、実はワインの生産量がカリフォルニアについで多く、20近いワイナリーがあり、無料で試飲できる。筆者も留学時代は週末ごとに随分まわって楽しんだものである。

1900年初頭、ロングアイランドの養鶏場で飼っていたニワトリに「出来物」ができたということで、マンハッタンの66丁目にあるロックフェラー医学研究所に運ばれた。このニワトリから、ペイトン・ラウス博士はウイルス発癌説を提唱し、そのウイルスからハワード・テミンとデビッド・バルチモア両博士は逆転写酵素を発見し、マイケル・ビショップとハロルド・バーマス両博士は癌遺伝子Srcを発見した。これら成果は1966、1972、1989年のノーベル医学生理学賞を受賞しており、なんともすごいニワトリだと感服している。

ちなみにこの話をある講演会でしたところ、札医大元学長の菊地浩吉博士から、ラウス博士より3年先んじて、北大第1病理の初代教授である今裕博士がニワトリの血液腫瘍をウィルヒョウ・アーカイブ誌に報告されていることを、忘れてはならない、と指導いただき感謝している。

ニワトリの癌遺伝子に由来

ラウス博士と同様、若い研究者がニワトリ腫瘍を研究しており「CT10」と番号をつけていた。アルバート・クロードである。彼はその後、遠心分離法でゴルジ装置やリボソームなどの細胞小器官を分離し、ジョージ・パレード、クリスチャン・ディ・デューブ両博士らとともにノーベル医学賞受賞を受賞している。

彼が分離したウイルスは冷蔵庫に60年間眠っていたが、1988年にロックフェラー大の花房秀三郎教授が、癌ウイルスを分離して、CRK（CT10キナーゼ制御因子）と名付けた。CRKは「クラック」と発音するが、これは遺伝子をクローニングした大学院生のブルース・メイヤーが当時ニューヨークで流行っていたドラッグをもじって名付けたためである。

CRKはSH2、SH3と呼ばれる領域からなるシグナル伝達アダプター分子である。この分子を研究することで、SH2領域はリン酸化チロシンと結合するということを京大病理学の松田道行教授が発見し、SH3領域がポロプロリンと結合することを、われわれ北大第2病理で発見し、細胞内シグナル伝達の基礎を築くことができた。

CRK抑える→癌悪性化を抑制

当教室では津田真寿美博士を中心として、siRNA法を用いてCRK分子の作用の抑制を試みた。卵巣癌（中国・令狐華博士）、肉腫（北大整形・渡部琢哉博士）、脳腫瘍（王磊院生）、中皮腫（谷野美智枝博士）について、いずれもCRKの発現をノックダウンした細胞株を樹立したところ細胞は死滅することなく、その悪性化能、造腫瘍能や、腹腔内播種能のみが著明に抑えられた。

このことから、CRKは分子標的薬開発の対象となると判断し、創薬を目指して、北大薬学部の稲垣冬彦教授と小橋川博士との共同研究で、CRK-。、 CRK-「、リン酸化CRK-「の全体構造をNMRを用いた構造解析より明らかにした。日本を代表する蛋白質の構造解析の専門家の稲垣教授が学内にいたことも運が良かった。

また、北大には分子構造を解き明かすNMR研究棟も配備されており（**写真1**）、そこでの研究の結果、CRKは細胞が浸潤するとき、細胞骨格の足場においてダイナミックな動きをすることで、ちょうど車で言うと、動力系・サスペンジョンのような役割を果たすことが解明され、一昨年Nature関連雑誌に成果を発表した（**写真2**）。

今後、この成果に基づいて（**写真3**）、CRKの機能を抑制する化合物を探索し、新しいメカニズムの癌治療薬剤開発を目指していきたい。

写真1
北大NMR棟
（稲垣研）

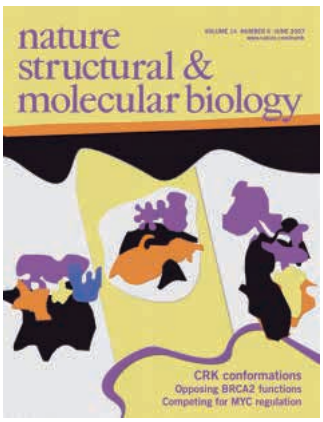


写真2
CRKの構造の論文

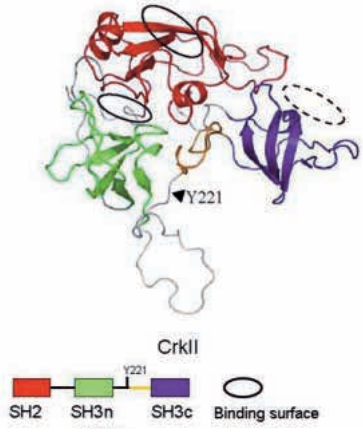


写真3
CRKのNMR解析結果
3つのドメインがコンパクトな構造をとっており、221番がリン酸化を受けると構造がドラスティックに変化する。

11 癌化の主要なシグナル経路

セツキシマブ

乳癌に対するハーセプチンに代表されるように、チロシンキナーゼに対するモノクロナール抗体が癌治療に使われ効果を上げている。

最近、セツキシマブがわが国でも切除不能な大腸癌治療に使われることが認められたが、大切なことがある。Ras遺伝子に変異がないのを確認することだ。なぜならばセツキシマブはEGF受容体への抗体治療薬なので、下流のRasの標的がシグナルONであればいくら上流でシグナルを止めても効かない（**図**）。川の上流でいくら水をきれいにしましょう、と言っても、下流に住む人が汚水を流し込めば結局海は汚れるということである。NEJM（2008年10月23日号）の報告によるとRasのエクソン2の変異検出が必要であり、この解析は病理の出番である。病理学的に癌組織からDNAを取り出してPCRで増幅しシークエンスをする。

もちろん、対象症例にEGF受容体が発現していることを免疫染色で確認することが必要なのは言うまでもなく、最近この染色は保険適応となったばかりである。

シグナル伝達メカニズム

増殖因子受容体のシグナルは一般的にRasへと向かうが、筆者も大学院生時代このシグナル伝達系のメカニズムの解明に心血を注いだので、今この経路が実際臨床治療に応用されることは大変感慨深い。「チロシンキナーゼ型受容体―アダプター分子―GEF―RAS」というシグナル経路は、Nature（1993年5月6日号）に4本同じ主旨の論文が出された。同じ結論で同じ号に4本というのはいかにこの研究が激しい競争だったかを物語る。キープレヤーはMITのワインバーグ博士やカナダのポーソン博士らである。

筆者も北大第2病理で独自に開発したシグナル系の解析からアダプター分子と結合する新規遺伝子を2つ発見し、それがGEFであることを突き止めていた。論文発表はPNAS（1994年4月号）と遅れをとったが、世界の強豪相手に、自らこのシグナル伝達経路を発見したことは今も誇りに思っている。

世界の強豪研究室の成果はさすがだが、ワインバーグ博士らの一連の仕事には実は強力なヒントがあり、彼らより以前に、このことを突き止めていた研究者がいた。それはMITの線虫の専門家ロバート・ホロビッツ博士である。線虫のアダプター分子Sem5の解析により、この経路を証明したのである。

この時、われわれも同様のデータを持っており世界で一番乗りと思っていたが、彼らのNatureの論文（1992年5月26日号）で先を越されたことを知り愕然とした。医学の極めて重要な発見が、医学研究者・医師ではなく、線虫の研究者が成しとげたのである。

現在、線虫、ショウジョウバエ、酵母など様々なものが遺伝学的解析に用いられており、北大では遺伝子制御研究所の田中一馬教授が酵母のシグナル伝達研究の世界のトッププランナーの1人であるが、遺伝学は本当に恐るべしである。

癌遺伝子の両雄

今は、チロシンキナーゼ型受容体からRasにシグナルが伝達されることが確立されているわけだが、そもそもこれらは癌遺伝子として同定されてきた。

代表的なチロシンキナーゼとしては、Src（sarcoma）がペイトン・ラウス博士に端を発する研究で同定されたことは前回で述べたが、ワインバーグ博士もヒトの膀胱癌細胞から癌遺伝子を同定し、それがRas（rat sarcoma）であることを突き止めた。

いわば、チロシンキナーゼとRasは癌遺伝子研究の両雄であった。それぞれが別個に研究されていたのであるが、この2つに上下関係、上流下流のシグナル関係があることを初めて証明したのはデニス・ステーシー博士である。

Rasの活性を抑制するY13―259という名前の抗体があったが、それをSrcで癌化した細胞に注入してやると見事にシグナルが止まる。このことからSrcすなわちチロシンキナーゼはRasの上流で作用することが示され、癌遺伝子研究が初めてシグナル伝達研究に変わった価値の高い仕事である（Nature、1985年1月17日号）。

同様に増殖因子受容体、EGF受容体シグナルもRasを介することは判明していたが、詳細なメカニズムは前述のホロビッツ博士らの論文を待たなければならなかったわけである。

このように、シグナル伝達系は筆者にとっては因縁の経路であるが、臨床応用されることはとても喜ばしいことであり、当教室でも臨床各病院より検索の依頼があり、トランスレーショナルパソロジーの出番の一つとして取り組んでいる。

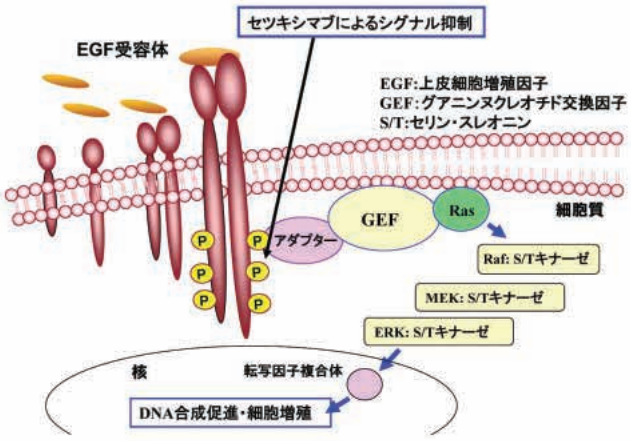


図1 EGF受容体からの細胞増殖シグナル伝達系

12 おはようロビンス!

Pathologic Basis of Disease

北大医学部では、3年生の秋から病理学の系統講義が始まる。その時に当教室の「おはようロビンス!」もスタートする。毎週水曜の朝、講義が始まる前の40分間、病理学を代表するロビンス先生の英語の教科書「Pathologic Basis of Disease」を学生さん達と読む。ささやかな朝食とコーヒーを準備し、ゆったりとした雰囲気で勉強が進み、いつも早起きは三文の得を味わっている**(写真下)**。

ロビンス先生の教科書は、内科で言えばハリソン、小児科ではネルソンに匹敵する立派な成書だが、お堅い英語ばかりではなく、生き生きとした表現やユーモアが特徴である。内容もとても充実しており、今でも読めば必ず勉強になる。学生に対しても、「医学部は卒業した時から、専門以外は新しい知識の仕入れが止まるから、ロビンス先生の病理学書は何科になっても生涯身近に置いて勉強するには最適な教科書だよ」と薦めている。

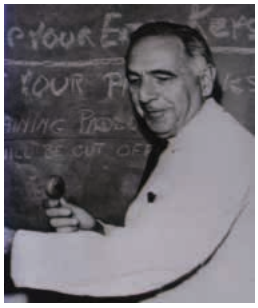
この勉強会は、1986年に北大に赴任した長嶋和郎現名誉教授が始められたもので、以後23年間続いている。初代は北大65期の先輩方で、遠藤由香さん(現在米国で循環器内科医)、長川達也さん(現札幌厚生病院内科)、人見嘉哲さん(現金沢大学医学部)など、大変優秀な先輩方が集まっていたのを思い出す。今は北大88期の学生さんを中心として勉強しているが、1年生から5年生までいろいろな学年の人が熱心に来ている。ここ数年は他学部でも病理に興味がある大学院生の人たちが顔を出しており、誰でも自由に出入りできるのが特徴だ。

ロビンス先生

著者のスタンレー・ロビンス(Stanley L. Robbins)先生**(写真右上)**は、1915年米国ポートランド市に生まれ、大学はボストンにあるマサチューセッツ工科大学、そしてタフツ大学とどちらも主席で卒業している。ボストン大学医学部に勤務し、1965年にボストン大学医学部病理学講座主任教授となられた。

数年前、日本病理学会の特別講演で、現在の著者のシカゴ大学のKumar先生の講演をお聞きしたが、ロビンス先生は1950年にボストン大学に勤務した時に病理学の学生講義を担当したが、当時の教科書があまりに形態に重きを置いており、臨床医学とかけ離れているのを嘆いて、自ら教科書の執筆を思い立ったとのことであった。

そして、ただ形態と診断名の対応ではなくて、疾患のメカニズム、なぜ病気が起こるのか、この組織形態はどのような臨床症状と関連があるのか、など、臨床を強く意識した病理学の教科書を完成させた。これが1957年初版の「Textbook of Pathology」である。



教科書の特徴

この本は、病理専門医からは酷評されたようだが、テンプル大学の学生からは「I have begum reading my new Robbis' textbook. I know Someone up there loves me.」とメッセージが届き、大人気だった(Kumar, Am. J. Pathol., 164, 2004)。3版まで発行されその後は1974年初版の「Pathologic Basis of Disease」に引き継がれ、現在7版に至る。そろそろ8版が出る頃だ。このほか、よりコンパクトな内容の「Basic Pathology」(いわゆるBaby Robbins)も出ており、これも8版となっている。

ロビンス先生の教科書は、ユーモアにあふれている。下に例を挙げる。この表現自体は現在の版には残っていないが、その精神は随所にみられる。

またロビンス先生は「There is no good writing, only good re-writing.」と言いながら、世界の学生のために改訂を続けられていたそうで、その精神は現在も受け継がれている。患者に対する臨床病理診断のためにトップリサーチを理解し、そこから病気のメカニズムを考えていくという姿勢は、当時の言葉にはないが、現在のトランスレーショナルパソロジーを支える精神ではないだろうか。

色素貪食についての記載 (1957年初版)

The tattoo pigment has the distressing property of persisting in situ throughout life in dermal macro phages, creating difficulties if one wishes to marry "Alice" when the adornment is seductively titled "Mary".

現代の学生事情

5年くらい前までは、医学部で大きなリュックにハリソン、フェルソンなど何冊も医学書をつめこんだ学生をしばしばみかけたが今は皆無である。皆教科書そのものを買わなくなってきていて、インターネットの情報を頼りにレポートを仕上げる。圧倒的に効率よく医学知識に触れられ、モニター上で何時間も勉強して、モニター上で記憶し、考えをまとめる。米国の医学部で教えている友人も全く同じ傾向と言っていた。それはわれわれとスタイルは違うが、時代の変化なのだろうし悪いことではない。

ただ、朝の日差しとモーニングコーヒーの香りだけはモニター上では今のところまだ味わえない。

13 ゼク（病理解剖）―最終診断の重み

事故調

「○○沖で航空機が墜落、乗客○名が死傷、事故調査委員会が原因を調査中」という衝撃的なニュースを耳にした時、さまざまな思いが脳裏をよぎる。負傷した人は大丈夫か、原因は何か、救助活動は迅速に行われているか、知り合いはいないか―などである。この時、航空機が墜落した、という疑いようもない事故の事実があり、すみやかに事故調査委員会が立ち上がる。

しかしながら、これが医療事故調査委員会となると話は別だ。患者が死亡したことは厳然たる事実だが、それは医療事故とは限らない。いくら家族が主張しても通らない。では誰がそれを決めるのだろうか。現在、医療事故調査委員会というものはわが国に存在しない。厚生労働省は「医療の安全の確保に向けた医療事故による死亡の原因究明・再発防止等の在り方に関する試案（第三次試案）」と「医療安全調査委員会設置法案（仮称）大綱案」を示すなど、体制づくりのための検討を進めている段階だ。

学術的行為

高齢の患者が肺炎で入院し、二週間で大分良くなりかけた時、トイレで倒れているのを発見、救命処置をしたが亡くなった。家族は主治医に不信感を抱いている。家族は法医解剖を主張し主治医は警察に連絡する。すると所轄の警察がやってきて検視し、事件性はないと判断。家族は納得せず、苦肉の策で病理解剖の依頼を受ける―。最近は年に数件、必ずこのような事態に遭遇している。

法医解剖は刑事訴訟法が根拠であるが、病理解剖は死体解剖保存法に基づいて行われ、その第一条の目的は、「医学研究・教育および公衆衛生の向上のため」とあり、犯人を探すためでもなければ、病院の保険診療でもない。純粋な学術的行為なのである。

そうは言っても困っている人がいて病理解剖が役に立つのであればと思い執刀している**（写真下）**。するとおよそ半数は心筋梗塞や肺血栓塞栓など見事に病変が見つかる**（写真右）**。一件落着だ。仮に病変が見つからなくても第三者的に病理医から説明があったとなると、大部分は訴訟には至らない。また剖検報告書が出来るまでに数カ月もかかってしまい申し訳ないと思っていると、この間に遺族の気持ちがクールダウンしたと感謝されたりもする。こんな時は役に立ったとは言い難く、妙な気分である。

数年前から日本内科学会を中心に「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」が行われており、本道地区でも2006年度より開始されている。札幌診断病理学センターの今村正克理事長、札医大内科学第2講座の島本和明教授、同大法医学講座の松本博志教授、斗南病院の加藤紘之院長らが総合調整医として全体を統括されている。総合調整医は最初に持ち込まれた時に、取り扱うケースとするかどうかを認定する、極めて重要な判断だ。内容は病理医と法医が協力して剖検を行うコラボレーションである。私も2008年7月に北大法医学講座の寺沢浩一教授とともに初めて執刀した。法医学の視点からリアルタイムに指導を受け、とても勉強になった。

北大での剖検の様子：左から高阪、西原、吉永、谷野

肺動脈血栓
乳癌術後の剖検症例にて左右の肺動脈の形をした血栓が見られた。

冷静沈着

今後、医療事故調査委員会が法制化された場合、この入り口のところの判断がますます重要になる。初めに数字ありきではいけないが、年間事例が10件と100件では、体制や予算は大きく異なる。小説「チーム・バチスタの栄光」（著者・海堂尊氏）で示された、オートプシー・イメージングとの連携も模索されるだろう。

病理解剖は画像診断が発達する以前は、病気を解明する学問のメスであったが、今では、悪い医者をやっつけるメス？

モンスターをけちらすメス？　なのだろうか。剖検執刀医は初めて会った人の全てを最後に診て最終診断を下すのである。どのような状況であろうとも冷静沈着に最後のメスを入れる、この重みを忘れることなく望みたい。

連載を終えるにあたり

多くの先生に応援、励ましの言葉を受け、北海道医療新聞に2008年10月から13回に渡り連載した。浅学非才の身、足りないこと、誤っている箇所も多々あったと思うがご容赦いただきたい。読んで戴いた皆様にこの場を借りて深謝します。（おわり）

「トランスレーショナル・パソロジーを目指して」は、北海道医療新聞2008年10月31日付～2009年2月6日付に連載した内容を一部加筆・訂正したものです。

北海道大学大学院医学研究科
腫瘍病理学分野

2009年4月作成、(株)北海道医療新聞社 制作