

氏名	伊藤 充 矢
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 5011 号
学位授与の日付	平成26年 6月30日
学位授与の要件	医歯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	Estrogen receptor (ER) mRNA expression and molecular subtype distribution in ER-negative/progesterone receptor-positive breast cancers (エストロゲン受容体 (ER) 陰性/プロゲステロン受容体陽性乳癌におけるER mRNA発現と分子サブタイプの分布)
--------	--

論文審査委員	教授 三好 新一郎 教授 平松 祐司 教授 柳井 広之
--------	-----------------------------

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

我々は、免疫組織化学 (IHC) または蛍光生体内ハイブリダイゼーションにより、プロゲステロン受容体 (PR) は陽性、エストロゲン受容体 (ER) とヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) は陰性のステージ I ~ III 乳癌について、ER mRNA 発現と分子サブタイプを検討した。501 名の原発性乳癌患者を対象とし、ER、PR、HER2 の状態は、通常の臨床的評価として IHC で決定した。遺伝子発現プロファイリングは、Affymetrix U133A 遺伝子チップを用いて行った。ER/PR 陽性 (n=223)、ER 陽性/PR 陰性 (n=73)、ER 陰性/PR 陽性 (n=20)、ER/PR 陰性 (n=185) の乳癌について、ESR1 と MKI67 の mRNA 発現や、多遺伝子アッセイの PAM50 による分子サブタイプ、SET index によるホルモン療法効果予測、DLDA30 による化学療法効果予測の比較をした。ESR1 高発現は、IHC で ER 陰性/PR 陽性乳癌の 25% に認められた。MKI67 発現は、ER 陰性/PR 陽性と ER/PR 陰性乳癌で有意に高かった。ER 陰性/PR 陽性乳癌のうち、15% が Luminal A、5% が Luminal B、65% が Basel like であった。ER 陰性/PR 陽性乳癌の無再発生存率は ER 陽性乳癌に等しく、ER/PR 陰性乳癌よりも良好であった。ER 陰性/PR 陽性乳癌は、ER 陽性乳癌より高増殖能で、より化学療法高感受性で、よりホルモン療法低感受性である事が予測される。ER 陰性/PR 陽性乳癌は全乳癌の約 3? 4% であり、この稀な患者群において、RNA に基づいた評価は、少数の ESR1 mRNA 陽性、Luminal type 乳癌の特定を助ける事が示唆された。そして最も安全な臨床的対応は、補助内分泌療法と化学療法の両方を考慮する事と思われた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はまれな集団である ER 陰性/ PR 陽性乳癌の治療効果予測や予後因子を明らかにすることを目的に、乳癌患者 501 例を対象として ESR1 と MKI67 の mRNA 発現、多遺伝子アッセイの PAM50 による分子サブタイプ、SET index によるホルモン療法効果予測、DLDA30 による化学療法効果予測を、ER/PR 発現の有無で分類された 4 群間で比較検討したものである。その結果、1) ESR1 高発現は ER 陰性/PR 陽性の乳癌の 25% に認められた。2) MKI67 発現は ER 陰性/PR 陽性と ER 陰性/PR 陰性乳癌で有意に高かった。3) ER 陰性/PR 陽性乳癌のうち、15% が Luminal A、5% が Luminal B、65% が Basel like であった。4) ER 陰性/PR 陽性乳癌の無再発生存率は ER 陽性乳癌に等しく、ER 陰性/PR 陰性乳癌よりも良好であった。これらの知見は、ER 陰性/PR 陽性乳癌が ER 陽性乳癌より高増殖能で、より化学療法高感受性で、よりホルモン療法低感受性であることを予測させ、補助内分泌療法と化学療法の両方を必要とすること示唆するものであり、価値ある業績であると認める。

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。