

平成 21 年 06 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：平成 19 年度－平成 20 年度

課題番号：19590378

研究課題名（和文）腫瘍内線維化巣陽性浸潤性乳管癌の悪性度基底因子の解明

研究課題名（英文）Analyses for factors regulating malignant potential of invasive ductal carcinoma with a fibrotic focus of the breast.

研究代表者

長谷部孝裕（HASEBE TAKAHIRO）

国立がんセンター（研究所及び東病院臨床開発センター）・室長

研究者番号：00250209

研究成果の概要：

浸潤性乳管癌における腫瘍内 Fibrotic focus (FF、線維化巣) の存在は、浸潤性乳管癌患者の短期・長期予後を考える上で非常に重要な組織形態学的因子であることを後ろ向き研究並びに前向き研究により既に証明した。平成 19 年度では、FF の存在が術後加療なし群では、リンパ節転移陰性群、pTNM-I/II 群において、FF 径、FF 線維性状が遠隔臓器転移再発、骨転移再発、肝転移再発と密接に関係していた。術後加療あり群では、リンパ節転移、pTNM 病期に関係なく、FF 径が遠隔臓器再発、骨転移再発、肝転移再発と密接に関係し、腫瘍壊死、N3(リンパ節転移個数 10 個以上群)が肺、肝転移と各々有意に相関した。研究の結果、FF 性状は術後加療、リンパ節転移、pTNM 病期に関係なく、遠隔臓器、特に骨、肝転移再発と密接に関係していることが明らかとなった。平成 20 年度では、FF に加え乳管癌リンパ管腫瘍塞栓を形成する腫瘍細胞の核分裂像、アポトーシス像に着眼したリンパ管組織異型度を考案した。393 例の浸潤性乳管癌症例で検討した結果、術後加療の有無、リンパ節転移の有無、腫瘍径の違い等に関係なく、リンパ管腫瘍塞栓組織異型度は浸潤性乳管癌患者の腫瘍再発、腫瘍死と有意に関係することを既知臨床病理学的予後因子との多変量解析により明らかなものとした。この時、FF の存在もリンパ管腫瘍塞栓組織異型度と同様に優位な組織学的因子であることをあらためて確認した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
平成 20 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：Fibrotic focus, 乳癌、乳管癌、遠隔臓器転移、骨、肝、予後

## 1. 研究開始当初の背景

浸潤性乳管癌における腫瘍内Fibrotic focus (FF、線維化巣)の存在は、浸潤性乳管癌患者の短期・長期予後を考える上で非常に重要な組織形態学的因子であることを後ろ向き検討により証明した(Hasebe T, et al. Jpn J Cancer Res 1996;87:385-394、Hasebe T, et al. Breast Cancer Res Treat 1998;49:195-208)。さらに、前向き検討によりFFの存在が浸潤性乳管癌患者の重要な予後因子であることを確認した(Hasebe T, et al. Mod Pathol 2002;15:502-516)。また、FFを有する浸潤性乳管癌と有さない浸潤性乳管癌の生物学的性状の相違の有無を検討した結果、FFを有する浸潤性乳管癌はFFを有さない浸潤性乳管癌に比べ、腫瘍内血管新生が有意に高いことを明らかにした(Jitsuiki Y, Hasebe T, et al. Mod Pathol 1999;12:492-498)。さらに、FFの存在が浸潤性乳管癌の重要な組織学的予後因子となることは、欧米の他施設における検討結果でも確認され(Colpaert C, et al. Histopathology 2001;39:416-425、Colpaert C, et al. J Pathol 2001;193:442-449、Colpaert C, et al. Breast Cancer Res Treat 2003;81:137-147、Baak JPA, et al. Eur J Cancer 2005;41:2093-2101)、かつ我々の研究結果と同様にFFの存在は浸潤性乳管癌の腫瘍内血管新生に密接にかかわっていることも確認された(Colpaert C, et al. J Pathol 2001;193:442-449、van den Eynden GG, et al. Br J Cancer 2005;93:1128-1136)。

このように、FFの存在は浸潤性乳管癌患者の転帰を考える上で非常に重要であることが我々の施設及び他施設において証明されたが、今後はFFの存在がなぜ浸潤性乳管癌の悪性度と密接な関係にあるのかを、腫瘍細胞、FF形成間質細胞及び腫瘍内環境の観点からより詳細に追究していく必要がある。

## 2. 研究の目的

FFを有する浸潤性乳管癌とFFを有さない浸潤性乳管癌において以下の検討を行う。

- 1) 腫瘍細胞の生物学的性状の検討
- 2) FF形成間質細胞の生物学的性状の検討
- 3) 腫瘍細胞・FF形成間質細胞間における上皮間葉移行の検討
- 4) 腫瘍内環境の相違の検討

## 3. 研究の方法

Fibrotic focus (FF)を有する浸潤性乳管癌とFFを有さない浸潤性乳管癌の生物学的性状の相違を明確なものとするために、以下の検討を行う。

- I. 腫瘍細胞生物学的性状相違の有無についての検討
- II. FF形成線維芽細胞の性状検討
- IV. FF陽性・陰性浸潤性乳管癌の腫瘍内環境についての検討

## 4. 研究成果

浸潤性乳管癌における腫瘍内Fibrotic focus (FF、線維化巣)の存在は、浸潤性乳管癌患者の短期・長期予後を考える上で非常に重要な組織形態学的因子であることを後ろ向き研究並びに前向き研究により既に証明した。平成19年度では、FFの存在が術後加療なし群では、リンパ節転移陰性群、pTNM-I/II群において、FF径、FF線維性状が遠隔臓器転移再発、骨転移再発、肝転移再発と密接に関係していた。術後加療あり群では、リンパ節転移、pTNM病期に関係なく、FF径が遠隔臓器再発、骨転移再発、肝転移再発と密接に関係し、腫瘍壊死、N3(リンパ節転移個数10個以上群)が肺、肝転移と各々有意に相関した。研究の結果、FF性状は術後加療、リンパ節転移、pTNM病期に関係なく、遠隔臓器、特に骨、肝転移再発と密接に関係していることが明らかとなった。平成20年度では、FFに加え乳管癌リンパ管腫瘍塞栓を形成する腫瘍細胞の核分裂像、アポトーシス像に着眼したリンパ管組織異型度を考案した。393例の浸潤性乳管癌症例で検討した結果、術後加療の有無、リンパ節転移の有無、腫瘍径の違い等に関係なく、リンパ管腫瘍塞栓組織異型度は浸潤性乳管癌患者の腫瘍再発、腫瘍死と有意に関係することを既知臨床病理学的予後因子との

多変量解析により明らかなものとした。この時、FFの存在もリンパ管腫瘍塞栓組織異型度と同様に優位な組織学的因子であることをあらためて確認した。

#### 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 6 件)

1. Yamauchi C, Hasebe T, et al. Accurate assessment of lymph vessel tumor emboli in invasive ductal carcinoma of the breast according to tumor areas, and their prognostic significance. *Human Pathology* 2007; 38: 247-259
2. Wada N, Hasebe T, et al. Sentinel node biopsy in primary breast cancer: Radioactive detection and metastatic disease. *European Journal of Surgical Oncology* 2007; 33: 691-695.
3. Sano A, Hasebe T, et al. Kallikrein 11 expressed in human breast cancer cells releases insulin-like growth factor through degradation of IGFBP-3. *International Journal of Oncology* 2007; 30: 1493-1498.
4. Hasebe T, et al. Histopathological factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: A prospective study *Human Pathology* 2008; 39: 681-693.
5. Hasebe T, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. *Human Pathology* 2008; 39: 427-436.
6. Tanaka K, Hasebe T, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. *Breast Journal* 2008; 14: 164-168.

[学会発表] (計 4 件)

1. 長谷部 孝裕 浸潤性乳管癌患者の予後・臓器転移に密接に関連する因子の解析 第 96 回日本病理学会総会 2007年3月13-15日 大阪国際会議場 (大阪市)
2. 長谷部 孝裕 乳癌特異的臓器再発・死亡に密接に関連する因子の解析(前向き研究) 第 15 回日本乳癌学会総会 2007年6月29-30日 パシフィ

コ横浜(横浜市)

3. 長谷部 孝裕 浸潤性乳管癌患者の予後・臓器転移に密接に関連する因子の解析—術後加療の有無による層別化・前向き研究第97回日本病理学会総会 2008年5月15-17日 ホテル日航金沢(金沢市)
4. 長谷部 孝裕 Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast. 第 67 回日本乳癌学会総会 2008年10月28-30日名古屋国際会議場(名古屋市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
長谷部孝裕  
  
(2) 研究分担者  
なし  
  
(3) 連携研究者  
なし