

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 榎島 誠  
(副査) 教授 逸見 明博 教授 杉谷 雅彦  
教授 高橋 悟

浸潤性乳癌は乳管癌と特殊型に分類され、特殊型の中では小葉癌の頻度が最も多い。予後判定と治療法選択に影響を与えるため、乳管癌と小葉癌の鑑別が重要である。しかし、同一乳房内に乳管癌と小葉癌が混在する症例がある。本研究では、このような両者が混在する癌を **combined lobular and ductal carcinoma (CLDC)** と呼び、乳管癌と小葉癌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。

日本大学医学部板橋病院において乳腺切除が施行された症例のうち、病理学的に CLDC と診断された 3 症例について、2 または 3 種類の方法でクロナリティの解析を実施した。Formalin-fixed paraffin-embedded 標本から laser microdissection を用いて、非乳腺部正常組織、正常乳腺、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。3 症例において、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を実施し、さらに 1 症例 (Case1) に対して 409 癌関連遺伝子の comprehensive cancer panel 解析法を行った。

Case1 では、主病変において DCIS (DCIS1 として解析)、IDC、LCIS、ILC が存在し、主病変とは連続性がない部位に DCIS (DCIS2 として解析) が認められた。乳腺全体に FEA が認められた。IDC、LCIS、ILC、FEA において 16q 欠失、IDC、LCIS、ILC において CDH1 変異が見られたが、DCIS1 ではいずれも認められなかった。ILC において他では見られない mtDNA 多型及び RRM1 変異が見られた。DCIS2 は、主病変のものとは異なるクロナリティを示した。Case2 では、近接する IDC と DCIS、それらと離れて存在する ILC が認められ、これらはすべて共通の遺伝子型であった。Case3 では、IDC、ILC、LCIS、FEA が認められたが、量の足りない ILC 以外を解析した。FEA、LCIS、IDC に 1q 増幅がみられ、LCIS にのみ 16q 欠失が見られた。

以上の結果から、同一乳房内でも病変領域が異なる場合は異なるクローンから発症し、また CLDC における近接する乳管癌と小葉癌は共通のクローンから発症することが示された。今後は症例数を増やし、解析を進める必要がある。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 29 年 2 月 22 日