

論文の内容の要旨

氏名：野 田 博 子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：乳管癌小葉癌併存乳癌の細胞系統的解析

【目的】

浸潤性乳癌は乳管癌と特殊型に分類され、特殊型のうち最も頻度が高い組織型は小葉癌である。乳管癌と小葉癌はいずれも Terminal ductal lobular unit から発生するが、その形態や性質は異なっており、予後判定と治療法選択にあたり、両者の鑑別が重要である。近年、病理診断の際に同一乳房内において乳管癌と小葉癌が混在した症例に遭遇する頻度が増えてきている。我々はこのような癌を Combined lobular and ductal carcinoma (CLDC)と呼び、その乳管癌および小葉癌細胞の細胞系統的関係を明らかにすることを目的として検討を行った。

【方法】

日本大学医学部附属板橋病院において 2012 年-2014 年に乳腺切除が施行された症例のうち、CLDC と診断された 3 症例について検討した。Formalin-fixed paraffin-embedded(FFPE)標本から laser microdissection (LMD)を用いて、非乳腺部正常組織、正常乳腺(NB)、Flat epithelial atypia (FEA)、非浸潤性乳管癌(DCIS)、浸潤性乳管癌(IDC)、非浸潤性小葉癌(LCIS)、浸潤性小葉癌(ILC)をそれぞれ組織型ごとに採取し、DNAを抽出した。Case1では主病変と不連続な領域に DCIS2 が存在したためこれも採取した。

検討は 3 症例に対するサンガー法を用いた Mitochondrial DNA (mtDNA) D-loop 領域の多型解析法、定量 PCR による 1q と 16q の染色体変異解析法、および 1 症例に対する 409 癌関連遺伝子 Comprehensive cancer panel (CCP)解析法を行った。

【結果】

Case1 では、IDC、LCIS、ILC、に共通して CDH1 の変異が、IDC、LCIS、ILC、FEA に共通して 16q の欠失が見られたが、DCIS1 には CDH1 変異も 16q 欠失も認めなかった。一方で 1q 増幅は正常組織以外のすべてに存在した。さらに ILC のみに SNV と HVR ではない領域の SSRNV、および RRM1 変異がみられた。これは、FEA を背景として乳管癌と小葉癌が発生し、IDC、LCIS、ILC に共通の起源があり、最も変異が蓄積された癌組織として ILC が存在する事を示唆している。DCIS2 は、主病変とは距離が離れ、独自の変異が複数存在する事から、独立発生した癌であると考えられる。

Case2 では、mtDNA 解析、定量 PCR とともにすべての癌が同様の遺伝子型を示しており、ごく近い起源の病変であることが示唆される。

Case3 では、FEA、LCIS、IDC が 1q 増幅を共有しており、共通起源が示唆される一方、LCIS にのみ 16q 欠失がみられ、小葉癌には異なった変異が生じたと考えられる。

【結論】

同一乳房内の非浸潤癌と浸潤癌について、領域が異なる場合、非浸潤性乳管癌であっても、必ずしも同一癌細胞由来ではない可能性が考えられた。また、近接する乳管癌と小葉癌は、同一癌細胞が遺伝子変異を獲得し、異なる細胞組織形態を示している可能性が考えられた。