

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域・乳腺・甲状腺外科学分野 氏名 鈴木 貴弘
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 水上浩哉 副 査 今泉忠淳 副 査 横山良仁
<p>( 論 文 題 目 ) Immunohistochemical and molecular profiles of heterogeneous components of metaplastic breast cancer: a squamous cell carcinomatous component was distinct from a spindle cell carcinomatous component (乳腺化生癌における組織型の不均一性とその発生に関する研究)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>乳腺化生癌 (Metaplastic breast carcinoma: MBC)は全浸潤性乳癌の 0.2-1%程度で、病理学的に脱分化や化生性変化が特徴である。予後は non-MBC よりも悪い。MBC の組織型に Squamous cell carcinoma (SCC)、Spindle cell carcinoma (SpCC)などがあり、SCC の頻度が高いとされる。これらの組織型は MBC の腫瘍内に不均一な成分として存在するが、その組織学的不均一性はどのように発生しているのか明らかにされていない。そこで本研究では MBC の各組織学成分の分子学的特徴からその発生機序を明らかにすることを目的とした。対象は 2000 年から 2018 年に日本大学医学部附属板橋病院にて外科切除された MBC 25 症例である。複数の抗体を用いた免疫組織化学および抽出 DNA に対し <i>PTEN</i> 遺伝子の全 9 エキソンへのプライマーを作製して PCR を行い、サンガー法による塩基配列解析を行った。さらに SCC を含んだ MBC2 症例の腫瘍組織から、各組織型をマイクロダイゼクションして DNA を抽出、次世代シーケンスによる網羅的癌関連遺伝子解析を行った。統計解析として、免疫組織化学によるタンパク発現の MBC の各組織型成分での独立性についてはカイ 2 乗検定を行った。タンパク発現のパターンと MBC の各組織型成分の相関についてはカテゴリー変数の多変量解析である数量化Ⅲ類で求めた。免疫組織化学によるタンパク発現の相関については Spearman 順位相関係数で解析した。免疫組織化学の結果、SCC は基底細胞様形質を、SpCC は上皮間葉移行様形質を示唆していた。正常組織や導管内病変に比し MBC では <i>PTEN</i> の発現が有意に低かった。免疫組織化学の結果から数量化Ⅲ類による主成分分析を行った結果、組織成分毎に特徴的な異なる分布を示した。SCC、SpCC とともに免疫組織化学で <i>PTEN</i> 発現が低かったが、<i>PTEN</i> 遺伝子変異は SCC 成分を含む 2 例のみに認められた。<i>PTEN</i> 遺伝子変異が認められた 2 例の次世代シーケンス解析の結果、SCC、通常型乳癌成分ともに複数の同じ遺伝子変異が認められた。<i>PTEN</i> の病的変異は 1 例で SCC 成分のみ、他の 1 例で SCC 成分と通常型乳癌成分で認められた。以上から SCC 成分は基底細胞様形質を、SpCC 成分は上皮間葉移行様形質を有し、MBC 内 SCC は同一組織内の通常型乳癌から発生している可能性を示すことができ、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Discover Oncology 2024:15:95