



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Quantitative Analysis of BRCA1 and BRCA2 mRNA Expression in Breast Cancer and its Relationship with Prognosis and Chemosensitivity              |
| Author(s)    | 柄川, 千代美   |
| Citation     | 大阪大学, 2003, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43964">https://hdl.handle.net/11094/43964</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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">大阪大学の博士論文について</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

氏 名 柄 川 千 代 美

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 7 6 6 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 15 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科臓器制御医学専攻

学 位 論 文 名 Quantitative Analysis of BRCA1 and BRCA2 mRNA Expression in Breast Cancer and its Relationship with Prognosis and Chemosensitivity (BRCA1、BRCA2 mRNA の定量的解析による乳癌の予後および薬剤感受性の診断)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 野口眞三郎

(副査)

教 授 門田 守人 教 授 青笹 克之

### 論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 BRCA1、BRCA2 は家族性乳癌の原因遺伝子であり、日本の家族性乳癌の約 30%ではいずれかの遺伝子に生殖細胞系列変異 (germline mutation) が検出されることを我々は既に明らかにした。一方、散発性乳癌に於いては BRCA1、BRCA2 の体細胞変異 (somatic mutation) は殆ど認められないが、腫瘍組織に於ける BRCA1、BRCA2 の発現には腫瘍間で大きな差が認められる。BRCA1、BRCA2 は、ともに癌抑制遺伝子であり DNA の修復と細胞周期 (G2/M) の checkpoint に於いて重要な役割を果たしているため、これらの遺伝子発現の変化は乳癌の生物学的特徴 (悪性度、薬剤感受性等) に大きな影響を与えると想像される。本研究の目的は、散発性乳癌に於ける BRCA1、BRCA2 遺伝子発現 (mRNA) を real time RT-PCR 法で解析し、これらの遺伝子発現と乳癌の予後および薬剤感受性との相関を明らかにすることである。

〔方法ならびに成績〕

- (1) BRCA1、BRCA2 遺伝子発現と予後 : 106 例の原発性乳癌の腫瘍組織から RNA を抽出し、real time RT-PCR 法にて BRCA1 および BRCA2 mRNA の発現量を定量した。BRCA1 mRNA 高発現群と低発現群の間に 5 年無再発生存率に差は認められなかったが、BRCA2 mRNA 高発現群は低発現群に比して 5 年無再発生存率が有意に低かった (高発現群 63% v.s. 低発現群 94%,  $p=0.006$ )。また、多変量解析の結果、BRCA2 mRNA 発現は、古典的な予後因子 (リンパ節転移、組織学的異型度、エストロゲン受容体) とは独立した予後因子であることを明らかにした。
- (2) BRCA1、BRCA2 遺伝子発現と薬剤感受性 : 原発進行乳癌または再発乳癌患者を対象として、まず、腫瘍組織を採取し BRCA1 および BRCA2 mRNA の発現を real time RT-PCR 法で定量した。その後、化学療法として、CE 療法 (cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> + epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> q3w, 51 例) または DOC 療法 (docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> q3w, 25 例) を施行し、化学療法の効果と乳癌組織に於ける BRCA1 および BRCA2 mRNA 発現量との相関を検討した。BRCA1 mRNA 高発現群に於ける CE 療法の有効率は (65%)、BRCA1 mRNA 低発現群 (32%) よりも有意 ( $P<0.05$ ) に高かった。また、BRCA2 mRNA 低発現群に於ける DOC 療法の有効率は (100%)、BRCA2 mRNA 高発現群 (25%) よりも有意 ( $P<0.01$ ) に高かった。以上の結果は、BRCA1 mRNA の測定が CE 療法の効果を予測す

る上で、また、BRCA2 mRNA の測定が DOC 療法の効果を予測する上で有用であることを示している。以前から化学療法感受性の指標として検討されている p53、erbB2、BCL2、MIB1 等の発現（免疫組織染色）と化学療法の効果との間には有意の相関は認められなかった。

〔総括〕以上より、散発性乳癌に於ける BRCA1 mRNA の発現は CE 療法の効果予測因子として、BRCA2 mRNA の発現は予後予測因子および DOC 療法の効果予測因子として有用であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

BRCA1、BRCA2 は家族性乳癌の原因遺伝子であり、日本の家族性乳癌の約 30% ではいずれかの遺伝子に germline mutation が検出される。一方、散発性乳癌に於いては BRCA1、BRCA2 の somatic mutation は殆ど認められないが、腫瘍組織に於ける BRCA1、BRCA2 の発現には腫瘍間で大きな差が認められる。本研究は、散発性乳癌に於ける BRCA1、BRCA2 の遺伝子発現 (mRNA) を Real time RT-PCR 法を用いて定量的に解析し、これらの遺伝子発現と乳癌の予後および薬剤感受性との相関を検討したものである。

乳癌の予後に関する研究では、BRCA1 mRNA 高発現群と低発現群の間で 5 年無再発生存率に差は認められなかったが、BRCA2 mRNA 高発現群は低発現群に比して 5 年無再発生存率が有意に低く（高発現群 63% v.s. 低発現群 94%）、BRCA2 高発現の乳癌は予後不良であることを明らかにした。

乳癌の薬剤感受性に関する研究では、BRCA1 mRNA 高発現群に於ける CE 療法の有効率は (65%)、低発現群 (32%) よりも有意に高く、また、BRCA2 mRNA 低発現群に於ける DOC 療法の有効率は (100%)、高発現群 (25%) よりも有意に高いことを明らかにした。以上の結果は BRCA1 mRNA の測定が CE 療法の効果を予測する上で、また、BRCA2 mRNA の測定が DOC 療法の効果を予測する上で有用であることを示している。

BRCA1 mRNA または BRCA2 mRNA の測定が乳癌の予後または薬剤感受性の予測に有用であることを示した本研究は、将来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。