

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	神保 健二郎
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
		国立がん研究センター	牛 島 俊 和	
	病理学	金 井 弥 栄	産婦人科学	青 木 大 輔
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成28年 1月14日	
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Mucinous breast carcinoma with a lobular neoplasia component: A subset with aberrant expression of cell adhesion and polarity molecules and lack of neuroendocrine differentiation (小葉異型を伴った乳房粘液癌：神経内分泌分化の欠落、細胞接着・極性因子発現低下を伴う新しいサブセットの可能性)</p>				
<p>乳房原発の粘液癌は世界保健機関（WHO）分類で特殊型乳癌に分類されており、神経内分泌分化を伴う亜型が知られているが、その多くは非浸潤性乳管癌（ductal carcinoma <i>in situ</i>; DCIS）成分を有し、内分泌型DCISがその前駆病変と考えられている。粘液癌の形態や生物学的特性は十分に認識されていない。本研究は、小葉腫瘍（lobular neoplasia, LN）成分を伴う粘液癌に着目し、このような一群を粘液癌の新しいサブセットとして提唱することを目的とし病理学的・免疫組織学的検討を行った。その結果LN成分を伴う群は粘液癌の29%にみられ、細胞間接着・極性分子マーカーであるE-カドヘリンやβ-カテニン発現が有意に低下していることを示した。しかし、神経内分泌細胞への分化を欠いている頻度には偏りはみられなかった。</p> <p>審査ではまず、粘液癌に含まれるLN成分の割合について問われ、外科切除標本の多分割切片に含まれるLN成分の広がりには1~85 mmの範囲であったと回答された。次に文献的によく用いられるA型（粘液の割合が高く、個々の腫瘍塊が小さい）とB型（粘液に浮かぶ腫瘍塊の割合が高く個々の塊も大きい）の粘液癌間の臨床的差異について質問された。今回の研究では両群に臨床的特徴の差異は見られなかったと回答された。次に粘液癌成分におけるE-カドヘリンやβ-カテニンの染色強度が不均一性である理由について質問され、染色技術の問題と腫瘍内clonal heterogeneityの関与が推定されると回答した。</p> <p>また、β-カテニンの核内移行の評価について質問された。今回の研究では膜タンパクの染色評価のみとしていたため、核内移行については検討していなかったと回答された。さらにβ-カテニン発現低下とE-カドヘリン発現低下の乖離とその原因について質問された。β-カテニン発現低下を有する粘液癌は同時にE-カドヘリン発現低下も起こる傾向にあり、その原因としてE-カドヘリンの構造維持にはβ-カテニンの細胞膜裏打ち構造が必要なが関与している可能性があるかと回答された。続いてE-カドヘリン発現陽性でβ-カテニン発現が低下している粘液癌の存在とそのメカニズムについて質問された。そのような粘液癌も少数だが存在するが、そのメカニズムについては説明できないと回答された。審査員からはE-カドヘリン遺伝子の体細胞突然変異が関与している可能性について指摘された。次にLN成分を伴う粘液癌の中には浸潤性小葉癌成分が確認されたかについて質問された。浸潤性小葉癌成分は確認されず、粘液癌と小葉癌の移行と推測される形態もみられなかったと回答された。</p> <p>最後に予後との関連について問われ、E-カドヘリンやβ-カテニンは本研究では予後因子として同定されなかったが、今後症例を蓄積していくことでE-カドヘリン、β-カテニン、神経内分泌分化が予後指標となる可能性があることが回答された。</p> <p>以上、本研究では今後さらに検討すべき課題を残しているものの、LN成分を伴う粘液癌が病理学的・免疫組織化学的に特徴のある亜型であることを示したことは、粘液癌の治療強度や治療後サーベイランスの判断に将来有用な情報となり得る可能性があるため、有益な結果を導いたと評価された。</p>				