

★研究内容

1. IgG4 関連血管病変の病因・病態解析

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 値高値、組織の多数の IgG4 陽性の形質細胞浸潤と線維増生を特徴とし、複数臓器に発症、ステロイド著効などの特徴があります。膵臓、唾液腺、顎下腺、肺が好発です。2001 年に日本から提唱された疾患概念で、原因不明であり、厚生労働省の難治疾患に指定されます。笠島研は、2008 年に初めて IgG4 関連疾患が血管領域でも発症する事を報告し、その病因病態の解明に努めて来ました。血管領域での IgG4 関連疾患は、動脈瘤破裂、虚血性心疾患などの致死的合併症の頻度が高く、予後予測因子や治療法の確立が求められており、臨床病理的な探索を進めています。

IgG4関連疾患 (IgG4-RD)

IgG4-RDの特徴

- ↑腫瘍形成性、全身の多臓器に発生
好発臓器として、膵、唾液腺、肺、後腹膜
- ↑血清高値IgG4高値 (135mg/dL以上)
- ↑病理学的診断基準

Consensus statement on pathology of IgG4-RD

特徴的な病理像

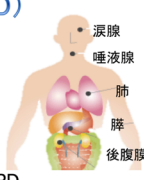
1. 密なリンパ球形質細胞浸潤
2. 線維化 多くは花筵状線維化
3. 閉塞性静脈炎

多数のIgG4陽性細胞浸潤
臓器毎に基準設定
IgG4陽性細胞数 (/HPF)
IgG4/IgG比 (%)

Deshpande V, et al. *Mod Pathol* 2012

臨床像

- 中高年男性に多い
- アレルギー、自己免疫性疾患の既往
- ステロイド著効するが、再発性、難治性もある




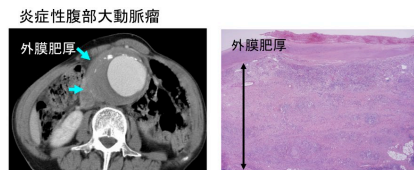
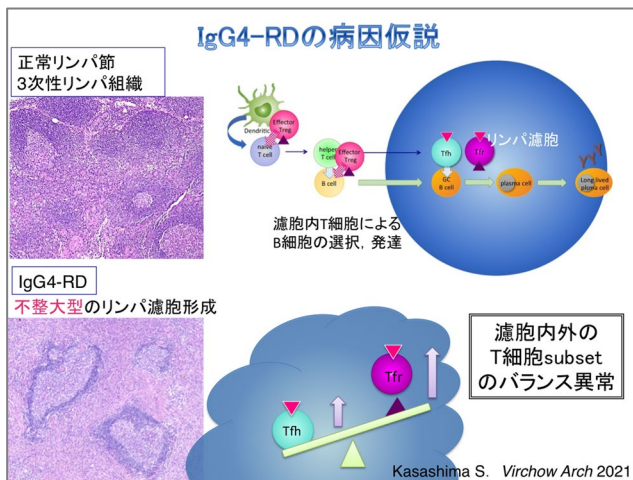
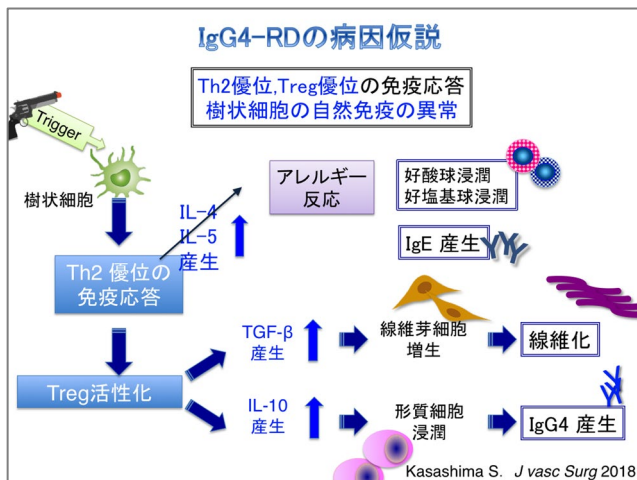
IgG4関連血管病変の広がり

胸部大動脈…嚢状瘤、動脈炎、解離など
多彩な臨床組織像

腹部大動脈…大動脈瘤形成が多い(炎症性大動脈瘤)
感染性瘤との鑑別が重要

中型動脈…腫瘍形成(動脈周囲炎)或いは動脈瘤
大動脈の第1~2分枝が好発
冠動脈、腸骨動脈、腹腔動脈

炎症性腹部大動脈瘤

2. 難治性乳癌の治療法確立への基礎研究

浸潤性乳癌の大部分は女性ホルモン受容体 (ER, PgR) 陽性、HER2 陽性であり、ホルモン療法、抗HER2 療法など治療法が確立し、予後もよいですが、ER, PgR, HER2 陰性の浸潤性乳癌を Triple negative breast carcinoma (TNBC) といい、化学療法しか選択がなく、予後不良です。乳癌の早期からの浸潤、増殖にもホルモンは大きく関わります。男性ホルモンを含めた乳癌のホルモン環境や腫瘍免疫に注目した研究を進めています。

非浸潤性乳癌 Ductal carcinoma in situ (DCIS)

非浸潤性乳管癌(DCIS)は転移再発は乏しく予後はよいが、DCISの30-40%は浸潤性乳管癌(IDC)に進行する。

DCISの治療方針決定のため、**浸潤や進展に関わる因子の解明が必要**

- * ホルモン受容体 (ER, PgR, AR)
- * ホルモン転換酵素 (Aromatase, 5a reductase)
- * HER2以外のEGFR
- * GSK3βの局在

Triple negative breast carcinoma (TNBC)

乳癌の80%は女性ホルモン受容体(ER, PgR)陽性、HER2陽性であり、ホルモン療法、抗HER2療法など治療法が確立し、予後もよい。ER, PgR, HER2陰性の浸潤性乳癌をTNBCといい、治療法がなく、予後不良である。

TNBCに対する新たな治療ターゲットの解明が必要

- * 男性ホルモン受容体(AR)
- * ホルモン転換酵素 (Aromatase, 5a reductase)
- * GSK3βの局在
- * Tumor infiltrating Lymphocytes (TIL)

3. 画像解析

病理組織学的な研究手法として、バーチャルスライドを用いた全標本解析(whole slide analysis)を進めています。今迄は目視により、陽性細胞の多い部位を数カ所選択して評価する方法 (hot spot analysis) でしたが、標本をバーチャルスライドとして読み込み、画像解析ソフトを用いて全標本解析することで、陽性像の数値化と客観性の確立が可能になりました。今迄の標本を再評価する事もできます

バーチャルスライドを用いた全標本解析

目視による手動計測
目視で計測
陽性細胞数の多い領域を数カ所算定

記述的なアナログ解析

バーチャルスライドを用いた自動計測
規程の細胞を全標本全てで算定

デジタル解析にて再評価

IgG4-RDのT細胞subtype分布

Kasahima S. Virchow Arch 2021, 2022
Kasahima S. JAHA 2023

リンパ濾胞

濾胞樹状細胞

T細胞

CD21

CD4

濾胞樹状細胞

リンパ濾胞の枠組みをCD4画像へ移動

枠組みの縮小、拡大

リンパ濾胞全体のIgG4-RDと濾胞形成の関係

濾胞内免疫細胞の役割

リンパ濾胞中心部分のIgG4-RDと濾胞形成の関係

濾胞内免疫細胞の役割

IgG4-RDの線維芽細胞解析

線維芽細胞の多様性

meflin陽性線維芽細胞

組織常在性線維芽細胞

PDGFRβ陽性など

線維芽細胞増生

二重免疫染色
Meflin CD31
QuPath解析

蛍光三重免疫染色
赤:meflin
青:PDGFR
緑:コラーゲン 線維

花筵状線維化 Storiform fibrosisの特徴の数値化

HE染色

Sirius Red染色

QuPath解析

花筵状線維化

上皮内乳癌 (DCIS) のアンドロゲン (男性ホルモン) 環境

アンドロゲン環境の腫瘍内不均一

AR (アンドロゲン受容体); 茶色

5α Reductase (アンドロゲン転換酵素); 赤色

乳癌とアンドロゲンの関係

乳癌に対する抗アンドロゲン療法

腫瘍辺縁部分

腫瘍中心部分

100%

80%

60%

40%

20%

0%

double negative (%)

AR(-); 5αR(-) (%)

AR(+); 5αR(-) (%)

double positive (%)

★細胞検査士養成コースの設置

細胞検査士とは、細胞診を専門業務とする臨床検査技師の更なる資格です。笠島研では、希望者は大学院での細胞検査士取得コース選択が可能です。2年間の修士の研究期間に平行して細胞検査士受験資格を得るための臨地演習や筆記試験、画像試験対策を行い、実際に多数の標本を鏡見し、実技に対応します。修士2年後半は細胞検査士受験対策に集中できるように、研究計画、受験計画を立てます。2021-2023年の笠島研の実績は、1次試験6人全員合格、2次試験はその内4人が合格しました。勿論全員修士を取得し卒業しています。

大学院での細胞検査士取得

▶細胞病理検査(細胞診) Cytology
剥離細胞などを顕微鏡で観察し、異常細胞を検出する検査

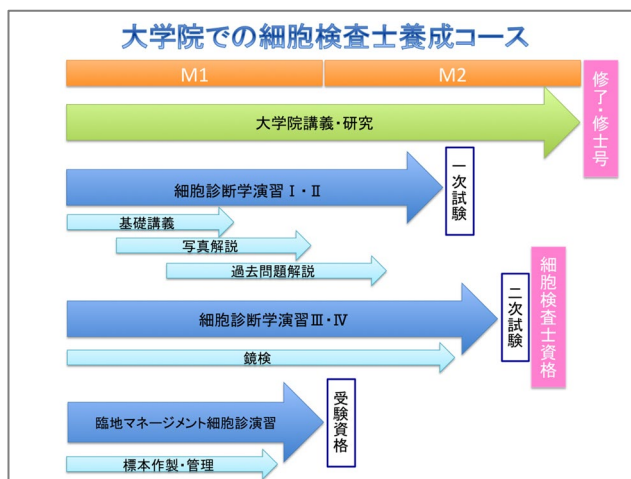
▶細胞検査士 Cytotechnologist
細胞診を専門業務とする臨床検査技師
細胞検査士資格認定試験
受験資格:臨床検査検査の実務1年以上の従事
試験内容:1次試験(筆記, 映像による細胞像試験)
2次試験(検査, 実技)

- * 大学学部での養成コース(3校)
- * 集中養成コース



検査技師として
勤務しながらの受験
合格率は約30%

<2021-2023年 笠島研の実績>
1次試験:6人受験 全員合格
2次試験:6人受験 4人合格



★研究室からのアピール

実際に患者から切除した組織像や臨床データを用いた研究であり、臨床像、病理像の理解が深まります。病理診断時の疑問を研究で解明し、疾患概念の確立や見直し、最終的には個々の患者への治療へと還元することを目指しています。形態から病気を理解するという病理学、細胞診断学に興味のある学生をお待ちしています。


2024年構成メンバー

<大学院生>
博士後期課程 1年 1名
博士前期課程 2年 4名
1年 5名
卒業研究生 5名

<教官>
* 笠島
病理専門医
細胞診専門医
検査専門医

* 尾崎
細胞検査士
国際細胞検査士

ディスカッション顕微鏡での指導



<2023年度までの進路>
博士課程前期卒業 6名
→大学病院病理部 3名
地域主幹病院病理部 3名

★ 研究業績 (主な原著論文)

IgG4 関連疾患

1. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, et al. Validation of the Diagnostic Criteria for IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis (IgG4PA/RPF) 2018, and Proposal of a Revised 2023 Version for IgG4-Related Cardiovascular/Retroperitoneal Disease. *Circulation Journal*. 2024. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-24-0026>
2. Kasashima S Kawashima A, Kasashima F, Kurose N, Ozaki S, Kasashima F. Disorders balance of T cell subset in arterial tertiary lymphoid organs in immunoglobulin G4-related vascular disease. *JAHA*. 2023 Dec 19;12(24):e030356.

3. Kasashima S, Kawashima A, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K. The disturbance of the distribution of T helper cell subsets in the mantle area surrounding germinal centers in immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. *Virchows Archiv*. 2022. 481(5): 767-777.
4. Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K. Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Virchows Archiv*. 2021. 479:1221-1232.
5. Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Ozaki S. Exacerbation of immunoglobulin G4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *Pathol Int*. 2020. 70(10): 812-819.
6. Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Ozaki S, Takemura H. Adventitial matrix metalloproteinase production and distribution of immunoglobulin G4-related abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surgery Vasc Sci*. 2020.1:151-165.
7. Kasashima F, Kasashima S, Kawashima A, Matsumoto Y, Yamamoto Y. Predictors of the progression of immunoglobulin-G4-related abdominal aortic aneurysms after endovascular therapy. *Vasc Dis Ther*. 2020. 5:1-7.
8. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, Ishizaka N. IgG4-related periaortitis/periarteritis: an under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol*. 2019. 29(2):240-250.

乳癌

1. 山下華実, 笠島里美, 尾崎聡, 川島篤弘. 乳癌における glycogen synthase kinase (GSK) 3β の発現の意義. 臨床病理. 2021. 4(70)289-294. (山下さんは2021年卒業の院生)
2. Kasashima S, Kawashima A, Ozaki S, Nakanuma Y. Expression of 5α -reductase in apocrine carcinoma of the breast and its correlation with clinicopathological aggressiveness. *Histopathol*. 2012.60(6B):E51-7.
3. Kasashima S, Ozaki S, Kawashima A, Zen Y, Moriya T, Inoue M. Androgen receptor and 5α -reductase immunohistochemical profiles in extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):1098-102.