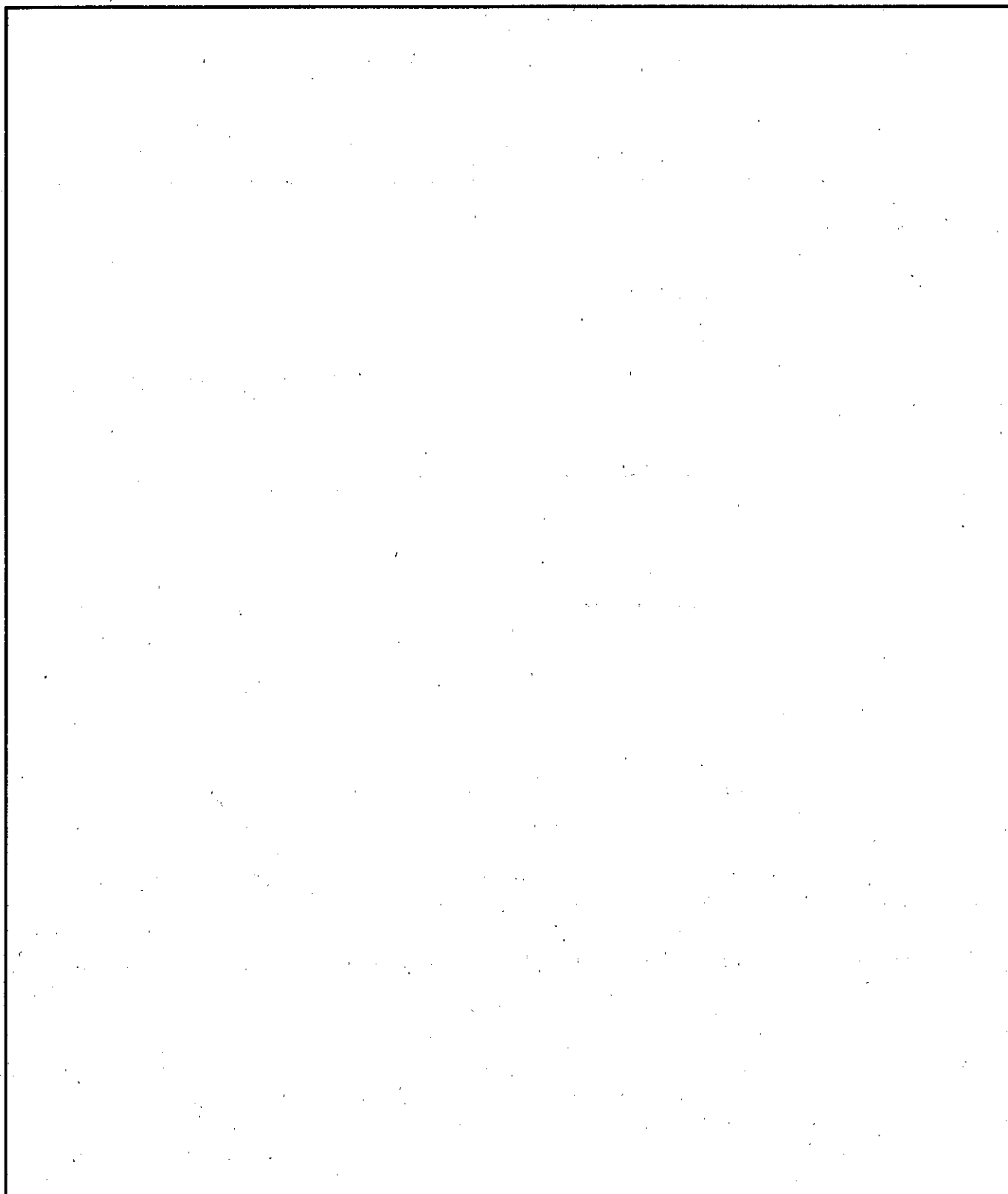


学位論文の内容の要旨

専 攻	機能構築医学	部 門	臓器制御・移植学
学籍番号	13D702	氏 名	法村 尚子
論文題目	Candidate biomarkers predictive of anthracycline and taxane efficacy against breast cancer		
(論文要旨)			
<p>【背景】乳癌は不均一な集団であり、ホルモン感受性や増殖因子受容体発現など生物学的特性の多様性を考慮し分類されたいわゆる <i>intrinsic subtype</i> ごとに予後や治療効果が全く異なることが明らかになった。しかしながら詳細はいまだ不明のことが多く、特に個々の薬剤感受性に関連する効果予測因子は同定されていない。化学療法においてはアンスラサイクリンとタキサン系薬剤が標準レジメンとしては使用されており、それぞれの標的分子として Topoisomerase II alpha (TOP2A) と Beta-tubulin (B-tub) が知られている。しかしながらこれらの分子発現と薬剤感受性に明らかな相関があったとの報告は少なく、また解析法も確立されていない。今回我々は免疫組織学的手法を用いて腫瘍組織内の標的分子発現を解析することによって、標的分子発現が実際の薬剤抗腫瘍効果に反映するか否かを検討した。</p> <p>【対象】2006年6月から2014年4月までに、抗腫瘍効果の評価が可能でアンスラサイクリンあるいはタキサンを含む化学療法を行った女性乳癌患者71例を対象とした。年齢中央値60歳、ホルモン陽性42例(59%)、HER2陽性17例(24%)であった。臨床病期は2期8例、3期29例、4期あるいは再発乳癌33例であった。Luminal AあるいはBタイプは36例(50.7%)、Luminal HER2タイプは6例(8.5%)、Triple negativeタイプは18例(25.4%)、HER2タイプは11例(15.4%)であった。治療薬剤はアンスラサイクリン、タキサンがそれぞれ62%と82%の症例に使用された。</p> <p>【方法】topoisomerase 2A (TOP2A)、tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)、Beta-tubulin (B-tub)の腫瘍内発現を、免疫組織学的手法によって各因子に対する抗体を使用し解析した。同時にその結果とアンスラサイクリン、タキサンによる臨床効果との関連を比較検討した。</p> <p>【結果】アンスラサイクリン、タキサンの奏効率それぞれ70.5%と67.2%であった。subtype間での奏効率の差異はなかった。治療有効例と無効例間でB-tub、TOP2A、TIMP-1腫瘍内発現陽性細胞率の差異は認められなかった。しかしながらB-tub腫瘍内陽性細胞率$\geq 10\%$をB-tub陽性例とすると同蛋白陽性例はタキサン有効群に有意に多かった(72.4% versus 37.5%, $p=0.016$)。またTOP2A陽性細胞率$\geq 5\%$またはTIMP-1陽性細胞率$\leq 20\%$の条件でアンスラサイクリン有効例が多い傾向にあった(86.5% versus 61.5%, $p=0.066$)。また治療効果解析に各症例のホルモン・HER2状況を加味すると、アンスラサイクリン有効例はホルモン非感受性症例でTOP2A高発現が、HER2陰性症例ではTIMP-1高発現が有効性と相関していた。</p> <p>【結語】比較的簡便な免疫組織学的手法により薬剤関連分子発現評価が可能であることがわかった。タキサンの効果予測因子としてB-tubが、アンスラサイクリンにはTOP2AのみならずTIMP-1が重要であると考えられた。しかし薬剤感受性には多要因が関連しているためさらに複数分子の発現解析が必要であろうと予想された。</p>			



掲 載 誌 名	Journal of Cancer Research and Therapeutics 第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2017年5月30日 受理	出版社(等)名	Medknow
Peer Review	① 有 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。