

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 乳腺・甲状腺外科学教育研究分野 氏名 井川 明子
<p>(論文題目)</p> <p>Perivascular infiltration reflects subclinical lymph node metastasis in invasive lobular carcinoma (浸潤性小葉癌の脈管周囲浸潤は腫大しないリンパ節への転移を反映する)</p>	
<p>【緒言】</p> <p>浸潤性小葉癌 (ILC) は細胞間接着の低下した腫瘍細胞により構成される special type で、浸潤性乳癌の 5-15% を占める。ILC の接着性低下をもたらす不可逆的な E-cadherin 発現低下は、invasive breast carcinoma of no special type (IBC-NST) と異なる ILC 特有の腫瘍動態をもたらす可能性がある。一般的に、接着性が低下した細胞からなる個細胞浸潤には間葉系遊走とアメーバ様遊走がある。アメーバ様遊走は、タンパク分解を要さず組織間隙を移動する。このことは、ILC に特徴的な乳腺構造を乱さない浸潤を想起させるが、浸潤様式と組織所見の関係は明らかではない。また、ILC は主病巣と非連続の浸潤巣 (satellite) をしばしば伴うことが特徴として知られている。しかしながら、脈管を伴う satellite の意義は明らかではない。</p> <p>今回の研究において、組織学的に主病巣から離れた脈管周囲の浸潤を perivascular infiltration (PVI) と定義した。本研究の目的は、PVI とアメーバ様遊走が ILC 特有の臨床病理学的所見に寄与するかどうかを明らかにすることである。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>対象は、2007 年～2017 年に弘前大学医学部附属病院および関連施設 (5 施設) にて根治術が施行された stage I-III の ILC 139 例 (術前治療未施行) とした。比較対象は、2014 年～2017 年に弘前大学医学部附属病院にて同様に根治術が施行された stage I-III の IBC-NST 122 例とした。それぞれの組織型を 90% 以上含む症例に限定した。</p> <p>ILC および IBC-NST の臨床病理学的因子は、全て再評価した。PVI は H-E 染色スライドで評価し、臨床病理学的因子と比較した。PVI による腫瘍形態を評価するために、MR 画像 (68 例) および CT 画像 (79 例) それぞれにおいて、ImageJ を用いて正円率 (circularity) を測定、定量化した。また、PVI によるミオシン II の活性化を評価するために、固定条件の良い 54 例で p-MLC2 に対する免疫染色を行った。染色率と強度による H-score を用いて腫瘍辺縁における p-MLC2 発現を比較した。</p> <p>【結果】</p> <p>ILC は IBC-NST と比べ、PVI が有意に多かった (50%(70/139 例) vs. 9%(11/122 例); $p < 0.001$)。PVI(+)-ILC は PVI(-)-ILC と比べ、臨床的腫瘍径より病理学的腫瘍径が有意に大きかった ($9.1 \pm 19.8 \text{mm}$ vs. $-1.9 \pm 9.1 \text{mm}$; $p < 0.01$)。PVI の有無で病理学的リンパ節転移に差を認めなかったが、臨床的リンパ節転移陰性 (cN0) 例に限ると、PVI(+)-ILC で病理学的リンパ節転移 4 個以上 (pN2-pN3) が有意に多かった (15.2%(10/66 例) vs. 0%(0/62 例); $p < 0.01$)。PVI(+)-ILC は PVI(-)-ILC と比べ、MR および CT 画像ともに circularity が有意に小さかった ($p < 0.01$)。また、PVI(+)-ILC は PVI(-)-ILC と比べ、アメーバ様遊走の主体をなすミオシン II の活性化が腫瘍辺縁で高かった ($p < 0.05$)。</p>	

【考察】

PVIはIBC-NSTよりILCで有意に多い所見であった。また、PVI(+)ILCでは病的に広範な腫瘍進展と腫大しないリンパ節への転移を多数認めた。これは、画像診断より病理学的に進行していることがしばしば認められるILCの特徴に合致し、PVIがILC特有の腫瘍動態と関連するという仮説を支持する結果であった。さらに、PVI(+)ILCの辺縁ではミオシンIIの活性化が高く、PVIがアメーバ様遊走による可能性が示唆された。

PVI(+)ILCでは、脈管のみならず正常乳管や小葉周囲、乳腺組織内の脂肪境界に沿った浸潤が認められた。背景乳腺の膠原線維の破壊をほとんど伴わず、腫瘍細胞は個々にもしくは一列に並んで膠原線維の間隙を浸潤していた。これは、アメーバ様遊走に矛盾しない所見であった。Satelliteによるだけでなく、このような乳腺腺葉に沿った進展によって、PVI(+)ILCのcircularityが小さくなると考えられた。一方で、PVI(+)ILCで転移リンパ節が腫大しない機序は不明である。しかしながら、PVIはcN0にもかかわらずpN2-pN3が多いILCの予測に有用である可能性がある。

【結語】

PVIはILCに特徴的な組織所見であり、ILCに特有の腫瘍動態と関連していた。PVIを有するILCの腫瘍辺縁ではミオシンIIの活性化が高く、PVIがアメーバ様遊走による可能性が示唆された。