

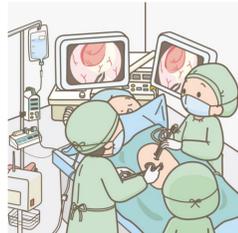


私たちは病理診断と腫瘍分子診断を行っています

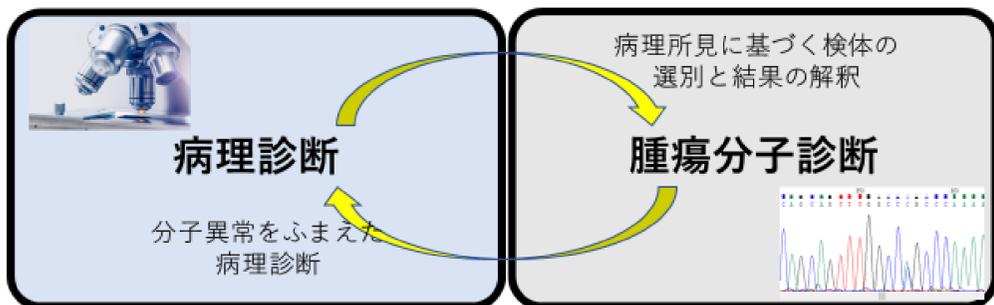
生検検査



手術



腫瘍の組織を提出



主治医から病理診断と
治療方針について説明



生検検査や手術でとられた腫瘍は、遺伝子病理診断部に提出されます。

ここで腫瘍のプレパラート標本を作製し、あるいは遺伝子を抽出するなどの色々な検査が行われ、その結果をもとに病理診断医が病理診断書、腫瘍分子診断書を作成します。

病理検査は、病気の最終診断となる検査で、顕微鏡を使って腫瘍を観察し、どんなタイプの腫瘍かを判定します。

腫瘍分子検査は、腫瘍細胞のもつタンパク質異常や遺伝子異常を調べます。この結果をもとに、腫瘍の分子異常に応じた治療薬の選択が行われます。

当科ではこの2つの検査を密接に連携させ、確かな診断と治療に必要な分子情報を最大限に引き出せるようにしています。

プレパラート標本の作製

組織を顕微鏡で観察するために、プレパラート標本を作製します。多くの工程があり、ガラス標本の完成まで2~3日かかります。

特に、腫瘍の組織を薄く切ってプレパラートにのせる作業は高い技術が必要です。特殊な装置を使い、組織を2~3μmの厚さ（官製はがきの1/100）で薄くスライスします。



病理診断

腫瘍は良性腫瘍と悪性腫瘍の二種類に大別されます。

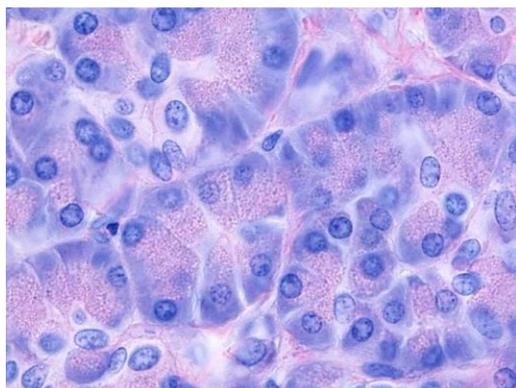
良性腫瘍は、ゆっくりと増大し、他の臓器に転移することはありません。子宮筋腫や、大腸の腺腫などが代表的です。

悪性腫瘍は、一般的に増大のスピードが早く、他の臓器に転移することがあります。細胞の分化によって癌、肉腫、白血病・リンパ腫に分類され、そこからさらに細分類されていきます。

病理診断では、腫瘍を顕微鏡で観察し、細胞の形態や振る舞い、分布などから、良性か悪性かを判断します。

また「腫瘍でない」という診断も重要です。炎症や、過形成と呼ばれる反応性の変化が、腫瘍の様に見えることがあります。

美しいミクロの世界



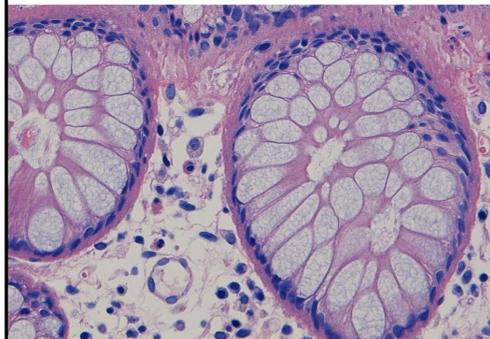
プレパラート標本はH&E染色という色素で染色されます。

左は膵臓の細胞です。丸いのは細胞の核、ピンクの粒々はチモーゲン顆粒です（貯蓄された消化酵素と考えられています）。

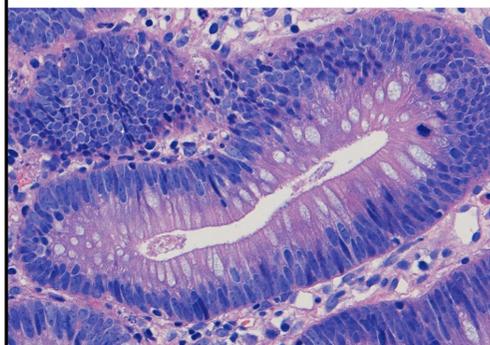


これは気管支の表面の細胞です。表面の細かい毛（繊毛）が特徴的です。これが一方向に動き、細かい埃や痰を口に向けて送ります。

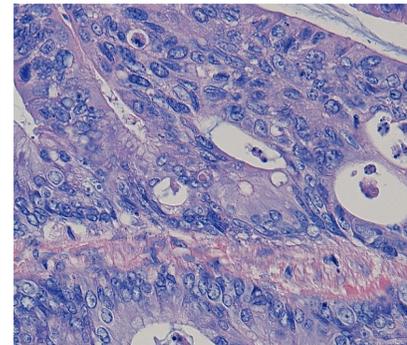
大腸がんの病理組織研究



正常の大腸粘膜



大腸腺腫



大腸がん

大腸には腺腫といわれる良性腫瘍と、腺癌といわれる悪性腫瘍があります。病理学者は古くから腺腫に隣接して腺癌がみられることを指摘しており、この観察をもとに腺腫より腺癌が生じるという仮説が提唱されました。その仮説は証明され、大腸内視鏡でポリープをとるなど検診の考えの基礎となっています。

腫瘍分子診断

当科のもう一つの特徴として、数多くの腫瘍分子診断を行っています。

腫瘍の遺伝子異常やタンパク発現異常を数多く解析し、病理診断や腫瘍の治療に役立つ分子異常を検出します。



【当科で扱う主な腫瘍分子検査】

がんの種類と検査項目	検査の目的
肺がんのEGFR, KRAS, BRAF遺伝子変異	治療薬の選択
肺がんのALK, ROS1, RET融合遺伝子	治療薬の選択
肺がんのMET exon 14 skipping変異	治療薬の選択
大腸がんのKRAS, NRAS, BRAF遺伝子変異*	治療薬の選択、予後因子
乳がん、胃がん、唾液腺がんのHER2遺伝子増幅	治療薬の選択
膵腫瘍のKRAS, CTNNB1遺伝子変異	膵腫瘍の診断
乳がんのホルモン受容体 (ER, PgR) 発現	治療薬の選択
肺がん、頭頸部がん、胃がん、食道がん、乳がん、悪性黒色腫のPD-L1免疫染色	治療薬の選択
がん種横断的MSI検査、MMR免疫染色	治療薬の選択、リンチ症候群のスクリーニング
軟部肉腫の融合遺伝子 (EWSR1, SYT, CHOP1ほか)	軟部肉腫の診断
脂肪肉腫のMDM2遺伝子増幅	軟部肉腫の診断
デスマイド腫瘍のCTNNB1遺伝子変異	予後因子
悪性リンパ腫の融合遺伝子	悪性リンパ腫の診断、予後因子
FoundationOne CDxがんゲノムプロファイリング**	治療薬の選択
NCCオンコパネルシステム**	治療薬の選択
myChoice診断システム*	卵巣がんの治療薬の選択
Oncotype DX *	乳がんの再発リスク評価

*は外注検査、# がんゲノム医療外来と連携

抗体を使ってタンパク質を染める

免疫染色といわれる特殊な染色技術を紹介します。この染色法は特定のタンパク質を選択的に染色します。

例えば、「トリプシン」という膵臓で作られる消化酵素を染めることができます。

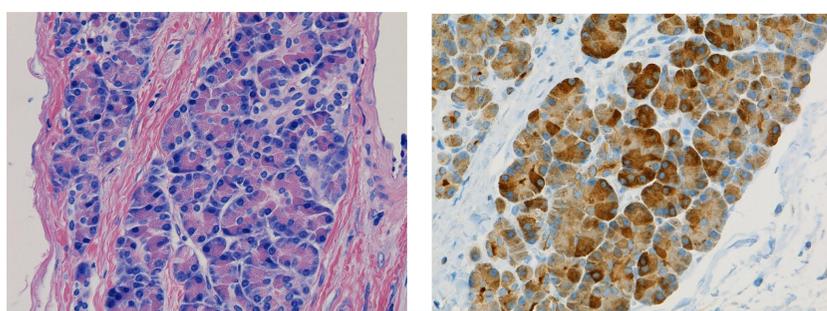
この染色は抗体を使います。

抗体とは、私たち生物のからだにあって、細菌やウイルスなどの病原体にくっつき、これらを排除するために働く分子です。



バイオテクノロジーの進歩により、トリプシンだけに結合する抗体を作ることができます。また、この抗体の一部に蛍光物質や色素を結合させます。これをプレパラートの上で細胞と一緒に反応させると、トリプシンを持つ細胞だけが色素で染まってきます。

これにより、どの細胞がどれだけトリプシンを作っているかが明らかになります。また、膵臓にはトリプシンを作る腫瘍があり、このトリプシン免疫染色を病理診断に役立てることができます。



左は膵臓の細胞（通常の染色法）。右はトリプシン免疫染色で、トリプシンを持つ細胞が茶色に染まります。



引用: Molecular Biology of The Cell (6th ed, p539, Garland Science)

肺がんの診断

肺がんを例に、その病理診断、分子腫瘍診断について見てみましょう。

WHO（世界保健機構）が1999年に発刊した肺がんの腫瘍分類をみると、肺がんには9個の大分類が記載されています。2020年に発刊された腫瘍分類では8個の大分類が記載されており、新たに発見されたがんの細分類は2個です。つまり、ここ20年で肺がんの病理診断の枠組みは大きく変化していません。

これは、顕微鏡観察に基づく古典的な研究により、病理学者は肺がんの特徴を早くからよく認識し、詳細に記載してきた証といえます。

一方、1999年頃、肺がんの分子異常の知見はとても限られていました。変化の契機となったのは2002年に認可された、EGFR遺伝子異常をもつ肺がんの治療薬の登場です。

その後も治療薬と関連する遺伝子異常の発見が続き、今日では【病理診断+分子異常】で肺の腫瘍を診断する時代となっています。

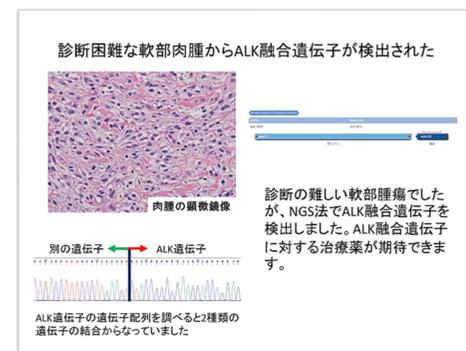
	WHO腫瘍分類 (1999年版)	WHO腫瘍分類 (2020年版)
がんの病理分類のカテゴリーの数	9	8
調べられた遺伝子	TP53, RB, p16, KRAS, CyclinD1, など	ヒトの全ての遺伝子 (20,000個)
治療薬に関連した遺伝子異常やタンパク質	なし	EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK1/2/3, ERBB2, PD-L1 など

サルコーマの診断

サルコーマ（肉腫）とは、骨や脂肪、筋肉、結合組織などから発生する悪性腫瘍です。稀な腫瘍にも関わらず種類がとても多いため病理診断が難しいといわれています。

当科はサルコーマセンターからも病理診断の依頼を数多く受けています。

サルコーマには、「融合遺伝子」といわれる特殊な遺伝子異常が多くみられます。当科では複数の方法でこの遺伝子異常を調べ、病理診断を行っています。



スタッフ



スタッフ医師、レジデント、臨床検査技師、検査事務を含む職員27名が、「最善の治療は正確な診断から」をモットーに、日々努力しています。