

|              |                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Clinicopathological Analysis of Breast Ductal Carcinoma In Situ with ALDH1-Positive Cancer Stem Cells                                                                                                                        |
| Author(s)    | 塚部, 昌美                                                                                                                                                                                                                       |
| Citation     | 大阪大学, 2014, 博士論文                                                                                                                                                                                                             |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                              |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/34334">https://hdl.handle.net/11094/34334</a>                                                                                                                                          |
| 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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について＜/a&gt;</a> 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<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 塚部 昌美                                                                                                                                      |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Clinicopathological Analysis of Breast Ductal Carcinoma In Situ with ALDH1-Positive Cancer Stem Cells<br>(非浸潤性乳管癌におけるALDH1陽性癌幹細胞の臨床病理学的検討) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>乳癌における癌幹細胞(Cancer stem cell, CSC)のマーカーとしてAldehyde dehydrogenase 1(ALDH1)が同定された。浸潤癌におけるALDH1陽性乳癌は、ER陰性、PgR陰性、HER2陽性に多く予後不良といった特徴をもち、浸潤癌におけるALDH1陽性CSCの特徴は、ER陰性、PgR陰性、HER2陽性、Ki67陰性に多いと報告されている。しかし非浸潤性乳管癌(Ductal Carcinoma In Situ, DCIS)における報告は少数であり、詳細な検討がなされていない。今回我々はALDH1陽性DCISと臨床病理学的因子の関連について検討し、さらにDCISにおけるALDH1陽性CSCとバイオマーカーとの関連について検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>当院で治療した194例のDCISを対象としてABC法にてALDH1免疫染色を行った。ALDH1染色判定は、わずかでも腫瘍が染色される場合を陽性とした。ALDH1陽性DCISは31例(16.0%)に同定された。</p> <p>ALDH1陽性DCISは、ER陰性、PgR陰性、HER2陽性、Ki67陽性において有意差をもって多く、intrinsic subtype分類ではluminal A (8.6%) が他のサブタイプに比して有意に (<math>P &lt; 0.001</math>) 低率であった (luminal B (50%)、luminal-HER2 (36.8%)、HER2 (35.3%)、triple negative (26.7%) )。</p> <p>次にALDH1陽性DCISに対して、ALDH1/ER、ALDH1/PgR、ALDH1/HER2、および、ALDH1/Ki67の二重染色を行いALDH1陽性細胞の局在を検討した。DCIS腫瘍部における二重染色では、ALDH1陽性細胞の多くは、ER陰性、PgR陰性、Ki67陰性細胞であり、HER2陽性乳癌においてはHER2陽性の腫瘍細胞と一致した。DCIS正常部における二重染色でも同様に、ALDH1陽性細胞の多くは、ER陰性、PgR陰性、Ki67陰性であった。</p> <p>ALDH1活性をもつ細胞を同定可能なALDEFLUOR assayを用いて乳癌細胞株におけるCSC陽性率を測定し、intrinsic subtypeおよびKi67との関係を検討した。全癌細胞中のCSCの割合を乳癌細胞株 (luminal A、luminal-HER2、HER2、triple negative、それぞれ2株、計8株) を用いてALDEFLUOR assayで解析したところ、ALDEFLUOR陽性CSCの割合は、luminal-HER2細胞株 (BT-474 9.1%、MDA-MB-361 9.5%)、HER2細胞株 (AU565 13.9%、SK-BR-3 33.2%)、triple negative細胞株 (MDA-MB-231 28.4%、MDA-MB-468 30.7%) に比してluminal A 細胞株で最も低かった (T-47D 0.02%、MCF7 0.4%)。</p> <p>また、MDAMB231を用いてALDEFLUOR assayで同定されたCSCのKi67陽性率は、それ以外の細胞 (non-CSC) よりも有意に (<math>P &lt; 0.05</math>) 低率であった (48.7% vs 93.5%)。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>DCISにおけるCSCの多くはG0期に存在し (Ki67陰性)、ERおよびPgRを発現せず、HER2陽性DCISにおいてはHER2を発現していることが示唆された。DCISにおけるALDH1陽性細胞は、浸潤癌におけるCSCと同様の特徴を有していたことから、癌の初期段階においてもCSCの存在が示唆された。</p> |                                                                                                                                            |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|               |     |               |
|---------------|-----|---------------|
| (申請者氏名) 塚部 昌美 |     |               |
| 論文審査担当者       | (職) | 氏 名           |
|               | 主 査 | 大阪大学教授 野口 眞三郎 |
|               | 副 査 | 大阪大学教授 赤井 勇一  |
|               | 副 査 | 大阪大学教授 森 正樹   |

## 論文審査の結果の要旨

本申請者は、非浸潤性乳管癌(DCIS)194例を対象として癌幹細胞を免疫組織学的に同定し(癌幹細胞のマーカーとしてはALDH1を使用)、癌幹細胞陽性DCISの臨床病理学的特徴を明らかにすべく本研究を実施した。免疫組織学的にALDH1陽性DCISは陰性DCISに比してER陰性率、PgR陰性率、Ki67陽性率、および、HER2陽性率が有意に高率であった。また、サブタイプ分類別ではluminal Aはその他のサブタイプ(luminal B、luminal-HER2、HER2、triple negative)と比して有意にALDH1陽性率が低率であった。免疫二重染色による検討では、ALDH1陽性癌幹細胞の多くはER陰性、PgR陰性、Ki67陰性であり、また、HER2陽性乳癌においてALDH1陽性癌幹細胞は同時にHER2陽性であった。乳癌細胞株(8株)を用いてALDEFLUOR assayで癌幹細胞の比率を検討したところ、luminal Aはすべてのサブタイプの中でその比率が最も低かった。以上の結果から、DCISにおける癌幹細胞の多くはG0期に存在し(Ki67陰性)、ERまたはPgRを発現せず、HER2陽性乳癌においてはHER2を発現することが明らかとなった。

本研究は、DCISにおける癌幹細胞の特徴を種々のバイオマーカーを用いて丹念に検討したものであり学位の授与に値すると考えられる。