

学位授与番号：乙 3 1 6 5 号

氏 名：小山 大河

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 11 月 30 日

学位論文名：

**Hepatocyte nuclear factor 4A expression discriminates gastric involvement by metastatic breast carcinomas from primary gastric adenocarcinomas.**

学位論文名（翻訳）：

**（乳癌の胃転移と原発性胃腺癌の免疫組織化学的鑑別 - Hepatocyte nuclear factor 4A の有用性 - ）**

学位審査委員長：教授 本間定

学位審査委員：教授 酒田昭彦 教授 猿田雅之

# 論文要旨

論文提出者名	小山大河	指導教授名	池上雅博
--------	------	-------	------

## 主論文題名

Hepatocyte nuclear factor 4A expression discriminates gastric involvement by metastatic breast carcinomas from primary gastric adenocarcinomas.

(乳癌の胃転移と原発性胃腺癌の免疫組織化学的鑑別 - Hepatocyte nuclear factor 4A の有用性 -)

Koyama Taiga, Sekine Shigeki, Taniguchi Hirokazu, Tsuda Hitoshi, Ikegami Masahiro, Hano Hiroshi, Kushima Ryoji.

Human Pathology, 2011; 42, 1777~1784

乳癌はときに胃に転移し、組織病理学的に、原発性胃腺癌と乳癌の胃転移との区別が困難であることがある。本検討では 21 例の乳癌の胃転移症例に対して、乳癌の胃転移と胃原発性びまん型腺癌とを区別するために、臨床病理学的特徴や Hepatocyte nuclear factor (HNF) 4A を含む免疫組織化学染色の抗体パネルの有用性を検討した。

組織学的に、今回検討した 21 症例すべての転移性乳癌は、原発巣の組織型に関わらず、低分化および/または印環細胞の形態を示した。転移性乳癌および原発胃癌ともに大部分の症例で印環細胞成分を含んでいたが、univacuolated 型の印環細胞成分が主体をなす症例は、転移性乳癌であることが示唆された。しかし組織形態のみによる、転移性乳癌と原発胃癌との完全な鑑別は困難であると考えられた。

免疫組織化学染色による検討において、HNF4A は乳癌胃転移症例全例で陰性であったのに対し、33 例の原発胃癌症例では全例で陽性を示した。

これまでに報告された乳癌や胃癌に対するマーカーは、それぞれ高い特異性を示すが、感度にばらつきを認めた。Estrogen receptor(ER)  $\alpha$ , progesterone receptor(PR), mammaglobin および gross cystic disease fluid protein(GCDFP) 15 は、転移性乳癌にそれぞれ 76%, 33%, 52% 及び 62% に陽性を示したが、原発胃癌ではいずれも陰性であった。また CDX2, MUC5AC, MUC6 および CK20 は、原発胃癌のそれぞれ 36%, 85%, 27%, 55% に陽性を示したが、すべての転移性乳癌は、MUC5AC 陽性の 1 例を除き、これらの抗体に陰性を示した。免疫組織化学染色による検討は、原発胃癌と転移性乳癌を区別するのに有用であり、本研究からは特に HNF4A は優れたマーカーであると考えられた。

## 学位審査の結果の要旨

小山大河氏の学位論文は原著論文1編よりなり、2011年のHuman Pathology(2011年度 impact factor 2.876)に掲載された。論文の要旨はHepatocyte nuclear factor 4A染色による免疫組織化学的解析により、HE染色では鑑別が困難である乳癌の胃転移と原発性胃癌の鑑別が高い感度と特異性をもって可能というものであるが、詳細は別紙に記載されたとおりである。

学位審査は2016年11月14日、酒田明彦教授、猿田雅之教授の御臨席のもと口頭試問形式で施行した。研究内容の発表の後、質疑応答がなされた。席上、以下の質問がなされた。

1. Hepatocyte nuclear factor 4A(以下、HNF 4A)に注目したきっかけは何か？
2. 他にも本論文の結論を支持する報告があるか？
3. HNF4A以外のHNFも同様の意義を有するのか？
4. 今回の解析データは国立がん研究センターの症例であるが、慈恵医大でも解析を行ったのか？
5. 胃癌の遠隔転移巣においてもHNF4Aは陽性となるのか？
6. 転移性胃癌においてHNF4Aが陰性であったら乳癌と決めつけて良いか？乳癌以外の転移性胃癌を想定しなくて良いか？
7. 今回の検討では乳癌は遠隔転移を伴う進行例であるが、原発性胃癌の進行度はどうであったのか？両者のステージはマッチしているのか？
8. 今後、胃腫瘍は全症例にこの検討を行うべきか？

等、活発な質疑応答がなれたが、小山大河氏はいずれの質問にも的確な返答を行った。

本研究は胃腫瘍に対してHNF4Aの免疫染色を行うことにより、高い感度と特異度をもって乳癌の胃転移と原発性胃癌の鑑別が可能であることを明確に示した価値ある研究である。酒田教授、猿田教授と慎重審議の結果、本論文は医学博士の学位論文として相応しいものであると判定した。テーシスの表現の一部に変更が好ましいと思われる箇所が2か所あり、適切な表現に修正されたことを確認して再度テーシスの提出を行った。