

P3-44.**手術可能乳がんに対する術前化学療法後の画像解析による病理学的完全消失 (pCR) 予測の検討**

(茨城：乳腺科)

○海瀬 博史

(新潟大学：医療統計学教室)

赤澤 宏平

(弘前市民病院：乳腺外科)

長谷川善枝

(群馬大学：乳腺内分泌外科)

堀口 淳

(虎の門病院：乳腺内分泌外科)

三浦 大周

(八王子：乳腺科)

林 光弘

(兵庫がんセンター：乳腺外科)

高尾信太郎

(大阪大学：乳腺内分泌外科)

金 昇晋

(神戸海星病院)

河野 範男

(乳腺科)

石川 孝

【背景】 術前化学療法 (NAC) 施行後、術前に正確な病理学的効果を予測する画像診断の確立は、最適な外科手術を決定するにあたりとても重要である。

【対象・方法】 我々が行った多施設共同 JONIE1 Study (HER2 陰性乳がん患者に対する術前化学療法にゾレドロン酸上乗せ効果を比較する無作為化試験) の 188 例から、MRI または超音波 (US) によって腫瘍サイズを 3 ポイント (化療前・中間・化療後) で計測された 122 例の患者を対象とした。

画像評価の最大腫瘍径評価により Tumor 縮小率、臨床効果と病理学的効果、特に病理学的完全消失 (pCR) の予測について評価した。統計解析は SPSS 解析ソフトを用いた。

【結果】 対象の 122 人のサブタイプは、Luminal Type (98 例)、Triple Negative Type (24 例) であった。画像評価による縮小率は平均 58.4% で、臨床的腫瘍増大 (cPD) 症例は 0 例だった。

臨床的完全消失 (cCR) と病理学的完全消失 (pCR) はそれぞれ 22 例 (18.0%) と 15 例 (12.3%) だった。

画像診断による pCR 予測精度の検討では、正確さ (accuracy)、感度 (sensitivity)、特異度 (specificity) は、それぞれ 86.1%、88.8%、66.7% で、陰性予測値 (NPV) と偽陰性率 (FNR) は 45.5% と 11.2% であった。

サブタイプ別の pCR 予測精度の検討では、accuracy は Luminal (83.7%)、TN (95.8%) であった。また、NPV と FNR は、Luminal (29.4% と 13.5%)、TN (100% と 0%) と両者に大きな乖離が生じた。

【結論】 今回の多施設共同試験から、手術可能乳がん患者に対し術前化学療法後の適切な画像評価 (MRI/US) により安全・正確に治療効果を予測できることが証明された。また、画像評価 (MRI/US) による NAC 後 pCR 予測はサブタイプにより異なり、TN サブタイプにおいてより正確であった。本研究結果は、NAC 後の更なる手術縮小、その先の非手術に向けた指標となりうる。

P3-45.**未熟奇形腫における神経管を同定するマーカーとしての fascin の有用性**

(医学部医学科 5 年)

○梅原龍之介

(分子病理学)

倉田 厚、黒田 雅彦

(人体病理学)

長尾 俊孝

【目的】 奇形腫は胚細胞腫瘍の一種であり、三胚葉成分のうち二つ以上を含んでいる。未熟奇形腫は悪性の奇形腫であり、成熟成分だけでなく未熟成分も含み、未熟成分の多くが未熟な神経成分 (神経管) である。卵巣未熟奇形腫の組織学的悪性度は神経管の多寡に応じてグレード 1 から 3 までに分類され、予後とよく相関する。また、グレードが 2 以上の場合には化学療法の適応となる。しかし、神経管の同定に関して評価者間での再現性が必ずしも良好とはいえない。特に管を形成していない神経管 (diffuse type) の同定は難しい。本研究では、GFAP や S100 も含めて神経管のマーカーを探索した。特に fascin はヒト胎児期の未熟神経組織を含めて神経成分に陽

性であることが報告されているので、着目した。

【方法】 東京医科大学病院で外科的に切除されたヒトの卵巣未熟奇形腫 16 例を H&E で染色し、単位面積当たりの神経管の数を計測した。また、CK、S100、GFAP、fascin で免疫染色し、神経管を再カウントして、HE の所見と対比した。マウス胚性幹細胞（ES 細胞）を免疫不全マウスに接種して得られた未熟奇形腫 10 例にも同様の評価を行った。

【結果】 ヒト卵巣および ES 細胞由来未熟奇形腫いずれにおいても神経管は、免疫組織化学的に神経系のマーカーとして知られている GFAP や S100 でも陽性とならなかった。一方、神経管は diffuse type も含めて fascin で陽性となり、fascin を用いることで管を形成していない神経管でも同定することができた。fascin で染色して神経管数をカウントすると、HE で染色してカウントした場合と比べ、神経管数は同じか少し多くなった。

【結論】 未熟奇形腫を正確に評価するための神経管マーカーとして、fascin が有用だと示唆された。

P3-46.

Development of GSTP1 fluorogenic substrates for cancer cell imaging

(東京薬科大学：大学院博士課程 2 年生命科学部)

○森 雅矢

(東京薬科大学：生命科学部)

藤川 雄太、井上 英史

【Aim】 Glutathione S-transferase (GST) is a superfamily of drug-metabolizing enzymes that consists

of various isozymes involved in detoxification of exogenous and endogenous electrophiles by glutathione conjugation. GSTP1 is one of the representative isozymes and highly expressed in various types of cancers cells compared to corresponding normal cells. Therefore, detection of the GSTP1 activity could be beneficial for cancer diagnosis. However, the existing GSTP1 fluorogenic substrates lack GSTP1 selectivity. In this study, GSTP1-selective fluorogenic substrates were developed.

【Result】 We designed and synthesized a fluorogenic substrates Ps-TG, which shows fluorescence enhancement (60-fold) by denitration dependent on GSTP1-catalyzed glutathionylation. The membrane-permeable derivatives Ps-TAc was also developed for visualization of intracellular GSTP1 activity. In live cell imaging using Ps-TAc, strong fluorescence was observed in cancer cells overexpressing GSTP1 but not in cells without GSTP1 expression. On the other hand, the GSTP1 expression is epigenetically silenced in certain types of cancer cells such as MCF7 breast cancer cells. When the silencing in MCF7 cells was relieved by treatment with a DNA methylation inhibitor, 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC), the induced expression of GSTP1 was successfully detected by live cell imaging using Ps-TAc.

【Conclusion】 Ps-TAc, a newly developed fluorogenic substrate, is a powerful tool for visualizing intracellular GSTP1 activity and has potential as a diagnostic for cancer cells overexpressing GSTP1.