

26 | 第26回 乳癌基礎研究会

会期：2017年7月22日(土)～23(日)

場所：群馬県伊香保温泉 森秋旅館 3階「蓬春」

プログラム・抄録集



「上毛大橋から利根川、赤城山を望む（恩師 H. Shioz 先生より）」

当番世話人

堀口 淳（国際医療福祉大学医学部 乳腺外科）
（前 群馬大学 乳腺・内分泌外科）

会長ご挨拶

ご挨拶



この度の第26回乳癌基礎研究会は平成29年07月22日（土）、23（日）に伊香保温泉の「森秋旅館」で開催させて頂く運びとなりました。本研究会は乳癌の基礎研究の発展のために毎年開催される研究会で、病因病態を検討し、さらに予防、診断、治療法の発展に寄与することを目的としています。今回は基礎から臨床にまたがる会員から18題の演題を頂きました。活発な討論を期待しております。会長講演では「乳癌診療30年」と題して主に群馬大学で行ってきた基礎的および臨床的研究の一端をご紹介します。また、1日目にはイブニングセミナー、2日目にはモーニングセミナーを企画させて頂きました。

群馬県は自然に囲まれ、温泉にも恵まれております。伊香保温泉は草津温泉と並んで群馬県を代表する名湯です。明治時代以降は竹下夢二、夏目漱石、萩原朔太郎、野口雨情などの文人が多く訪れたことで有名です。日頃の疲れを伊香保のお湯で癒して頂き、群馬の銘酒を満喫していただければと思います。研究会終了後は高崎までの帰路、オプションルツアーを準備しております。昼食休憩では水沢うどんをご賞味いただき、高崎駅までお送りいたします。時間の許す限り群馬県を堪能して頂けることを期待しております。

第26回乳癌基礎研究会 世話人

堀口 淳

国際医療福祉大学医学部 乳腺外科
(前 群馬大学 乳腺・内分泌外科)

◆伊香保温泉へのアクセス

※ご参加の皆様へ JR「渋川駅」より森秋旅館への送迎バスが以下の2本ご利用頂けます。

お迎えバスのご案内

◆渋川駅を出て（出口は1つ）左方向のレンタカー会社の前にバスが止まっています。

JR 高崎駅 発(10:44) → 渋川駅 着(11:09) ・ 11:20 発 バスにて森秋旅館へ

JR 高崎駅 発(11:24) → 渋川駅 着(11:49) ・ 12:00 発 バスにて森秋旅館へ

電車（高崎より上越線、吾妻線）渋川駅下車～渋川駅よりバスでお越しの場合

・ JR 渋川駅から

③番乗場より 関越交通バス「伊香保温泉行き」にて約25分 「伊香保バスターミナル」
下車（徒歩3分）

④番乗場より 群馬バス「伊香保温泉行き（水沢経由）」にて約40分「石段街口」下車

*到着（バス下車）後、森秋旅館にお電話頂きましたら2～3分でお迎えに参ります。

・ JR 高崎駅から

西口②番乗場より 群馬バス「伊香保温泉行き（水沢経由）」にて約1時間20分、

「石段街口」下車、*森秋旅館にお電話頂きましたら2～3分でお迎えに参ります。

高速バスでお越しの場合

・ JR 新宿駅から「上州湯めぐり」にて約2時間30分 「石段街口」下車

*森秋旅館にお電話頂きましたら2～3分でお迎えに参ります。

森秋旅館の電話番号：0279-72-2601

自家用車でお越しの場合

・ 関越自動車道、渋川伊香保 I C より約20分（9km）

タクシー事業所

・ 関越交通タクシー渋川営業所 TEL. 0279-22-0111

・ 日本中央タクシー渋川営業所 TEL. 0297-23-1828

・ 第一交通タクシー伊香保営業所 TEL. 0279-772-2777

※7月23日（日）研究会終了後、森秋旅館より JR「渋川駅」への送迎バスご案内

・ 森秋旅館 発(12:18) → 渋川駅 着(12:33) JR 渋川駅 発(12:48) → 高崎駅 着(13:05)

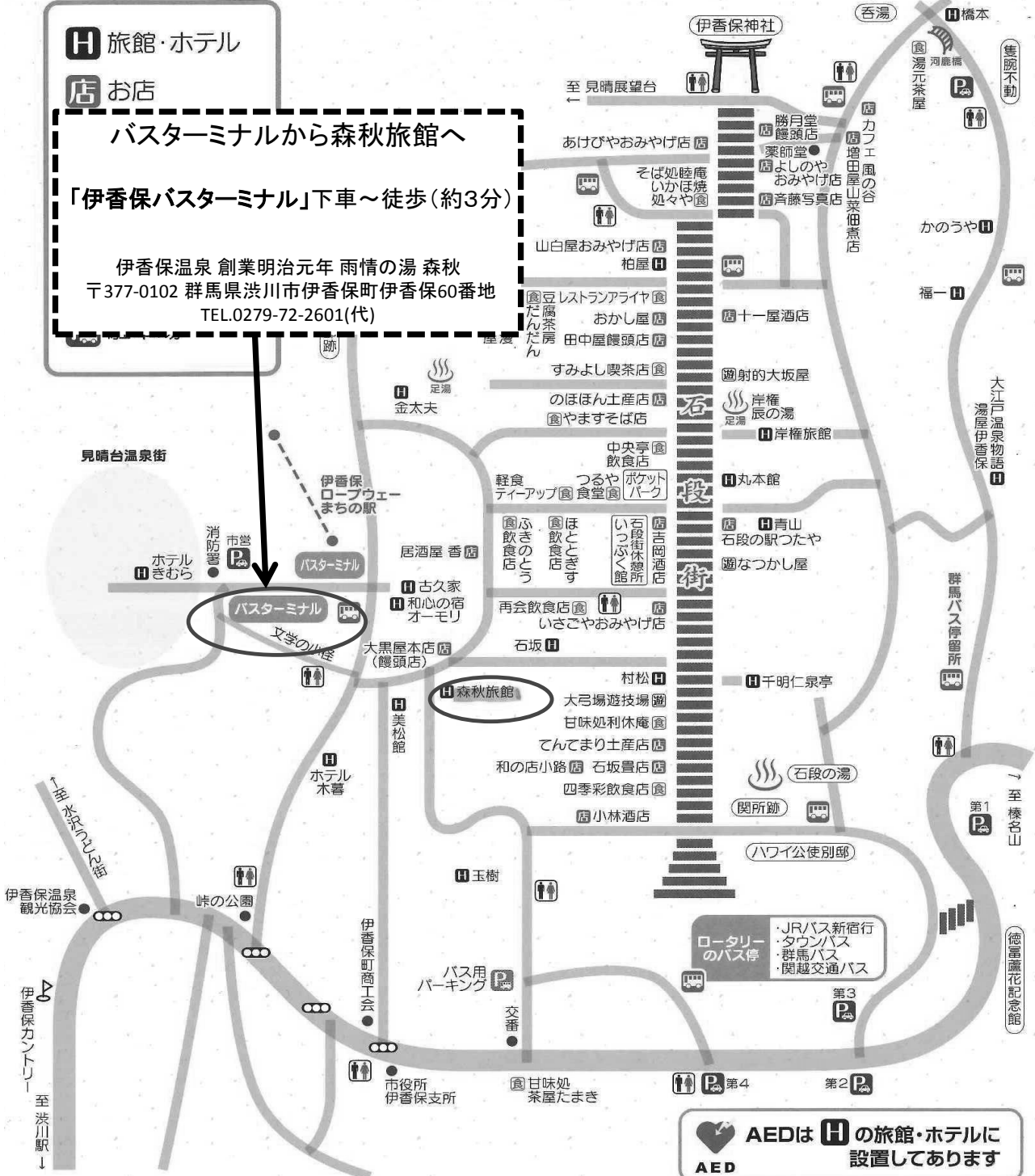
石段街と湯元通り



H 旅館・ホテル
店 お店

バスターミナルから森秋旅館へ
 「伊香保バスターミナル」下車～徒歩(約3分)

伊香保温泉 創業明治元年 雨情の湯 森秋
 〒377-0102 群馬県渋川市伊香保町伊香保60番地
 TEL.0279-72-2601(代)



AEDは **H** の旅館・ホテルに
 設置してあります

第 26 回乳癌基礎研究会

会期：2017 年 7 月 22 日（土）～23 日（日）

場所：群馬県伊香保温泉 森秋旅館 3 階 「蓬春」

〒377-0102 群馬県渋川市伊香保町伊香保 60

当番世話人：堀口 淳 国際医療福祉大学医学部 乳腺外科
(前 群馬大学 乳腺・内分泌外科)

(プログラム)

第 1 日目 7 月 22 日 (土)

12:00～ ロビーにて受付開始

12:00～13:00 5 階「観山」で昼食 「上州御用 鳥めし弁当」

本会場 3 階 蓬春へご移動

13:25 開会の挨拶 当番世話人 堀口 淳

国際医療福祉大学医学部 乳腺外科
(前 群馬大学 乳腺・内分泌外科)

13:35 一般演題 Basic Research 1

座長：今井 俊介 奈良市立看護専門学校

1 乳癌における SPARC 発現による nab-paclitaxel 治療効果予測の検討

群馬大学 乳腺・内分泌外科、病理診断学 中澤 祐子

2 ゴレドロン酸抵抗性となった骨転移に対しデノスマブへ変更した症例の検討

高崎総合医療センター 乳腺内分泌外科 荻野 美里

3 AMPK 活性化因子およびビタミン C 誘導体による初代マウス乳腺間質未分化細胞
の増殖刺激と脂肪細胞系譜関連遺伝子発現との関連性

茨城大学農学部 金澤 卓弥

14:10 会長講演

座長：飯野 佑一 くすの木病院 乳腺検診センター

「乳癌診療 30 年」

国際医療福祉大学医学部 乳腺外科 堀口 淳
(前 群馬大学 乳腺・内分泌外科)

15:10～15:20 休憩

15 : 20 一般演題 **Basic Research 2**

座長：日下部 守昭 東京大学大学院農学生命科学研究科

- 4 Atelocollagen を用いたルシフェラーゼを高発現するマウス転移性乳癌に対する
Luciferase-siRNA 遺伝子導入

大阪医科大学 医学部 生命科学講座解剖学教室 柴田 雅朗

- 5 HER2 陽性乳癌における原発巣と脳転移巣での microRNA の発現状況の変化について

群馬大学 乳腺・内分泌外科 黒住 献

- 6 原発性乳癌における Stathmin1 発現の臨床病理学的意義

群馬大学 乳腺・内分泌外科 尾林 紗弥香

15 : 55 一般演題 **Pathology**

座長：小山 徹也 群馬大学大学院 病理診断学

- 7 ER 陽性 HER2 陰性乳癌における予後予測因子としての腫瘍内リンパ球浸潤と
トポイソメラーゼ 2 α の有用性について

群馬大学 乳腺・内分泌外科 本田 周子

- 8 原発性乳癌における Karyopherin alpha2 (KPNA2) の予後予測因子としての検討

群馬大学大学院 病理診断学 片山 彩香

- 9 プロゲステロンレセプター発現の再検討

ブレストピア宮崎病院 乳腺外科、病理部 駒木 幹正

16 : 30 イブニングセミナー

座長：堀口 淳 国際医療福祉大学医学部 乳腺外科

(前 群馬大学 乳腺・内分泌外科)

「腫瘍血管新生, 微小環境における VEGF の重要性」

群馬大学 乳腺・内分泌外科 藤井 孝明

(共催：中外製薬株式会社)

17 : 30~18 : 00 3階 蓬春にて幹事会 (幹事の先生方はお集り下さい。)

18 : 30~ 懇親会 4階「扇の間」

第2日目 7月23日(日)

09 : 00 モーニングセミナー

座長：紅林 淳一 川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

「乳癌の Precision medicine を目指すために～近年のトリプルネガティブ乳癌における

トランスレーショナルリサーチについて～」

群馬大学 乳腺・内分泌外科 黒住 献

09 : 35 一般演題 **Basic Research 3**

座長：柴田 雅朗 大阪医科大学医学部 生命科学講座解剖学教室

10 ホルモン療法耐性乳癌細胞における ER 発現とエピゲノム制御解析

東北大学大学院医学系研究科 分子機能解析学分野 坪井 洸樹

11 血清 HER2 について

市立西脇病院 乳腺外科、昭和大学病院 乳腺外科 三輪 教子

12 Hedgehog シグナル伝達経路を介した乳癌幹細胞制御機構

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学 紅林 淳一

10 : 10 一般演題 **Translational Research 1**

座長：武井 寛幸 日本医科大学 乳腺外科

13 乳癌における血管新生阻害治療の重要性

日本医科大学 乳腺外科 范姜 明志

14 乳癌における tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) と FDG 集積の関連性

群馬大学 乳腺・内分泌外科 矢内 恵子

15 乳癌の乳房内局在と脂肪浸潤形態の関連性

北福島医療センター 乳腺疾患センター 君島 伊造

10 : 45 一般演題 **Translational Research 2**

座長：君島 伊造 北福島医療センター 乳腺疾患センター

16 トリプルネガティブ乳癌における血清エストロゲン濃度の治療効果および
予後予測因子としての有用性について

群馬大学 乳腺・内分泌外科 徳田 尚子

17 一次再建エキスパンダー手術における合併症の検討

群馬大学医学部附属病院 形成外科 牧口 貴哉

18 原発性乳癌における FDG-PET の SUVmax 値を規定因子の探索的研究

兵庫医科大学 乳腺内分泌外科 荒木 和浩

11 : 20 閉会の御挨拶 紅林 淳一 次期当番世話人

(バスツアー)

12 : 30 森秋旅館 発 バスツアーへ出発

12 : 45 ~ 13 : 35 昼食 (水沢うどん・大澤屋)

13 : 40 ~ 15 : 00 水澤観音・卯三郎こけし

16 : 00 高崎駅 着

ご講演・ご発表に関するお願い

【座長の皆様へ】

- ◆ 1. 担当セッションの開始 15 分前までに会場内右前方の次座長席にご着席ください。
- 2. 定刻になりましたら演者の確認と共に速やかにセッションを開始してください。

【口演発表の皆様へ】

- ◆ 1. 本研究集会は全て口演発表となります。口演時間は厳守してください。
発表時間は 10 分（7 分口演+3 分質疑応答）です。6 分経過した時点で演台前のランプが緑から黄色に変わります。10 分経過したところで赤色に変わります。
- ◆ 2. 発表方法に関しまして
 - (1) 発表形式は PC 発表です。スライドやビデオは使用できませんので、ご注意ください。
 - (2) 会場へは、1. USB メモリ、2. PC 本体のいずれかの形式で発表データをお持ち込みください。
 - (3) 口演開始 60 分前までに PC 受付にて発表データの試写と受付を済ませてください。
PC 持ち込みの方も、30 分前までに PC 受付へお越しください。
 - (4) 「発表者ツール」のご使用はできません。
- ◆ 3. USB メモリをお持ち込みの方への注意事項
 - (1) ソフトは以下のものをご使用ください。
 - ・ OS は Windows7 以上
 - ・ アプリケーションは Windows 版 Power Point / 2007 / 2010 / 2013
 - ※Macintosh をご使用の方は、ご自身の PC をお持ち込みください。
 - ※動画ファイルをご使用の方は、ご自身の PC をお持ち込みください。
 - ※データの容量は最大で 512MB までとさせていただきます。
 - (2) フォントは OS Windows7 標準と同様のものをご使用ください。
 - (3) 会場スピーカーに音声は流れません。
 - (4) 画面の解像度は XGA(1024× 768)をお願いいたします。
 - (5) 事前に最新のウイルスチェック駆除ソフトでチェックを行ってください。
 - (6) ご発表時の演台には、PC・マウス・レーザーポインターをご用意しています。
当日はご自身で演題上のマウス・キーボードを操作していただきます。
- ◆ 4. ノート PC をお持ち込みの方への注意事項
 - (1) バックアップとして、必ずメディアもご持参ください。
 - (2) 画面の解像度は XGA(1024× 768)をお願いいたします。

- (3) PC 受付の液晶モニター(D-Sub15 ピンタイプ)に接続し、映像の出カチェックを行ってください。

※PC の種類や OS によって、出力設定方法が異なります。

※一部のノートパソコンでは、本体付属（別売り）のコネクターが必要な場合がありますので、必ずお持ちください。



(D-sub15 ピン)



(HDMI)

- (4) スクリーンセーバー、省電力設定は事前に解除願います。
- (5) AC 電源アダプタを必ずご持参ください。
※内蔵バッテリー駆動ですと発表中に映像が切れる恐れがあります。
- (6) 終了後、降壇した際に PC をオペレーター席でお受け取りください。

会長講演

会長講演

乳癌診療 30 年

演者:堀口 淳

所属:国際医療福祉大学医学部乳腺外科学

(前 群馬大学 乳腺・内分泌外科)



このような発表の機会を与えてくださいました乳癌基礎研究会代表世話人の今井俊介先生をはじめ多くの会員の先生方に感謝いたします。私は 30 年間群馬大学に在籍し、本年 4 月より国際医療福祉大学医学部乳腺外科学に異動いたしました。本研究会を主宰するにあたり、1986 年に群馬大学外科に入局して以来 30 年間の乳癌診療を振り返ってみました。昭和 61 年に我々の外科に入局した同級生は 9 人いて、その中で乳腺・内分泌外科を専門としたのは 3 人でした。1 人は甲状腺を、残る 2 人は乳腺を選択しました。乳腺を選択したのは私と現日本医科大学乳腺外科学主任教授の武井寛幸先生でした。乳腺グループの研究は動物実験、細胞培養実験、免疫組織化学的解析、腫瘍マーカー、超音波検査・サーモグラフィによる乳癌診断などが行われていました。動物実験は本研究会顧問の飯野佑一先生、細胞培養実験は本研究会評議員の紅林淳一先生を中心に行われていました。私は武井先生と共に免疫組織染色グループに属して、現埼玉がんセンター病理診断科部長の黒住昌史先生に指導を受けました。腫瘍マーカーである CEA や NCC-ST-439 の免疫染色に始まり、*c-erbB-2* (HER2) や p53 などの癌関連蛋白の発現、PCNA や MIB-1 による増殖能評価、ER、PgR などのエストロゲン関連蛋白の発現、DPD の発現と抗癌剤感受性などの検討を行いました。ホルモン受容体と HER2 発現では乳癌細胞内の二重染色を行い、乳癌の heterogeneity の研究に進んでいきました。また、乳癌腫瘍組織を用いた抗癌剤感受性試験や血液サンプルを用いた CTC 測定などの検討を行いました。臨床試験では乳房温存療法と乳房切除術の比較試験を行い、乳房温存療法における局所再発の危険因子の検討をしました。各種治療薬を用いて術前治療の効果と予後因子の検討を行いました。治験ではアロマターゼ阻害薬や新規抗 HER2 薬の臨床応用の検討を行いました。本講演では 30 年間の乳癌治療の変遷と我々が行ってきた臨床および研究の一端をご紹介します。

イブニングセミナー

モーニングセミナー

イブニングセミナー

腫瘍血管新生，微小環境におけるVEGFの重要性

演者：藤井孝明

所属：群馬大学 乳腺・内分泌外科



血管はあらゆる臓器を還流し、臓器機能に影響を及ぼしている。血管系のシステム欠損により重要臓器の形成不全、機能不全が生じ、血管機能は臓器ならびに生命の維持に不可欠である。血管新生とは、既存の血管から新たな血管網が形成される一連の病態生理学現象である。血管新生は発生期のみならず成体においても、癌や創傷治癒の際など酸素や栄養の需要に応じて誘導される。虚血に陥った組織において低酸素や増殖因子の影響でがん細胞が血管新生因子を放出し、腫瘍血管新生が誘導される。その中心的な役割を担うのがVEGF

(vascular endothelial growth factor) である。我々はこれまで、血管新生におけるVEGFの重要性、腫瘍血管新生をはじめとする病的血管新生におけるVEGFの役割、誘導機構を明らかにしてきた。血管新生阻害は、腫瘍に対する効果的な治療戦略の一つであり、VEGF阻害剤の有用性が様々な癌腫で示されている。本セミナーでは、血管新生のメカニズムについて概説し、VEGFの血管新生、腫瘍微小環境における役割、血管新生阻害療法のメカニズムや可能性について考察していく。

モーニングセミナー

乳癌の Precision medicine を目指すために～近年のトリプルネガティブ乳癌におけるトランスレーショナルリサーチについて～

演者：黒住 献

所属：群馬大学大学院 乳腺・内分泌外科



近年、網羅的ゲノム解析手法の急速な進歩・普及に伴って、乳癌に特異的な遺伝子異常の全容が解明されつつある。それにより新たな薬物効果予測、予後予測バイオマーカーや治療標的となりえる因子が発見されつつある。トリプルネガティブ乳癌においても網羅的ゲノム解析による新規分類法の開発や腫瘍免疫応答のメカニズム解析についても革新的な検討が行われている。Lehmannらは、網羅的な mRNA 発現解析によりトリプルネガティブ乳癌を少なくとも 6 つの **molecular subtype** に分類できることを証明している。それらの **subtype** は **Basal-like type (BL1 と BL2 type)**、**Immunomodulatory type**、**Mesenchymal type**、**Mesenchymal stem-like type**、そして **Luminal androgen receptor type** と名付けられている。それぞれの **subtype** において分子病理学的な特徴は異なり、抗がん剤の感受性に関しても大きな差異がある。また、**subtype** ごとにおよび新たな治療標的となりえるバイオマーカーも明らかになってきている。一方で、トリプルネガティブ乳癌における腫瘍免疫応答を標的とした治療法の研究も進んでいる。癌組織内の免疫細胞の中には癌細胞と共存し、癌細胞を攻撃しない免疫細胞が存在するという理論が再認識され、その共存に関わる物質である **programmed cell death protein-1 (PD-1)** と **programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)** を阻害する抗体治療薬も開発された。PD-1 と PD-L1 はキラーT細胞の活動を制御する作用を有しており、PD-1 および PD-L1 阻害剤はこれらの免疫チェックポイントを阻害することでキラーT細胞による腫瘍免疫応答を促進させ、抗腫瘍効果を発揮するとされている。近年、メラノーマ、非小細胞肺癌や腎細胞癌などの腫瘍において PD-1 および PD-L1 阻害剤を用いた **immuno-targeting therapy** が極めて有効であることが多くの臨床試験で明らかになってきた。現在、乳癌においても世界規模の臨床試験が行われており、特にトリプルネガティブ乳癌においてその有効性が期待されている。また、トリプルネガティブ乳癌に特異的なバイオマーカーを標的とした **Bispecific antibody** の開発も進んでおり、今後トリプルネガティブ乳癌における腫瘍免疫機構の解明に関してはさらなる発展が期待されている。

一般演題 Basic Research 1

座長：今井 俊介 先生

1. 乳癌における SPARC 発現による nab-paclitaxel 治療効果予測の検討

演者：中澤祐子^{1,2}

共同演者：鯉淵幸生³，荻野美里³，藤井孝明¹，矢島玲奈¹，平方智子¹，尾林紗弥香¹，
黒住献¹，徳田尚子¹，矢内恵子¹，半田正²，小山徹也²

所属：¹群馬大学 乳腺・内分泌外科，²群馬大学医学部附属病院 病理診断学

³高崎総合医療センター 乳腺・内分泌外科

【はじめに】乳癌に対する術前化学療法として、倫理委員会承認のものとアルブミンに paclitaxel を結合させナノ粒子化した nab-paclitaxel (nab-PTX) の第Ⅱ相試験を施行している。SPARC (Secreted protein acidic and rich in Cysteine) はアルブミン結合タンパクであり、SPARC が高発現する腫瘍では、SPARC と nab-PTX が結合する事で腫瘍に抗癌剤が蓄積しやすくなる事が期待されると考えられる。また SPARC は多くの悪性腫瘍での発現が報告され、予後不良因子としても注目されている。本研究では術前針生検の検体における SPARC 発現と nab-PTX による治療効果との関連について解析した。

【対象と方法】2011年6月から2013年9月の期間に術前化学療法として nab-PTX を投与した原発性乳癌 50 例を対象とした。術前に施行した針生検組織からレーザーマイクロダイセクションで腫瘍部を採取し、腫瘍組織における SPARC mRNA の発現量を測定し、nab-PTX による pCR (pathological complete remission) との関連を調べた。

【結果】術前針生検の検体における SPARC mRNA の発現は、低発現ほど nab-PTX 投与による pCR と相関していた ($p=0.047$)。SPARC mRNA のカットオフ値を 48.4 とし、SPARC-low 群と high 群に分類し、SPARC mRNA low 群と high 群で比較検討したところ、年齢、stage、subtype などの臨床病理学的因子に差は認めなかったが、SPARC-low 群ではプロゲステロン受容体の発現が有意に低かった ($p=0.008$)。

【考察・結語】本研究結果は予想とは異なり、SPARC mRNA が低発現群で nab-PTX による pCR を多く認めた。現在、SPARC 発現について mRNA だけでなく蛋白レベルでの解析を行っており、今後は SPARC 発現の予後因子としての有用性も検討する予定である。

2. ゼレドロン酸抵抗性となった骨転移に対しデノスマブへ変更した症例の検討

演 者：荻野美里¹

共同演者：鯉淵幸生¹， 高他大輔¹， 昼間詩織¹， 小田原宏樹^{1,2}

所 属：高崎総合医療センター 乳腺内分泌外科¹， 東邦病院 外科²

【背景・目的】抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブ(Dmab)はビスホスホネート製剤とは異なる作用機序により,骨関連事象(SRE)を抑制するが,ゼレドロン酸(ZOL)抵抗性になったと思われる症例に対し,Dmab が有用かどうか尿中 NTx を用いて検討した.

【対象・方法】2013年10月から2014年9月,ZOLを8週以上投与中に骨吸収マーカーである尿中 NTx が増加し,37.5 nmol BCE/mmol Cre 以上となった骨転移乳癌の7例.最後にZOLが投与された後,4週間後から Dmab 120mg を1ヶ月に1回皮下投与し,尿中 NTx の推移を観察した.尿中 NTx は,Dmab 投与4週後,8週後,12週後,24週後に測定し変化率をみた.

【結果】年齢は中央値58歳(48~69歳).転移巣は骨7例,肺5例,肝3例,脳3例(重複有り).サブタイプは,Luminal type が7例であった.ZOL投与回数中央値は14回(3~60回).Dmab投与回数中央値は5回(1~12回).ZOL最終投与後の尿中 NTx 平均は56(37.7~77) nmol BCE/mmol Cre であったが,Dmab投与4週後の尿中 NTx 平均は25.2(13.9~52) nmol BCE/mmol Cre と有意に減少した(P=0.001).投与8週後の尿中平均 NTx は19.42(16.5~23.6) nmol BCE/mmol Cre,12週後平均は17.7(10.6~20.1) nmol BCE/mmol Cre,24週後平均は20(10.8~36.8) nmol BCE/mmol Cre と4週後に減少し,以降は低値を維持している.Dmab投与後に新規 SRE,顎骨壊死,腎機能障害は認めなかった.血清補正カルシウム値はDmabに沈降炭酸カルシウムコレカルシフェロール炭酸マグネシウムを併用することによって,低下は予防可能であった.

【まとめ】ZOLは成熟化した破骨細胞に作用するのに対し,Dmabは破骨細胞の成熟化自体を抑える.DmabがZOLと比較しSRE予防効果が優れていることは明らかとされているが,ZOL抵抗性となった骨転移例にDmabが有効かどうかは明らかとはいえない.今回骨吸収マーカーである尿中 NTx を用いて検討したところ,ZOLからDmabに切り替えることで尿中 NTx は有意に減少することから,作用機序の違いによりZOL抵抗性と思われる症例にもDmabは有効であると考えられたため報告する.

3. AMPK 活性化因子およびビタミン C 誘導体による初代マウス乳腺間質未分化細胞の増殖刺激と脂肪細胞系譜関連遺伝子発現との関連性

演者：金澤卓弥

所属：茨城大学農学部

乳腺間質中の未分化細胞を取り出して脂肪細胞分化能力を保持したまま培養系で増殖させることができれば乳房再建に役立つと考えられる。これまで、マウス乳腺間質から取り出した初代未分化細胞は AMP 活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)活性化因子またはビタミン C 誘導体を添加して培養すると脂肪細胞分化を抑制しつつ増殖を刺激することを明らかにした。さらに本研究会第 25 回研究集会では、これら 2 種類の因子の刺激により増殖した細胞集団は、継代して飽和密度で再培養してインスリン、デキサメタゾンおよびインドメタシンを作用させると脂肪細胞に分化することを示し、脂肪細胞分化能を維持した状態で増殖させることが可能であることを証明した。しかし、培養中の細胞が脂肪細胞分化のどの段階にあり、また、刺激因子の種類により分化段階が遷移するかどうかなど、不明な点が多い。株化細胞を用いた研究では、脂肪細胞分化の過程においてある種の転写因子の発現が遷移することが報告されている。本研究では、上記 2 つの因子で刺激した細胞集団における脂肪細胞系譜転写因子遺伝子群および脂肪細胞分化関連遺伝子群のいくつか、すなわち、*Cebpa*、*Cebpb*、*Cebpg*、*Pref1*、*En1*、*Dlk1*、*Pparg2*、について発現動態を調べたので予備実験段階ではあるが報告する。

一般演題 Basic Research 2

座長：日下部 守昭 先生

4. Atelocollagen を用いたルシフェラーゼを高発現するマウス転移性乳癌に対する Luciferase-siRNA 遺伝子導入

演者：柴田雅朗

共同演者：田中義久、二木杉子、濱岡仁美、伊藤裕子、前村憲太郎、近藤洋一

所属：大阪医科大学 医学部 生命科学講座解剖学教室

【目的】 RNA 干渉は目的とする遺伝子の発現抑制を可能にする強力なツールとして広く用いられており、核酸医薬としても臨床応用の期待が高まっている。今回、ルシフェラーゼを安定的に発現する移植乳癌に対して、生体材料である Atelocollagen による Luciferase-siRNA (Luci siRNA) 遺伝子導入を行い、その発現を解析し、Atelocollagen-Luci siRNA のノックダウン効果を検討した。

【方法】 転移性マウス乳癌細胞株 BJMC3879Luc2 を BALB/c マウス雌に移植し、その 4 週後に（腫瘍径が 0.5~0.7cm 大）、スクランブル配列の siRNA（対照群）ないしは 10 μ g Luci siRNA を、それぞれ Atelocollagen との複合体を調整し、腫瘍内に 200 μ l 注射した。siRNA 注射前、注射後の 2、6、7 および 15 日に生体発光イメージングを行い、ルシフェラーゼ発現の推移を経時的に解析した。

【結果】 ルシフェラーゼ発現は siRNA 注射の 2 日後に Luci siRNA 群で低下を示し、6 日後では統計学的な有意差 ($P < 0.01$) をもって低下した。7 日後では発現の低下傾向を示すのみで、15 日後では対照群との間に差異は全く観察されなかった。

【結語】 Atelocollagen による siRNA 遺伝子導入は、in vivo において、効率的に標的遺伝子の発現を抑制した。Atelocollagen には殆ど免疫原性がなく、既に医療分野においても生体材料として用いられており、安全性が確認されていることから、臨床応用への有用性は極めて高いと考えられた。

5. HER2 陽性乳癌における原発巣と脳転移巣での microRNA の発現状況の変化について

演者：黒住献¹

共同演者：山口ゆり²，藤井孝明¹，大平美紀²，松本広志³，井上賢一⁴，楮本清史⁵
小山徹也⁶，黒住昌史⁷，桑野博行¹

所属：¹群馬大学 乳腺・内分泌外科，²埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所

³埼玉県立がんセンター 乳腺外科，⁴埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科

⁵埼玉県立がんセンター 脳神経外科，⁶群馬大学医学部 病理診断学

⁷埼玉県立がんセンター 病理診断科

【背景】薬物治療の進歩によって浸潤性乳癌の予後は改善しているが、いまだに脳転移症例の予後は極めて不良である。また、HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab 療法の導入後に脳転移症例の頻度が増加していることが指摘されているが、脳転移巣における trastuzumab に対する耐性の機序については良く分かっていない。しかし、最近の基礎的研究によって trastuzumab 投与後に癌細胞の EGFR の mRNA が上昇することが明らかにされ、EGFR が新たな標的分子になる可能性が示唆されている。一方、癌細胞における microRNA の働きに関する研究は進んでおり、乳癌領域でも多数の microRNA が注目されている。その中で、HER-family と関連する microRNA が次々と発見されており、EGFR 関連 microRNA の癌細胞増殖に関する作用機序も明らかになってきている。今回、我々は trastuzumab 投与後に脳転移をきたした HER2 陽性乳癌の原発巣と脳転移巣における EGFR および microRNA (miR7, miR10b, miR34 および miR21) の発現状況の変化について比較検討を行った。

【方法】対象は 2006 年から 2014 年までに trastuzumab 投与後の脳転移に対して腫瘍摘出術を施行した HER2 陽性乳癌の 13 例である。原発巣と脳転移巣の組織について ER, PgR, HER, EGFR の免疫染色を行い、発現状況の比較検討を行った。ER, PgR 発現は 1%以上を陽性とし、HER2 発現は ASCO のガイドラインに準じて評価した。EGFR は細胞膜の染色強度に応じて HER2 と同様に 0 から 3+の 4 段階評価を行い、2+と 3+を高発現とした。また、各症例の原発巣および脳転移巣において、リアルタイム PCR 法を用いて RNU6B の発現との比較で miR7, miR10b, miR34 および miR21 の発現度を測定した。

【結果】脳転移巣における HER2 発現は全例で陽性であり、陰転化した症例はなかった。原発巣に比べて脳転移巣での EGFR 発現は 4 例 (30.8%) で上昇した。EGFR 高発現 (2+, 3+) は原発巣 5 例 (38.5%) に対して脳転移巣 8 例 (61.5%) に認められた。miR10b においては原発巣の発現に比べて脳転移巣での発現が有意に低下していた ($P=0.043$)。一方で miR7 では脳転移巣での発現が原発巣に比べて有意に上昇していた ($P=0.029$)。また miR7 においては原発巣と比べて脳転移巣での EGFR 発現が上昇した 4 例全例において脳転移巣における miR7 発現の上昇を認めた。

【考察】 trastuzumab 投与後に生じた脳転移巣は全例で HER2 陽性であり， trastuzumab に対して耐性が生じた可能性が示唆され，新たな HER2 標的治療剤の選択が必要と思われた．一方，脳転移巣における EGFR の発現は約 30%の症例で上昇しており，EGFR を標的とする分子標的治療薬や抗癌剤の効果が期待される現象と思われた． miR10b や miR7 といった microRNA に関しても原発巣と脳転移巣での有意な変化を認め，miR7 においては trastuzumab 投与後に生じる 脳転移において EGFR の発現変化と関連している可能性が示唆された．

6. 原発性乳癌における Stathmin1 発現の臨床病理学的意義

演者：尾林紗弥香¹

共同演者：横堀武彦²，藤井孝明¹，時庭英彰¹，平方智子¹，矢島玲奈¹，黒住献¹，

中澤祐子¹，徳田尚子¹，矢内恵子¹，本田周子¹，小山徹也³，桑野博行¹

所属：¹群馬大学 乳腺・内分泌外科，²群馬大学未来先端研究機構 統合腫瘍学研究部門
オミックス医学研究プログラム，³群馬大学大学院 病理診断学

【背景】 Stathmin1 (STMN1) はリン酸化タンパクで、微小管を脱重合させ、細胞分裂を調節している。STMN1 は様々な癌腫で癌進行や予後に関与することが報告されているが、臨床病理学的意義は明らかになっていない。そこで、当院で手術を施行した原発性乳癌患者において、STMN1 発現と病理組織学的因子、癌幹細胞 (CSCs) マーカーとの関連を検討した。

【対象・方法】 1999年1月～2010年10月に当院で手術を施行した原発性乳癌 237例を対象とした。手術検体の腫瘍部で Tissue microarray を作成し、抗 STMN1 抗体で免疫組織化学染色を行った。STMN1 発現は Allred score に準じて点数化し、0～3点を低発現群、4～8点を高発現群と定義した。

【結果】 STMN1 低発現群は 171例、高発現群は 66例であった。STMN1 発現と、年齢、腫瘍径、病期、リンパ節転移、脈管侵襲に有意差は認めなかった。STMN1 高発現群で、有意に核グレード高値 ($P < 0.001$)、Ki67 高値 ($P < 0.001$)、ER 陰性 ($P < 0.001$)、PgR 陰性 ($P = 0.002$) が多かった。STMN1 高発現群では、CD44 陽性 ($P < 0.001$)、CD24 陰性 ($P < 0.001$) が多く、CSCs マーカーと関連が認められた。また、STMN1 高発現群では無再発生存期間 ($P = 0.137$) や生存期間 ($P = 0.233$) が不良な傾向がみられた。

【結語】 乳癌における STMN1 発現は、癌の増殖能、TNBC subtype、CSCs マーカーと関連しており、悪性度予測に有用である可能性が示唆された。

一般演題 Pathology

座長：小山 徹也 先生

7. ER 陽性 HER2 陰性乳癌における予後予測因子としての腫瘍内リンパ球浸潤とトポソメラーゼ 2 α の有用性について

演者：本田周子¹

共同演者：片山彩香²，黒住献¹，藤井孝明¹，時庭英彰¹，平方智子¹ 矢島玲奈¹，尾林紗弥香¹，中澤裕子¹，徳田尚子¹，矢内恵子¹，小山徹也²，桑野博行¹

所属：¹群馬大学 乳腺・内分泌外科

²群馬大学大学院 病理診断学

【背景】近年，腫瘍内リンパ球浸潤（TILs）が ER 陰性乳癌において予後予測因子であることが明らかになってきている。しかし，ER 陽性 HER2 陰性乳癌における予後予測因子としての TILs の有用性は明らかではない。ER 陽性 HER2 陰性乳癌ではトポソメラーゼ 2 α （Topo2a）が増殖能と関連し，抗癌剤の効果予測因子であると報告されている。今回我々は，ER 陽性 HER2 陰性乳癌における TILs の意義について，Topo2a との関連，特に Luminal B-like 乳癌に着目して検討した。

【対象・方法】ER 陽性 HER2 陰性の浸潤性乳管癌にて手術を施行した 65 例を対象とし，TILs および Topo2a 発現と臨床病理学的因子，無再発生存（RFS）との関連性について検討した（追跡期間中央値：119 か月）。癌組織の間質における TILs（stromal TILs）評価は International Working Group の評価基準を用いて 40%をカットオフ値とし，TILs 低値群と TILs 高値群に分類した。Topo2a は免疫染色にて核が染まるものを陽性として標識率を評価し，カットオフ値は ROC 曲線を作成して 12%と設定した。

【結果】TILs 低値は 62 例（95.4%），高値は 3 例（4.6%）であった。Topo2a の標識率の中央値は 8.3%（0-63%）であり，陽性が 22 例（15.4%），陰性が 43 例（38.5%）であった。TILs と Topo2a 発現に有意な相関関係は認めず（ $p=0.210$ ），ER 陽性 HER2 陰性の全症例における RFS では TILs と再発に有意な相関は認められなかった（ $p=0.450$ ）。Luminal B-like 乳癌の指標となる Ki67 高値は，有意に再発と関連しており（ $p=0.032$ ），Ki67 発現は TILs 高発現（ $p=0.012$ ），Topo2a 陽性（ $p=0.003$ ）と有意な相関を認めた。予後不良である Ki67 高値群で検討したところ，TILs 高値群は予後良好であり Ki67 低値群と比較しても有意差を認めなかったが（ $p=0.700$ ），TILs 低値群は予後不良であった（ $p=0.010$ ）。さらに，予後不良である Ki67 高値かつ TILs 低値群における層別化として Topo2a 発現との関連を検討したところ，Topo2a 陽性群は Topo2a 陰性群に比べ有意に予後良好であった（ $p=0.003$ ）。

【結語】ER 陽性 HER2 陰性乳癌では，TILs による予後因子としての意義は限定的であるが，Luminal B-like 乳癌において TILs が高値では予後が良い傾向にあり，予後予測因子として有用である可能性が示唆される。さらに Luminal B-like 乳癌の中で予後不良群である TILs 低値群におけるさらなる層別化として Topo2a 発現が予後予測因子となり得ることが示唆される。

8. 原発性乳癌における Karyopherin alpha2 (KPNA2) の予後予測因子としての検討

演 者：片山彩香¹

共同演者：半田正¹、小松恵¹、東郷真理亜¹、下田雄輝¹、越浩美¹、黒住献²

横堀武彦³、藤井孝明²、佐野孝昭¹、小山徹也¹

所 属：¹群馬大学大学院 病理診断学、²群馬大学 乳腺・内分泌外科

³群馬大学大学院 病態腫瘍薬理学

【目的】 Karyopherin alpha2 (KPNA2) は、核と細胞質間の物質輸送を担うタンパク質の 1 つである。通常、細胞質に多く存在するが、ストレス応答的に核内集積する。近年、様々な悪性腫瘍（乳癌、前立腺癌、胃癌、大腸癌、肺癌など）で、KPNA2 は顕著な核局在化を示し、その発現量と悪性度、予後との関連が指摘されている。2006 年に Dahl らが、乳癌における予後不良因子として KPNA2 を報告した。その後も KPNA2 に関する報告はあるが、十分な検討がなされたとは言い難い。今回、H-score を用いて KPNA2 の核局在化による個々のリスクをより詳細に検討した。

【方法】 対象は 1999 年～2002 年と 2008 年～2010 年に群馬大学附属病院で手術した原発性浸潤性乳癌 219 例で、術前治療後や検体不良の症例は除外した。ホルマリン固定された組織から TMAs (tissue microarrays) を作成し、免疫染色により、KPNA2 の発現を評価した。

【結果】 KPNA2 の H-score は、Nuclear grade 3、高 Ki67、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性、進行癌などで有意に高値となり、浸潤径や年齢では差がでなかった。H-score の中間値で 2 群（高発現と低発現）に分けると、Kaplan-Meier 曲線で OS と DFS とともに KPNA2 高発現群で有意に予後不良であった。さらに、詳細に検討すると、特に ER 陽性乳癌で有意に予後不良因子となることがわかった。

【考察・結語】 免疫染色による KPNA2 の核局在化の評価は、乳癌において悪性度と関連し、特に ER 陽性乳癌で予後予測因子として有用である。

9. プロゲステロンレセプター発現の再検討

演 者：駒木幹正^{1,3}

共同演者：林 透⁴，斎藤智和¹，船ヶ山まゆみ¹，柏葉匡寛¹，玉田修吾¹，前田資雄¹
中原浩²，上井優¹，阿部勝則¹，本田教子³，小東依里³

所 属：¹ ブレストピア宮崎病院 乳腺外科，² 放射線科，³ 病理部，
⁴ 潤和会記念病院 病理診断科

【目的】乳癌診療において、腫瘍細胞の蛋白発現状況は重要な腫瘍側因子であり、エストロゲンレセプター(以下, ER)の発現状況は独立した予後因子とされている。しかるに Luminal typeの判定にも関わるプロゲステロンレセプター(以下, PgR)の発現状況の意義は未だに明確ではなく、免疫組織化学を通じて、PgRは概ね、悪性度の低い癌での発現が強い傾向がみられ、またER発現との乖離が強く見られる症例を多くみる。そこで、今回、PgR発現と臨床病理因子との相関、ER, PgR発現の関係性、ER発現別にみたPgR発現の予後因子としての意義を検討した。

【方法】2011年までの当科でのDCISを除く乳癌根治手術例で免疫組織化学データ・臨床病理学的データの揃った960例を検討した。PgR, ER発現は Allred Score(以下 AS値)によった。統計的手法は Cox proportional hazard test, logrank test, AONVA, Tukey method 等によった。予後解析における目的変数は今回、術後無再発生存(年)とした。

【結果】1. PgR発現と有意に逆相関($r < -0.3$)した因子は悪性度、HER2蛋白発現であった。ER発現とは有意な相関($r = 0.548$)を示した。2. ER and PgR=8, ER and PgR =0, ER=0 and PgR>6, ER=8 and PgR=0の4群間の比較検討から、ER=0 and PgR>6の症例群は有意に若年であった。3. PgRを含む多変量解析による予後解析では、PgRは独立した予後因子ではなかったが、ER=8の症例群の中ではPgRは独立した予後因子であった。

【まとめ・考察】PgRは悪性度やHER2蛋白発現と逆相関($r \approx -0.3$)がみられ、ER発現の強い症例の中では独立した予後因子と考えられる。PgRの発現にはERの受容体機能がよく現れていると考えられる。

一般演題 Basic Research 3

座長：柴田 雅朗 先生

10. ホルモン療法耐性乳癌細胞における ER 発現とエピゲノム制御解析

演者：坪井洗樹¹

共同演者：佐々木 駿太¹、長友 隆将¹、郷野 辰幸¹、樋口 徹^{1,2}、藤井 里圭^{1,3}、
花村 徹^{1,4}、山口 ゆり⁵、丹羽 俊文¹、林 慎一¹

所属：¹東北大学大学院医学系研究科 分子機能解析学分野、²さいたま赤十字病院 乳腺
外科、³東北大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学分野

⁴信州大学 乳腺内分泌外科、⁵埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所

エストロゲン受容体(ER)陽性乳癌において、ホルモン療法に対する耐性獲得が問題となっており、耐性機序の解明や効果的な次治療の探索は急務である。当研究室では以前より、アロマトーゼ阻害剤(AI)や抗エストロゲン剤に対するホルモン療法耐性乳癌モデル細胞株を複数樹立してきた。その内には、ER 遺伝子発現の変動が耐性獲得の一因と考えられる株の存在が複数確認された。

本研究ではこれら耐性モデル細胞株における ER 遺伝子発現の制御機構を明らかにするため、ER 発現に大きな変動が確認された AI 耐性モデル細胞株(Type1, Type2細胞[MCF-7由来])と、フルベストラント耐性モデル細胞株(MFR, TFR細胞[それぞれMCF-7, T-47D由来])を用いて、代表的なエピゲノム制御機構である遺伝子プロモーター領域における DNA メチル化解析とヒストン修飾解析を行なった。各モデル細胞株の ER 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化状況を確認したところ、Type1細胞において特定領域の低メチル化、MFR細胞において広範囲にわたるメチル化亢進が確認され、この変化が ER 遺伝子の発現と相関した。一方、ヒストン修飾解析では、DNA メチル化解析で大きな変化を認めなかった Type2細胞や TFR細胞において転写抑制のマーカークが亢進しており、ERの発現低下と相関する結果となった。さらにERの発現低下は同じであるが、その機序がDNAメチル化とヒストン修飾に分かれたフルベストラント耐性株2株の解析より、その後のER発現の可塑性やホルモン療法感受性に差を認めることが明らかとなった。

これらの結果より、同じER陽性乳癌であっても、原発時の癌細胞の性質や、AIや抗エストロゲン剤といった治療の違いにより、耐性獲得時におけるER発現及びエピゲノム状態が大きく異なることが明らかとなった。また、ERのエピゲノム状態は耐性獲得後の治療戦略に影響することも示唆されたため、予後を予測する重要な指標となる可能性がある。

11. 血清 HER2 について

演者：三輪教子^{1, 2}

共同演者：中村清吾²

所属：¹市立西脇病院 乳腺外科、²昭和大学病院 乳腺外科

HER2 陽性(HER2+)乳がん細胞膜に発現している HER2 は sheddase によって HER2-ECD=血清 HER2 および constitutive active な kinase 活性を持つ p95 を生じ、血清 HER2 上昇は aggressive な病勢を示唆する¹⁻⁴。現在の血清 HER2 定量法である CLIA 法は 2003 年に FDA に承認され、trastuzumab の影響を受けない特異性の高い定量法であり⁵、日本でも保険適応となっている。再発・転移巣の HER2 status は約 10-40%で原発巣と異なり^{6, 7}、抗 HER2 療法抵抗性時 biomarker の再評価が重要であるが、生検はしばしば困難であり、低侵襲の評価法が必要とされてきた。以上の背景から筆者らは血清 HER2 に着目し、1) 肝機能が概ね正常であれば血清 HER2 上昇は腫瘍の HER2 過剰発現や内分泌療法抵抗性を示唆し、2) HER2+乳がんは肝転移時に血清 HER2 が著明に上昇するため、血清 HER2 の動態が病巣の HER2 status を反映しうることを報告してきた。本報告では、内分泌療法および抗 HER2 療法抵抗性時の血清 HER2 の動態を HER2 シグナリングと ER シグナリングのクロストークの観点から考察し、進行・再発乳がんの治療薬選択への血清 HER2 の有用性を検討する。

1) Cancer Treat Rev, 38, 133-42, 2012), 2) Mol Cell Biol, 8(12), 5570-4 (1988), 3) Clin Cancer Res, 12(2), 424-31 (2006), 4) Cancer Res, 16(16), 4071-3 (2010), 5) Clinical Chemistry, 46(2), 175-182(2000), 6) PNAS, 101(25), 9393-8 (2004), 7) Breast Cancer Res, 12(R-92), (2010)

12. Hedgehogシグナル伝達経路を介した乳癌幹細胞制御機構

演者：紅林淳一¹

共同演者：小池良和¹、太田裕介¹、山下哲正¹、齋藤亙¹、岸野瑛美¹、鹿股直樹²、森谷卓也²

所属：¹川崎医科大学乳腺甲状腺外科学、²同病理学2

【目的】乳癌においても癌幹細胞が存在し、浸潤・転移、治療抵抗性さらに晩期再発の原因として注目を集めているが、乳癌幹細胞（BCSC）の制御機構に関しては不明な点が多い。近年の研究により、ホルモン感受性乳癌細胞におけるエストロゲン（E2）のBCSC比率の増加作用、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）細胞におけるBCSC比率の制御機構にHedgehogシグナル（Hh）経路が重要な役割を果たしていることが示されている。我々も「BCSC制御機構の破綻が内分泌療法抵抗性や化学療法抵抗性に寄与している」との研究仮説の下、BCSCの制御に関わる分子機構を検討している。

【方法】ER陽性乳癌細胞株を用い、E2、抗エストロゲン薬（4-OH-TAM, fulvestrant）、Hh阻害薬（GANT61）による細胞増殖、細胞周期、アポトーシス誘導、BCSC比率（CD44/CD24 assay、mammosphere assay、ALDEFLUOR assay）、Hh因子（GLI1、GLI2など）の発現に与える影響を検討した。さらに、TNBC細胞株を用いGANT61やパクリタキセルの影響も検討した。

【結果】ER陽性乳癌細胞株において、E2はHh経路を促進し、BCSC比率を増加した。抗エストロゲン薬やGANT61は、E2の細胞増殖抑制効果を抑制する（G1-S移行阻害、アポトーシス誘導）とともにBCSC比率の増加を阻害した。また、一部の細胞株において、抗エストロゲン薬とGANT61は、相加的な細胞増殖抑制効果を示した。TNBC細胞株では、HhのエフェクターGLI1、GLI2の発現亢進が認められ、GANT61はこれらの因子の抑制とともにBCSC比率を劇的に低下した。さらに、GANT61はパクリタキセルとの併用により、相加的に細胞増殖を抑制した。

【考察・結語】これらの基礎研究により、乳癌のBCSC制御にHhが重要な役割を果たしていることが示唆された。Hh阻害薬は、ホルモン感受性乳癌ばかりでなくTNBCの治療薬として有望である。

一般演題 Translational Research 1

座長：武井 寛幸 先生

13. 乳癌における血管新生阻害治療の重要性

演者：范姜明志

共同演者：武井寛幸、柳原恵子、栗田智子、中井麻木、金丸里奈

所属：日本医科大学 乳腺外科

乳癌の増殖、浸潤、転移における血管新生の役割は非常に重要であり、vascular endothelial growth factor (VEGF)はその鍵となる増殖因子である。現在、VEGF に対するモノクローナル抗体の bevacizumab は、進行再発乳癌に対して paclitaxel との併用で保険承認されており、承認のエビデンスとなった臨床試験では、paclitaxel 単独に比べ、progression free survival の中央値を 5.9 ヶ月から 11.8 ヶ月と約 2 倍に延長させた。

in vitro の実験で estrogen は estrogen receptor (ER)陽性乳癌細胞において VEGF 産生を著明に亢進させる。つまり、強力な血管新生促進因子である。一方、tamoxifen は estrogen の血管新生促進作用を抑制する。tamoxifen は estrogen 非存在下では ER 陽性乳癌細胞の増殖を促進するが、VEGF 産生を促進する作用を有していない。

in vivo の実験で tamoxifen により増殖する ER 陽性乳癌腫瘍に対し、血管新生阻害剤である TNP470 は、腫瘍内 tamoxifen 濃度を増加させるにもかかわらず、腫瘍の増殖を抑制する。

このように、血管新生阻害薬は併用する薬剤の腫瘍内濃度を増加させる作用も有する。したがって、bevacizumab は血管新生阻害による腫瘍増殖抑制効果の他に、併用薬である paclitaxel の腫瘍内濃度を増加させることにより、殺細胞効果を発揮していると考えられる。一方、内分泌療法も、閉経前での luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH)、閉経後での aromatase inhibitor (AI)により血中または組織内の estrogen を低下させることで estrogen の血管新生促進作用を抑制している。閉経前症例で LHRH に AI を併用することは血管新生阻害という側面からも有効であると考えられる。

前述の内容を理論上発展させると、閉経前では LHRH+化学療法、または、LHRH+AI+化学療法、閉経後では AI+化学療法が有効である可能性が示唆される。本邦で進行中の術後補助療法の臨床試験では、ホルモン療法に TS-1 を併用することの有効性が検討されており、その結果が待たれる。

14. 乳癌における tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) と FDG 集積の関連性

演者：矢内恵子¹

共同演者：平方智子¹，黒住献¹，片山彩香²，矢島玲奈¹，尾林紗弥香¹，中澤祐子¹，
徳田尚子¹，藤井孝明¹

所属：¹群馬大学 乳腺・内分泌外科，²群馬大学医学部附属病院 病理診断科

【はじめに】

近年，乳癌の腫瘍内免疫機能を評価する上で tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) の発現状況が注目されており，乳癌の予後因子ないしは治療効果予測因子になる可能性が示唆されている．また，癌組織では糖代謝が亢進しており，FDG (¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron-emission) が集積するため，FDG-PET は乳癌を含めた癌診断に有用であり，さらに FDG 高度集積は予後不良因子であることが報告されている．一方，FDG 集積は炎症を反映することが知られており，リンパ球浸潤とも関連があるという仮説のもと，乳癌における FDG 集積と TILs 発現の関連性について検討した．

【対象と方法】

当院にて根治手術を施行した浸潤性乳癌 100 例を対象とした．両側乳癌，術前治療例は除外した．癌組織の間質における TILs (stromal TILs) の発現レベルは，International Working Group の評価基準を用いて，低発現 (0-10%)，中間発現 (10-40%)，高発現 (40-90%) の 3 段階で評価した．FDG 集積は standardized uptake value max (SUV max) 値で判定し，SUVmax 5 をカットオフ値とし，低値群と高値群の 2 群に分類した．TILs の発現状況と FDG 集積との関連性，臨床病理学的因子との関連について検討を行った．

【結果】

年齢は平均 58 歳 (range : 36 から 86 歳，閉経前 27 例，閉経後 71 例，不明 2 例)．浸潤性乳管癌 97 例 (97%)，浸潤性小葉癌 2 例 (2%)，粘液癌 1 例 (1%)．TILs の発現別頻度は，低発現群 57 (57%)，中間発現群 33 (33%)，高発現群 10 (10%) 例であった．SUV max による分類は低値群 78 例 (78%)，高値群 22 例 (22%) 例であった．TILs 発現と FDG 集積の関連を検討すると，TILs 高発現群では，低発現群と比較し SUV max が有意に高かった (p=0.009)．さらに臨床病理学的因子との関連では TILs 高発現群で ER 陰性例 (p=0.001)，PgR 陰性例 (p=0.002)，HER2 陽性例 (p=0.007)，核異型度 3 例 (p=0.013) が他の TILs 群よりも優位に多く認められた．

【考察・結論】

TILs 高発現群において，SUVmax 高値例が多く認められた．また TILs 高発現では予後不良とされる臨床病理学的因子と有意に関連を認めており，サブタイプ毎の検討を含め，今後検討していく予定である．また，FDG 高度集積は予後不良因子であることが示唆されており，TILs との関連の意義についても検討，考察する．

15. 乳癌の乳房内局在と脂肪浸潤形態の関連性

演者：君島伊造

共同演者：安田満彦

所属：北福島医療センター 乳腺疾患センター

はじめに：我々はこれまで、乳癌の浸潤形態に注目し、特に散布型の脂肪浸潤が著明な乳癌でERエストロゲンレセプター陽性が多いことを報告してきた。この関連性は閉経前後によって異なっていた。一方で、浸潤形態が予後に影響を与える例として大腸癌のINF分類があり、INF γ はINF α 、 β に比較して、予後が悪いとの報告が見られる。したがって、乳癌の脂肪浸潤形態は、ホルモン依存性（あるいはホルモン療法の効果予測因子）としての意味と、予後因子としての意味を持つ可能性がある。この発表では、これまでの検討結果を整理して報告するとともに、この現象の持つ意味について考察する。

症例と研究方法：2009年7月から2010年6月に当施設で手術を施行した浸潤性乳癌症例89例のうち、脂肪浸潤形態について検討を行い得た66例を対象とした。乳癌の脂肪浸潤の形態については以下のスコア化を行った。1) 癌が脂肪組織に接しているが脂肪内への浸潤がないものを0、2) 脂肪組織浸潤があるが、大きな腫瘍塊で浸潤しているものを1、小腫瘍塊(癌細胞数20個程度まで)が脂肪組織にび慢性に浸潤しているものを2として、ERとの関連性を検討した。ERの免疫染色には1D5を用い、評価にはAllred score (AS)を用いた。統計解析は χ^2 検定、ANOVAを行い各群間で比較した。

結果：乳癌浸潤形態スコアとASの関係についてはを行ったところ、全年齢では0;5.6 \pm 2.4、1;6.8 \pm 1.2、2;6.8 \pm 0.9であり、 $p=0.031$ で、脂肪浸潤例で有意にASが高値であった(ANOVA)。この関係は、内因性のエストロゲンが低値と考えられる50歳以上(閉経後に相当)でのみ認められ、特に散布性脂肪浸潤(スコア2)例の12例は全例ASが6点以上のER強発現例であった。これらの乳癌腫瘍の乳房内局在について、内側と外側乳癌に分けて検討を行った結果、内側で腫瘍と脂肪組織の接触面積は有位に大きく、散布型脂肪浸潤例が外側より多かった。

結語：乳癌の脂肪浸潤形態は、閉経後症例において特にER statusに大きく関与している事が示された。以前のpreliminaryな検討では、散布性脂肪浸潤の予後への影響も閉経前後で異なっており、内側乳癌の予後不良説との関連性についても考察する。

一般演題 Translational Research 2

座長：君島 伊造 先生

16. トリプルネガティブ乳癌における血清エストラジオール濃度の治療効果および予後予測因子としての有用性について

演者：徳田尚子¹、

共同演者：黒住献¹、藤井孝明¹、平方智子¹、矢島玲奈¹、尾林紗弥香¹、
中澤祐子¹、矢内恵子¹、本田周子¹、片山彩香²、小山徹也²、
桑野博行¹

所属：¹群馬大学 乳腺・内分泌外科、²群馬大学大学院 病理診断学

【背景】乳癌患者における血液検体を用いた薬物効果予測および予後予測因子の同定の研究は様々な形で進んでいる。血清エストラジオール濃度（E2 レベル）は乳癌における予後予測因子となり得るとい報告はあるが、サブタイプ別での検討は十分なされていない。今回我々はトリプルネガティブ乳癌における E2 レベルの治療効果および予後予測因子としての有用性について検討をおこなった。

【対象と方法】2009-2010年に当院で根治手術を施行したトリプルネガティブ乳癌の23例（8例は術前化学療法を施行）を対象とし、治療前の血中の E2 レベルを測定し、臨床病理学的因子および予後との関連性について検討した。E2 レベルは 40 pg/ml 以上を高値とした。治療前の血液サンプルで腫瘍マーカーである CEA、CA15-3、血中 p53 抗体を測定し、E2 レベルとの比較をおこなった。非術前化学療法群では、病理学的腫瘍径、病理学的リンパ節転移の有無、脈管侵襲と E2 レベルとの関連性を評価した。また、術前化学療法施行群では、組織学的治療効果との関連性を判定した。

【結果】全症例 23 例のうち、ER の Allred score が score 0 の症例は 21 例であり、2 例が score 2 であった。リンパ節転移陽性は 9 例（39.1%）、術前後に補助化学療法を施行した症例は 19 例（82.6%）であった。年齢分布は、40-59 歳が 8 名（34.8%）、60 歳以上が 15 名（65.2%）であった。E2 レベルにおいて低値群は 12 例（52.1%）、高値群は 11 例（47.8%）であった。E2 レベルは 60 歳以下で高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。E2 レベルは、CEA 値、CA15-3 値、血中 p53 抗体値、病理学的腫瘍径、病理学的リンパ節転移、脈管侵襲とは有意な関連性は認めなかった。術前化学療法群の組織学的治療効果は grade 2 以上が 2 例、1b 以下が 6 例であった。組織学的効果の高い（grade2 以上）群における E2 レベルの平均値は 75.9 pg/ml であり、効果の低い（grade1b 以下）群では 52.2 pg/ml であった。また E2 レベル高値群は E2 レベル低値群と比較して無再発生存が不良な傾向があり、全生存においては有意に予後不良であった（無再発生存：p=0.071；全生存：p=0.043）。

【結論】トリプルネガティブ乳癌において、E2 レベル高値は有意な予後不良因子であり ER の発現状況とは関係なく E2 レベルの測定は予後予測として有用であると考えられるが、その詳細なメカニズムは不明であり、今後のさらなる検討が必要である。

17. 一次再建エキスパンダー手術における合併症の検討

Evaluation of postoperative complication in primary tissue expander insertion surgery

演者：牧口貴哉¹

共同演者：中村英玄¹，辻本賢樹¹，横尾聡¹，藤井孝明²，時庭英彰²，平方智子²

矢島玲奈²，尾林紗弥香²，黒住献²，中澤祐子²，徳田尚子²，矢内恵子²

本田周子²，桑野博行²

所属：¹群馬大学医学部附属病院 形成外科，²群馬大学 乳腺・内分泌外科

【はじめに】一次再建エキスパンダー（以下 TE）手術は二次再建と比較して，手術回数を減らすことが出来る反面，合併症が多いとの報告がある．一次再建 TE 手術における合併症に対する危険因子の検討は，適応の選択，手術説明や術後処置の改善に有用である．今回われわれは一次再建 TE 手術における合併症の危険因子，および合併症間の関連について検討を行った．

【対象・方法】2013 年 8 月～2016 年 8 月に当院で一次再建 TE 手術を施行した 103 側（98 例）を対象とした．合併症として，高齢（50 歳以上），肥満，高血圧，糖尿病，脂質代謝異常，喫煙，術前放射線照射を危険因子として，それぞれの合併症（漿液腫，出血・血腫，感染，異物反応，露出，破損，創治癒遅延）との関連を多変量ロジスティック解析（ $p < 0.05$ を有意）で検討した．また，合併症間の相関を Fisher exact test（ $p < 0.05$ を有意）を用いて検討した．

【結果】

肥満が漿液腫と創治癒遅延の有意な危険因子であった．合併症間の検討では，漿液腫と感染に関連が認められた．

【まとめ】

適応選択や手術説明の際に肥満症例では漿液腫と創治癒遅延が多いことに留意する必要がある．合併症間の相関から，漿液腫が生じた際，早期に穿刺吸引することが感染の予防になる可能性が示唆された．

18. 原発性乳癌における FDG-PET の SUVmax 値を規定因子の探索的研究

演者：荒木和浩

共同演者：井上奈都子、西向有沙、三好康雄

所属：兵庫医科大学 乳腺内分泌外科

【背景】FDG-PET（フルデオキシグルコース-ポジトロン放出断層撮影）検査における原発巣の SUVmax 値（体重と投与量で補正した 1 ピクセルあたりの最大放射能濃度）は、手術切除された乳癌の予後因子や早期の治療効果予測因子として臨床的有用性が報告されている。しかし、SUVmax 値を規定している因子に関しては明確にされていない。SUVmax 値は糖代謝を反映しており、糖代謝の亢進や増殖能の高い癌で高値を示す。そこで、S 期特異的増殖マーカーである geminin と糖代謝に関与する TP53 に焦点をあて、SUVmax 値との相関を検討した。

【対象と方法】当院で 2004 年 5 月から 2010 年 5 月に手術切除され、術前に FDG-PET 検査が行われた原発性乳癌で、治療開始前の検体で geminin と TP53 の発現が免疫組織染色によって評価可能であった 119 例を対象とした。原発巣における SUVmax 値と臨床病理学的因子、geminin、TP53 発現との相関を検討した。Geminin、TP53 のカットオフ値はそれぞれ 6%、10%、SUVmax 値のカットオフ値は 3.585 とした。

【結果】Geminin 高値群の SUVmax 値（中央値：5.10、範囲：0-14.42、n=37）は、低値群（中央値：2.395、範囲：0-14.68、n=82）に比べ、有意に高く（ $p < 0.0001$ ）、同様に TP53 陽性群では陰性群より有意に SUVmax 値は高かった（陽性群：4.415、0-14.68、n=36、陰性群：2.52、0-10.33、n=83、 $p = 0.0055$ ）。SUVmax 値で 2 群に分け、ロジスティック回帰分析を行った結果、腫瘍径、核グレード、エストロゲン受容体、Ki67、geminin、TP53 はいずれも有意に SUVmax 高値と相関した。しかしながら、多変量解析では geminin は有意差を認めず、TP53 は有意に SUVmax 高値と相関した（オッズ比：3.18、95%信頼区間：1.15-9.18、 $p = 0.026$ ）。

【考察】TP53 の機能喪失が生じると NF- κ B を介してグルコーストランスポーターの発現を亢進することが知られている。免疫組織染色で TP53 陽性群は遺伝子変異によって変異蛋白が蓄積していると推測され、グルコーストランスポーターの発現を介して糖代謝が亢進し SUVmax 高値に結びつく可能性が示唆された。

寄附・協賛を頂いた企業一覧（五十音順）

共催

中外製薬株式会社

寄附

アストラゼネカ株式会社

株式会社エスアールエル

医療法人細野医院

医療法人良和会 高井クリニック

群馬大学医学部同窓会

群馬大学第二外科同門会

広告

アストラゼネカ株式会社

エーザイ株式会社

シスメックス株式会社

センチュリーメディカル株式会社

協和発酵キリン株式会社

第一三共株式会社

大鵬薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

株式会社ツムラ

ノバルティスファーマ株式会社

ファイザー株式会社

株式会社メディコン