



Title	Construction of novel immune-related signature for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer
Author(s)	草田, 義昭
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34329
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	草田 義昭
論文題名 Title	Construction of novel immune-related signature for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer (免疫関連遺伝子による術前化学療法感受性予測モデルの開発)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 乳癌治療においては化学療法が汎用されているが、臨床的に有用な化学療法の効果予測モデルは未だ開発されていない。近年、化学療法の感受性に腫瘍免疫が強く関与している事が注目を集めている。我々は、免疫関連遺伝子の発現のみをターゲットとして化学療法の効果予測モデルの構築を試みた。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 術前化学療法施行前に乳癌患者 (Stage II - III, n=117) から腫瘍組織を採取しDNAマイクロアレイ (Affymetrix U133A plus 2.0) を用いて遺伝子発現解析を実施した。この117例を無作為にモデル作成用データセット58例とモデル検証用データセット59例に分割した。化学療法としては、パクリタキセル (80mg/m²) を12回毎週投与し、続いて5-FU (500mg/m²) +エピルビシン (75mg/m²) +シクロホスファミド (500mg/m²) を3週毎に4サイクル実施した。病理学的効果判定は、化学療法後の手術標本を用いて行った。病理学的完全寛解 (以下pCR) は浸潤癌とリンパ節転移の完全消失と定義した。モデル作成用データセット58例における免疫関連遺伝子 (n=934) の発現データを用いて化学療法効果予測モデル (IRSN-23、23プローブの発現情報で化学療法高感受性群 (Gp-R) と低感受性群 (Gp-NR) の2群に分類する予測モデル) を作成し、モデル検証用データセット59例、および、公共データベース901症例に適用した。 IRSN-23は、モデル検証用データセット59例において、Gp-R群とGp-NR群を有意に区別することができた (pCR率 = 38% vs. 0%, P=1.04E-04)。続いて公共データベースを用いた検証用データセット901例においてもGp-R群とGp-NR群を有意に区別することができた (pCR率 = 40% vs. 11%, P = 4.98E-23)。IRSN-23の予測能は、乳癌サブタイプや化学療法の種類とは独立していた。また、エストロゲンレセプター陽性乳癌では、細胞増殖を反映する遺伝子シグネチャー (Genomic grade index) との併用によって更に予測精度が向上することを見出した。 〔総括(Conclusion)〕 免疫関連遺伝子の発現情報のみを用いて化学療法の効果を既存の臨床病理学的因子よりも高精度に予測し得るモデル (IRSN-23) を作成した。また、化学療法の効果を規定する因子として、腫瘍浸潤リンパ球と腫瘍細胞増殖能の2つが最も重要な因子であることが本研究によって示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 草田 義昭

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 野口真三郎
	副 査	大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査	大阪大学教授 森 正樹

論文審査の結果の要旨

乳癌治療においては化学療法が汎用されているが、臨床的に有用な化学療法の効果予測モデルは未だ開発されていない。本申請者は、腫瘍組織における免疫関連遺伝子発現に着目しそれらをターゲットとした化学療法の効果予測モデルの構築を試みた。術前化学療法（paclitaxel→FEC）施行前に乳癌患者（117例）から腫瘍組織を採取しDNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現解析を実施した。この117例を対象に934個の免疫関連遺伝子の発現データを用いて化学療法効果予測モデル（IRSN-23）を作成した。更に、公共データベース（901症例）を用いた検討において、IRSN-23によって乳癌を化学療法高感受性群（化学療法の有効率：40%）と低感受性群（同：11%）に区別できることを検証した。また、IRSN-23の化学療法の効果予測能は、乳癌サブタイプや化学療法の種類とは独立していた。免疫関連遺伝子の発現情報のみを用いて化学療法の効果を既存の臨床病理学的因子よりも高精度に予測し得るモデル（IRSN-23）を作成した本研究は、今後の臨床応用が期待され学位の授与に値すると考えられる。