

腫瘍病理学

(旧・病理学第一講座)

張ヶ谷 健一

1977年10月，井出源四郎教授が第18回日本肺癌学会を総会会長として主催，翌1978年8月に医学部長就任，1982年8月千葉大学長に就任した。教室では，岩崎，高橋，広岡，馬場，山川らによって，喫煙と肺癌，ことに微量タバコ煙が生体を与える影響の研究が続けられた。唾液腺抽出物，パロチンおよび関連物質の研究は井出源四郎，岩崎，田丸，舟橋らを中心に，また，長尾，松寄らの耳下腺腫瘍の研究，堀江らによる小児疾患・腫瘍の研究，岩崎，湯本，岩瀬らの消化管発癌と腸内細菌の関係についての実験が行われ，岩崎，水上らによる婦人科腫瘍の症例研究，菅野，長尾らの乳腺腫瘍の研究が発表され，この間の発表論文は英文47編，国際学会発表9題であった。教室の運営は岩崎勇助教授が中心となって進められたが，1986年1月，心疾患のため逝去された。大学院生の学内留学は，一内（斉賀，野口），婦人科（岩沢），歯口科（畑山），外科（山路，広岡，菅野），整形（中村）であった。

1986年4月に三方淳男先生が教授として着任した。教室員は堀江講師，田丸助手以下，研究生3名（湯本，遊，北沢），技官2名（梅宮，東），学内留学1名（今井）であった。1987年4月，張ヶ谷が助教授として着任，1988年3月，堀江講師が助教授に昇進，4月に千葉県こども病院検査部長に就任，湯

本が助手に採用され，大学院に安見，伊丹が入学，6月から半年間，北京中華医学院の王淑華が留学，8月には武内が助手に就任した。1989年，北京中日友好病院から趙静波医師が留学（3～9月），1991年，研究生に李東旭が加わった。大学院入学は，1990年，荒木，石井が，1992年，李，黒須が，1994年に中村，1995年に東，強雅維と続いた。1986年以後，小児外科（栗山），肺外科（光永，小高），整形（鬼頭，米本，茂手木），産婦科（高野），一外（小田，菅谷，江沢，古川，矢形，市川，熊谷），二外（松下），泌尿科（植田），呼内科（川名），放科（磯部），一内（伊達），耳鼻科（高橋，岸）の大学院生の学内留学が続き，研究生4名（関田，武永，添田，古川）を受け入れた。田丸助手はドイツ・ベルリン自由大学病理に留学（1993～95），1996年10月，講師に昇進，武内は5月に福井医科大学に転出し石井が助手に就任した。この間，悪性リンパ腫の免疫組織・分子病理学的研究，造血環境，幹細胞の分子病理学的・実験病理学的研究や骨腫瘍，消化器腫瘍，肺癌，唾液腺の分野での成果を英文計75編，英文著書3編，和文著書5編に発表した。国際会議での発表は22題であった。

1998年4月1日付で張ヶ谷健一が病理学第一講座教授に就任した。エール大学病理学教室に在籍して

Molecular & Tumor Pathology (E4)

◆ Overview

In the department of pathology, definite diagnoses of lesions are made in the clinical medicine setting. Pathologists also play an important role to bridge basic medicine and clinical medicine in modern medical diagnosis and treatment with extensive knowledge in both fields. Therefore, in our department of molecular and tumor pathology, we are performing pathological diagnosis as well as aiming to analyze the nature of lesions by using methods of molecular biology and cellular biology, and to deepen pathological diagnosis by an understanding of the molecular background of lesions. In such a setting, we, in this department, are analyzing the mechanisms of invasion and metastasis of cancer, using methods of molecular and cellular biology and morphology, including molecular imaging, paying attention to interactions between cancer cells and substrates or cancer cells and surrounding interstitial cells.

◆ Research & Education

1. Tumor cell biology

- Molecular mechanism of invasion and metastasis of colorectal and breast carcinomas
- Molecular interaction between fragmented hyaluronan and CD44
- Hyaluronan-induced cell motility (activation of RhoGTPases and assembly of cytoskeletons)
- Molecular mechanism of epithelial-mesenchymal transition

2. Stem cell biology

- Cell-cell and cell-matrix interaction of stem cell (Notch signaling and function of CD44)

3. Signal transduction

- Hyaluronan-induced signaling
- Notch signaling: function of mastermind (knockout mice)

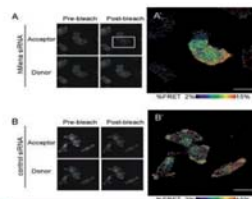
4. Live cell imaging

5. Human pathology



Professor :
Kenichi Harigaya, M.D., Ph.D.

TEL: +81-43-226-2057
FAX: +81-43-226-2058
e-mail: shuyoborisec@office.chiba-u.jp
URL: <http://www.m.chiba-u.jp/class/pathol1/index.html>



◆ Recent Publications

- *"Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex." Ishitani T, Hirao T, Suzuki M, Isoda M, Ishitani S, Harigaya K, Kitagawa M, Matsumoto K, Itoh M. *Nat Cell Biol.* 12: 278-85, 2010.
- *"Human Mena associates with Rac1 small GTPase in glioblastoma cell lines." Higashi M, Ishikawa C, Yu J, Toyoda A, Kawana H, Kurokawa K, Matsuda M, Kitagawa M, Harigaya K. *PLoS One.* 2009;4(3):e4765.
- *"CD44 suppresses TLR-mediated inflammation." Kawana H, Karaki H, Higashi M, Miyazaki M, Hilberg F, Kitagawa M, Harigaya K. *J Immunol.* 180(6):4235-45, 2008.
- *"Mastermind-1 is required for Notch signal-dependent steps in lymphocyte development in vivo." Oyama T, Harigaya K, Muradli A, Hozumi K, Habu S, Oguro H, Iwama A, Matsuno K, Sakamoto R, Sato M, Yoshida N, Kitagawa M. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(23):9764-9, 2007.

いた北川元生が助教授として着任し，田丸淳一講師，湯本典夫，石井源一郎助手のスタッフにて，血液病理学，幹細胞生物学を中心に細胞—細胞（Notch signalの仲介分子Mam），細胞—基質間相互作用（CD44—ヒアルロン酸）に焦点を当てて分子生物学や細胞生物学的手法，蛍光イメージングの技術を用いて研究が始まり，岸宏久，東守洋，川名秀忠，江澤英史，中村祐之，高橋葉子，藤田昌久，熊谷信平，杉本克巳，小沼克安，川島太一，小山敏尚，林賜恩（本庄国際奨学財団奨学生），モラジリ・アブリミート（本庄国際奨学財団奨学生）が研究生，大学院生として在籍し，学生教育，病理解剖，研究に大いに活躍した。この間に，教室で包括的遺伝子解析システムが使用可能となったことが教

室員の研究を飛躍的にレベルアップするきっかけとなった。2001年に笠川隆玄，2003年に唐木洋一，土屋博，村井信二，河野美紀が大学院生として入学している。2004年以降，小豆畑康児，豊田亮彦，于建勇，尾股亜矢，斎藤光芳，志田友樹が入学している。技官は梅宮敏文，東和彦君で引き続き優秀な技術をもって，教室員の研究を支えている。この間，有力施設への転出もあり，1998年江澤英史君が放射線医学総合研究所重粒子センター病理，1999年田丸淳一講師が埼玉医科大学川越医療センター助教授へ，2000年湯本典夫助手が第一病理学講師就任後，日本医大病理学教室に講師として赴任，2002年岸宏久助教が成田日赤病院に病理部長で転出，東守洋君が助教就任，2000年石井源一郎助手が講師に昇



井出源四郎教授叙勲記念祝賀会



一病花見 1995



教室写真 2008



野球大会 2009

進，2001年国立がんセンター東病院病理室長で転出，川名秀忠君が助教に就任，2007年4月張ヶ谷健一が千葉大学大学院医学薬学府副府長，2009年4月に大学院医学薬学府長に就任して現在に至っている。2009年東守洋助教が埼玉医科大学川越医療センター講師，川名秀忠助教が千葉県がんセンター病理医長に転出している。現在，豊田亮彦君が助教に就任しており，小松悌介君が2010年4月より助教に就任した。今までに蓄積された先進的な成果は教室員により多くの国際会議(22)で発表されており，また，その成果を *Immunity*, *Am. J. Pathol.*, *Mol. Cell. Biol.*, *Proc. Nat'l. Acad., Sci USA* (2), *J. Immunol.*, *J. Clin. Inv* (2), *Nat. Cell Biol.*, *Cancer Res.* (2), *J. Biol. Chem.* (3), *Development* など国際的な一流誌に発表してきている。特に，癌浸潤において，上皮－間葉変換 (EMT) は極めて重

要なプロセスと考えられており，40年以上前に，当教室に在籍しておられた故滝沢延次郎名誉教授が形態病理学的観察により浸潤癌にて癌細胞に接する基質の変性壊死像“*Mesenchymolysis*”を，さらに，この部へ癌細胞原形質突起の伸長が起こる像までも捉えておられたのであるから故滝沢名誉教授の慧眼に感服せざるを得ない。折しも，現在，当教室ではEMTを含めたがんの浸潤転移機構の分子レベルの解明に向けた研究が整いつつあり，今後の発展が期待される。この研究成果の蓄積されつつある状況で，張ヶ谷健一が第99回日本病理学会総会(2010. 4. 27. 京王プラザホテル，東京)で宿題報告を行った。文科省科学研究費は1999年以降基盤研究はB(2)12件を含め8件，特定領域研究5件を獲得している。

(はりがや けんいち)