

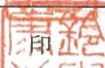


学位論文審査の結果の要旨

平成 29年 11月28 日

審査委員	主 査	今井田 克乙			  
	副 主 査	芳 地 一			
	副 主 査	鈴木 康之			
願 出 者	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				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				

[要 旨]

【背景】乳癌は、intrinsic subtype ごとに予後や治療効果が異なると報告されているが、詳細は不明で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。

【目的】乳癌の標準化学療法薬剤であるアンスラサイクリンとタキサンの効果予測因子として、TOP2A、beta-tubulin、TIMP-1 の有用性を検討する。

【対象】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転移再発乳癌症例から採取した70例を対象とした。

【方法】 TOP2A、TIMP-1、Beta-tubulinの腫瘍内発現を、免疫組織化学的手法によって解析した。各分子発現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。

【結果】アンスラサイクリン、タキサンの奏功率はそれぞれ70.5%と67.2%であった。Beta-tubulin、TOP2A、TIMP-1の腫瘍細胞陽性率はそれぞれ25.6%±29.8%、8.5%±10.1%、16.6%±17.7%であった。腫瘍細胞陽性率Beta-tubulin ≥ 10%、TOP2A ≥ 5%、TIMP-1 ≤ 20%の条件を満たす患者比率を計算し、各薬剤有効例と無効例間で比較検討した。Beta-tubulin発現陽性例はタキサン有効例で有意に多かった。TOP2AまたはTIMP-1発現単独ではアンスラサイクリン有効例と無効例間で有意異は認められなかったが、いずれかの条件を満たす症例は、統計学的有意差は得られないものの有効例に多い傾向が見られた。今後症例数を増やし同解析を行えば有意差が得られる可能性が示唆された。

【結語】免疫組織化学的手法を用いて得られたTOP2A、TIMP-1、Beta-tubulin腫瘍内発現は、乳癌標準化学療法の治療効果予測因子として臨床応用が期待できると考えられた。

本研究に関する学位論文審査委員会は、平成29年11月20日に行われ、以下に示す様々な質疑応答が行われた。

- 1、ホルモン療法と化学療法の併用例はあるか。
→併用症例はない。
- 2、カットオフ値をB-tub \geq 10%、TOP2A \geq 5%、TIMP-1 \leq 20%に決めたのはなぜか。
→我々の行ったプレリミナリーな実験で非乳癌組織25例を各抗体で染色し、平均陽性細胞率+2SDでの計算結果がそれぞれ10%、5%、20%であり、この数値をカットオフ値とした。
- 3、トラスツマブ使用症例を外したらもつと有意差がでるか。
→可能性はあると思われる。
- 4、table 9でサブタイプごとに調べたらもつといいデータがでるか、検討しなかったか。
→症例数が少なく、今回はサブタイプごとの検討はしていない。
- 5、差がでたのは、ホルモン陰性群で有効例にTOP2A発現が有意に高かった、とB-チューブリン発現例はタキサン有効例で有意に多かった、の2点か。
→有意差はでていないが、TOP2A \geq 5%あるいはTIMP-1 \leq 20%のいずれかの条件で有効例が多い傾向が見られた。
- 6、化学療法のresponderとnon-responderを比較すると予後に反映しているか。
→まだ調べられていない。
- 7、治療ラインによって、前治療は効果に影響を与えているか。毎回治療ごとに生検をするか。
→ラインが早いほど治療効果は高い。毎回治療ごとに組織採取するのは難しい。
- 8、アンストラサイクリン、タキサンの中でも何種類か使っているか？
→アンストラサイクリンはファルモルピシン、タキサンはパクリタキセル、ドセタキセルを使用している。パクリタキセルとドセタキセル間の比較はしていない。
- 9、なぜこのマーカーを選択したのか。
→TOP2A、 β チューブリンは標的分子とわかっている。TIMP-1は今までの報告で、効果と関連していることが散見されるのでこれを選択した。
- 10、免疫組織化学的解析は簡便か。
→自分自身でできるということで簡便という表現をした。
- 11、HER2陽性の判断はどのようにしたか。
→病理結果で、HER2強陽性とFISH法で陽性のもの両方を陽性と判断した。
- 12、この研究は今後応用されるか
→応用し、有害無効な薬剤の使用を避けることができる、と思われる。

等、多数の質問が行われ、申請者はいずれにも応答した。本審査委員会では医学博士の学位授与に値する見識を有することを認め、本論文は博士論文に相応しいものと判断し合格とした。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。