

京都大学	博士 (医学)	氏 名	山 賀 郁
論文題目	Vascular branching point counts using photoacoustic imaging in the superficial layer of the breast: A potential biomarker for breast cancer (光音響イメージングを用いた乳房表層における血管分岐点計測は乳癌におけるバイオマーカーとなる可能性がある)		
(論文内容の要旨)			
<p>腫瘍血管の形成は、腫瘍周囲の血管およびその血流動態にも影響を与える。本研究では、光音響イメージング(photoacoustic imaging: PAI)を用いて、片側性原発性乳癌を有する患者を対象に、乳房浅部軟部組織の血管を観察、対側乳房との比較において、その血管計測の臨床的意義について検討した。</p> <p>光エネルギーを吸収した分子が熱を放出する際に超音波を発生する現象を光音響効果というが、その現象を利用した PAI は、非侵襲的に生体内でのヘモグロビン分布の描出や酸素飽和度の測定を可能にし、高解像度に体表軟部組織の血管構築を画像化することができる。</p> <p>2014年12月から2015年12月までに京都大学医学部附属病院で PAI-03 を用いた臨床研究に参加した乳癌症例のうち、対側乳房に腫瘍性病変のないことを超音波・マンモグラフィ・造影 MRI 検査にて確認した 22 症例を対象とした。500μm の空間分解能で描出した画像を用いて体表より 3cm までの浅部軟部組織の血管を観察し、血管分岐数を測定し、乳癌のある乳房および対側健常乳房の間で対比、分析を行った。</p> <p>血管分岐数の計測は、795nm で取得した PAI 画像、および造影前と造影早期のサブトラクション MRI 画像を PAI の形状に変形させた画像を重畳させたうえで、MRI 画像の血管上にある PAI 画像の血管分岐数を、3名の観察者でマニュアル計測した。この血管分岐数をそれぞれの乳房の表面積で補正し、100cm² 当たりのカウント数を” VBP カウント” とした。</p> <p>VBP カウントは患側乳房で対側に比し有意に高く (p<0.01, ウィルコクソン順位符号検定)、深さ 7mm 以浅の分岐数においても、有意差を認めた (p<0.01, ウィルコクソン順位符号検定)。7mm 以浅の VBP カウントと腫瘍臨床病理学的性質の対比では、組織学的悪性度 1, 2 および 3 を比較したところ、患側 VBP カウントの対側に対する比の中央値は 1.17 および 1.82 (p=0.03, ウィルコクソン順位和検定) であり、同様にエストロゲン受容体陽性と陰性では 1.25 および 2.04 (p<0.01)、Ki-67 20%未満と 20%以上では 1.21 および 1.97 (p<0.01) であった。組織学的悪性度、エストロゲン受容体陰性、Ki-67 20%以上の症例群で患側の VBP カウントが有意に高くなっていた。患者背景因子および病理学的腫瘍径、HER2、リンパ節転移の有無等の臨床病理学的因子と VBP カウントの間には有意な相関関係は認められなかった。</p> <p>高増殖能を有する乳癌は、代謝亢進を伴い、腫瘍血管新性能が高い。従って、腫瘍の生理学的特性が乳房浅部軟部組織の血流動態に影響を与えることが示唆された。</p> <p>PAI を用いて乳房体表浅部の血管構造の詳細を明らかにし、血管分岐数などの画像マーカーを用いることは、非侵襲的乳癌診断の進展に貢献する可能性がある。腫瘍部や腫瘍周辺に加え乳房浅部の血流動態も腫瘍の生物学的特徴の一端を反映していると考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

片側性原発性乳癌患者を対象に、光音響イメージング(photoacoustic imaging: PAI)を用い、乳房浅部軟部組織における血管を計測、対側健常乳房との比較において、その臨床的意義を探索した。2014年12月から2015年12月に京都大学医学部附属病院で画像的に対側乳房に腫瘍性病変のない原発性乳癌 22 症例を対象とした。PAI-03 機を用い体表より 3cm までの浅部軟部組織の血管を観察し、血管分岐点 Vascular branchingpoint (VBP) を計測、患側健常側乳房間で対比、分析した。500 μ m の空間分解能で血管を描出、PAI 画像および MRI 画像を重畳させ血管を同定し、その上で PAI 画像上の VBP を目視計測した。乳房の表面積で補正し、100cm² 当たりのカウント数を VBP カウントとした。深さ 7mm 以浅の VBP カウントについて、患側の VBP カウントの中央値は 31.7 で、健常側 27.0 に比し、有意に高値を示した (p<0.001)。臨床病理組織学的因子との関連を検討したが、組織学的悪性度、エストロゲン受容体陰性、Ki-67 20%以上の各因子との間に正の相関を認めた。高増殖能を有する乳癌は腫瘍血管新生能が高く、腫瘍の特性が乳房浅部軟部組織の血流動態に影響を与える可能性が考えられた。腫瘍部や腫瘍周辺に加え、乳房浅部軟部組織における血管計測の臨床的意義が示唆された。

以上の研究は乳癌に伴う乳房皮下軟部組織内の血管構築の解明に貢献し乳癌の診断に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 3 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降