

【15】

氏 名	室 井 望 ^{むろ い のぞみ}
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第714号
学位授与の日付	平成30年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (腫瘍外科学)
学位論文題目	Clinicopathological study of a dimorphic variant of breast carcinoma (Dimorphic型乳癌における臨床病理学的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 釜 井 隆 男 (副査) 教授 小 橋 元 教授 井 川 健

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

乳癌は世界で女性の粗罹患率、年齢調整罹患率の第一位の癌であり、罹患率は右肩上がりに増加している。乳癌は様々な形態を示すため、診断には慎重な観察が必要である。本邦で汎用されている組織型分類は乳癌取扱い規約の組織学的分類とWHO classification of tumors of the breastがあるが、ともに形態学的分類が主である。WHO分類では、浸潤性乳癌の大部分（40～75%）は非特殊型浸潤性乳癌（invasive carcinoma of no special type）であるが、まだ明らかにされていない形態は多く存在すると考えられる。

Lefkowitzらは乳管内乳頭癌の中に筋上皮に似た淡明な細胞質を有する細胞がみられた20症例を報告しており、その上皮細胞をdimorphic細胞と命名している。しかし、dimorphic細胞を含む非浸潤性乳癌（ductal carcinoma in situ : DCIS）および浸潤性乳癌（invasive carcinoma : IC）の生物学的特徴や組織発生源は明らかではない。

【目 的】

本研究は、dimorphic型乳癌の臨床病理学および免疫組織化学的特徴を明らかにすることである。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理審査委員会の承認を得て、指針にしたがって行った。

対象は2000年から2016年の期間において獨協医科大学病院にて乳癌と診断され手術を施行した患者で、病理学的にdimorphic型乳癌と診断された50例とし、コントロール群として浸潤癌の症例

から特殊型を除いた784例を用いた。検討項目はestrogen receptor (ER)、progesterone receptor (PgR)、human epidermal growth factor receptor (HER2)、E-cadherin、cytokeratin 5/6 (CK5/6)、cytokeratin14 (CK14)、androgen receptor (AR)、gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15)をプロトコールに従い免疫組織化学的染色を行った。ERとPgRにおいては陽性癌占有率が少なくとも1%以上のものを陽性とし、HER2はAmerican Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP)のガイドラインに基づき判定を行った。また、dimorphic型乳癌症例の年齢、腫瘍径、組織学的異型度、リンパ節転移、stage、無病生存期間、全生存率の比較検討と乳癌を4つのタイプ(HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2-, HR-/HER2+)に分類し、生物学的特徴の比較検討を行った。2群間の比較は χ^2 検定とFisher正確検定を用いて行った。全生存曲線、無病生存曲線はKaplan-Meier法を用い、生存曲線の比較にはlong-rank検定を用いて評価した。p<0.05を統計的に有意とした。

【結 果】

本研究において、dimorphic ICは組織異型度が低くHR+/HER-タイプの乳癌が多く存在した。dimorphic IC群とnon-dimorphic IC群の年齢、平均腫瘍径、リンパ節転移数、stage、無病生存期間、全生存率には有意差は認められなかった。免疫組織化学染色の結果では、dimorphic細胞は多くの場合においてp63とCK5/6、CK14が陰性であった。対照的に、HRとARは陽性であり、また上皮細胞接着分子であるE-cadherinとアポクリン上皮マーカーであるGCDFP-15も陽性となった。しかし、dimorphic細胞と隣接する悪性上皮(adjacent malignant columnar epithelial: AMCE)細胞の間には有意差は認められなかった。

【考 察】

これまでdimorphic ICにおけるdimorphic細胞の分布に関する論文報告はなかった。Dimorphic ICにおいて、dimorphic細胞は乳管内に充実性に増殖するが、浸潤領域にも分布する。我々は、少数のdimorphic IC症例において、dimorphic細胞の特定の位置を確認することができなかった。また形態学上dimorphic型乳癌が乳癌の亜型として診断され得るかどうかの問題がある。ほとんどの症例が今まで典型的な構造の観察でICまたはDCISと診断されており、これは低倍率での観察では乳癌の亜型としての分類を支持している。さらに、高倍率での観察ではdimorphic細胞とAMCE細胞との間の核の形態に差異はない。したがってdimorphic型乳癌は、構造パターンおよび細胞学的特徴の慎重な観察がなされた場合に正確な診断を行うことができる。

Dimorphic型乳癌の形態学的特徴は異なる生物学的特徴をもつか疑問視されるが、本研究では、dimorphic ICはnon-dimorphic ICと比較して有意にHR+/HER2-が多く、HR-/HER2-が低かった。これは、dimorphic ICが低悪性度の腫瘍である可能性を示唆した。しかし、dimorphic DCISにおいては少数での検討のため、組織学的特徴や予後に関する結論は得られなかった。

また、免疫組織化学染色を行うことによって、その起源について検討した。dimorphic細胞は筋上皮細胞と類似しているが、p63、CK5/6、CK14の検討では結果はすべて陰性であり、筋上皮細胞であることは否定された。さらに小葉癌との鑑別に用いられるE-cadherinは陽性であり、小葉癌は否

定的であった。また、アポクリン癌腫の場合、いくつかのアポクリン細胞は細胞質の空胞化またはdimorphic細胞に似た透明な細胞質を有するが、他の領域は明らかなアポクリン形態を示す細胞が混在している。本症例は、特徴的なアポクリン分化は確認できなかった。さらにアポクリン癌は一般にホルモン受容体陰性であるが、dimorphic型乳癌は陽性所見であり、この結果はアポクリン化生とdimorphic細胞が異なるという考えを補強するものであった。ARはアポクリン癌と良性のアポクリン化生に反応するが、grade IのICと低悪性度DCISに特に発現しているとの報告もある。本研究の結果はそれが関連していると思われた。GCDFP-15はアポクリン上皮マーカーであり、アポクリン細胞やアポクリン癌で陽性となる。しかし、これはアポクリン形態に限らず一般的な乳癌でも陽性を示すため、dimorphic細胞の形態学的特徴を理解した上で免疫組織化学的特徴を含め評価することが重要と考えられた。また、dimorphic細胞とAMCE細胞との表現パターンの比較では違いがないことから、dimorphic細胞は同じ起源からの浸潤性乳癌の亜型であると推測された。

【結 論】

本研究は、dimorphic型乳癌の臨床病理学的特徴と免疫組織化学的特徴を提示したものである。dimorphic細胞の形態学的特徴を理解していなければ、他の起源の細胞と混同される可能性がある。しかし、本研究の結果から、典型的な形態学的構造と免疫組織学的マーカーはdimorphic型乳癌の診断の補助となり得ると思われた。また、dimorphic ICは、潜在的に低悪性度の乳癌と考えられるが、dimorphic型乳癌の生物学的特徴の原因は未だ不明確である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

乳癌は、世界で女性の罹患率第一位の癌であり、罹患率は増加している。本邦においても罹患率第一位、死亡率第6位と重要な悪性腫瘍である。乳癌は様々な形態を示すため、診断には慎重な観察が必要である。WHO分類では、浸潤性乳癌の大部分（40～75%）は非特殊型浸潤性乳癌（invasive carcinoma of no special type）であるが、まだ明らかにされていない形態は多く存在すると考えられている。

Dimorphic細胞は筋上皮細胞に見られるものと同様の明瞭または淡明な好酸性細胞質を有し、その核は隣接する悪性上皮（adjacent malignant columnar epithelial：AMCE）細胞におけるそれらと同一である細胞と定義されている。Dimorphic細胞を含む非浸潤性乳癌（ductal carcinoma in situ：DCIS）および浸潤性乳癌（invasive carcinoma：IC）の生物学的特徴や組織発生源は明らかではない。申請論文では、乳癌手術844症例の摘出標本を用いて免疫組織化学的染色を行い、dimorphic型乳癌（dimorphic ICとdimorphic DCIS）症例の年齢、腫瘍径、組織学的異型度、リンパ節転移、stage、無病生存期間、全生存率の比較検討と乳癌を4つのタイプ（HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2-, HR-/HER2+）に分類し、生物学的特徴の比較検討を行っている。

結果としてdimorphic ICは組織異型度が低くHR+/HER2-タイプの乳癌が多く存在した。免疫組織化学染色の結果では、dimorphic細胞は多くの場合においてp63とcytokeratin 5/6（CK5/6）、cytokeratin14（CK14）が陰性であり、対照的にhormone receptor（HR）とandrogen receptor（AR）、E-cadherin、

gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15) は陽性となった。しかし、dimorphic細胞とAMCE細胞間には有意差は認められなかった。これらの結果から、形態学上dimorphic型乳癌は乳癌の亜型として診断され、dimorphic ICが低悪性度の腫瘍である可能性を示唆したと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、単一施設の乳癌切除標本を用いて、標準的な実験方法である免疫組織化学染色法により9つの因子の発現を検討することでdimorphic型乳癌の特徴を評価している。研究対象の臨床病理学的因子や予後、再発との関連性を解析している統計学的手法も適切であり、本研究は妥当と判断される。

【研究結果の新奇性・独創性】

Dimorphic DCISに関する報告は過去にも認められる。しかし、dimorphic細胞がICにも存在することを発見し、乳癌の臨床検体を用いてdimorphic型乳癌の臨床病理学的因子や免疫組織化学的特徴の検討を行ったのは、申請論文が初めての報告である。その結果、形態学上dimorphic型乳癌は乳癌の亜型として診断され、dimorphic ICが低悪性度の腫瘍である可能性を示唆したと結論づけている。この点において本研究は新奇性、独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文は、多数の乳癌手術症例を適切な対象設定に基づき、確立された実験手法と統計解析を用いて、dimorphic型乳癌における臨床病理学的因子と免疫組織化学的特徴の検討をしている。導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、腫瘍学、分子生物学、病理学などの関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文は、dimorphic型乳癌の臨床病理学および免疫組織化学的特徴の検討をしている。Dimorphic ICは潜在的に低悪性度の乳癌と考えられ、病理学や腫瘍学の領域において発展に役立つ可能性がある。Dimorphic型乳癌の生物学的特徴の原因は未だ不明確であり、より長期的な観察が必要であるが、この研究結果は、他癌種の発生や進展の研究の一助になる大変有意義な研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、病理学や臨床腫瘍外科学を学び実践した上で仮説を立て、実験計画を立案し、適切に本研究を遂行した結果、貴重な知見を得ることとなった。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高いと評価できる。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Breast Cancer

25 : 151-158, 2018