

心技体を目指して

～症例報告の重要性を説く巻～

金沢医科大学 臨床病理学



山田 壮亮

内容 (北陸分子病理研究会)

- 症例報告を軽んずることなかれ
- 今までの研究を俯瞰す
- これから、北陸の病理医として

内容 (北陸分子病理研究会)

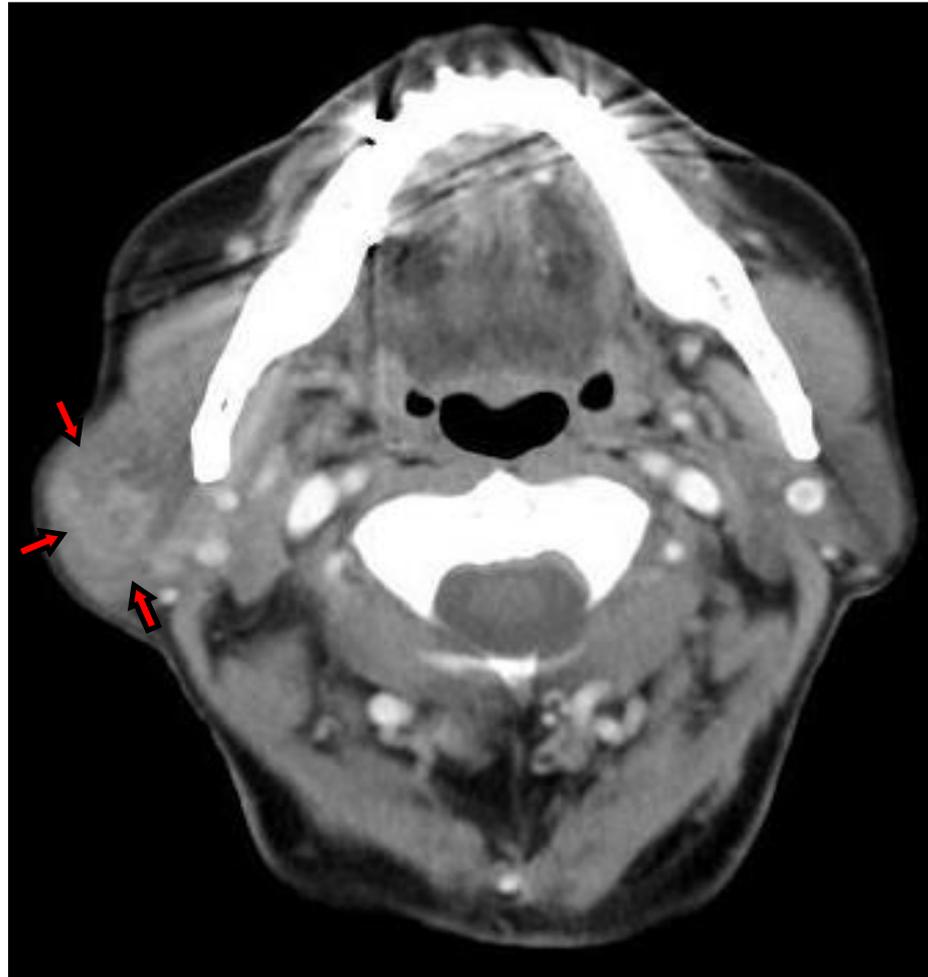
- 症例報告を軽んずることなかれ
- 今までの研究を俯瞰す
- これから、北陸の病理医として

病理医としての立ち位置

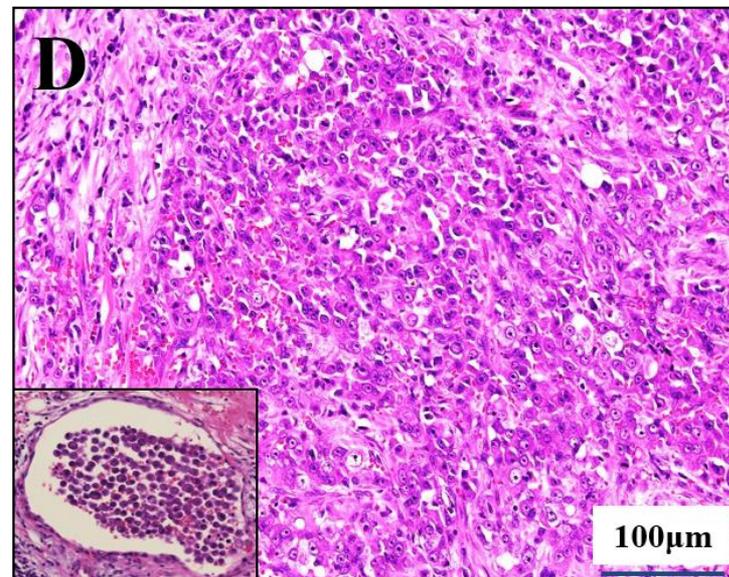
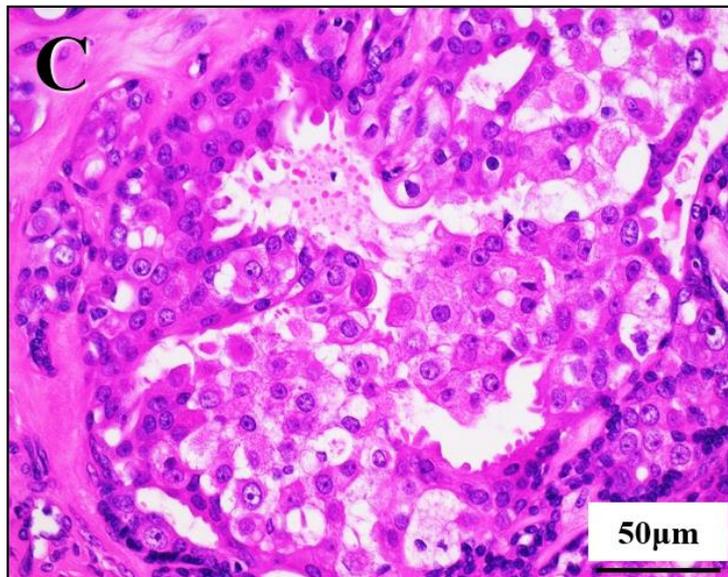
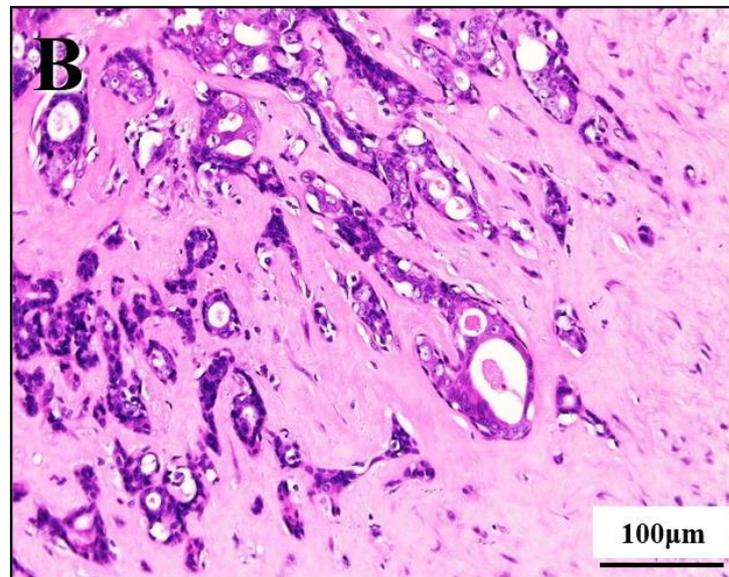
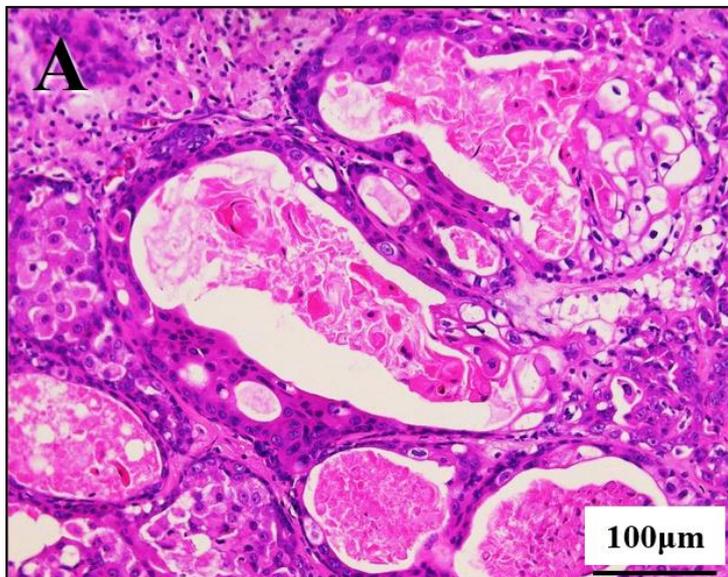
- **臨床医の視点を尊重する**
- **迅速・軽妙、かつ狡猾に**
- **稀少症例の共有、共同研究へ**

Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma の一症例

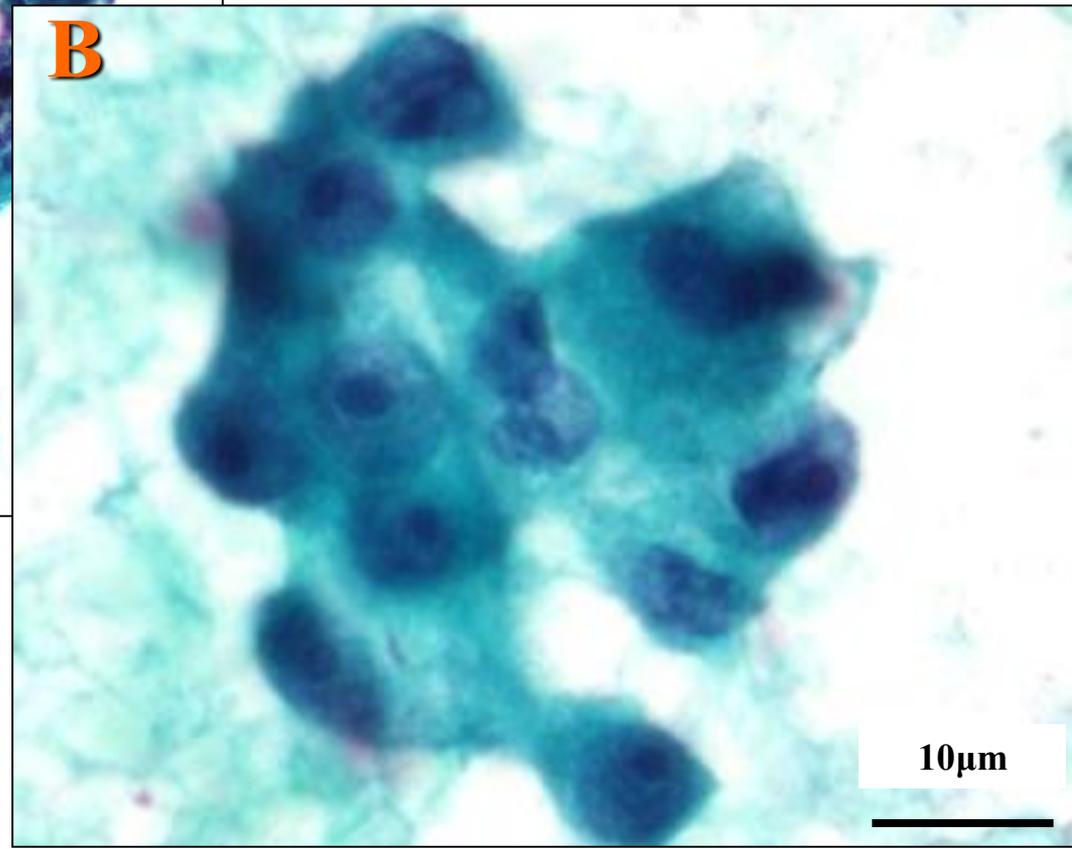
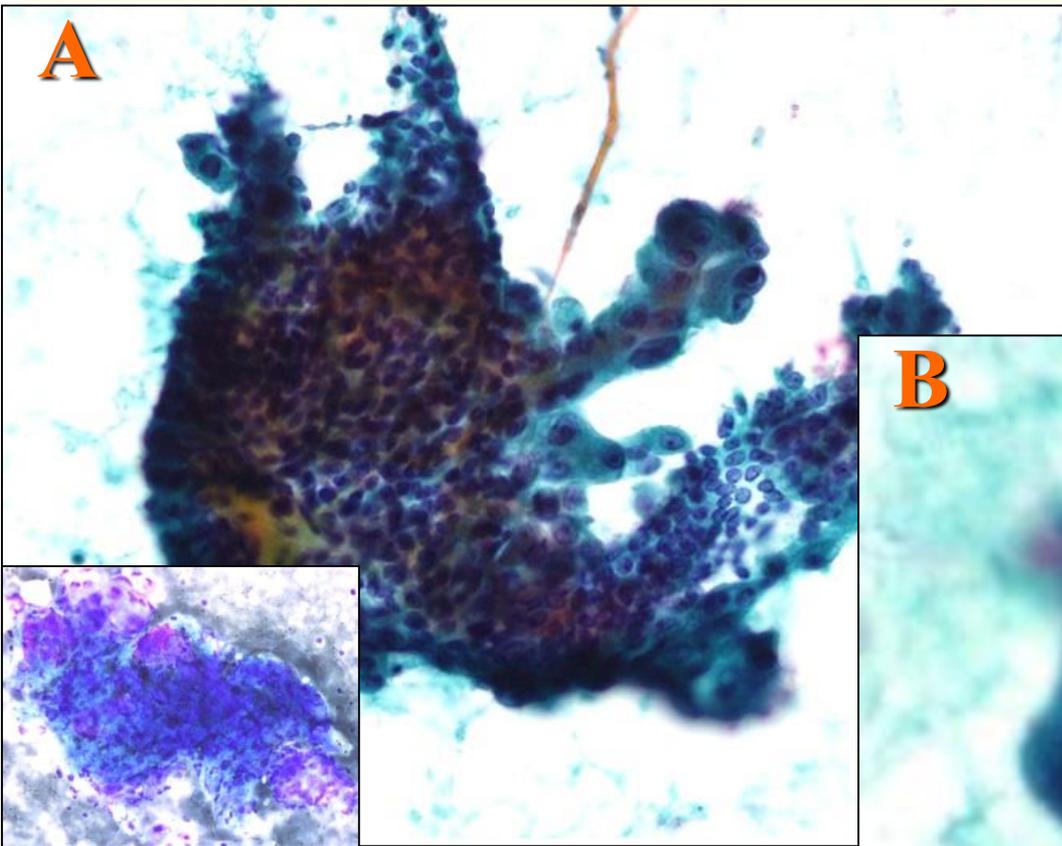
80代 男性



Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma の一症例



Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma の一症例



CASE REPORT

Open Access

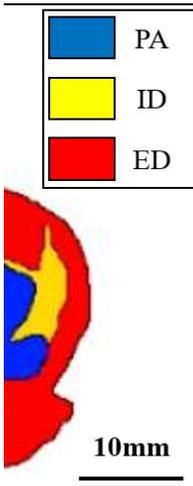
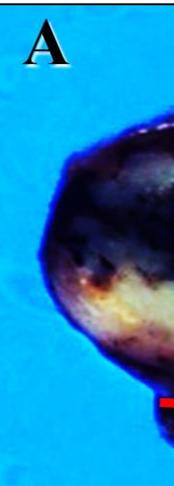
Invasive salivary duct carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: a teaching case giving rise to the genuine diagnostic difficulty on an inadequate cytology specimen

Sohsuke Yamada^{1,3*}, Atsunori Nabeshima¹, Takahisa Tabata², Xin Guo¹, Takashi Tasaki¹, Ke-Yong Wang¹, Shohei Shimajiri¹ and Yasuyuki Sasaguri¹

Abstract: A history of a recent rapid increase in long-standing swelling mass was presented in the right parotid gland of an 85-year-old male. The inadequate cytologic specimens contained few small clusters of three-dimensional malignant epithelial cells having hyperchromatic pleomorphic nuclei and prominent nucleoli, adjacent to a cluster of benign monomorphic myoepithelial cells. We first interpreted it merely as an adenocarcinoma, not otherwise specified. A radical parotidectomy was performed, and gross examination revealed an encapsulated and firm tumor lesion, looking grayish-blue to yellowish-white, focally associated with extracapsular invasion. On microscopic examination, the tumor was predominantly composed of a proliferation of highly atypical epithelial cells having abundant eosinophilic cytoplasm, often arranged in a Roman-bridge appearance with foci of comedo necrosis, alternating with extensive infiltration to adjacent stroma in a trabecular or alveolar fashion with severe vessel permeation. Within the background of pleomorphic adenoma, the carcinoma cells sometimes replaced ductal luminal cells while retaining an intact-like myoepithelial layer. Therefore, we finally made a diagnosis of invasive salivary duct carcinoma ex pleomorphic adenoma. We should be aware that owing to its characteristic features, cytopathologists might be able to determine correct diagnosis, based on multiple and adequate samplings.

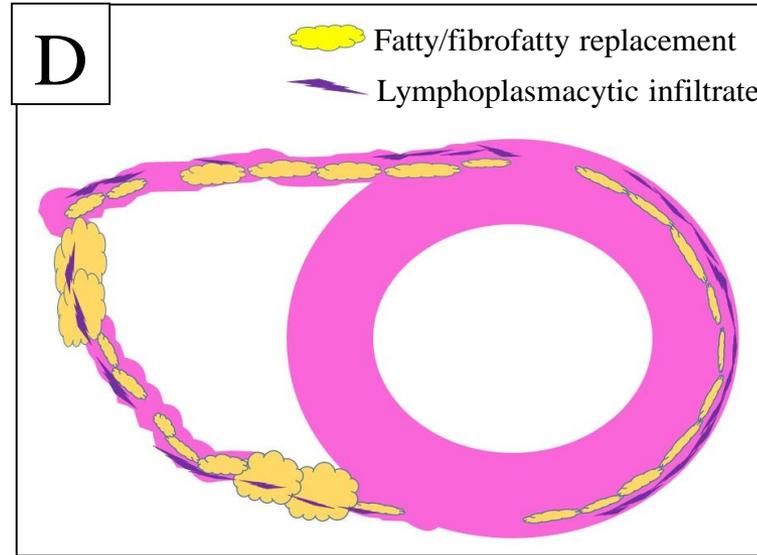
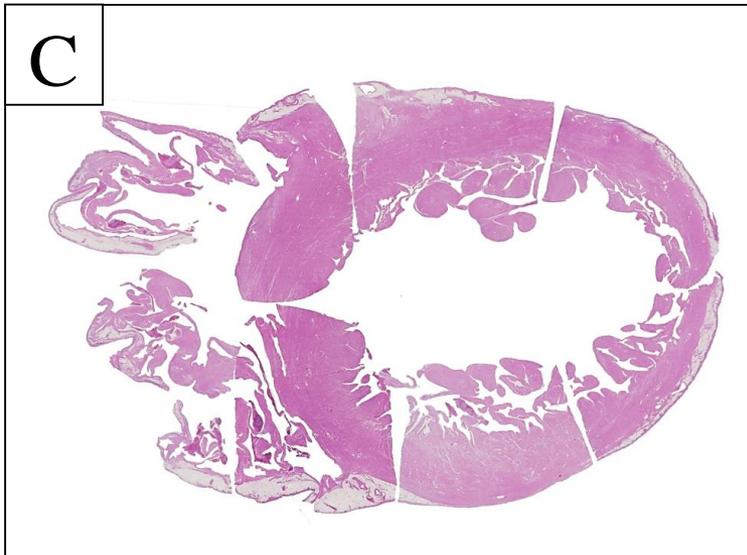
Virtual slides: The virtual slide(s) for this article can be found here: <http://www.diagnosticpathology.diagnomx.eu/vs/2126158270695815>

Keywords: Salivary duct carcinoma, Carcinoma ex pleomorphic adenoma, Salivary gland, Cytology



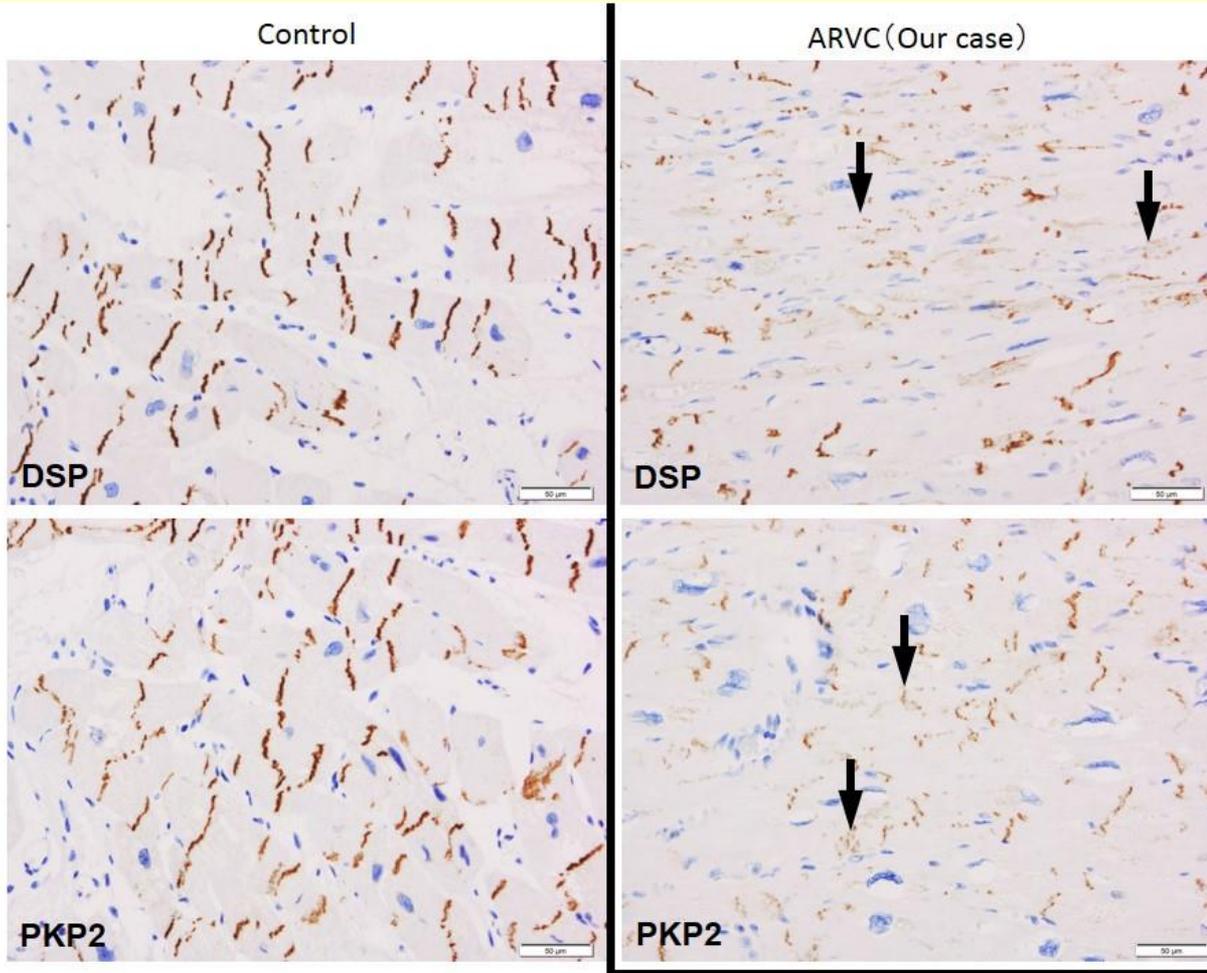
不整脈原性右室心筋症 (ARVC)

の一剖検例 (60代後半、男性)



不整脈原性右室心筋症 (ARVC)

の一例検例 (60代後半、男性)



DSG2 : Desmoglein 2

JUP : Plakoglobin

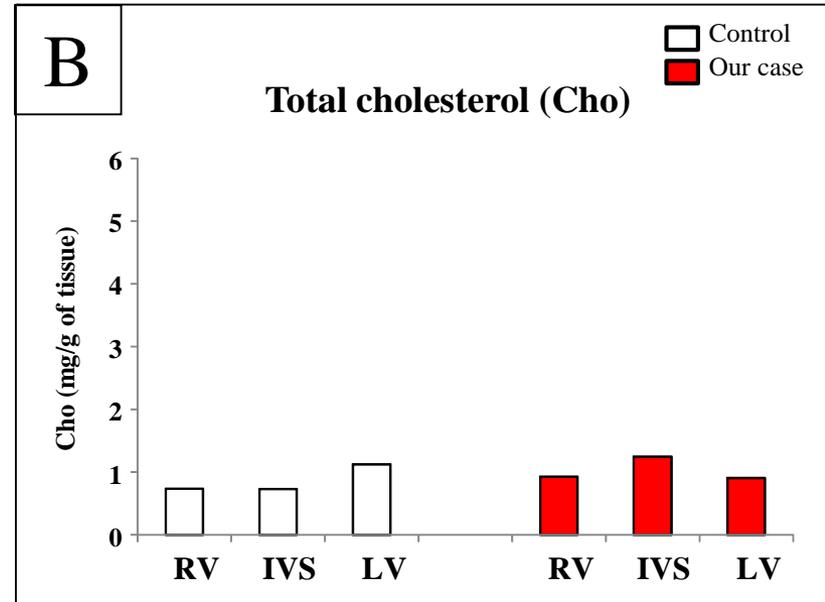
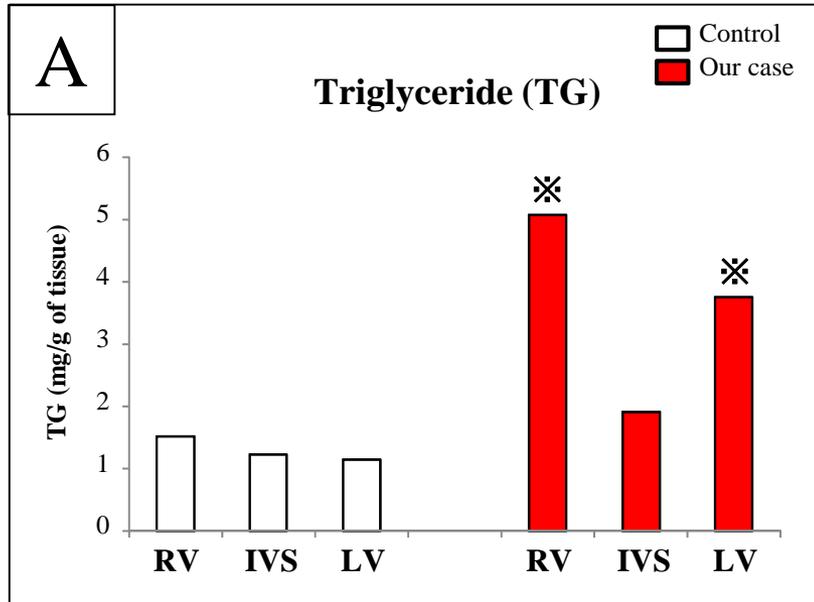
DSP : Desmoplakins 1&2

PKP2 : Plakophilin 2

介在板の変性に伴う異常な染色性、つまりデスモゾーム関連
遺伝子蛋白発現の低下が認められる

不整脈原性右室心筋症 (ARVC)

の一部検例 (60代後半、男性)



Controlに比べて当ARVC例では、TGの右室・左室における顕著な増量 (※) がみられるのに対して、Cho含量に差はなかった。

RV : Right Ventricle
IVS : Interventricular Septum
LV : Left Ventricle

不整脈原性右室心筋症 (ARVC)

の一例検例 (60代後半、男性)



Yamamoto K, Yamada S, et al.

Possibly Late-Onset Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Unique Triglyceride Deposition by Analysis of Lipid Contents. *Clinical Medicine Insight: Case Reports*, 2019.

症例報告から原著論文へ

- まず書く、動く、形にする
- One 'Neues' !!
- 成功体験、喜びの共有

内容 (北陸分子病理研究会)

- 症例報告を軽んずることなかれ
- **今までの研究を俯瞰す**
- これから、北陸の病理医として

抗酸化酵素 PRDX4 の

生体内における役割

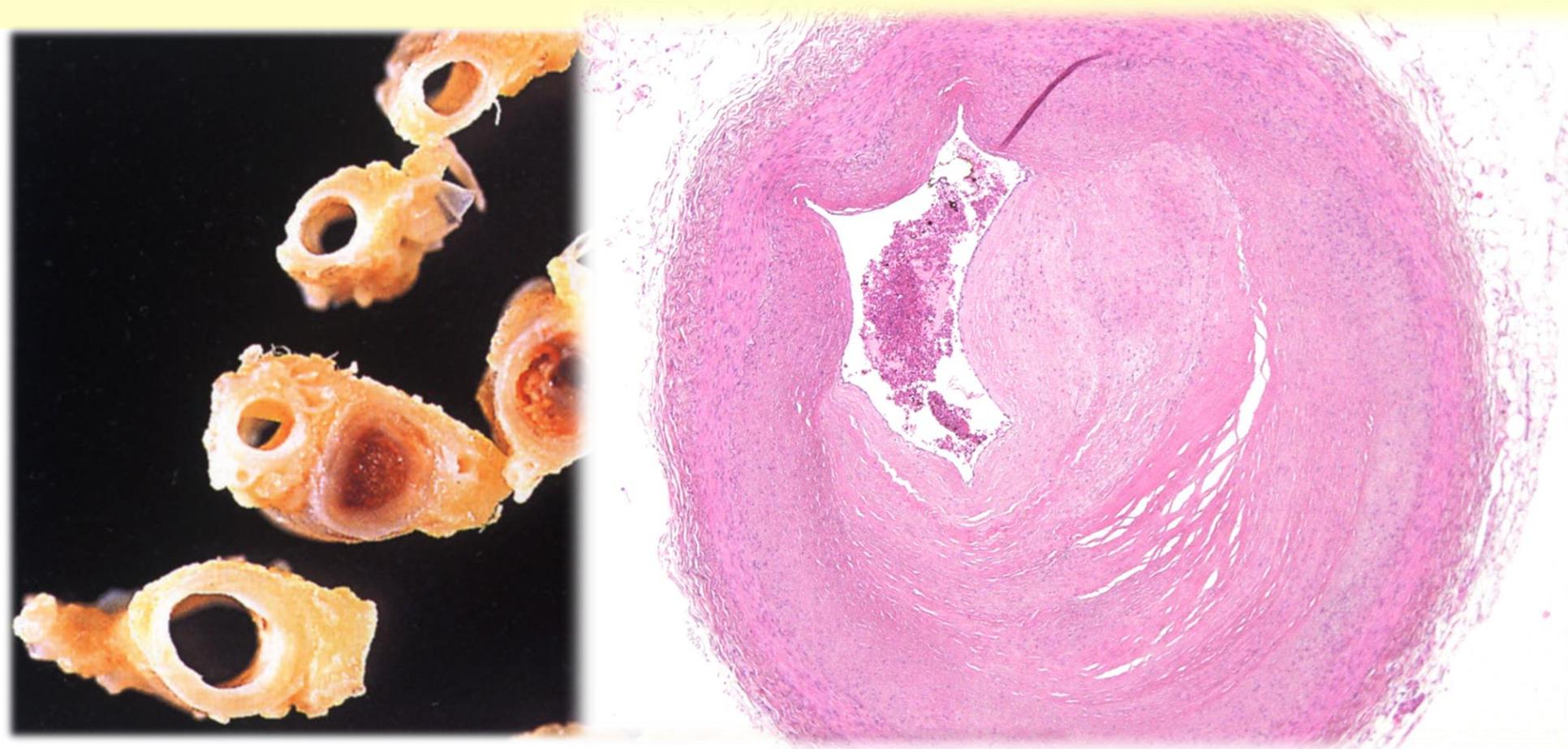
～metabolic syndromeから癌まで～

金沢医科大学 臨床病理学



山田 壮亮

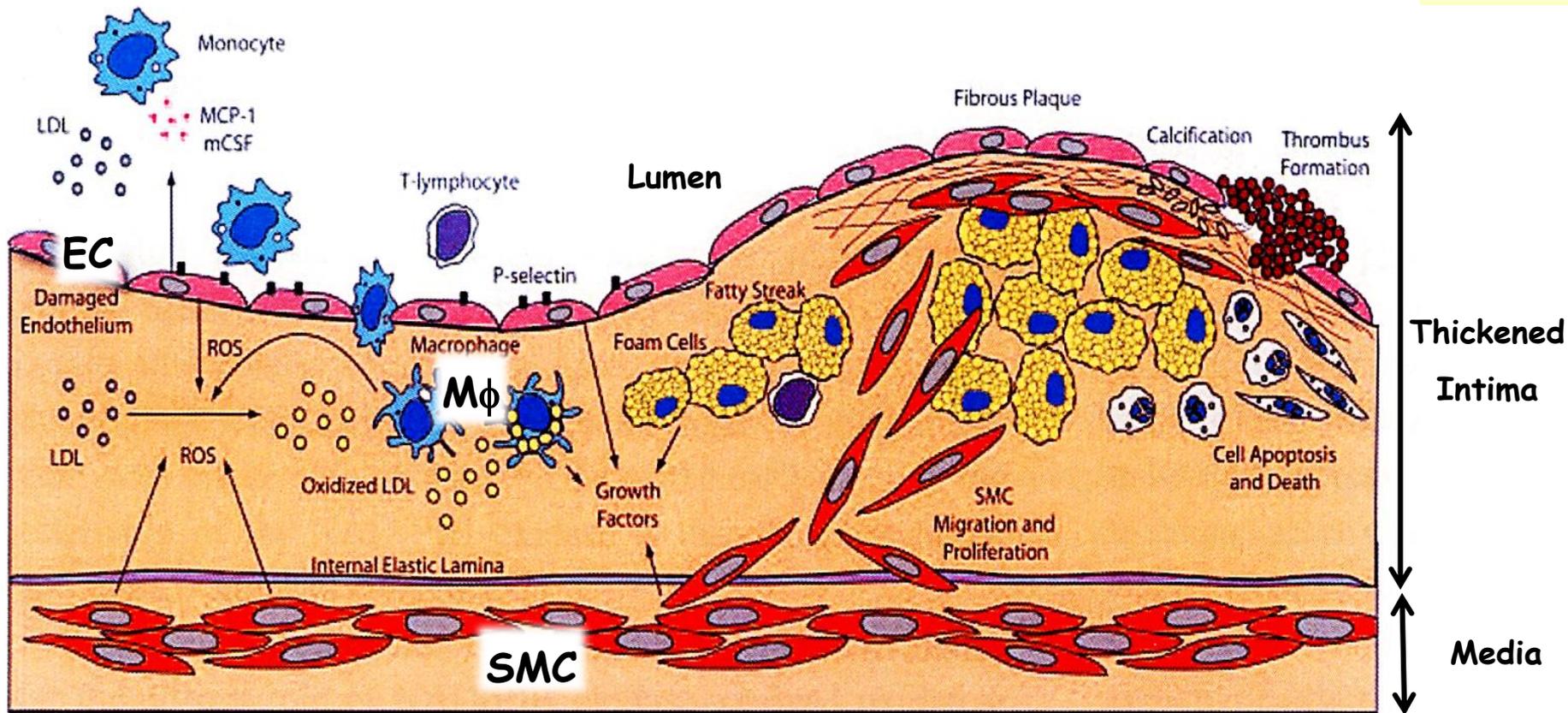
炎症・脂質代謝を基盤とする 「動脈粥状硬化」



何故「動脈硬化」を

- 世界の総死因 約3割
- 炎症病理と血管細胞生物学
- 局所かつ全身性疾患

動脈粥状硬化のメカニズム



動脈粥状硬化は内皮細胞 (EC) 障害 (inside-out signaling)、内膜におけるマクロファージ (Mφ) の侵入、脂質貪食・沈着、平滑筋細胞 (SMC) の移行・増殖、マトリックスの形成、などからなる複合炎症性病変で、アポトーシスや酸化ストレスを含む多くの原因が複雑に絡みあって発生する。

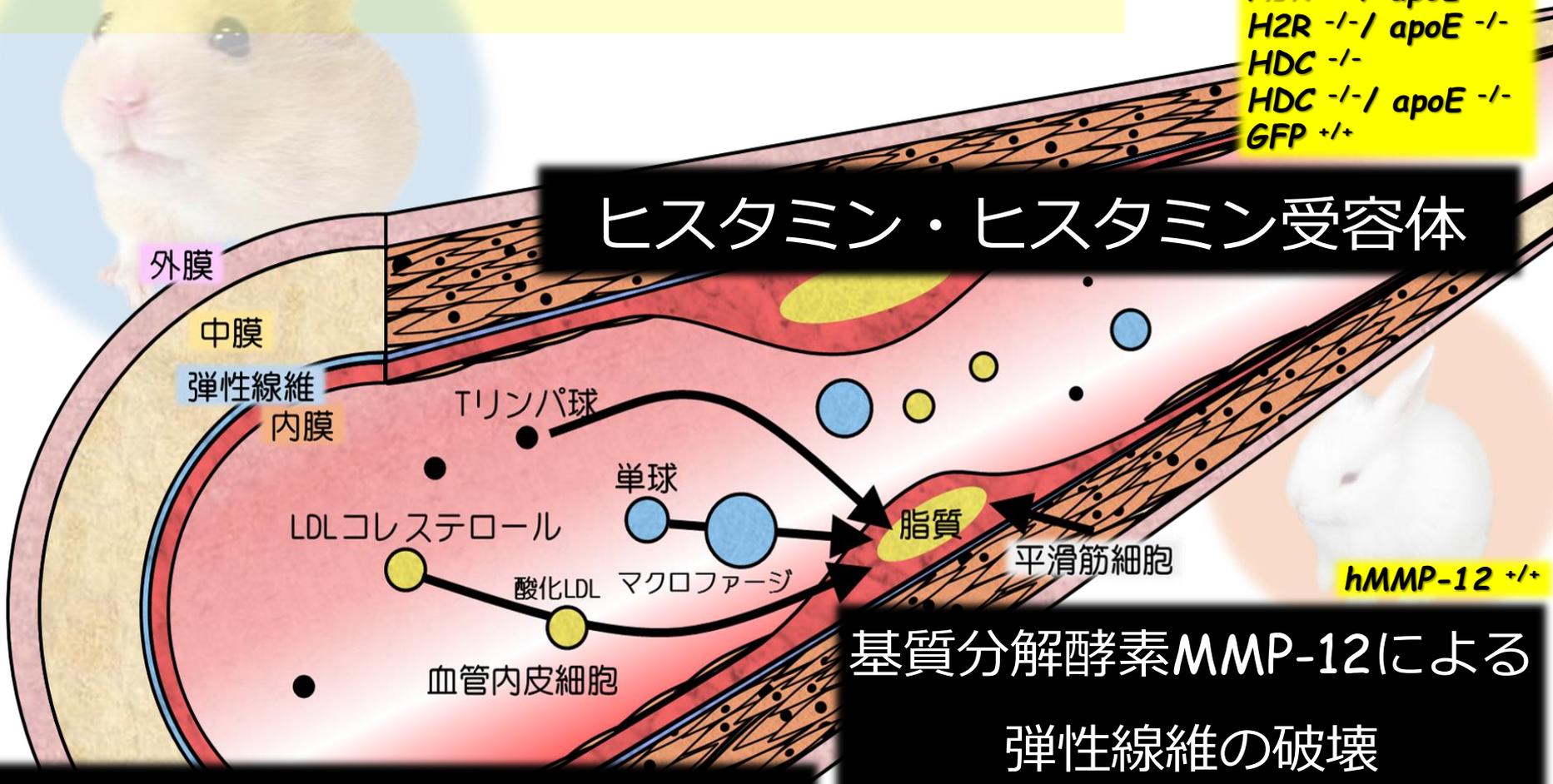
遺伝子改変動物を用いて

- 炎症 (Histamine)
- マトリックス (MMP-12)
- アポトーシス (ASK1)
- 酸化ストレス (PRDX4)

動脈硬化研究の端緒

H1R -/-
H2R -/-
H1R -/- / apoE -/-
H2R -/- / apoE -/-
HDC -/-
HDC -/- / apoE -/-
GFP +/+

ヒスタミン・ヒスタミン受容体



hMMP-12 +/+

基質分解酵素MMP-12による 弾性線維の破壊

炎症・酸化ストレスと アポトーシス

ASK1 -/-
ASK1 -/- / apoE -/-
hPRDX4 +/+
hPRDX4 +/+ / apoE -/-
mPRDX4 -/-
ATGL -/-

Animal Models of Atherosclerosis

・高脂血症モデル

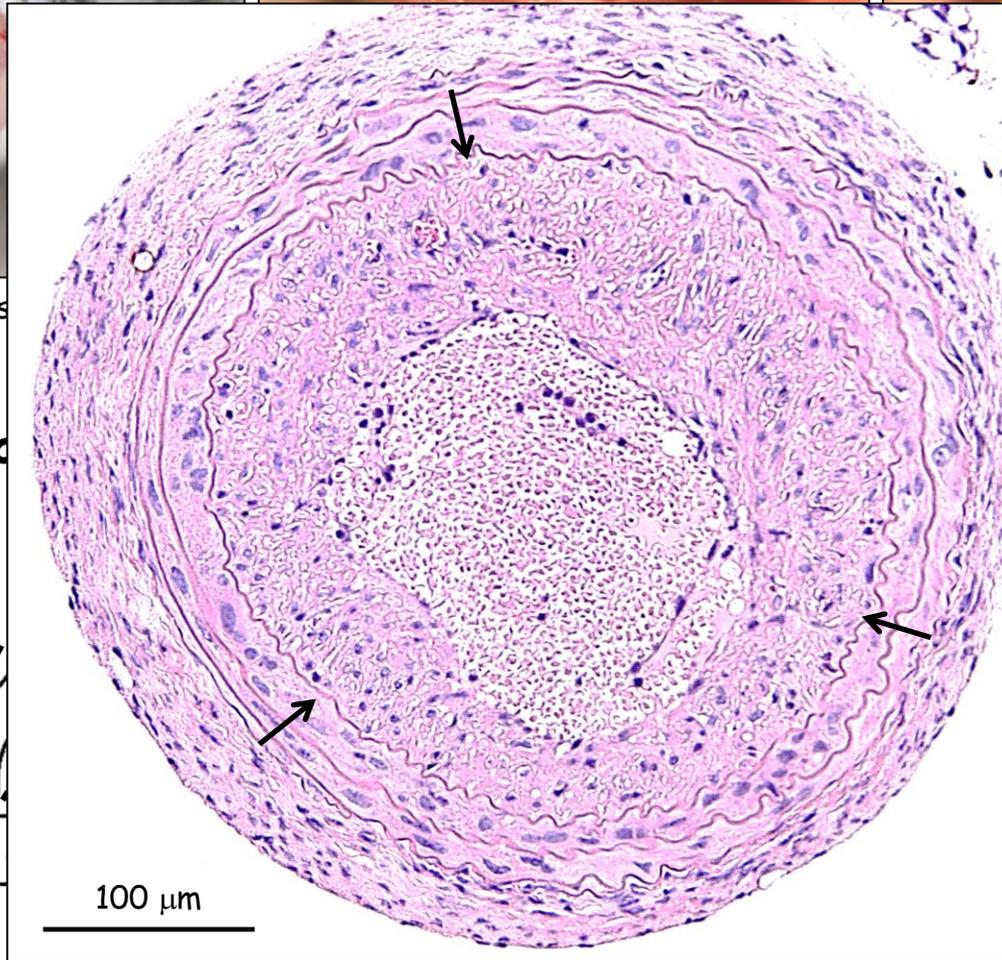
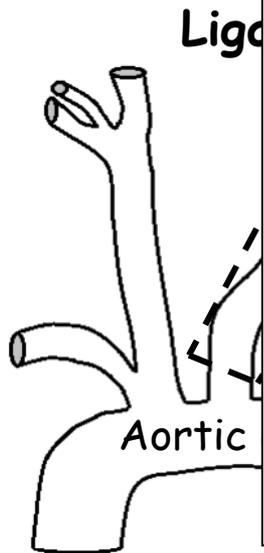


Animal Models of Athero-(Arterio-)sclerosis

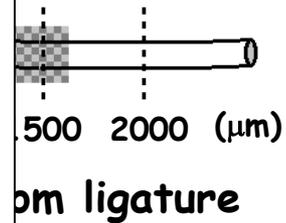
・ 総頸動脈結紮（血管障害）モデル



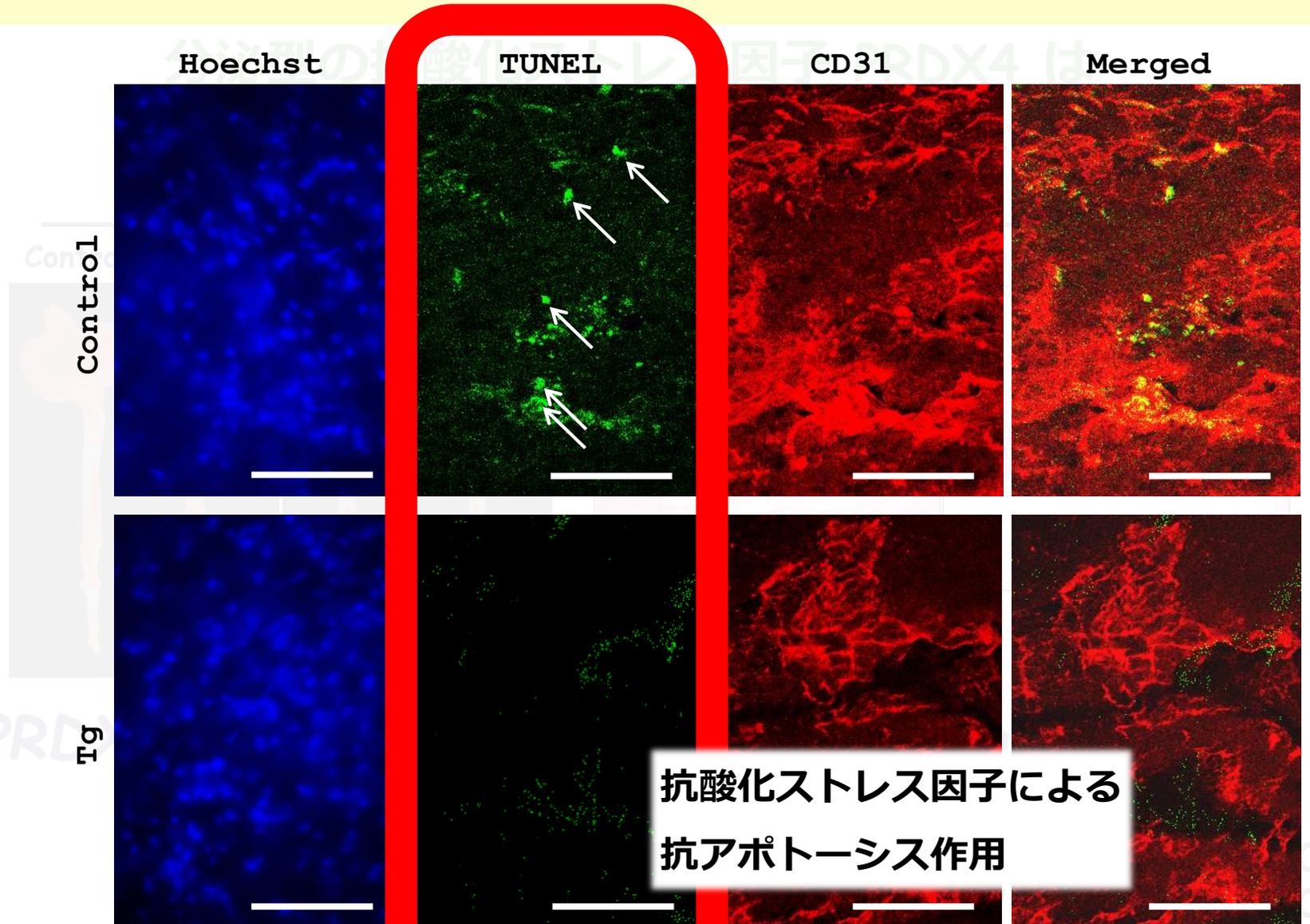
1. Surgical incision s
median neck.



ligation at a site proximal to
urcation.

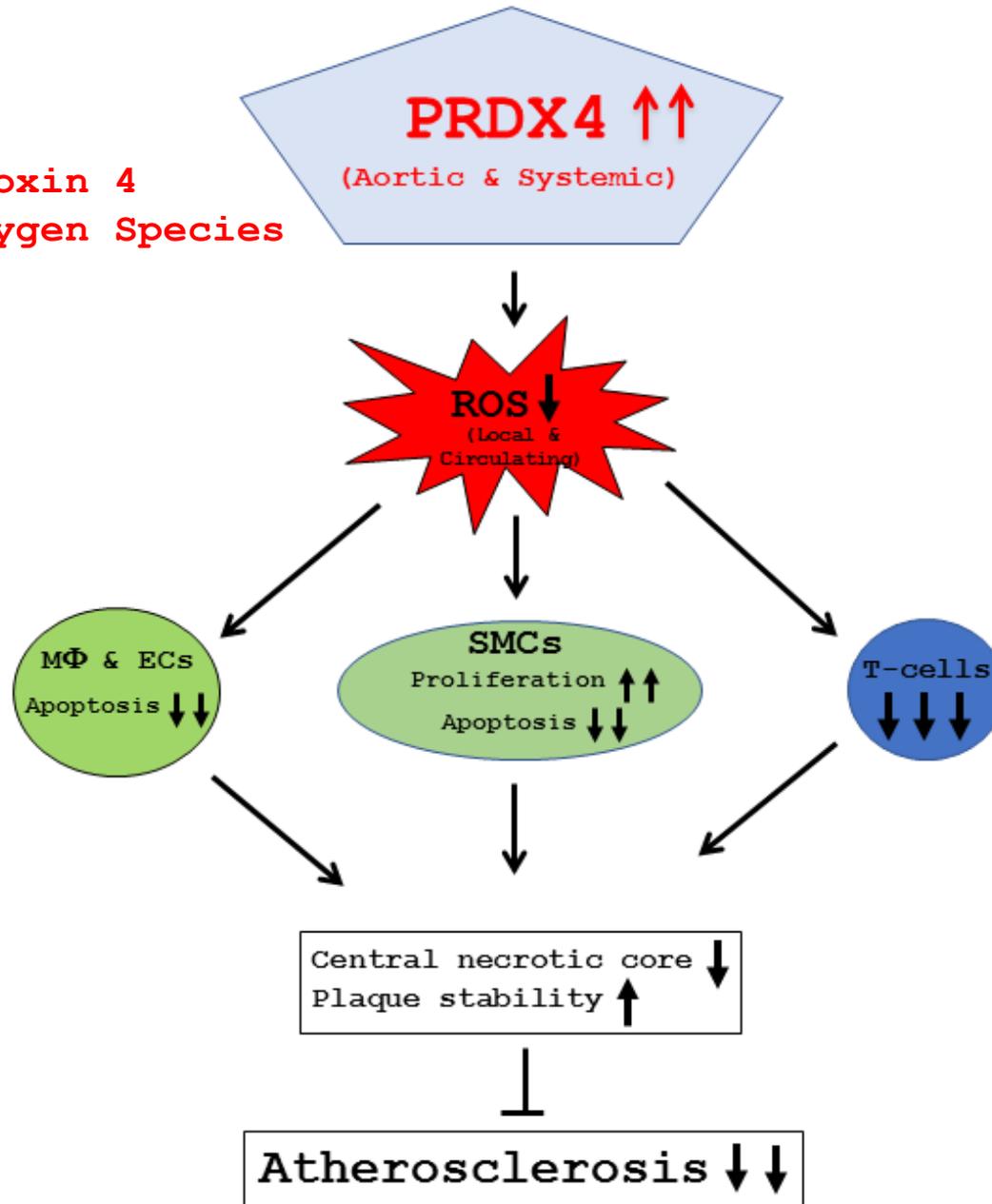


Protective Roles of PRDX4 in Atherosclerosis

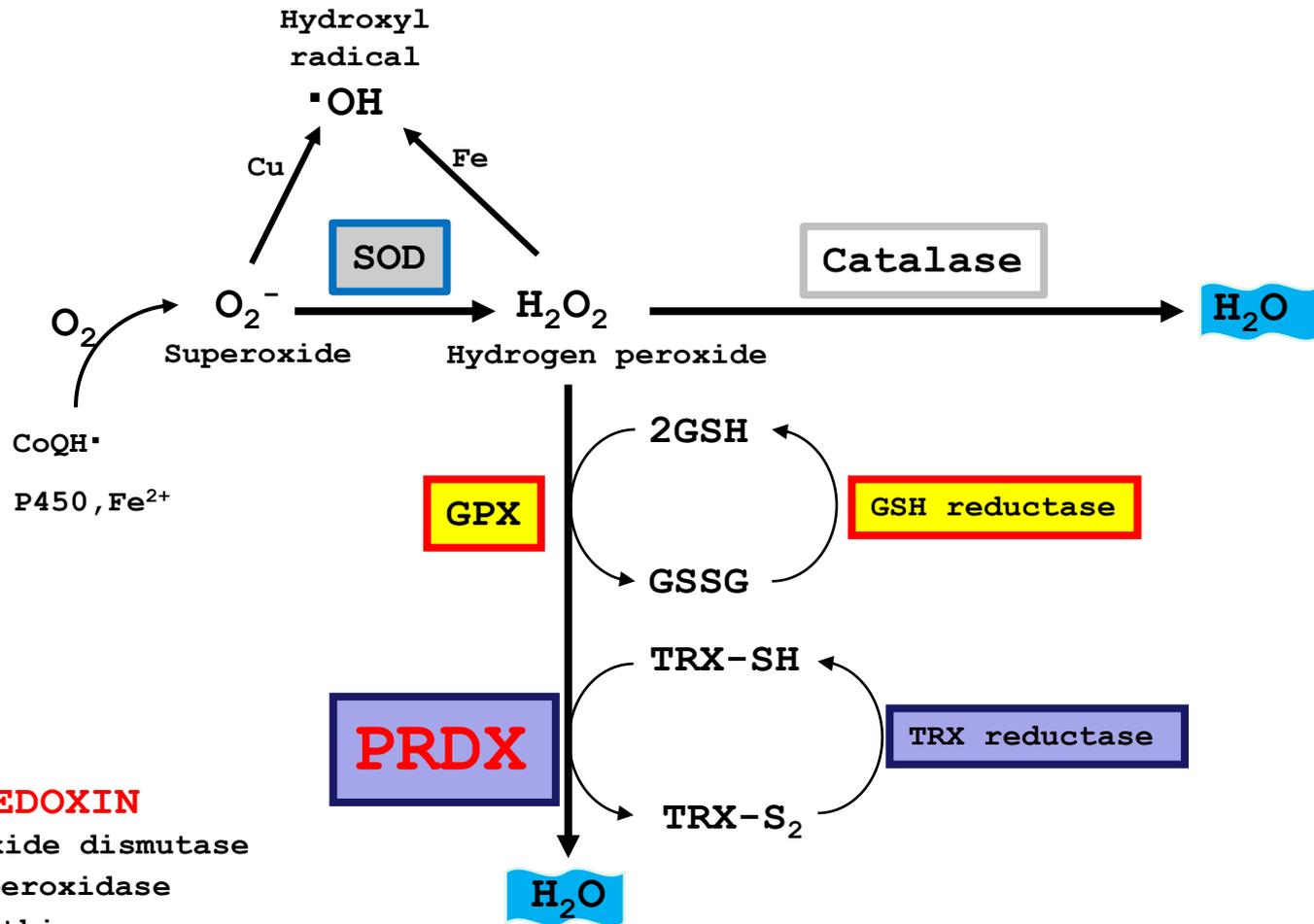


Critical Roles of PRDX4 in Atherosclerosis

PRDX4: Peroxiredoxin 4
ROS: Reactive Oxygen Species



Pathway of the detoxification of ROS



PRDX: PEROXIREDOXIN

SOD: Cu,Zn-superoxide dismutase

GPX: Glutathione peroxidase

GSH: Reduced glutathione

GSSG: Oxidized glutathione

TRX: Thioredoxin

CoQ: Coenzyme Q

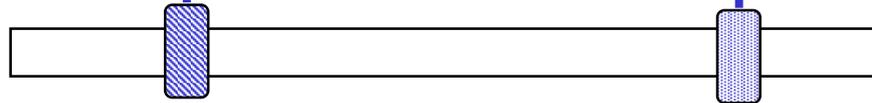
P450: Cytochrome P450

Schema of mammalian PRDX family

触媒中心

SH

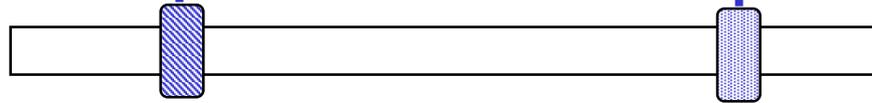
PRDX1



細胞質

SH

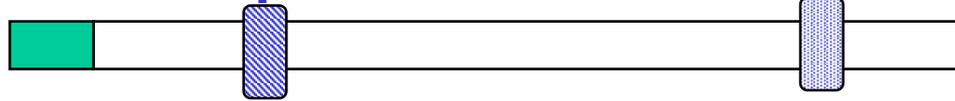
PRDX2



細胞質

SH

PRDX3

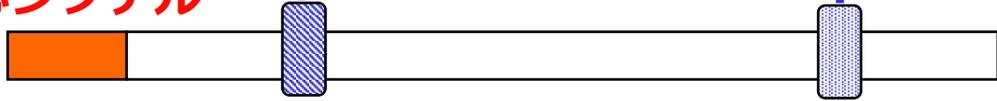


ミトコンドリア

分泌シグナル

SH

PRDX4



細胞外
小胞体

SH

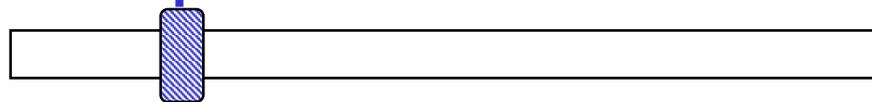
PRDX5



ミトコンドリア
ペルオキシソーム
細胞質

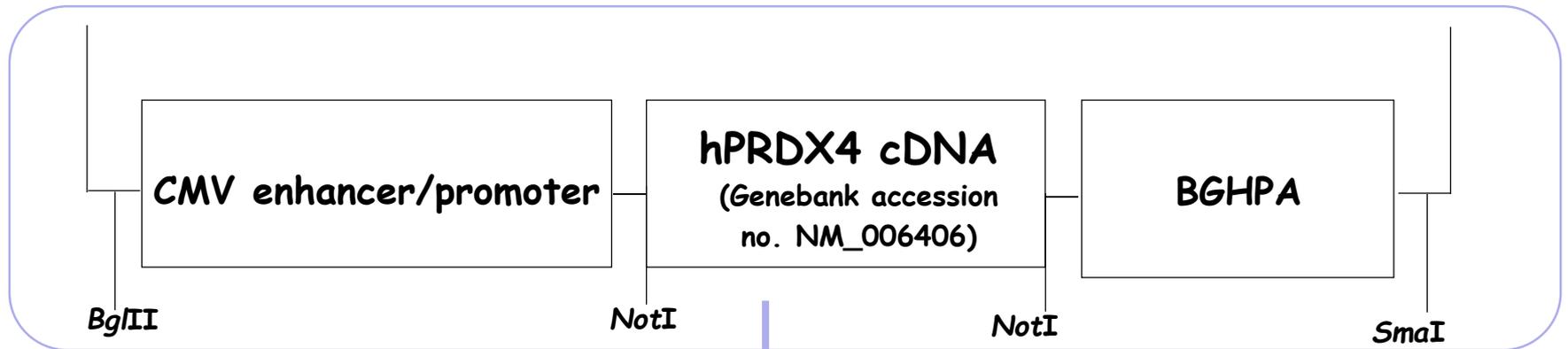
SH

PRDX6



細胞質

Human PRDX4 (hPRDX4) transgenic mice



受精卵

C57BL/6J (wild-type; WT) mouse



上流の CMV promoter と、hPRDX4 cDNA を含む transgene を、WTマウスの原核へ microinjectionすることにより、transgenic mice (Tg) を得た。

Experimental procedures



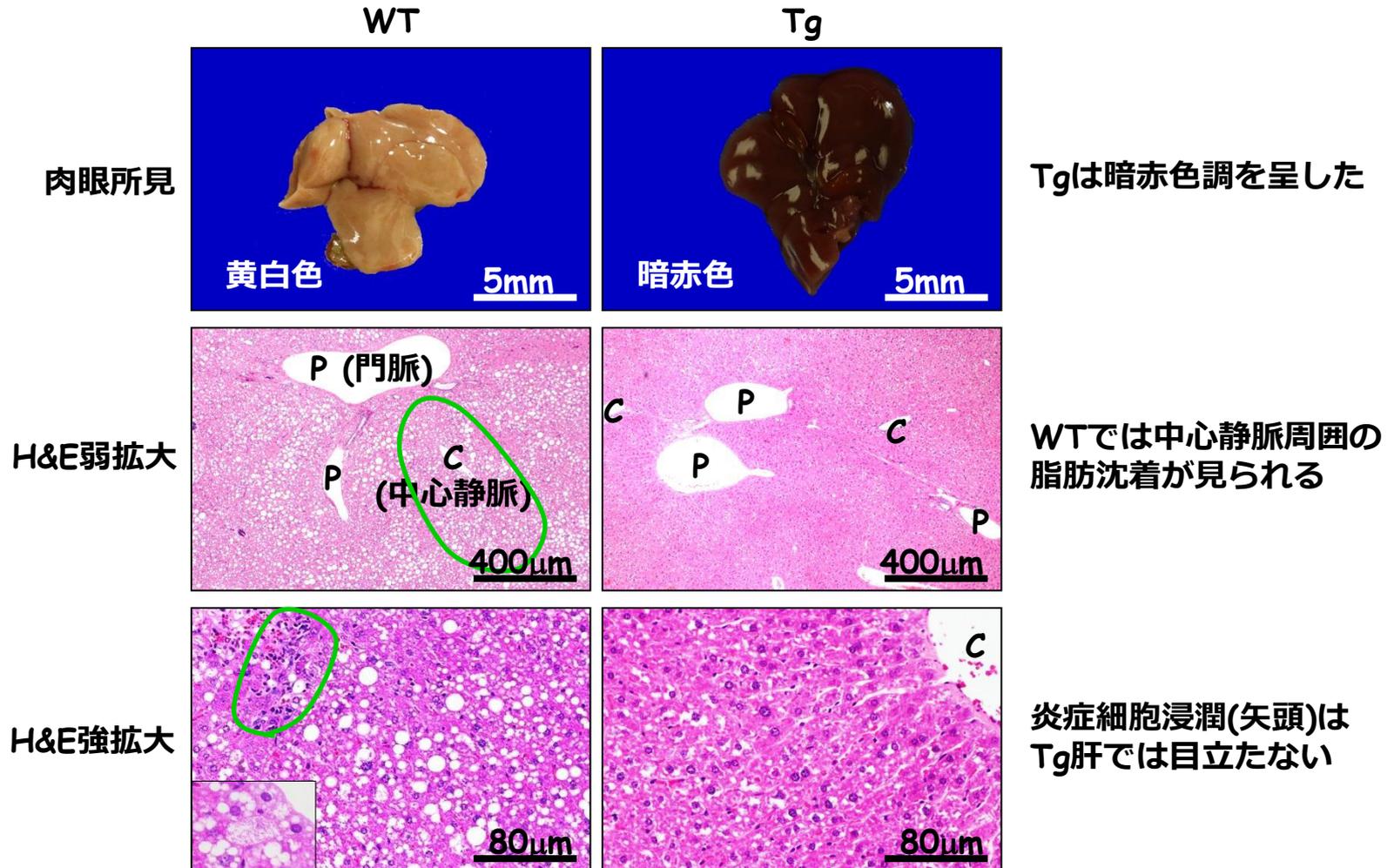
SHDS: single high dose of streptozotocin (STZ),

HFrD: high fructose diet, NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease,

MCD+HF: methionine- and choline-deficient high fat diet.

PRDX4 protects against NAFLD

HFrD+STZ モデル

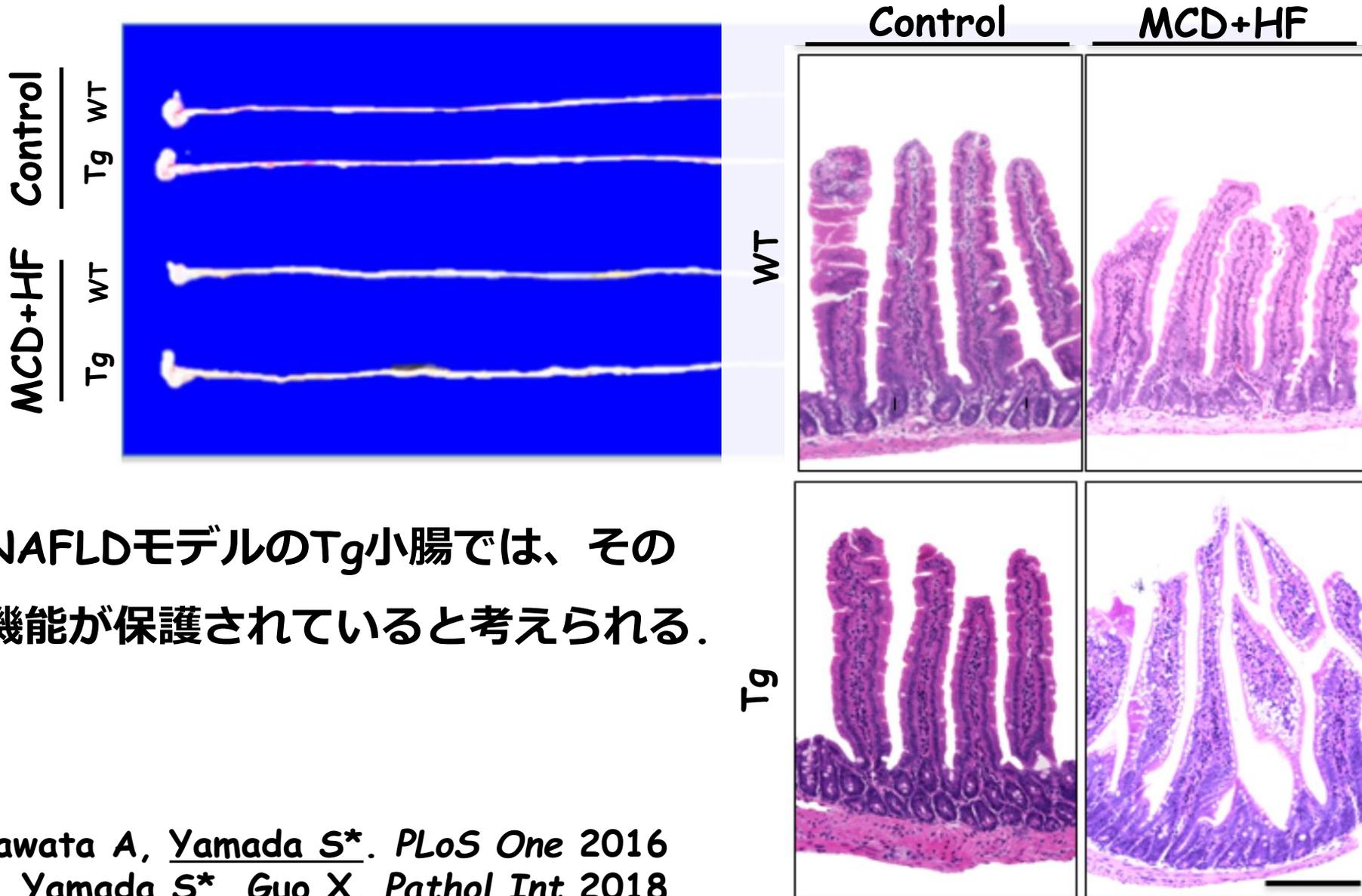


Tg肝では、NASH様病態の進展が抑制されていた。

Nabeshima A, Yamada S*. *Antioxid Redox Signal* 2013

Nawata A, Yamada S*. *PLoS One* 2016

PRDX4 also spares the small intestine

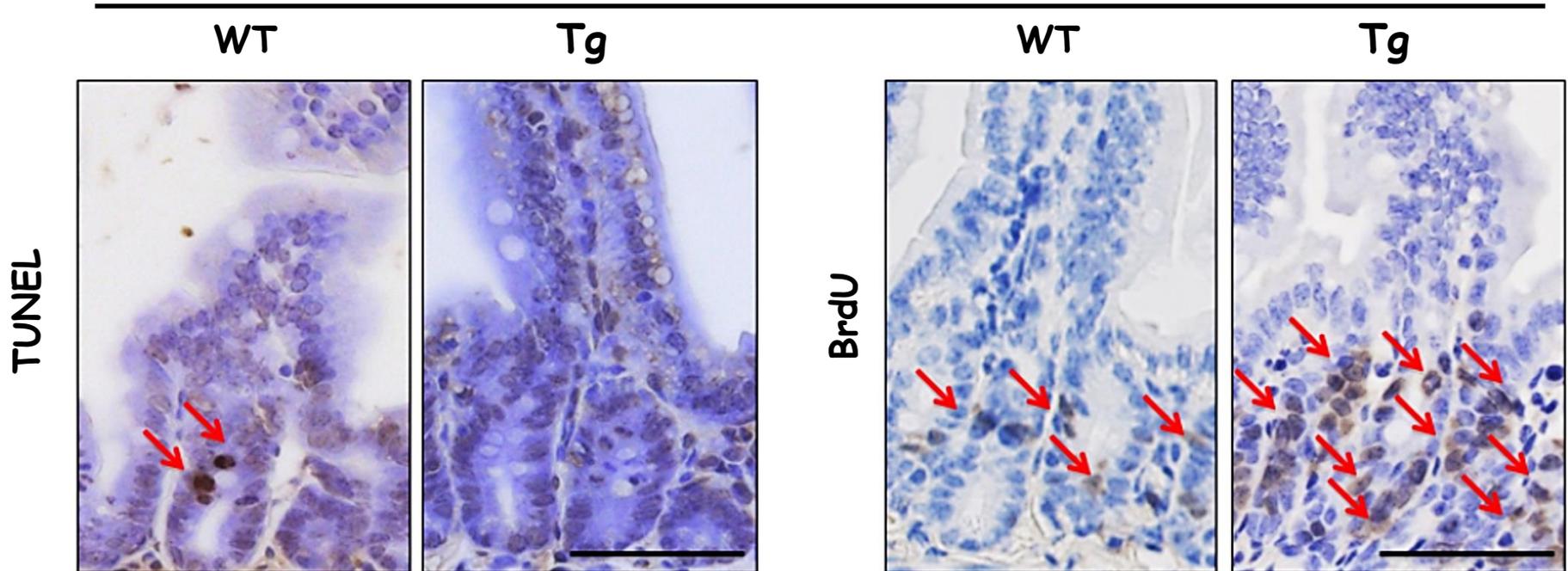


NAFLDモデルのTg小腸では、その機能が保護されていると考えられる。

Nawata A, Yamada S*. *PLoS One* 2016
Yamada S*, Guo X. *Pathol Int* 2018

PRDX4 can suppress apoptosis but accelerate proliferation in jejunal enterocytes

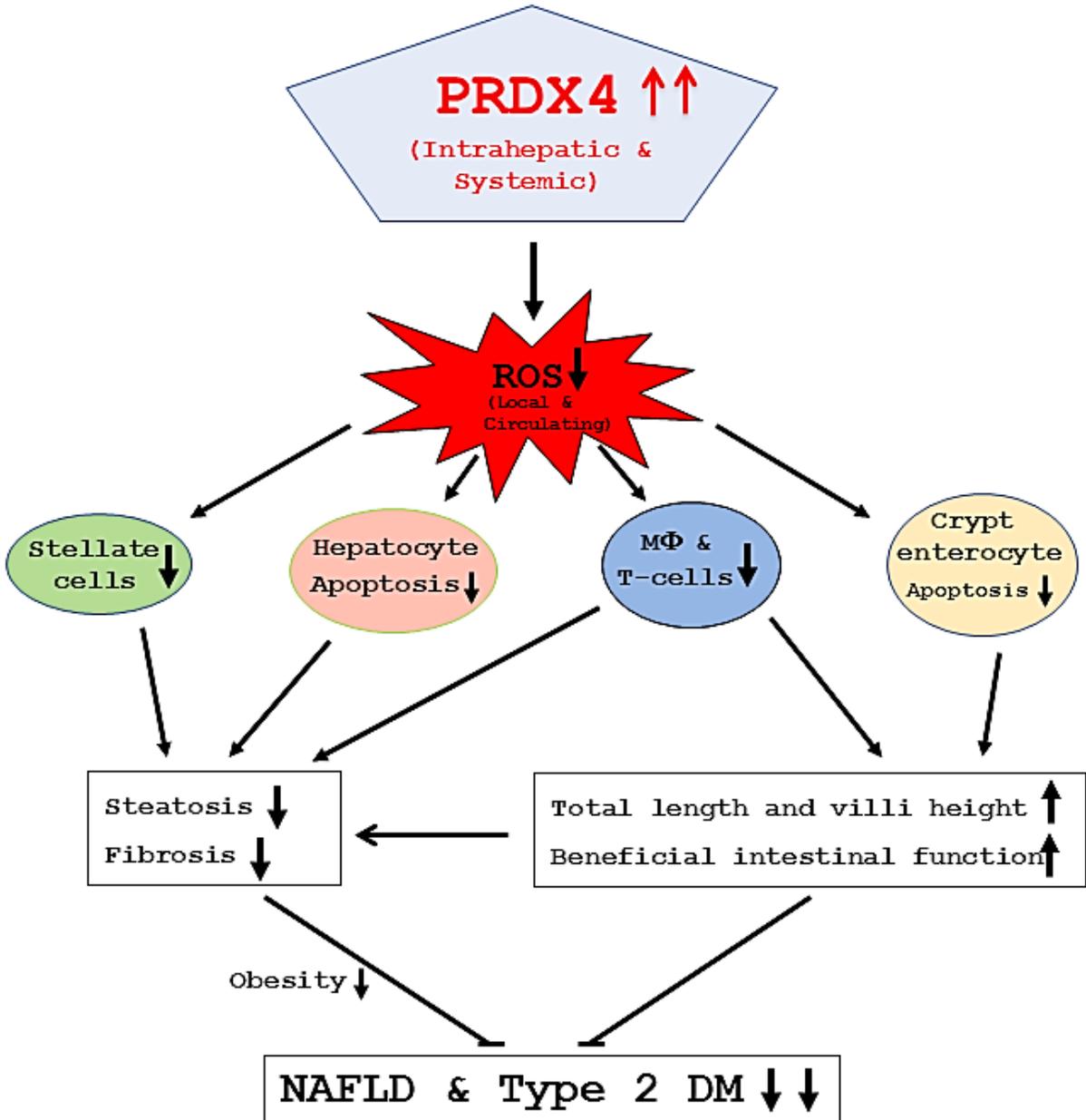
MCD+HF モデル



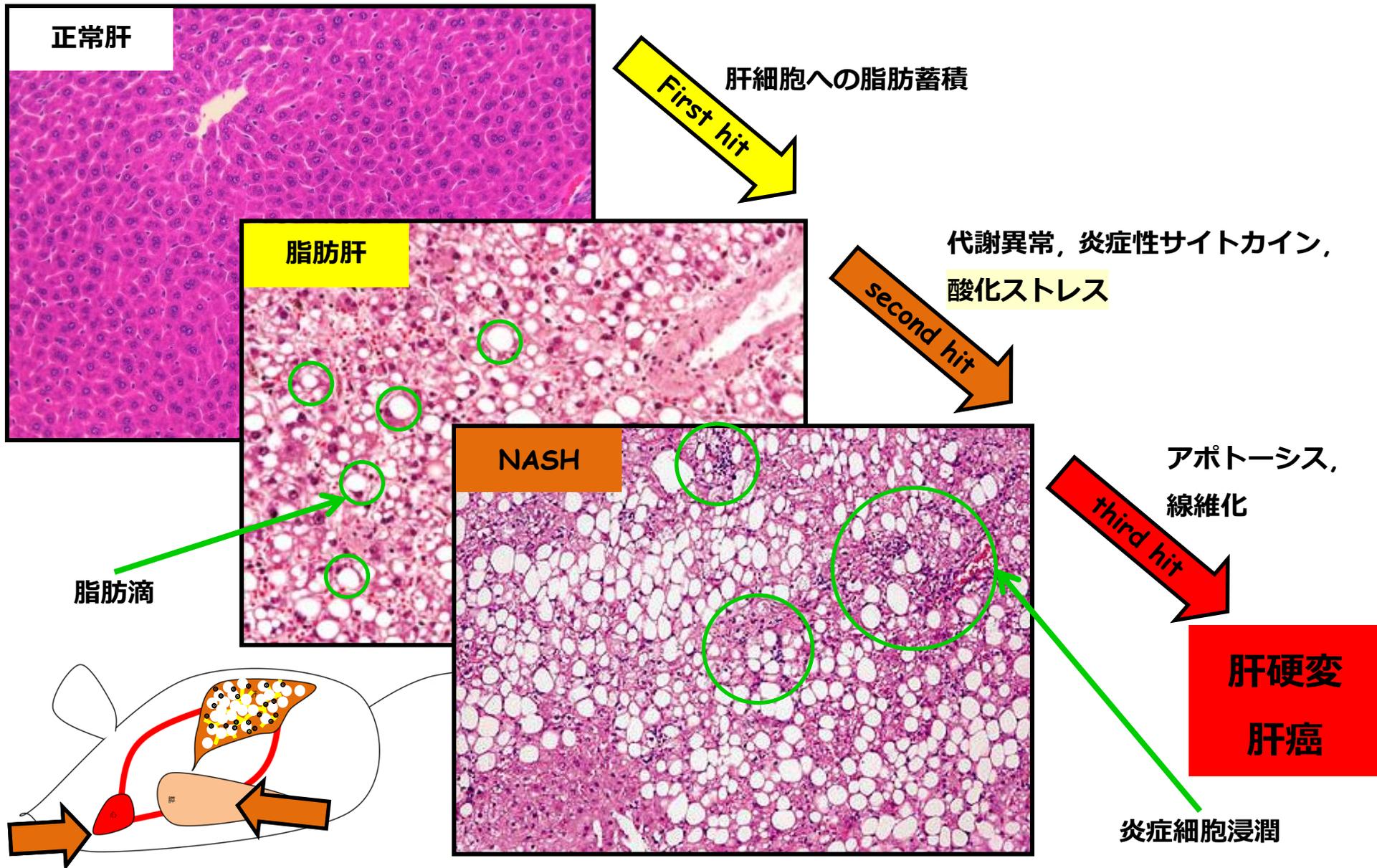
十二指腸陰窩において、上皮のアポトーシスが抑制され、
増殖が刺激されている。

Nawata A, Yamada S*. *PLoS One* 2016
Yamada S*, Guo X. *Pathol Int* 2018

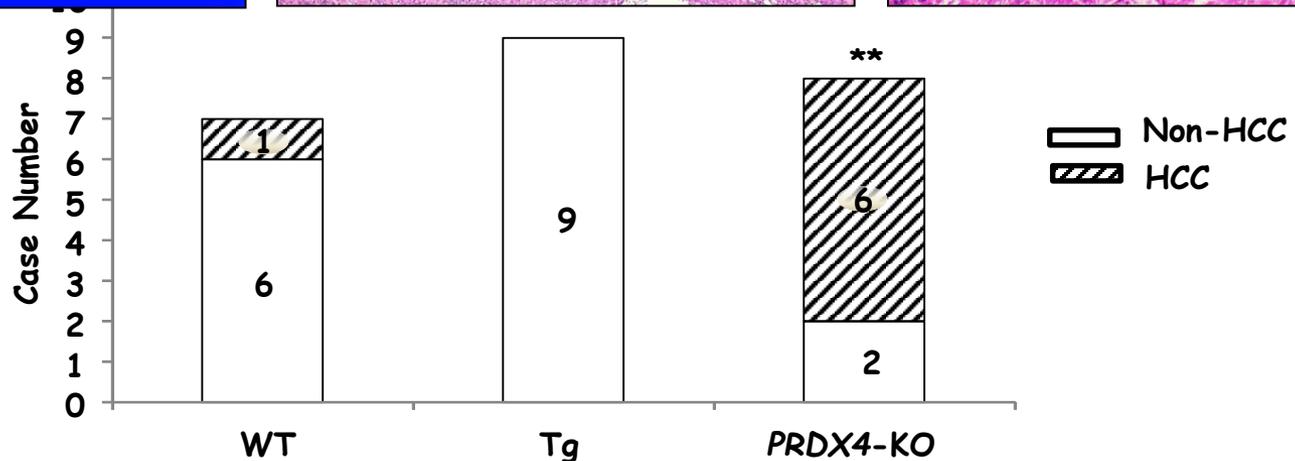
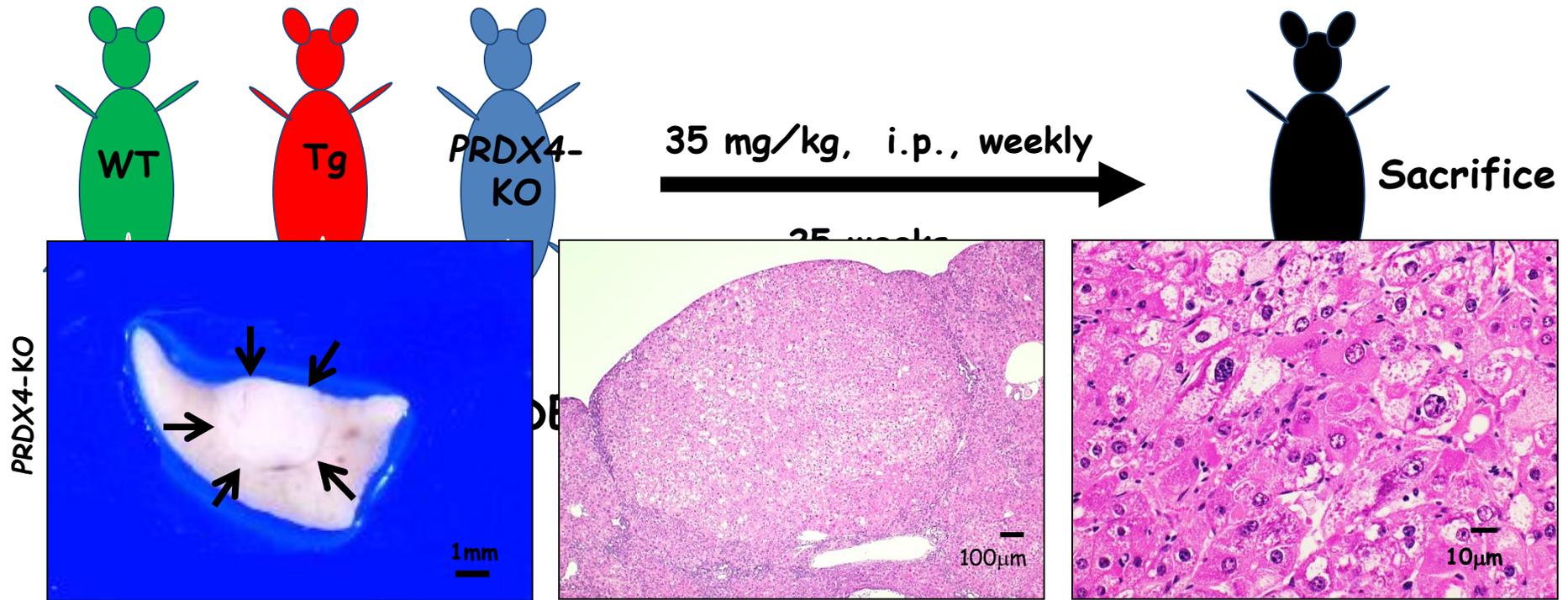
Critical roles of PRDX4 in Metabolic syndrome



Two- to Multiple-hits theory in NASH



DEN-induced HCC mice model



結語

抗酸化ストレス因子のうちでも、特に PRDX4は、動脈硬化・NASH・肝細胞癌の発生・進展に対して、予防的・保護的に働いている可能性が示唆され、慢性炎症性疾患への治療応用が期待される。

内容 (北陸分子病理研究会)

- 症例報告を軽んずることなかれ
- 今までの研究を俯瞰す
- **これから、北陸の病理医として**

これから





1995年 鹿児島県私立ラ・サール高校 卒業
金沢医科大学 臨床病理学教室

2002年 産業医科大学 医学部 卒業

2004年 胸部外科 **山田** 臨床研修 **壮亮**
やまだ そうすけ
産業医科大学 大学院 入学 (4月)

2008年 産業医科大学 大学院 修了

2015年 Austria Graz 大学 留学

2016年 鹿児島大学医学部 病理学 講師

2017年 金沢医科大学 臨床病理学 教授 (講座主任)

‘良い教室’とかけて‘良い寿司屋’と解く



金沢医科大学での学位研究指導

- *Int J Med Sci*, Shioya A, et al. The Combination of Weak Expression of PRDX4 and Very High MIB-1 Labelling Index Independently Predicts Shorter Disease-free Survival in Stage I Lung Adenocarcinoma. (2018, 15(10): 1025-1034.)
- *Int J Mol Sci*, Zhang J, et al. Protective Effects of Peroxiredoxin 4 (PRDX4) on Cholestatic Liver Injury. (2018, 19(9). pii: E2509.)

金沢医科大学での学位研究指導

- *Int J Med Sci*, Kumagai M, et al. Depletion of WNT10A Prevents Tumor Growth by Suppressing Microvessels and Collagen Expression. (2019, 16(3): 416-423.)
- *Brain Tumor Pathol*, Nakada S, et al. The clinicopathological analysis of receptor tyrosine kinases in meningiomas: the expression of VEGFR-2 in meningioma was associated with a higher WHO grade and shorter progression-free survival. (2019, 36(1): 7-13.)

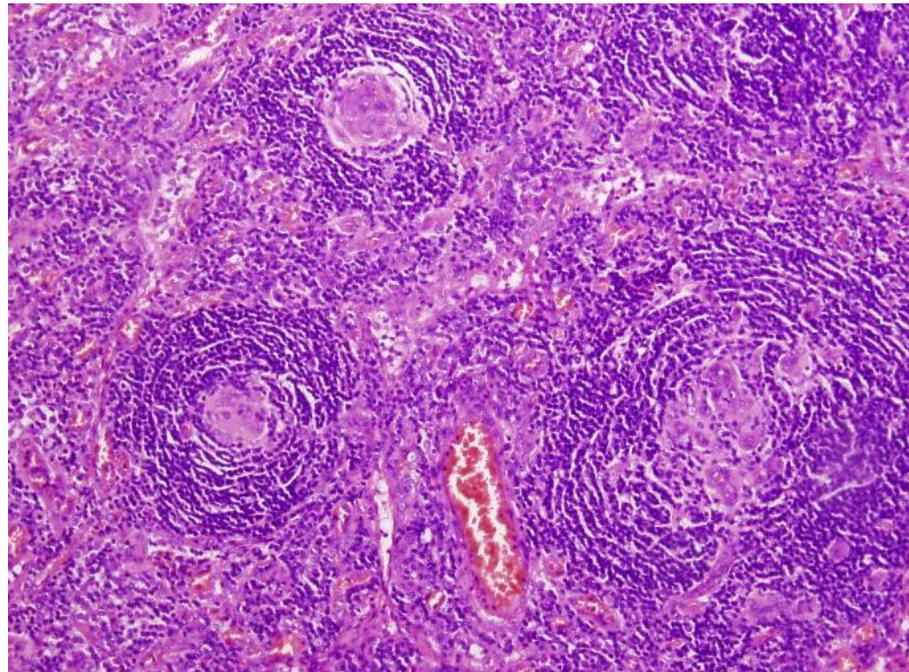
黒瀬先生との出会い



黒瀬 望 MD,PhD.



Vermont大学



The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol.* 77: 130-138, 2018.

An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract.* 215: 410-413, 2019.

論文作製から'動く'教室へ

- 教科書/論文を読み過ぎない
- 「遊び」の効用
- 知行合一 & 聖俗一致



貝原 益軒に学ぶ

1630年～1714年.

江戸時代の儒学者.

筑前国（福岡県）福岡藩士.

「養生訓」

江戸中期の1713年（正徳3）に出た大衆衛生書. 晩年の著. 四巻.

古来の中国医書から養生に関する語を取捨選択 + 自分の体験.

陰・陽

「養生訓」 & 「反魂丹」



①内慾—飲食・好色・睡・言語を恣にする・喜怒憂思悲恐驚の七情の慾

②外邪—風・寒・暑・湿

去るべし

良医とは・・・

「文学ありて、医学にくはしく、医術に心をふかく用ひ、多く病になれて、其の変をしれる」



今、求められているもの







心

油・みず・ぎけ
技 体

Acknowledgments

