

氏 名	HNIN WINT WINT SWE
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7108 号
学位授与の日付	2024 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	The Specific Shapes of Capillaries are Associated with Worse Prognosis in Patients with Invasive Breast Cancer (浸潤性乳癌患者における毛細血管の特定の形状は、予後が悪いことと関連しています)
論文審査委員	教授 山元英崇      教授 浅沼幹人      教授 柳井広之

#### 学位論文内容の要旨

Angiogenesis is considered essential for tumor progression; however, whether histological counting of blood vessel numbers, expressed as microvessel density (MVD), can be a prognostic factor in breast cancer remains controversial. It has been suggested that the specific morphology of blood vessels such as glomeruloid microvascular proliferation (GMP) was associated with clinical parameters. Here, we aimed to clarify the significance of MVD with revised immunohistochemistry and to identify new blood vessel shapes that predict prognosis in breast cancer. Four hundred and eleven primary breast cancer specimens were collected, and the sections were immunohistochemically stained with CD31 (single staining) and CD31 and Collagen IV (double staining). The prognosis of patients was examined according to MVD value, and the presence of GMP and other blood vessels with other specific shapes. As a result, high MVD value and the presence of GMP were not associated with worse prognosis. By contrast, patients with deep-curved capillaries surrounding tumor cell nests (C-shaped) or excessively branched capillaries near tumor cell nests showed a significantly poor prognosis. The presence of these capillaries was also correlated with clinicopathological parameters such as Ki-67 index. Thus, the morphology of capillaries rather than MVD can be a better indicator of tumor aggressiveness.

#### 論文審査結果の要旨

血管新生はがんの進展に重要な役割を果たすが、乳癌における微小血管密度(MVD)が予後に与える影響はいまだに controversial である。

本研究では 411 例の乳癌切除検体において、MVD に加えて、新生血管の形態パターンに注目して、それらの臨床病理学的意義を解析した。新生血管は CD31 と collagen type IV の二重免疫染色で同定し、2D で評価したのに加え、3D 再構築でも確認した。その結果、C-shape capillary や excessively branched capillary の高値は、病理学的因子(組織学的グレード、Ki-67、血管浸潤)や予後不良と有意に相関していた。また、乳癌サブタイプの中では、特に ER 陽性/HER2 陰性群において、excessively branched capillary が予後に与える影響が顕著であった。

委員からは、VEGF 発現など血管新生の分子メカニズムに関する質問や、デジタル画像を用いた新生血管の判定の可能性についての質問があった。本研究者は、VEGF 発現解析(mRNA ISH 法)や AI 等を用いた臨床実装に向けた課題や展望について回答した。

本研究は、乳癌における新生血管の数のみならず、形状についても、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。