

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07662

研究課題名（和文）がん組織で起きる酸性微小環境が癌進展を促進する機序の解明

研究課題名（英文）Acidic environment of cancer tissues promotes cancer progression

研究代表者

吉田 利通（Yoshida, Toshimichi）

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：80166959

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：癌組織内では酸性環境が癌進展を促進している可能性が示されている。乳癌細胞を酸性環境で培養すると細胞間が解離し上皮間葉移行が観察された。インテグリン $\alpha 6$ が上皮間葉移行に関与し、FAK/Srcのリン酸化を誘導していた。その下流のコルタクチンはリン酸化され、接着斑に集積し、コルタクチン陽性浸潤突起が形成され、浸潤能が亢進していた。マウス乳癌細胞株を酸性条件で培養し、マウス尾静脈から静注した時、転移巣は有意に多かった。酸性条件下の培養細胞やヒト乳癌組織で酸性環境分子マーカーのGLUT1などの発現増強が確認できた。組織マイクロアレイを用いて、これらの発現と患者の予後データとの対比を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、乳癌細胞が酸性条件下で浸潤能を亢進する分子メカニズムを明らかとし、マウスの肺転移モデルで転移浸潤能が亢進していることを確認し、ヒト乳癌組織で実際に酸性条件下が患者の生存率を低くしていることを明らかとしようとしている。これらにより乳癌組織の酸性環境による癌進展の促進というあたらしい切り口を開拓したものであり、従来されてきた癌治療の再考や、今後新たな治療法を開発する上で、新規の観点を提供できる。

研究成果の概要（英文）：An acidic environment in cancer tissues is supposed to promote cancer progression. Breast cancer cells cultured in an acidic medium caused epithelial-mesenchymal transition. Integrin $\alpha 6$ and phosphorylation of FAK/Src were involved in the change. Cortactin phosphorylated in downstream of the kinases was accumulated in adhesion plaques. Formation of cortactin-positive invadopodia promoted cancer cell invasion. Murine breast cancer cells, which were cultured in an acidic medium and injected into tail veins, formed significantly more metastatic foci in the lungs than those in the normal medium. In cancer cells cultured in the acidic condition in human breast cancer tissues, an enhanced expression of molecular markers for acidic condition, such as GLUT1, were confirmed. Now, we are going to clarify a relationship between expression of these markers and patient outcomes using the tissue microarrays.

研究分野：人体病理学

キーワード：癌細胞 酸性環境 癌進展 癌転移

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌進展における癌の微小環境の重要性が注目されている。癌微小環境は血管や種々の細胞で構成されるだけではなく、癌細胞とそれらが分泌する細胞外マトリックスタンパクと成長因子・サイトカイン等も深く関与している事が知られている。一方で癌組織内では酸性環境が出現し、それが癌の転移を促進している可能性が示されている。癌細胞周囲が酸性環境である事は古くから知られており(1)、癌細胞は血管から離れるほど細胞外 pH が低下する(2)。これは過剰な増殖のための好気性解糖の活発化や不十分な血液灌流により癌組織が低酸素状態となり、乳酸が産生される結果とされている。いくつかの癌腫では腫瘍組織の乳酸増加が腫瘍の転移と相関していること、また酸性環境で培養されたメラノーマは高率に肺転移を起こすことが報告されている(3)。他方、細胞外 pH を上昇させる事で、癌転移が抑制される事も明らかになっている(4)。これらの研究は細胞外 pH が腫瘍の浸潤・転移の制御に重要な働きを担っている事を示唆している。我々は細胞外マトリックスタンパクのひとつであるテネイシン C が上皮間葉移行を引き起こすこととそのシグナリングについて研究して来ている。その過程で pH 低下も乳癌細胞の上皮間葉移行を引き起こすことを発見した。上皮間葉移行の誘導も癌進展を促進するメカニズムではあるが、pH 低下が腫瘍の悪性化を促進する機序はこれだけではないと考えられ、その機構を解明しようと考えた。

2. 研究の目的

ヒト乳癌細胞に加え間質を構成する線維芽細胞が低 pH 環境で遺伝子発現をどのように変えるかを明らかにし、それらの分子の発現をヒト乳癌組織で確認し、pH 低下との関連や癌進展への役割を検討し、「低 pH 環境はなぜ腫瘍形質の悪性化を促進するのか」を明らかにすることである。このために、低 pH 環境下で上皮間葉移行を引き起こす機序とそのシグナルを明らかとする。酸性環境下で癌進展、特に癌浸潤能の亢進がみられるかを検討する。加えて、酸性環境下で培養した細胞を、乳癌移植モデルを用いてマウスの尾静脈に投与し、肺転移能の上昇がみられるかを確認する。酸性環境下で発現が亢進するタンパク質が知られており、ヒト乳癌組織でのそれらの発現分布を免疫染色で明らかにするとともに、組織の発現強度と患者の生存期間を対比し、ヒト乳癌患者で酸性環境が癌の悪性化に関与しているのかを明らかとする。これらにより乳癌組織の酸性環境による癌進展の促進というあたらしい研究の切り口を開拓する。

3. 研究の方法

(1)細胞培養

ヒト乳癌培養細胞 MCF-7 は 5%牛胎児血清を含む Dulbecco Modified Eagle 培地で、20mM PIPES 下、pH7.4 と 6.6 で 72 時間培養し、免疫染色や阻害剤処理を行った。

(2)蛍光抗体による細胞染色

培養細胞は 0.2% Triton-X100/2%パラフォルムアルデヒド/PBS で固定し、10%正常ヤギ血清でブロック後、一次抗体を反応させ洗浄後に適切な蛍光標識した二次抗体を反応させ、蛍光顕微鏡で観察し、CCD カメラで撮影した。

(3)イムノブロット法

培養細胞は SDS を含む溶液で溶解し、タンパク質は 5~20%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動を行い、イモビロン膜に電氣的に転写した。ブロッキングした後、一次抗体を反応させ、ペルオキシダーゼ標識 2 次抗体を反応させた。標識されたバンドは、ECL プライムを用いて検出し、CCD で撮影した。バンドの強度は Image-J で解析を行った。

(4)マトリゲルと有孔膜を用いた浸潤能の解析

マトリゲルを塗布した 12 μm の有孔膜上に MCF-7 細胞を pH7.4 と 6.6 の培地とともに添加し、5%牛胎児血清を走化性因子として、60 時間後に下面に浸潤してきた細胞数を計測した。マトリゲルを塗布しない膜を通過する細胞数も測定し、浸潤してきた細胞数を割り算し、浸潤細胞係数として算出した。

(5)細胞外基質の分解能

カバーガラスに FITC 標識ゼラチンをコートし、その上で MCF-7 細胞を pH7.4 と 6.6 下で 60 時間培養した。それぞれの pH 下の 200 個の細胞について、蛍光顕微鏡下で FITC 標識ゼラチンの分解能を判定した。

(6)肺転移モデルによる転移能の解析

実験動物倫理委員会の承認のもと、マウス乳癌細胞 4T1-Luc を pH7.4 と 6.6 下で、3 日ごとに培養液を交換しながら、14 日間培養し、それぞれの 7.5×10^4 個を、生後 10~12 週の BALB/c マウ

スの尾静脈から注射した。14 日後に犠牲剖検を行い、両側の肺転移巣を数えた。

(7) 乳癌細胞の酸性環境における分子マーカー

MCF-7 細胞を 3 日間酸性環境で培養し、酸性環境で発現が亢進するとされる分子マーカー (GLUT1, LAMP2, CA9) の発現をイムノプロットで検討した。また、これらの抗体を用いて、ヒト乳癌組織を染色し、発現パターンを検討した。

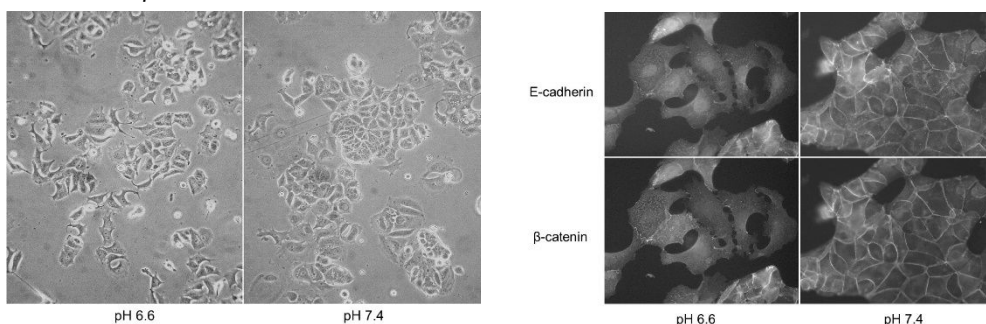
(8) 組織マイクロアレイを用いた酸性分子マーカー発現と患者生存率

すでに作成されている、患者の予後の明らかとなっている 411 例の乳癌患者の組織マイクロアレイを酸性分子マーカーの抗体で染色を行い、それぞれの染色分布と強度を判定し、患者の予後との相関を検討した。なお、患者データの使用については、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って、倫理委員会の承認を受けている。

4. 研究成果

(1) 酸性環境での上皮間葉移行現象とそのシグナリング

乳癌細胞を酸性環境で培養すると細胞間が解離し上皮間葉移行が観察された。上皮間葉移行が酸性環境で癌進展を促進する原因のひとつと考えられるため、酸性環境が引き起こす細胞内のシグナリングについて検討を行ったところ、低 pH 下で培養した MCF-7 細胞ではインテグリン α v 鎖と β 6 鎖のタンパク質発現量が増加し、さらに接着斑 に共局在するインテグリン α v β 6



が増加していた。インテグリン α v 中和抗体を用いて阻害実験を行うと、アシドーシスで誘導される上皮間葉移行はインテグリン α v 中和抗体で完全に抑制された。このことから、インテグリン α v β 6 が上皮間葉移行に関与していることが示唆され、我々の以前の EMT 研究と同様の結果が得られた。また、低 pH 刺激は FAK/Src のリン酸化を誘導することがわかり、さらに Src 阻害剤 (PP2) は低 pH での上皮間葉移行を完全に抑制した為、FAK/Src が主なシグナルであることが分かった。

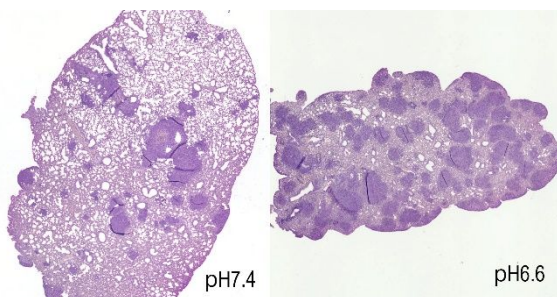
(2) リン酸化コルタクチンの接着斑への集積

このリン酸化の下流にあるコルタクチンはリン酸化されており、接着斑に集積していた。コルタクチンは浸潤のための構造である浸潤突起の構成成分であり、酸性環境では浸潤突起が形成され、浸潤能が向上していることが示唆された。

(3) 酸性環境下での基質分解能と浸潤性の亢進

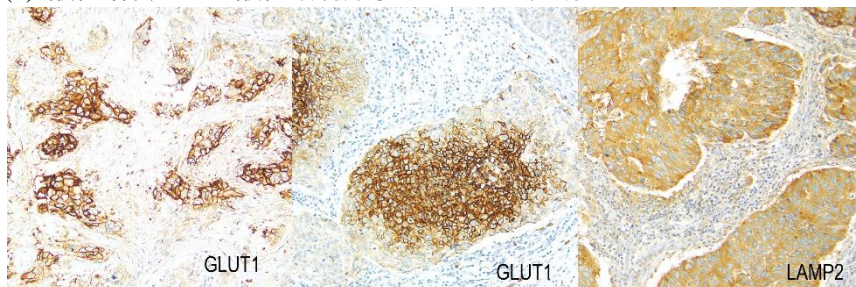
FITC で標識したゼラチンを基質として、癌細胞をそのうえで培養し、マトリックス分解能をみたところ、酸性培養条件では蛍光標識の基質を分解する癌細胞が明らかに増加していた。このため、マトリゲルを塗布した有孔膜を用いた Transwell migration/invasion assay を行い、酸性下ではマトリゲルを浸潤・通過した細胞が有意に多いことが明らかとなった。

(4) 酸性環境とマウス肺転移モデル



マウス乳癌細胞株 4T1-Luc を 14 日間 pH 6.6 と 7.7 の培養液で培養したものを尾静脈から静注し、14 日後に犠牲剖検して肺組織を調べたところ、酸性条件下で培養された細胞が形成する転移巣は有意に多いことが判明した。

(5) 酸性培養による酸性環境分子マーカーの発現



MCF-7 細胞を酸性環境下で培養し、酸性環境分子マーカーの GLUT1, LAMP2, CA9 の発現増強が確認できた。ヒト乳癌組織におけるこれらの癌細胞での発現は、乳管内病変、大型の癌巣や固い間質を伴う硬癌組織で観察され、低酸素な環境と考えられる部位で増強していると考えられた。

(6) 組織マイクロアレイを用いた酸性環境分子マーカー発現と乳癌患者の生存率との関連の検討

上記の 3 抗体を用いて、組織マイクロアレイの染色を行った。患者の予後データとの対比についての解析は、現在進行中である。

< 引用文献 >

1. Warburg O et al. Uber den Stoffwechsel der Tumoren (On metabolism of tumors). Biochemi Z 1924, 152:319-344.
2. Gatenby RA et al. Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer. Br J Cancer 2007, 97:646-653.
3. Einar KR et al. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. Cancer Res 2006, 66: 6699-6707.
4. Robey IF et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer Res 2009. 69:2280-2268.
5. Katoh D. et al. Binding of $\alpha v \beta 1$ and $\alpha v \beta 6$ integrins to tenascin-C induces epithelial-mesenchymal transition-like change of breast cancer cells. Oncogenesis. 2013 2: e65.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Katoh Daisuke, Kozuka Yuji, Noro Aya, Ogawa Tomoko, Imanaka-Yoshida Kyoko, Yoshida Toshimichi	4. 巻 190
2. 論文標題 Tenascin-C Induces Phenotypic Changes in Fibroblasts to Myofibroblasts with High Contractility through the Integrin α 1/Transforming Growth Factor β /SMAD Signaling Axis in Human Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2123 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imanaka-Yoshida Kyoko, Tawara Isao, Yoshida Toshimichi	4. 巻 319
2. 論文標題 Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C781 ~ C796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00353.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa Masahiro, Yoshida Toshimichi, Sudo Akihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Tenascin-C in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.577015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yonebayashi Saori, Tajiri Kazuko, Hara Mari, Saito Hiromitsu, Suzuki Noboru, Sakai Satoshi, Kimura Taizo, Sato Akira, Sekimoto Akiyo, Fujita Satoshi, Okamoto Ryuji, Schwartz Robert J., Yoshida Toshimichi, Imanaka-Yoshida Kyoko	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of Transgenic Mice that Conditionally Overexpress Tenascin-C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.620541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagano Mayuko, Saito Kanako, Kozuka Yuji, Ichishi Masako, Yuasa Hiroto, Noro Aya, Imai Nao, Shibusawa Mai, Kimoto Mao, Ishitobi Makoto, Tono Yasutaka, Oda Hiroyasu, Ishihara Mikiya, Mizuno Toshiro, Ogawa Tomoko, Katayama Naoyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 CD204-positive macrophages accumulate in breast cancer tumors with high levels of infiltrating lymphocytes and programmed death ligand-1 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugie Tomoharu, Sato Eiichi, Miyashita Minoru, Yamaguchi Rin, Sakatani Takashi, Kozuka Yuji, Moritani Suzuko, Suzuki Eiji, Kakimi Kazuhiro, Mikami Yoshiki, Moriya Takuya	4. 巻 27
2. 論文標題 Multispectral quantitative immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in relation to programmed death-ligand 1 expression in triple-negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 519 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01110-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishitobi Makoto, Matsuda Naoko, Tazo Mizuho, Nakayama Sayuka, Tokui Ryu, Ogawa Tomoko, Yoshida Atsushi, Kojima Yasuyuki, Kuwayama Takashi, Nakayama Takahiro, Yamauchi Hideko, Nakamura Seigo, Tsugawa Koichiro, Hayashi Naoki	4. 巻 28
2. 論文標題 Risk Factors for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in Triple-Negative or HER2-Positive Breast Cancer Patients Who Achieve a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2545 ~ 2552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-09176-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishitobi Makoto, Hayashi Naoki	4. 巻 28
2. 論文標題 ASO Author Reflections: What will be Required to Safely Omit Breast Surgery for Early-Stage Breast Cancer?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2553 ~ 2554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-09195-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda Hiroyasu, Ishihara Mikiya, Miyahara Yoshihiro, Nakamura Junko, Kozuka Yuji, Iwasa Motoh, Tsunoda Akira, Yamashita Yoshiki, Saito Kanako, Mizuno Toshiro, Shiku Hiroshi, Katayama Naoyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 First Case of Cytokine Release Syndrome after Nivolumab for Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 147 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496933	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Takahiro, Kuriyama Naohisa, Kozuka Yuji, Komatsubara Haruna, Ichikawa Ken, Noguchi Daisuke, Hayasaki Aoi, Fujii Tekehiro, Iizawa Yusuke, Kato Hiroyuki, Tanemura Akihiro, Murata Yasuhiro, Kishiwada Masashi, Mizuno Shugo, Usui Masanobu, Sakurai Hiroyuki, Isaji Shuji	4. 巻 20
2. 論文標題 High tumor budding is a strong predictor of poor prognosis in the resected perihilar cholangiocarcinoma patients regardless of neoadjuvant therapy, showing survival similar to those without resection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-6695-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Unno Hironori, Hasegawa Masahiro, Suzuki Yoshiaki, Iino Takahiro, Imanaka-Yoshida Kyoko, Yoshida Toshimichi, Sudo Akihiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Tenascin-C promotes the repair of cartilage defects in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 324 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Yoshiaki, Hasegawa Masahiro, Matsui Yuriyo, Unno Hironori, Iino Takahiro, Yoshida Toshimichi, Sudo Akihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Intra-articular injection of rebamipide prevents articular cartilage degeneration in murine post-traumatic osteoarthritis models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1641912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Tetsuya, Hasegawa Masahiro, Unno Hironori, Iino Takahiro, Fukai Fumio, Yoshida Toshimichi, Sudo Akihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 TN11A2, The Peptide of Tenascin-C, as a Candidate for Preventing Articular Cartilage Degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CARTILAGE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1947603520912300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 東千尋、松田沙緒里、澁澤麻衣、今井奈央、三井貴子、石飛真人、小川朋子
2. 発表標題 経験値の低い術者でも施行可能な下部領域乳癌に対する乳房部分切除術
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井奈央、松田沙緒里、東千尋、石飛真人、小川朋子
2. 発表標題 患者の満足度と整容性を高めるために行う術前準備
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小塚祐司
2. 発表標題 乳腺細胞診「鑑別困難」に迫る-悪性病変と誤診されやすい良性病変を如何にして見分けるか- 乳管内乳頭状病変とその類縁病変-組織の観点から[鑑別困難]とする所見
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会総会春期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小塚祐司
2. 発表標題 「乳腺疾患鑑別の要点:免疫組織化学を含めて」
3. 学会等名 2020年 国際病理アカデミー日本支部 病理学教育セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 D. Kato, Y. Kozuka, A. Noro, T. Ogawa, K. Imanaka-Yoshida, T. Yoshida
2. 発表標題 Tenascin-C Evokes Phenotypic Changes in Human Mammary Fibroblasts to Myofibroblasts with High Contractility Via Integrin α 1/TGF- β 1/SMAD Signaling Axis.
3. 学会等名 ASCB/EMBO 2019 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長野 真由子, 齋藤 佳菜子, 小塚 祐司, 野呂 綾, 今井 奈央, 澁澤 麻衣, 木本 真緒, 小川 朋子
2. 発表標題 乳癌における腫瘍浸潤リンパ球(TILs)と臨床病理学的特性、免疫学的微小環境との関係
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 佳菜子, 長野 真由子, 小塚 祐司, 石原 幹也, 水野 聡朗, 木本 真緒, 澁澤 麻衣, 今井 奈央, 野呂 綾, 小川 朋子
2. 発表標題 原発性乳癌におけるProgrammed death-ligand 1(PD-L1)発現と免疫細胞の解析
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小塚祐司, 今野和治
2. 発表標題 浸潤性乳癌における良悪性の鑑別とピットフォール 乳腺二相性腫瘍の良悪性の鑑別(病理診断)
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Matsuda, Naoki Hayashi, Ryu Tokui, Takahiro Nakayama, Hideko Yamauchi and Makoto Ishitobi
2. 発表標題 Risk factors of ipsilateral breast tumor recurrence in primary breast cancer patients who achieved pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy
3. 学会等名 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 得居龍、石飛真人、太田知佳、橋本陽子、橘高信義、中山貴寛、玉木康博
2. 発表標題 NAC後に乳房温存療法をおこないlpCRとなったTNおよび HER2陽性乳癌患者における乳房内再発率の検討
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本陽子、石飛真人、得居龍、太田知佳、橘高信義、中村ハルミ、中塚伸一、中山貴寛、玉木康博
2. 発表標題 乳頭温存皮下乳腺全摘の手術適応と安全性 乳頭進展と術中迅速 病理検査結果の後方視的検討
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本乳癌学会（編）、小塚祐司 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 456
3. 書名 乳腺腫瘍学 第3版	

1. 著者名 三上芳喜（編）、小塚祐司 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 380
3. 書名 細胞診アトラス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野呂 綾 (Noro Aya) (00747173)	三重大学・医学部附属病院・助教 (14101)	
研究分担者	石飛 真人 (Ishitobi Makoto) (40443535)	三重大学・医学部附属病院・准教授 (14101)	
研究分担者	小塚 祐司 (Kozuka Yuji) (50378311)	三重大学・医学部附属病院・講師 (14101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------