

機関番号： 13501

研究種目： 若手研究 (B)

研究期間： 2009 年度～2010 年度

課題番号： 21790347

研究課題名 (和文) 乳腺神経内分泌癌 (B-NET) の発生機構およびその生物学的特性の病理学的解析

研究課題名 (英文) Pathologic analyses of developmental mechanisms and biological characteristics of breast neuroendocrine tumors (B-NET)

研究代表者

川崎 朋範 (KAWASAKI TOMONORI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教

研究者番号： 90456484

研究成果の概要 (和文)：我々は、乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) を報告し、non-NE-DCIS との比較分析から NE-DCIS の独特な臨床病理学的特徴 (血性乳頭分泌症状、低術前診断率、低悪性度の病理学的所見等) を明確に示すことで、DCIS における特殊亜型としての意義を確立した。NE-DCIS は、乳腺神経内分泌癌 (B-NET) の preinvasive counterpart とみなされることから、その発生機構や自然史を理解する上で重要な疾患概念である。

研究成果の概要 (英文)：We have described breast neuroendocrine ductal carcinoma *in situ* (NE-DCIS) as having characteristic clinicopathological features, such as bloody nipple discharge, low frequency of preoperative diagnosis and low-grade pathological parameters, allowing differentiation from non-NE-DCIS and, consequently, delineating this carcinoma as a distinctive variant of DCIS (*Histopathology*, 2008. *Cytopathology*, 2011. *Pathol Int*, 2011. *J Clin Pathol*, 2011. *USCAP*, 2010 & 2011). NE-DCIS is a tumor entity which is important for understanding the histogenesis and natural history of breast neuroendocrine tumors (B-NET), because NE-DCIS can be regarded as a preinvasive counterpart of B-NET.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 基礎医学・人体病理学

キーワード： 泌尿生殖器、内分泌

1. 研究開始当初の背景

神経内分泌への分化を有する腫瘍は、従来、カルチノイド腫瘍、内分泌癌、小細胞癌に分類されていたが、概念や定義の曖昧さから、臨床、病理、双方の面で様々な混乱を生じて

きた。そのため 2003 年にフランスのリヨンで開催された WHO の会議では、神経内分泌分化を示す腫瘍を neuroendocrine tumors (NET) と称することで概念の整理・統一化を図ろうとする方向性にある。

乳腺における神経内分泌腫瘍 (B-NET) に関しては、WHO の乳腺腫瘍分類 (2003 年) において、50% をこえる腫瘍細胞に神経内分泌マーカーが発現する原発性乳癌と定義されているが、B-NET に関する多数症例を用いた解析や、対照群 (B-non-NET) との比較検討を行った報告は未だなく、その臨床的意義や生物学的特性は不明な点が多い。また、B-NET は solid NE carcinoma, atypical carcinoid tumor, small cell carcinoma, large cell NE carcinoma の 4 型に亜分類されているが、定義が曖昧で実用性に乏しく、mucinous NE carcinoma の位置付けも明確ではない。

一方、神経内分泌形質を有する非浸潤癌に関しては、WHO 分類の中で、非浸潤性乳管癌の unusual variants の一つとしてわずかに記載されているのみであり、その臨床病理学的意義は明確ではなかった。

2. 研究の目的

我々は、B-NET の preinvasive counterpart とみなされうる神経内分泌型の非浸潤性乳管癌 (neuroendocrine ductal carcinoma *in situ*, NE-DCIS) にまず着目し、その臨床的意義および生物学的特性を明らかにすることを目的とした。そして、その分析結果を基盤として、B-NET の発生機構、自然史、生物学的挙動を明確にしていくことを計画した。

3. 研究の方法

(1) 乳腺 DCIS 294 症例 (聖路加国際病院、2002-2005 年) を、NE-DCIS (免疫組織化学的にクロモグラニン A ないしシナプトフィジンが 50% をこえる癌細胞に発現) 20 症例と non-NE-DCIS 274 症例に分けた。NE-DCIS の臨床像、組織学的所見および免疫組織化学的所見を、non-NE-DCIS のデータと比較分析して検討を行った。

(2) NE-DCIS 32 患者 [聖路加国際病院 (2001-2006 年)、山梨大学医学部附属病院 (2002-2008 年)] から採取された穿刺吸引細胞診 (FNAC) 32 検体および乳頭分泌細胞診 17 検体について、細胞病理学的に検討した。

(3) B-NET / NE-DCIS、non-B-NET および良性病変に関し、各種神経内分泌マーカー (クロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56、NSE 等) を免疫組織化学的に染色し、B-NET / NE-DCIS の診断に有用な抗体を検討した。

(4) 乳管内乳頭腫と関連する B-NET 症例を検討し、histogenesis における考察を行った。

(5) 浸潤性乳癌 1299 症例 (聖路加国際病院、2002-2006 年) を、B-NET (免疫組織化学的にクロモグラニン A ないしシナプトフィジンが 50% をこえる癌細胞に発現) 69 症例と B-non-NET 1230 症例に分け、B-NET の臨床・病理学的所見を、B-non-NET のデータと比較分析して検討を行った。

(6) 高悪性度 B-NET の浸潤前病変とみなされうる high grade / comedo type の NE-DCIS 症例を収集し、検討を行った。

(7) 血性乳頭分泌の臨床症状を呈する 144 症例を検討し、本症状により発見される乳癌の特徴および B-NET の頻度を分析した。

4. 研究成果

(1) NE-DCIS の独特な臨床像 (血性乳頭分泌症状、低術前診断率等)、組織学的特徴 [小腫瘍進展径、癌細胞の充実性増殖、発達した血管網、粘液産生、comedo 壊死 (-)、石灰化 (-)、低核グレード、低 DCIS グレード等]、免疫組織化学的所見 [低 Ki67 (MIB-1) 標識率、高エストロゲン受容体スコア、高プロゲステロン受容体スコア、低 HER2 スコア等] を明確に示し、乳腺 DCIS における特殊亜型としての意義、および、B-NET の preinvasive counterpart としての意義を確立した [Histopathology, 2008. 乳癌の臨床 (総説), 2009. 日本病理学会秋期特別総会 (B 演説), 2009. USCAP Annual Meeting, 2010. 診断病理 (総説), 2010]。

(2) NE-DCIS の細胞病理学的特徴 [多様な背景、癌細胞の豊富な採取量、結合性の緩い充実性集団～孤立散在性の出現パターン、多角形～紡錘形の細胞形態、低 N/C 比、細顆粒状の細胞質、偏在性の円形ないし類円形核 (形質細胞様形態)、糸球体様血管構築等] を明らかにし、本腫瘍における FNAC の診断的有用性を示した (Cytopathology, 2010. USCAP Annual Meeting, 2010. 日本臨床細胞学会ポスター賞, 2010)。また、乳頭分泌細胞診における NE-DCIS の細胞病理学的特徴 (強い血性背景、乏しい癌細胞採取量、強い細胞変性所見等) を示した。

(3) B-NET / NE-DCIS の確定診断において、最も感度・特異度の高い抗体が、他臓器における NET と同様に、クロモグラニン A およびシナプトフィジンであることを示した (Pathol Int, 2011)。

(4) 中枢型乳頭腫に由来する microinvasive B-NET 症例を報告し、B-NET の発生機構や自然史に関する示唆を与えた (J Clin Pathol, 2011)。

(5) 浸潤性 B-NET の特徴的な臨床像 (腫瘍触知、血性乳頭分泌症状) および病理学的所見 [小腫瘍浸潤径、低核グレード、低い病期、壊死 (-)、炎症反応 (-)、石灰化 (-)、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性等] を明確に示した。B-NET の多くは生物学的に低悪性度であることが示唆されたが、高悪性度群とみなされうる再発症例が 14% にみられた (日本内分泌病理学会最優秀賞, 2010)。

(6) 極めてまれではあるが、comedo 型の NE-DCIS が検診マンモグラフィにおいて異常

石灰化として発見されることがわかった。本腫瘍は、非常に初期の病変ながら明瞭な核異型性と多くの核分裂像を有することから、高悪性度 B-NET の浸潤前病変である可能性が示唆された (*under review*)。

(7) 血性乳頭分泌症状を呈する 144 症例中、55 症例 (38%) が癌に相当し、その内の 24 症例 (44%) が B-NET に相当することを明らかにした (*USCAP Annual Meeting, 2011*)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Kawasaki T, et al. Microinvasive neuroendocrine carcinoma arising from a central papilloma of the breast. *J Clin Pathol*. 2011; 64: 549-51. (査読有)
2. Kawasaki T, et al. Neuroendocrine ductal carcinoma *in situ* of the breast: cytological features in 32 cases. *Cytopathology*. 2011; 22: 43-9. (査読有)
3. Kawasaki T, et al. Is CD56 a specific and reliable neuroendocrine marker for discriminating between endocrine/neuroendocrine ductal carcinoma *in situ* and intraductal papilloma of the breast? *Pathol Int*. 2011; 61: 49-51. (査読有)
4. 川崎朋範, 他. 総説: 乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) - 独特な臨床像および病理学的特徴を有する DCIS の特殊亜型 -. *診断病理*. 2010; 27: 171-82. (査読有)
5. 川崎朋範, 他. 病理専門医として押さえておきたい乳腺疾患の細胞病理学的特徴 - 伝統的な所見から最近の知見まで. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 実践的細胞診断ワークショップ 1 乳腺細胞診断ことはじめ ハンドアウト. 2010: 5-18. (査読無)
6. Kawasaki T, et al. Breast schistosomiasis japonica - a report of four Japanese cases. *Histopathology*. 2009; 54: 263-6. (査読有)
7. 川崎朋範, 他. 特集 非浸潤性乳管癌. 非浸潤性乳管癌 (DCIS) に対する免疫組織化学的アプローチ - Neuroendocrine DCIS を含めて -. *乳癌の臨床*. 2009; 23: 479-94. (査読有)
8. Takei J, Tsunoda-Shimizu H, Kikuchi M, Kawasaki T, et al. Clinical implications of architectural distortion visualized by breast

ultrasonography. *Breast Cancer*. 2009; 16: 132-5. (査読有)

[学会発表] (計 57 件)

1. Kawasaki T, et al. The Clinicopathological Predictive Factors of a Therapeutic Effect with Preoperative Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancers. *USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) Annual Meeting*. 2011 (1st, Mar.); 24 (Suppl.1): 48A.
2. Kawasaki T, et al. Neuroendocrine Tumors (NETs) Account for 44% of Breast Cancers Detected by the Clinical Symptom of Bloody Nipple Discharge. *USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) Annual Meeting*. 2011 (28th, Feb.); 24 (Suppl.1): 48A.
3. 川崎朋範, 他. シンポジウム 4 異型病変: 神経内分泌型の非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) - 過小診断されやすい乳癌. 第 20 回日本乳癌画像研究会, 2011 (2 月 12 日); 20: 35.
4. Kawasaki T, et al. NEUROENDOCRINE DUCTAL CARCINOMA *IN SITU* (NE-DCIS) OF THE BREAST. *The 56th Annual Autumn Assembly of Japanese Society of Pathology - International Poster Session-*. 2010 (25th, Nov.); 99: 49.
5. 川崎朋範, 他. 乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) - 36 症例の細胞病理学的分析. *日本臨床細胞学会雑誌*. 2010 (11 月 21 日); 49 (Suppl. 2): 588. <ポスター賞受賞>
6. 川崎朋範, 他. 実践的細胞診断ワークショップ 1 - 乳腺細胞診断ことはじめ -: 病理専門医として押さえておきたい乳腺疾患の細胞病理学的特徴 - 伝統的な所見から最近の知見まで. *日本臨床細胞学会雑誌*. 2010 (11 月 21 日); 49 (Suppl. 2): 505.
7. 川崎朋範, 他. 乳腺の神経内分泌腫瘍 (NETs). *日本内分泌学会雑誌*. 2010 (10 月 30 日); 86: 586. <日本内分泌病理学会最優秀賞受賞>
8. 川崎朋範, ワークショップ - 癌診断における細胞診の役割と問題点 -: 細胞学的に過剰・過小診断されやすい乳腺疾患の組織病理学的特徴 - 最近の話題を中心に -. 第 60 回細胞検査士教育セミナー. 2010 (8 月 29 日).
9. 川崎朋範, 他. 乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) - 過小診断されやすい DCIS の特殊亜型. 第 11 回乳癌最新情報カンファレンス. 2010 (7 月 10 日): 43.

10. 井上亜矢子, 井上慎吾, 井上正行, 小俣秀雄, 川崎朋範, 他. 両側に発生した乳腺の solid papillary carcinoma の1例. 第11回乳癌最新情報カンファレンス, 2010 (7月10日).
 11. 川崎朋範, 他. 乳腺神経内分泌腫瘍 (NETs) は血性乳頭分泌症状により発見される乳癌の44%を占める. 第18回日本乳癌学会総会プログラム抄録集. 2010 (6月24日); 18: 316.
 12. 福島貴美代, 川崎朋範, 他. 神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) の超音波像の検討. 第18回日本乳癌学会総会プログラム抄録集. 2010 (6月24日); 18: 480.
 13. 川崎朋範, 他. シンポジウム3-細胞診はどこまで組織所見を捉えられるか- 乳腺細胞診における構造異型性に関するスコアリング・システムの検討. 日本臨床細胞学会雑誌. 2010 (5月30日); 49 (Suppl. 1): 89.
 14. 川崎朋範, 他. ワークショップ 神経内分泌腫瘍-特に非神経内分泌臓器における神経内分泌腫瘍-の系統的理解を目的として: 乳腺における神経内分泌腫瘍 (NETs). 日本病理学会会誌. 2010 (4月28日); 99: 165.
 15. 川崎朋範, 他. 神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) の細胞病理学的研究. 日本病理学会会誌. 2010 (4月28日); 99: 340.
 16. Kawasaki T, et al. Neuroendocrine Ductal Carcinoma In Situ (NE-DCIS) of the Breast: Cytological Features of 32 Cases. *USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) Annual Meeting*. 2010 (24th, Mar.); 23 (Suppl. 1): 96A.
 17. Kawasaki T, et al. Neuroendocrine Ductal Carcinoma In Situ (NE-DCIS) of the Breast - A Distinct Variant of DCIS. *USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) Annual Meeting*. 2010 (23th, Mar.); 23 (Suppl. 1): 55A.
 18. 川崎朋範, 他. 術前診断が困難であった乳腺粘液性線維腺腫 (myxoid fibroadenoma) の一例. 第25回日本臨床細胞学会山梨県支部総会・学術集会, 2010 (2月6日).
 19. 川崎朋範, 他. ≪B演説 (B-1)≫ 乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 [Neuroendocrine ductal carcinoma in situ (NE-DCIS) of the breast]. 日本病理学会会誌. 2009 (11月20日); 98: 22.
 20. 井上慎吾, 井上正行, 小俣秀雄, 川崎朋範, 他. 両側に発生した乳腺の solid papillary carcinoma の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2009 (10月3日); 71: 1088.
 21. 石井喜雄, 川崎朋範, 他. 扁平上皮への分化を伴った乳腺小細胞癌の1例. 第23回日本臨床細胞学会関東連合会. 2009 (9月12日); 23.
 22. 川崎朋範, 他. 神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) -過小診断されやすい乳癌. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集. 2009 (7月3日); 17: 259.
 23. 川崎朋範, 他. ワークショップ: 細胞診断難解症例の検討 Myoepitheliosisに合併したアポクリン型非浸潤性乳管癌. 日本臨床細胞学会雑誌. 2009 (6月27日); 48 (Suppl. 1): 112.
 24. 奥水嘉仁, 川崎朋範, 他. 前立腺癌と同時性発生を示した男性乳癌の1例 hypercellular variant の粘液癌. 日本臨床細胞学会雑誌. 2009 (6月27日); 48 (Suppl. 1): 229.
 25. 石井喜雄, 川崎朋範, 他. 乳腺細胞診で乳頭腫と診断された症例の検討. 日本臨床細胞学会雑誌. 2009 (6月2日); 48 (Suppl. 1): 194.
 26. 川崎朋範, 他. 乳腺日本住血吸虫症 -日本人4症例の検討-. 第98回日本病理学会総会. 2009 (5月1日); 98: 279.
- 特別講演
1. 川崎朋範. 過剰・過小診断されやすい乳腺疾患の臨床病理学的特徴 -最近の話題を中心に-. 乳腺外科と病理診断の問題を考える会 (盛岡). 2010 (11月12日).
 2. 川崎朋範. 神経内分泌型の非浸潤性乳管癌 (Neuroendocrine DCIS) -過小診断されやすい乳がん-. 第10回つがる乳腺診断フォーラム (弘前). 2010 (3月20日).
- [図書] (計3件)
1. 川崎朋範, 他. 乳腺神経内分泌癌. 黒住昌史, 編集. 癌治療指針のための病理診断プラクティス. 東京: 中山書店, 2011 (in press).
 2. 川崎朋範, 他. 粘液癌. 黒住昌史, 森谷卓也, 編集. 腫瘍病理鑑別診断アトラス乳癌. 東京: 文光堂, 2010; 64-9.
 3. 近藤哲夫, 中澤匡男, 川崎朋範, 他. 病理診断のための免疫組織化学. 日本組織細胞化学会編. 組織細胞化学. 京都: 中西印刷, 2010; 185-95.
- [その他]
ホームページ等
http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A_DisplayInfo.Scholar?ID=68CC10522DC3B60C

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 朋範 (KAWASAKI TOMONORI)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教
研究者番号：90456484

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし